



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 311 534**

(51) Int. Cl.:

C07D 207/16 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 487/10 (2006.01)

C07D 471/10 (2006.01)

A61K 31/401 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **01955660 .4**

(96) Fecha de presentación : **10.08.2001**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1308439**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **07.05.2003**

(54) Título: **Derivados de prolina y su uso como fármacos.**

(30) Prioridad: **10.08.2000 JP 2000-243217**
28.12.2000 JP 2000-400296

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.02.2009

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.02.2009

(73) Titular/es: **Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation**
2-10, Dosho-machi 3-chome
Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-8505, JP

(72) Inventor/es: **Kitajima, Hiroshi;**
Sakashita, Hiroshi;
Akahoshi, Fumihiko y
Hayashi, Yoshiharu

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de prolina y su uso como fármacos.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un derivado de prolina que exhibe una actividad inhibidora de la dipeptidil-peptidasa IV (DPP-IV), que es útil para el tratamiento o la profilaxis de diabetes, obesidad, infección de HIV, me-
tástasis de cáncer, dermatopatía, hiperplasia prostática, periodontitis, enfermedad autoinmune y análogas, y una sal del
10 mismo.

Técnica anterior

15 DPP-IV es una serina-proteasa que reconoce una secuencia de aminoácidos que tiene prolina (o alanina o hidroxiprolina) en la penúltima posición del terminal N, y produce el dipéptido Xaa-Pro (Xaa representa un aminoácido opcional y Pro representa L-prolina). DPP-IV está distribuida ampliamente en los tejidos de mamífero y se sabe que está presente particularmente en sangre, riñón, epitelio intestinal y placenta.

20 Si bien el papel fisiológico de DPP-IV en los mamíferos no se ha dilucidado completamente, su implicación en una extensa gama de funciones de los organismos vivos tales como la degradación del neuropéptido [Heymann *et al*, FEBS Letters vol. 91, 360-364 (1978)], activación de las células T [Schon *et al*, Biomedica Biochimica Acta, vol. 44, K9-K15 (1985)], adhesión de células tumorales metastásicas al endotelio [Johnson *et al*, Journal of Cell Biology, vol. 121, 1423-1432 (1993)], invasión del virus HIV en linfocitos [Callebaut *et al*, Science vol. 262, 2045-2050 (1993)] y
25 análogos está siendo clarificada. De éstas, el papel de DPP-IV como una enzima que desactiva el péptido semejante a glucagón (GLP-1), que es una sustancia biogénica que tiene una capacidad de secreción de insulina fuerte y controla el nivel de glucosa postprandial en sangre, ha atraído la atención [Deacon *et al*, Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, vol. 80, 952-957 (1995)].

30 Se sabe que GLP-1 se metaboliza en varios minutos en un organismo vivo. En el metabolismo, ello es particularmente importante en el caso de DPP-IV, debido a que la misma se escinde rápidamente GLP-1 y produce GLP-1 inerte [Deacon *et al*, American Journal of Physiology, vol. 271, E458-E464 (1996)]. Adicionalmente, se considera que la acción fisiológica de GLP-1 llega a atenuarse ulteriormente debido a que este GLP-1 inerte exhibe una acción antagonista sobre el receptor de GLP-1 [Knudsen *et al*, European Journal of Pharmacology, vol. 318, 429-435
35 (1996)]. Por esta razón, un método para suprimir la escisión de GLP-1 por inhibición de DPP-IV se considera que es un enfoque excelente para reforzar la acción de GLP-1. Es decir, se espera que un inhibidor de DPP-IV sea un método de tratamiento excelente de cura de la hiperglucemia postprandial sin efectos secundarios, tales como hipoglucemia prolongada y análogos, para pacientes diabéticos no dependientes de insulina (diabetes tipo II).

40 Solicitudes de Patente relativas a inhibidores de DPP-IV incluyen las siguientes:

La Solicitud de Patente Japonesa conforme a PCT, expuesta al público bajo Kohyo N° 9-509921 describe el derivado (S)-2-ciano-1-L-prolinapirrolidona. El L- α -aminoácido correspondiente al resto L-prolina del compuesto descrito en dicho lugar tiene característicamente una cadena lateral lipófila.

45 Adicionalmente, el documento WO 99/61431 describe actividades inhibidoras de DPP-IV de un compuesto constituido por un aminoácido natural y tiazolidina o pirrolidina.

50 **Descripción de la invención**

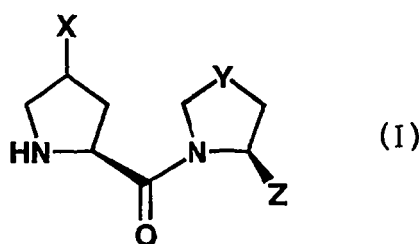
Si bien se han consignado hasta la fecha muchos inhibidores de DPP-IV [Augustyns *et al*, Current Medicinal Chemistry, vol. 6, 311-327 (1999)], ninguno de los compuestos exhibe actividad inhibidora suficiente o suficientes estabilidad y seguridad en organismos vivos, y dichos inhibidores son insatisfactorios como producto farmacéutico.
55 Por esta razón, el desarrollo de un compuesto que exhiba un efecto terapéutico por la inhibición de la acción de DPP-IV y sea satisfactorio como producto farmacéutico ha sido demandado.

Teniendo en cuenta los puntos mencionados anteriormente, los autores de la presente invención han realizado estudios intensivos con la finalidad de desarrollar un nuevo inhibidor de DPP-IV. Como resultado, los autores de la presente invención han encontrado que un derivado que tiene un sustituyente introducido en la posición γ de prolina tiene una actividad inhibidora de DPP-IV potente, y hace mayor la estabilidad, lo cual ha dado como resultado la culminación de la presente invención.

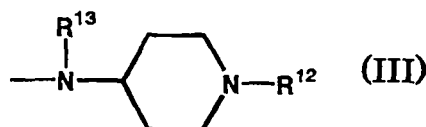
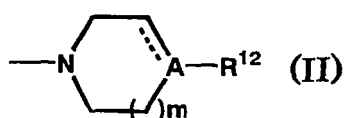
65

De acuerdo con ello, la presente invención se refiere a los puntos siguientes:

1. Un derivado de L-prolina de fórmula (I)



en donde X de la fórmula (I) es un sustituyente seleccionado de las fórmulas



en donde

----- es un enlace simple o un enlace doble;

R^{12} es alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo que tiene 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilalquilo en donde el resto cicloalquilo tiene 3 a 7 átomos de carbono y el resto alquilo tiene 1 a 3 átomos de carbono, arilo que se selecciona de fenilo, naftilo y un grupo bicíclico condensado en posición orto que tiene 8 a 10 átomos de anillo en donde al menos un anillo es un anillo aromático, arilalquilo que tiene un resto arilo como se define arriba y un resto alquilo que tiene 1 a 3 átomos de carbono, heteroarilo seleccionado de un grupo arilo de 5 ó 6 miembros que tiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, y un heteroarilo bicíclico condensado en orto que tiene 8 a 10 átomos de anillo que se deriva del mismo, o heteroarilalquilo que tiene un resto heteroarilo como se define arriba y un resto alquilo que tiene 1 a 3 átomos de carbono, $-NR^{14}R^{15}$, $-OR^{16}$, $-COR^{17}$, $-CO_2R^{18}$, $-CONR^{19}R^{20}$ o $-SO_2R^{21}$ en donde R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} y R^{21} son iguales o diferentes y cada uno es independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo que tiene 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilalquilo en donde el resto cicloalquilo tiene 3 a 7 átomos de carbono y el resto alquilo tiene 1 a 3 átomos de carbono, arilo que se selecciona de fenilo, naftilo y un grupo bicíclico condensado en orto que tiene 8 a 10 átomos de anillo en donde al menos un anillo es un anillo aromático, arilalquilo que tiene un resto arilo como se define arriba y un resto alquilo que tiene 1 a 3 átomos de carbono, heteroarilo seleccionado de un grupo cíclico de 5 ó 6 miembros que tiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, y un heteroarilo bicíclico condensado en orto que tiene 8 a 10 átomos de anillo que se deriva del mismo, heteroarilalquilo que tiene un resto heteroarilo como se define arriba y un resto alquilo que tiene 1 a 3 átomos de carbono, o haloalquilo seleccionado de trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo y pentafluoroetilo, o R^{14} y R^{15} , y R^{19} y R^{20} pueden estar unidos uno a otro para formar heterociclos seleccionados de un anillo monocíclico de 4 a 7 miembros saturado o insaturado y un anillo espiro de 10 ó 11 miembros saturado e insaturado, cada uno de los cuales contiene opcionalmente 1 ó 2 átomos de nitrógeno o átomos de oxígeno, estando condensado opcionalmente dicho heterociclo con un anillo aromático seleccionado de anillo de benceno y anillo de piridina que tienen opcionalmente sustituyentes,

R^{13} es un átomo de hidrógeno, alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo que tiene 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilalquilo en donde el resto cicloalquilo tiene 3 a 7 átomos de carbono y el resto alquilo tiene 1 a 3 átomos de carbono, arilo que se selecciona de fenilo, naftilo y un grupo bicíclico condensado en orto que tiene 8 a 10 átomos de anillo en donde al menos un anillo es un anillo aromático, arilalquilo que tiene un resto arilo como se define arriba y un resto alquilo que tiene 1 a 3 átomos de carbono, heteroarilo seleccionado de un grupo cíclico de 5 ó 6 miembros que tiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, y un heteroarilo bicíclico condensado en orto que tiene 8 a 10 átomos de anillo que se deriva del mismo, o heteroarilalquilo que tiene un resto heteroarilo como se define arriba y un resto alquilo que tiene 1 a 3 átomos de carbono,

m es 1 ó 2, y

A es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno,

con la condición de que i) cuando A es un átomo de carbono, A puede estar sustituido por un grupo hidroxilo, carboxilo o alcocarbonilo, y ii) cuando A es un átomo de nitrógeno,

----- es un enlace simple;

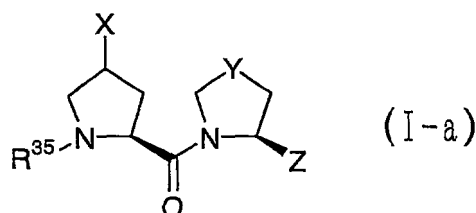
Y es CH₂, CH-OH, S, S=O o SO₂,

5 Z es un átomo de hidrógeno o un grupo ciano, y

de los grupos arriba mencionados, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y heterociclos, todos ellos como se han definido arriba, cada uno tiene opcionalmente uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, grupo hidroxilo, nitro, ciano, trifluorometilo, alquilo (como se define arriba), alcoxi, alquiltio, formilo, aciloxi, oxo, fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 4-piperidinilo, 2-morfolinoetilo, 3-picolilo, arilalquilo (como se define arriba), -COOR_a, -CH₂COOR_a, -OCH₂COOR_a, -CONR_bR_c, -CH₂CQNR_bR_c (Q es =O o =S), -OCH₂CONR_bR_c, -COO(CH₂)₂NR_eR_f, -SO₂T₁, -CONRdSO₂T₁, -NR_eR_f, -NR_gCHO, -NR_gCOT₂, -NR_gCOOT₂, -NR_gCONR_iR_j, -NR_kSO₂T₃, -SO₂NR_lR_m, -SO₂NR_nCOT₄, metilenodioxi y etilenodioxi, en donde alcoxi tiene 1 a 8 átomos de carbono, alquiltio tiene 1 a 8 átomos de carbono y en donde R_a-R_n es hidrógeno, alquilo (como se define arriba) o arilalquilo (como se define arriba) o R_b y R_c, R_e y R_f, R_i y R_j, y R_l y R_m de -NR_bR_c, -NR_eR_f, -NR_iR_j y -NR_lR_m pueden estar unidos respectivamente uno a otro para formar heterociclos como se define arriba teniendo cada uno opcionalmente 1 ó 2 átomos de nitrógeno o átomos de oxígeno, y dicho heterociclo puede estar condensado con un anillo aromático como se define arriba sustituido opcionalmente por los sustituyentes arriba mencionados o -NR_eR_f puede ser un heteroarilo que tiene =O, y T₁-T₄ se selecciona de átomo de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, haloalquilo, todos ellos como se define arriba, cada uno de los cuales puede estar sustituido por los sustituyentes mencionados anteriormente,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de la fórmula (I-a)



en donde

40 X es como se define en el punto 1,

Y es CH₂, CH-OH, S, S=O o SO₂,

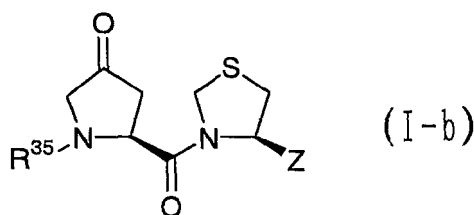
Z es un átomo de hidrógeno o un grupo ciano,

45 R³⁵ es -COR⁴¹ en donde R⁴¹ es un átomo de hidrógeno, alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo que tiene 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilalquilo en donde el resto cicloalquilo tiene 3 a 7 átomos de carbono y el resto alquilo tiene 1 a 3 átomos de carbono, arilo que se selecciona de fenilo, naftilo y un grupo bicíclico condensado en orto que tiene 8 a 10 átomos de anillo en donde al menos un anillo es un anillo aromático, arilalquilo que tiene un resto arilo como se define arriba y un resto alquilo que tiene 1 a 3 átomos de carbono, heteroarilo seleccionado de un grupo cíclico de 5 ó 6 miembros que tiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, y un heteroarilo bicíclico condensado en orto que tiene 8 a 10 átomos de anillo que se deriva del mismo, o heteroarilalquilo que tiene un resto heteroarilo como se define arriba y un resto alquilo que tiene 1 a 3 átomos de carbono, o -COOR⁴² en donde R⁴² es alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo que tiene 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilalquilo en donde el resto cicloalquilo tiene 3 a 7 átomos de carbono y el resto alquilo tiene 1 a 3 átomos de carbono, arilo que se selecciona de fenilo, naftilo y un grupo bicíclico condensado en orto que tiene 8 a 10 átomos de anillo en donde al menos un anillo es un anillo aromático, arilalquilo que tiene un resto arilo como se define arriba y un resto alquilo que tiene 1 a 3 átomos de carbono, heteroarilo seleccionado de un grupo cíclico de 5 ó 6 miembros que tiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, y un heteroarilo bicíclico condensado en orto que tiene 8 a 10 átomos de anillo que se deriva del mismo, o heteroarilalquilo que tiene un resto heteroarilo como se define arriba y un resto alquilo que tiene 1 a 3 átomos de carbono, y

65 de los grupos arriba mencionados, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, y heterociclo como se define arriba tienen cada uno opcionalmente uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, grupo hidroxilo, nitro, ciano, trifluorometilo, alquilo (como se define arriba), alcoxi, alquiltio, formilo, aciloxi, oxo, fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 4-piperidinilo, 2-morfolinoetilo, 3-picolilo,

arilalquilo (como se define arriba), $-\text{COOR}_a$, $-\text{CH}_2\text{COOR}_a$, $-\text{OCH}_2\text{COOR}_a$, $-\text{CONR}_b\text{R}_c$, $-\text{CH}_2\text{CQNR}_b\text{R}_c$ (Q es =O o =S), $-\text{OCH}_2\text{CONR}_b\text{R}_c$, $-\text{COO}(\text{CH}_2)_2\text{NR}_e\text{R}_f$, $-\text{SOT}_1$, $-\text{CONR}_d\text{SO}_2\text{T}_1$, $-\text{NR}_e\text{R}_f$, $-\text{NR}_g\text{CHO}$, $-\text{NR}_g\text{COT}_2$, $-\text{NR}_g\text{COOT}_2$, $-\text{NR}_g\text{CONR}_i\text{R}_j$, $-\text{NR}_k\text{SO}_2\text{T}_3$, $-\text{SO}_2\text{NR}_l\text{R}_m$, $-\text{SO}_2\text{NR}_n\text{COT}_4$, metilenodioxi y etilenodioxi, en donde alcoxí tiene 1 a 8 átomos de carbono, alquiltio tiene 1 a 8 átomos de carbono, aciloxi tiene 1 a 8 átomos de carbono y en donde R_a - R_n es hidrógeno, alquilo (como se define arriba) o arilalquilo (como se define arriba), o R_b y R_c , R_e y R_f , R_i y R_j , y R_l y R_m de $-\text{NR}_b\text{R}_c$, $-\text{NR}_e\text{R}_f$, $-\text{NR}_i\text{R}_j$ y $-\text{NR}_l\text{R}_m$ pueden estar respectivamente unidos uno a otro para formar heterociclos como se define arriba, cada uno de los cuales tiene opcionalmente 1 ó 2 átomos de nitrógeno o átomos de oxígeno, y dicho heterociclo puede estar condensado con un anillo aromático como se define arriba sustituido opcionalmente por los sustituyentes mencionados anteriormente, o $-\text{NR}_e\text{R}_f$ puede ser un heteroarilo que tiene =O, y T_1 - T_4 se selecciona de átomo de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, todos ellos como se define arriba, o haloalquilo seleccionado de trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo y pentafluoroetilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con los sustituyentes arriba mencionados.

3. Un compuesto de la fórmula (I-b)



en donde

Z es un átomo de hidrógeno o un ciano, y

R^{35} es como se define en el punto 2.

4. Una composición farmacéutica que contiene un derivado de L-prolina del punto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacológicamente aceptable.

5. Un inhibidor de DPP-IV que contiene un derivado de L-prolina del punto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo.

6. Un agente terapéutico para la enfermedad en que está involucrada DPP-IV, que contiene un derivado de L-prolina del punto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo.

7. El agente terapéutico del punto 6, en donde la enfermedad arriba mencionada es diabetes, obesidad, infección por HIV, metástasis de cáncer, dermatopatía, hiperplasia prostática, periodontitis o enfermedad autoinmune.

Los símbolos utilizados en la presente memoria descriptiva se explican a continuación.

Alquilo es un alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 8 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, hexilo o (sic).

Acilo es un grupo lineal o ramificado que tiene 1 a 8 átomos de carbono, tal como formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, o hexanoílo.

Cicloalquilo tiene preferiblemente 3 a 7 átomos de carbono, y se ilustra por ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo.

Cicloalquilalquilo tiene un resto cicloalquilo, que es equivalente al mencionado arriba, y un resto alquilo que es preferiblemente lineal o ramificado y tiene 1 a 3 átomos de carbono. Ejemplos de los mismos incluyen ciclopropilmetilo, 2-ciclobutiletilo, 3-ciclopentilpropilo, ciclohexilmetilo, 2-ciclohexiletilo, o cicloheptilmetilo.

Arilo es fenilo, naftilo o un grupo bicíclico condensado en orto que tiene 8 a 10 átomos de anillo en donde al menos un anillo es un anillo aromático (v.g, indenilo).

Arilalquilo tiene un resto arilo, que es equivalente al mencionado anteriormente, y un resto alquilo que es preferiblemente lineal o ramificado y tiene 1 a 3 átomos de carbono. Ejemplos del mismo incluyen bencilo, benzhidrilo, fenetilo, 3-fenilpropilo, 1-naftilmetilo, 2-(1-naftil)etilo, 2-(2-naftil)etilo, o 3-(2-naftil)propilo.

Arilalquenilo tiene un resto arilo, que es equivalente al mencionado anteriormente, y un resto alquenilo que tiene 2 ó 3 átomos de carbono y es lineal o ramificado. Ejemplos del mismo incluyen estirilo.

ES 2 311 534 T3

Heteroarilo es un grupo cíclico de 5 ó 6 miembros que tiene carbono y 1-4 heteroátomos (oxígeno, azufre o nitrógeno), un heteroarilo bicíclico condensado en orto que tiene 8 a 10 átomos de anillo, que se deriva del mismo, particularmente un benzoderivado, los derivados de la condensación de un grupo propenileno, trimetileno, o tetrametileno con el mismo, N-óxido estable del mismo y análogos. Ejemplos del mismo incluyen pirrolilo, furilo, 5 tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, 1,3,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazolilo, oxazolopiridilo, imidazopiridazinilo, tianaftenilo, isotianaftenilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotienilo, cro- 10 menilo, isoindolilo, indolilo, indolinilo, indazolilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, 2,1,3-benzoxadiazolilo, o benzoxazinilo.

Heteroarilalquilo tiene un resto heteroarilo, que es equivalente al arriba mencionado, y un resto alquilo que tiene preferiblemente 1 a 3 átomos de carbono y es lineal o ramificado. Ejemplos del mismo incluyen 2-pirrolilmetilo, 2- 15 piridilmetilo, 3-piridilmetilo, 4-piridilmetilo, 2-tienilmetilo, 2-(2-piridil)etilo, 2-(3-piridil)etilo, 2-(4-piridil)etilo, 3-(2-pirrolil)propilo, o 4-imidazolilmetilo.

Heterociclo es un grupo de anillo monocíclico saturado o insaturado de 4 a 7 miembros o un grupo cíclico de 10 ó 11 miembros, que es un anillo espiro, que tiene carbono y al menos un nitrógeno, y opcionalmente otro heteroátomo (oxígeno o azufre). Ejemplos del mismo incluyen azetidino, pirrolidinilo, piperidino, piperazinilo, morfolino, 1,4- 20 diazepanilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridilo, tiomorfolino, oxotiomorfolino, dioxotiomorfolino, 3-azaspiro[5,5]undecilo, o 1,3,8-triazaspiro(4,5) decilo.

Además, el heterociclo arriba mencionado puede estar condensado con un anillo aromático (v.g. anillo de ben- 25 ceno, anillo de piridina y análogos) que tiene opcionalmente sustituyentes. Ejemplos del mismo incluyen indolinilo, isoindolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo, ftalimido, o indolilo.

Halógeno se ilustra por cloro, bromo, flúor y yodo.

30 Haloalquilo se ilustra por trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, o pentafluoroetilo.

De los sustituyentes arriba mencionados, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y heterociclo están sustituidos opcionalmente con los uno o más sustituyentes 35 siguientes.

Los sustituyentes pueden ser, por ejemplo, halógeno, grupo hidroxilo, nitro, ciano, trifluorometilo, alquilo, al- 40 coxi, alquiltio, formilo, aciloxi, oxo, fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 4-piperidinilo, 4-piperidinilo, 2-morfolinoetilo, 3-picolilo, arilalquilo, $-\text{COOR}_a$, $-\text{CH}_2\text{COOR}_a$, $-\text{OCH}_2\text{COOR}_a$, $-\text{CONR}_b\text{R}_c$, $-\text{CH}_2\text{CQNR}_b\text{R}_c$ (Q es =O o =S), $-\text{CH}_2\text{CONR}_b\text{R}_c$, $-\text{COO}(\text{CH}_2)_2\text{NR}_k\text{R}_f$, $-\text{SO}_2\text{T}_1$, $-\text{CONR}_d\text{SO}_2\text{T}_1$, $-\text{NR}_e\text{R}_f$, NR_gCHO , $-\text{NR}_g\text{COT}_2$, $-\text{NR}_g\text{COOT}_2$, $-\text{NR}_g\text{CONR}_i\text{R}_j$, $-\text{NR}_k\text{SO}_2\text{T}_3$, $-\text{SO}_2\text{NR}_l\text{R}_m$, $-\text{SO}_2\text{NR}_n\text{COT}_4$, metilenodioxi, o etilenodioxi.

Estos sustituyentes pueden tener sustituyentes, y fenilo, 2-piridilo y 4-piperidinilo que tienen sustituyentes se 45 ilustran por 4-cianofenilo, 4-clorofenilo, 4-metoxifenilo, 5-ciano-2-piridilo, o 1-etoxicarbonil-4-piperidinilo.

En los sustituyentes de los sustituyentes arriba mencionados, halógeno, alquilo y arilalquilo se ilustran por los 45 arriba mencionados.

Alcoxi es lineal o ramificado y tiene 1 a 8 átomos de carbono. Ejemplos del mismo incluyen metoxi, etoxi, propoxi, 50 butoxi, pentiloxi, hexiloxi u octiloxi. Alquiltio es lineal o ramificado y tiene preferiblemente 1 a 8 átomos de carbono. Ejemplos del mismo incluyen metiltio, etiltio, propiltio, butiltio, pentiltio, hexiltio, octiltio y análogos. Aciloxi es lineal o ramificado y tiene preferiblemente 1 a 8 átomos de carbono. Ejemplos del mismo incluyen formiloxi, acetiloxi, propioniloxi, butiriloxi, valeriloxi, pivaloiloxi, hexanoiloxi, o benzoiloxi.

R_a - R_n es hidrógeno, alquilo (como se ha definido arriba) o arilalquilo (como se define arriba). R_b y R_c , R_e y 55 R_f , R_i y R_j , y R_l y R_m de $-\text{NR}_b\text{R}_c$, $-\text{NR}_e\text{R}_f$, $-\text{NR}_i\text{R}_j$ y $-\text{NR}_l\text{R}_m$ pueden estar unidos respectivamente uno a otro para formar heterociclos, cada uno de los cuales tiene opcionalmente 1 ó 2 átomos de nitrógeno o átomos de oxígeno, y el heterociclo puede estar condensado con un anillo aromático que tiene opcionalmente sustituyentes (como se ha definido arriba, y sustituidos opcionalmente con los sustituyentes arriba mencionado). Además, $-\text{NR}_e\text{R}_f$ puede 60 contener un heteroarilo que tenga =O (v.g. 2-pirrolidinon-1-ilo, succinimido, oxazolidin-2-on-3-ilo, 2-benzoxazolinon-3-ilo, ftalimido, cis-hexahidroftalimido y análogos). T_1 - T_4 se selecciona de átomo de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, o haloalquilo, que pueden estar sustituidos por los sustituyentes arriba mencionados.

Debido al carbono asimétrico al que está unido X en el compuesto (I), el compuesto (I) puede estar presente 65 como un compuesto ópticamente activo o una mezcla de diastereoisómeros, y la mezcla de diastereoisómeros puede separarse en cada uno de los compuestos ópticamente activos por un método conocido.

El compuesto (I) puede exhibir polimorfismo, y puede estar presente como dos o más tautómeros.

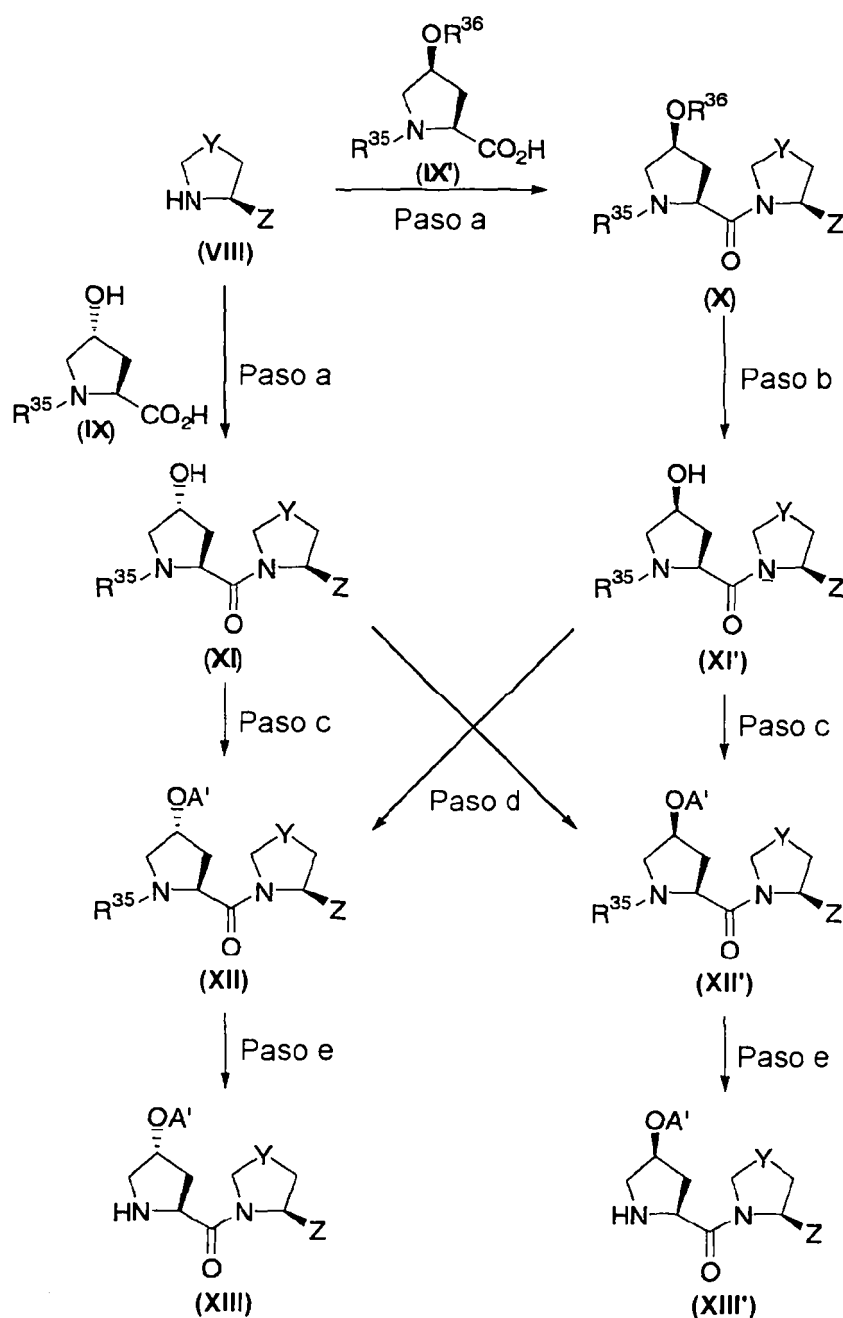
Por consiguiente, la presente invención abarca cualquiera de los estereoisómeros arriba mencionados, isómeros ópticos, polimorfos, tautómeros, o mezclas opcionales de los mismos.

La sal farmacéuticamente aceptable del compuesto (I) incluye, por ejemplo, sales de adición de ácidos inorgánicos (v.g. sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y análogos), sales de adición de ácidos orgánicos (v.g. sales con ácido metanosulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido malónico, ácido fumárico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido málico, ácido pantoténico, ácido metilsulfúrico y análogos), sales con aminoácidos (v.g. sales con ácido glutárico, ácido aspártico y análogos), y análogos.

El derivado de L-prolina de la presente invención puede producirse por el método siguiente.

El Esquema 1 muestra un método de producción de un compuesto de la fórmula (I) en donde X es $-OR^{10}$ o $-OCOR^{11}$.

Esquema 1



ES 2 311 534 T3

en donde R^{35} es un grupo protector de aminoácido (v.g, terc-butoxicarbonilo (Boc) y benciloxicarbonilo (Cbz), R^{36} es un grupo protector de hidroxilo (v.g, terc-butildimetilmetilsililo, triisopropilsililo y terc-butildifenilsililo), A es R^{10} o COR^{11} y otros símbolos son como se definen arriba.

5 Cuando Z de un compuesto de la fórmula (VIII) es ciano, este compuesto puede prepararse por un método descrito en una referencia [Ashworth *et al*, Bioorganic Medicinal Chemistry Letters, vol. 6, 1163-1166 (1996)] o un método convencional basado en dicha referencia. Un compuesto de la fórmula (IX') [al que se hace referencia en lo sucesivo como compuesto (IX')] puede prepararse por sililación del grupo hidroxilo del derivado de hidroxiprolina por un método convencional.

Paso a

15 *El compuesto (VIII) se hace reaccionar con el compuesto (IX) para dar el compuesto amídico (XI), o el compuesto (VIII) se hace reaccionar con el compuesto (IX') para dar el compuesto amídico (X)*

20 Como agente de condensación para la activación del ácido carboxílico del compuesto (IX) o (IX'), se citan por ejemplo, diciclohexilcarbodiimida (DCC), N-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida (EDC), el hidrocloreto del mismo, 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina (EEDQ), carbodiimidazol (CDI), cianuro de dietilfosforilo, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitrispirrolidinofosfonio (PyBOP), difenilfosforil-azida (DPPA), cloroformiato de isobutilo, cloruro de dietilacetilo, cloruro de trimetilacetilo y análogos. Estos agentes de condensación pueden utilizarse solos, o se utiliza en combinación un aditivo tal como N-hidroxisuccinimida (HONSu), hidroxibenzotriazol (HOBT), o 3-hidroxi-4-oxo-3,4-dihidro-1,2,3-benzotriazina (HOOBT), y 4-dimetilaminopiridina (DMAP).

25 Esta reacción se lleva a cabo generalmente en un disolvente inerte, y el disolvente inerte a utilizar puede ser cualquiera con tal que el mismo sea aprótico. Ejemplos preferibles incluyen acetonitrilo, tetrahidrofurano, diclorometano, cloroformo, N,N-dimetilformamida (DMF) y análogos. Esta condensación se lleva a cabo generalmente a una temperatura comprendida entre -30°C y 80°C, con preferencia entre -10°C y 25°C.

Paso b

35 *El compuesto (X) se desprotege para dar el compuesto (XI')*

Esta reacción puede llevarse a cabo en un disolvente inerte tal como tetrahidrofurano y análogos, utilizando fluoruro de tetrabutilamonio y análogos. La mezcla de reacción se tampona preferiblemente con un ácido tal como ácido acético y análogos, generalmente a una temperatura comprendida entre -30°C y 70°C durante 10 minutos a 24 horas.

Paso c

45 *El compuesto (XI) se hace reaccionar para dar el compuesto (XII), o el compuesto (XI') se hace reaccionar para dar el compuesto (XII')*

50 Por acilación del grupo hidroxilo del compuesto (XI) o (XI') por un método general, puede obtenerse un compuesto de la fórmula (XII) o (XII'), en donde A es COR^{11} . El método de síntesis del compuesto (XII) o (XII'), en donde R^{11} es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, se ilustra por un método que incluye el uso de un derivado de ácido carboxílico activo tal como un haluro de ácido, y un método que incluye el uso de un ácido carboxílico y un agente de acoplamiento.

55 Un compuesto de la fórmula (XII) o (XII') en donde A es R^{10} puede obtenerse por conversión del grupo hidroxilo del compuesto (XI) o (XI'), en un alcoholato, que va seguido por sustitución nucleófila de haluro de alquilo y análogos. La reacción se lleva a cabo en presencia de una base tal como hidruro de sodio y análogos, utilizando haluro de alquilo y análogos en un disolvente inerte tal como tetrahidrofurano y análogos, generalmente a una temperatura comprendida entre -80°C y 60°C, con preferencia entre -50°C y 25°C.

Paso d

60 *El compuesto (XI) se hace reaccionar para dar el compuesto (XII'), o el compuesto (XI') se hace reaccionar para dar el compuesto (XII)*

65 La reacción se lleva a cabo en presencia de fosfinas tales como trifenilfosfina, tributilfosfina y análogas y un diéster de ácido diazodicarboxílico, utilizando $R^{11}COOH$ o arilo o heteroarilo que tiene un grupo hidroxilo, y análogos en un disolvente inerte tal como tolueno, tetrahidrofurano y análogos, generalmente a una temperatura comprendida entre -30°C y 110°C, con preferencia entre 0°C y 25°C.

Un compuesto de la fórmula (XII') o (XII), en donde A es COR¹¹, puede obtenerse por sulfonilación del grupo hidroxilo del compuesto (XI) o (XI'), y reacción del compuesto con una sal de ácido carboxílico. La sulfonilación se lleva a cabo en presencia de una base tal como piridina, o trietilamina utilizando cloruro de p-toluenosulfonilo, cloruro de metanosulfonilo, cloruro de trifluorometanosulfonilo y análogos, en un disolvente inerte tal como diclorometano, 1,2-dicloroetano y análogos, generalmente entre -30°C y 60°C durante 10 min a 24 horas. La reacción subsiguiente con la sal de ácido carboxílico se lleva a cabo en presencia de una base inorgánica tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio y análogos utilizando R¹¹COOH en un disolvente inerte tal como acetona, o hexametildisfosforamida, generalmente entre 0°C y 120°C durante 10 min a 24 horas.

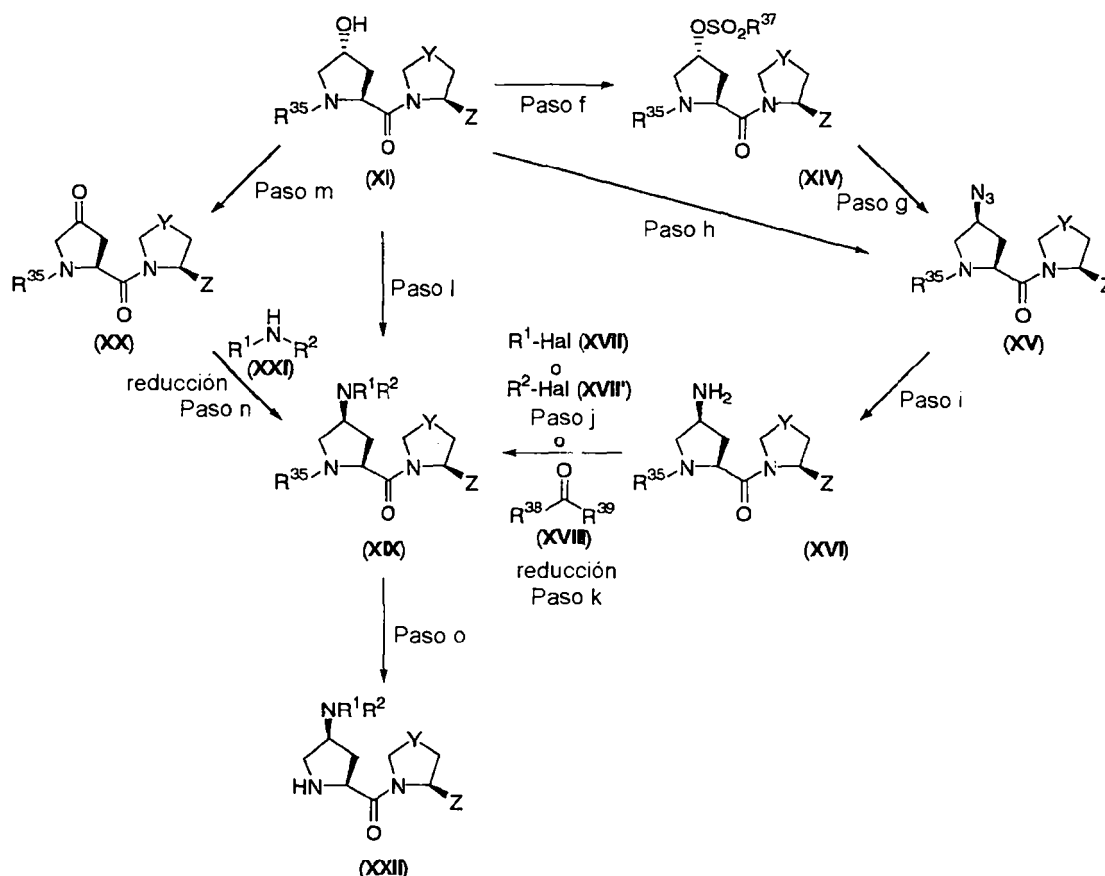
Paso e

El compuesto (XII) se desprotege para dar el compuesto (XIII), o el compuesto (XII') se desprotege para dar el compuesto (XIII')

Cuando, en esta reacción, el grupo protector es el grupo Boc, por ejemplo, el compuesto se hace reaccionar en un disolvente tal como acetonitrilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetato de etilo, metanol, etanol, cloroformo y análogos, utilizando un ácido tal como cloruro de hidrógeno, o ácido trifluoro-acético, generalmente entre -30°C y 60°C durante 10 min a 24 horas para desprotección.

El Esquema 2 muestra un método de producción de un compuesto de la fórmula (I) en donde X es -NR¹R².

Esquema 2



en donde OSO₂R³⁷ es un grupo lábil (v.g. tosilato (OTs), mesilato (OMs) o triflato (OTf), Hal es halógeno, R³⁸ y R³⁹ son iguales o diferentes y cada uno es independientemente átomo de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, o pueden estar unidos uno a otro para formar un heterociclo que contiene opcionalmente 1 ó 2 átomos de nitrógeno o átomos de oxígeno, o el heterociclo puede estar condensado con un anillo aromático que tiene opcionalmente sustituyentes, y otros símbolos son como se han definido arriba.

ES 2 311 534 T3

Paso f

El grupo hidroxilo del compuesto (XI) se somete a sulfonilación para dar el compuesto (XIV)

- 5 Esta reacción se lleva a cabo en presencia de una base tal como piridina, trietilamina y análogas, utilizando cloruro de p-toluenosulfonilo, cloruro de metanosulfonilo, cloruro de trifluorometanosulfonilo y análogas en un disolvente inerte tal como diclorometano, 1,2-diclorometano y análogos, generalmente a una temperatura de -30°C a 60°C durante 10 min a 24 horas.

10

Paso g

El compuesto (XIV) se somete a azidación para dar el compuesto (XV)

- 15 La reacción se lleva a cabo utilizando una azida metálica, tal como azida de sodio, en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida y análogas, generalmente a una temperatura de 0°C a 120°C durante 30 min a 24 h.

Paso h

20

El compuesto (XV) se obtiene directamente a partir del compuesto (XI)

- 25 La reacción se lleva a cabo en presencia de fosfinas tales como trifenilfosfina, tributilfosfina y análogas, y un éster de ácido diazodicarboxílico utilizando azida de hidrógeno, DPPA, sal compleja de azida de cinc-bispiridina y análogas en un disolvente inerte tal como tolueno, tetrahidrofurano y análogos, generalmente a una temperatura de reacción de -30°C a 100°C.

Paso i

30

El compuesto (XV) se reduce para dar el compuesto (XVI)

- 35 Para esta reacción, se mencionan la reacción catalítica utilizando paladio, platino, níquel y análogos, la reducción por hidruro metálico, reducción por trifenilfosfina, tiol, sulfuro, diborano, o metal de transición y análogos.

Paso j

40

El compuesto (XVI) se hace reaccionar con el compuesto (XVII) o (XVII') para dar el compuesto (XIX)

- 45 La reacción se lleva a cabo en presencia de una base tal como trietilamina, diisopropiletilamina y análogas en un disolvente inerte tal como N-metil-2-pirrolidona, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano y análogos a una temperatura de 0°C hasta cerca del punto de ebullición del disolvente, con preferencia de 0°C a 80°C.

Paso k

50

El compuesto (XVI) se hace reaccionar con el compuesto (XVIII), reacción que va seguida por reducción para dar el compuesto (XIX)

- 55 Esta reacción se lleva a cabo en presencia de borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio y análogos en un disolvente inerte tal como metanol, etanol, diclorometano, 1,2-dicloroetano, tetrahidrofurano, acetonitrilo, 1,4-dioxano y análogos, y utilizando, en caso necesario, un catalizador ácido tal como ácido acético, ácido p-toluenosulfónico, complejo trifluoro de boro-dietiléter y análogos, generalmente a una temperatura de 0°C a 100°C durante 10 min a 20 h.

Por repetición del Paso j o k en caso necesario, puede obtenerse el compuesto (XIX) en donde R¹ y R² pueden ser iguales o diferentes.

60

Paso l

El compuesto (XIX) se obtiene directamente a partir del compuesto (XI)

- 65 La reacción se lleva a cabo en presencia de fosfinas tales como trifenilfosfina, tributilfosfina y análogas y un diéster de ácido diazodicarboxílico utilizando iminodicarbonatos, sulfonamidas, un compuesto nitrogenado que tiene N-H hidrógeno (sic) y que tiene acidez alta, y análogos en un disolvente inerte tal como tolueno o tetrahidrofurano.

Paso m

El compuesto (XI) se oxida para dar (XX)

Esta reacción se lleva a cabo, por ejemplo, por un método que utiliza complejo piridina-trióxido de azufre y dimetilsulfóxido a la temperatura ambiente. Ejemplos de otros métodos útiles incluyen un método que utiliza solución alcalina de permanganato potásico; un método que utiliza cloruro de oxalilo, dimetilsulfóxido y amina terciaria; un método que utiliza anhídrido acético y dimetilsulfóxido; un método que utiliza EDC y dimetilsulfóxido con ácido dicloroacético como catalizador; un método que utiliza complejo óxido de cromo(XI)-piridina en diclorometano; y un método que utiliza solución acuosa de hipoclorito de sodio con el radical libre TEMPO como catalizador en presencia de bromuro de sodio en acetato de etilo y tolueno.

Paso n

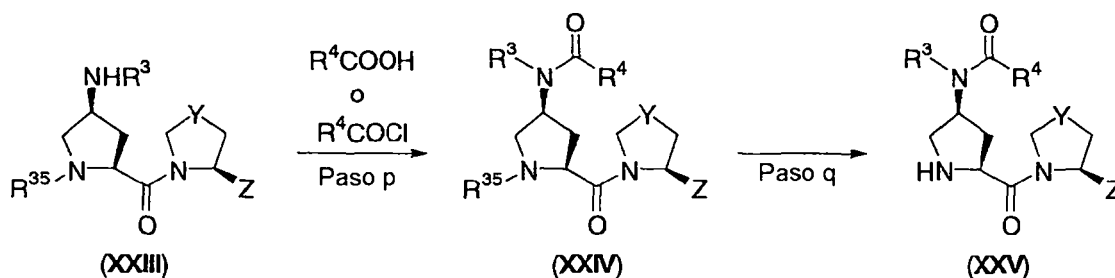
El compuesto (XX) se hace reaccionar con el compuesto (XXI), lo que va seguido por reducción para dar el compuesto (XIX)

Esta reacción se lleva a cabo en presencia de borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio y análogos, en un disolvente inerte tal como metanol, etanol, diclorometano, 1,2-dicloroetano, tetrahydrofurano, acetonitrilo, 1,4-dioxano y análogos, y utilizando en caso necesario un catalizador ácido, tal como ácido acético, ácido p-toluenosulfónico, complejo trifluoro de boro-dietiléter y análogos, generalmente a una temperatura de 0°C a 100°C durante 10 min a 20 h.

El compuesto (XXI) puede sintetizarse por un método conocido. El Paso o es el mismo que el Paso e del Esquema 1.

El método de producción de un compuesto de la fórmula (I) en donde X es -NR³COR⁴ se muestra en el Esquema 3.

Esquema 3



en donde cada símbolo en la fórmula es como se ha definido anteriormente.

El compuesto (XXIII) es el mismo que el compuesto (XXVI) obtenido en el Esquema 2 o un compuesto (XIX) en donde uno de R¹ y R² es un átomo de hidrógeno.

Paso p

El compuesto (XXIII) se hace reaccionar para dar el compuesto amídico (XXIV)

La reacción se lleva a cabo utilizando R⁴COCl o R⁴CO₂H después de conversión en un haluro de ácido con cloruro de tionilo, bromuro de tionilo y análogos o conversión en un anhídrido de ácido mixto con cloruro de pivalofilo, cloroformiato de isobutilo y análogos, en presencia de una base terciaria tal como trietilamina, piridina, N,N-dimetilanilina y análogos, en un disolvente inerte tal como tolueno, hexano, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, acetato de etilo, cloroformo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, o hexametilfosforamida, generalmente entre 0°C y 120°C durante 10 min a 10 h.

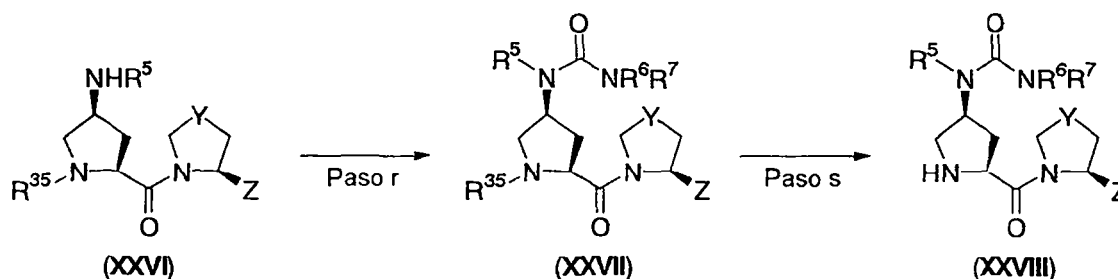
Para la reacción con R⁴CO₂H, puede utilizarse también un agente de condensación indicado en el Paso a, y la reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte tal como acetonitrilo, tetrahydrofurano, diclorometano, cloroformo, N,N-dimetilformamida y análogos, generalmente a una temperatura de -30°C a 80°C, preferiblemente de -10°C a 25°C.

El Paso q es el mismo que el Paso e del Esquema 1.

ES 2 311 534 T3

4. El método de producción de un compuesto de la fórmula (I) en donde X es $-\text{NR}^5\text{COR}^6\text{R}^7$ se muestra en el Esquema

Esquema 4



en donde cada símbolo en la fórmula es como se ha definido anteriormente.

20 El compuesto (XXVI) es el mismo que el compuesto (XVI) obtenido en el Esquema 2 o un compuesto (XIX) en donde uno de R^1 y R^2 es un átomo de hidrógeno.

Paso r

El compuesto (XXVI) se hace reaccionar para dar el compuesto de urea (XXVII)

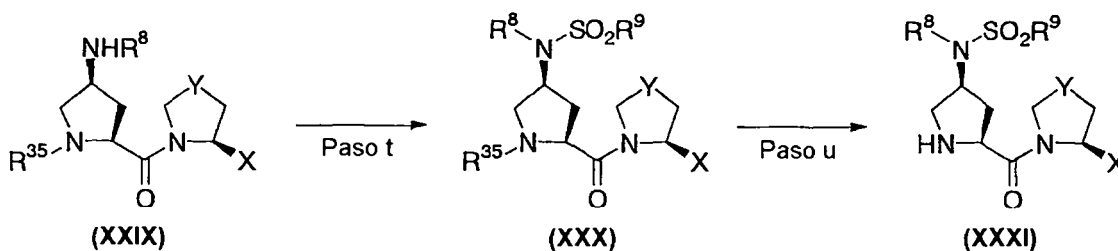
La reacción se lleva a cabo utilizando isocianato tal como $\text{R}^6\text{-NCO}$ y análogos en un disolvente inerte tal como tolueno, cloroformo, diclorometano, tetrahidrofurano y análogos, generalmente a una temperatura de -20°C a 80°C , preferentemente de 0°C a 25°C .

Alternativamente, existe un método en el que se utilizan, por ejemplo, carbodiimidazol, fosgeno, difosgeno (clorofornio de triclorometilo), trifosgeno [bis(tricloroetil) carbonato] y análogos, junto con una amina representada por $\text{R}^6\text{R}^7\text{NH}$ y una base terciaria tal como trietilamina.

El Paso s es el mismo que el Paso e del Esquema 1.

5. El método de producción de un compuesto de la fórmula (I) en donde X es $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$ se muestra en el Esquema

Esquema 5



en donde cada símbolo en la fórmula es como se ha definido anteriormente.

55 El compuesto (XXIX) es el mismo que el compuesto (XVI) obtenido en el Esquema 2 o un compuesto (XIX) en donde uno de R^1 y R^2 es un átomo de hidrógeno.

Paso t

El compuesto (XXIX) se hace reaccionar para dar el compuesto de sulfonamida (XXX)

La reacción se lleva a cabo utilizando cloruro de sulfonilo tal como $\text{R}^9\text{-SO}_2\text{Cl}$ y análogos en presencia de una base orgánica tal como trietilamina, piridina, y análogas o una base inorgánica tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidróxido de sodio y análogos, en un disolvente tal como agua, tolueno, cloroformo, diclorometano o tetrahidrofurano, generalmente a una temperatura de -20°C a 80°C .

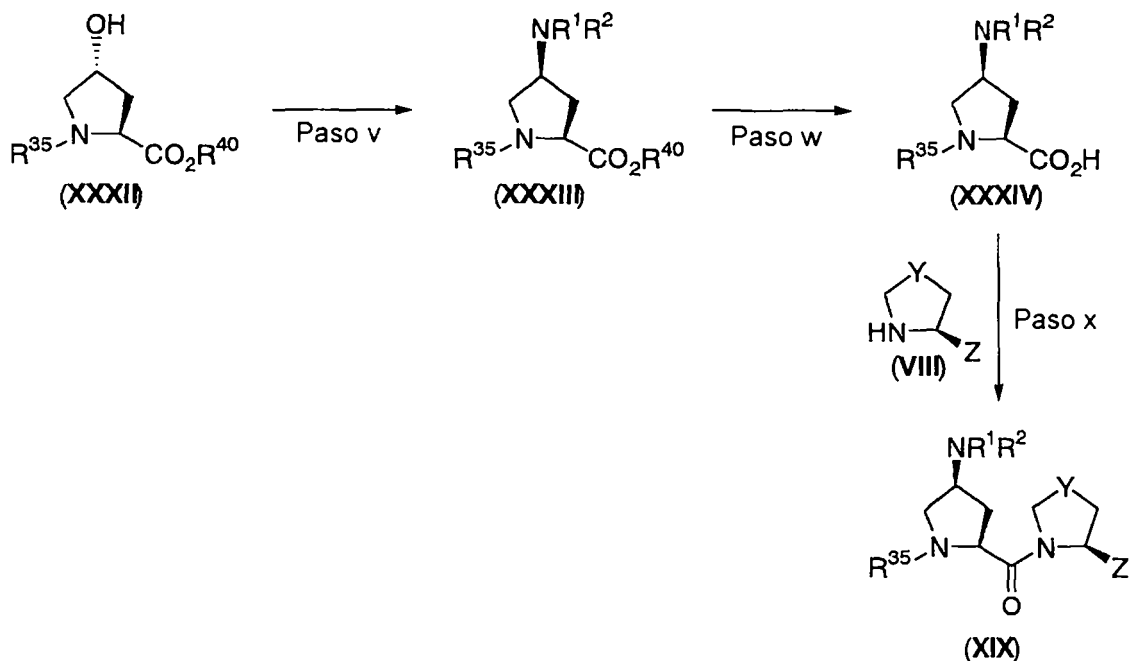
ES 2 311 534 T3

Alternativamente, existe un método en el cual un compuesto (XXIX) y cloruro de sulfurilo se hacen reaccionar en presencia de una base terciaria tal como trietilamina y análogos en un disolvente inerte tal como cloroformo, diclorometano, tetrahidrofurano y análogos para dar cloruro de sulfamilo, que se hace reaccionar con un compuesto de arilo en presencia de un ácido de Lewis tal como cloruro de aluminio.

El Paso u es el mismo que el Paso e del Esquema 1.

Un método diferente de producción del compuesto (XXII) se muestra en el Esquema 6. Este método de producción es útil cuando R^1 y R^2 son ambos distintos de hidrógeno.

Esquema 6



en donde R^{40} es alquilo tal como metilo, etilo y análogos, bencilo y análogos, y otros símbolos son como se ha definido anteriormente.

El Paso v es el mismo que el método para conversión del compuesto (XI) en el compuesto (XIX) representado en el Esquema 2.

Paso w

Un grupo carboxilo protegido con éster del compuesto (XXXIII) se desprotege para dar el compuesto (XXXIV)

Para la reacción puede utilizarse desprotección general. Por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y análogos se hidrolizan en condiciones alcalinas (sic), o cuando R^{40} es bencilo, se realizan hidrogenación catalítica y análogas en presencia de platino, paladio y análogos, en un disolvente inerte tal como metanol, etanol, y análogos para la desprotección.

Paso x

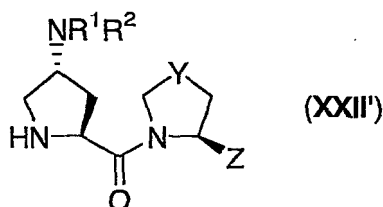
El compuesto (VIII) y el compuesto (XXXIV) se hacen reaccionar para dar el compuesto amídico (XIX)

La reacción se lleva a cabo utilizando un agente de condensación representado en el Paso a, en un disolvente inerte tal como acetonitrilo, tetrahidrofurano, diclorometano, cloroformo, o N,N-dimetilformamida, generalmente a una temperatura de -30°C a 80°C , preferiblemente de -10°C a 25°C .

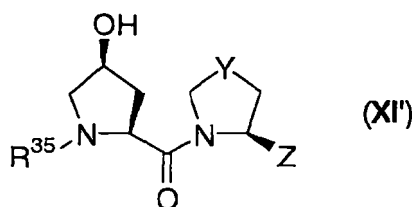
El compuesto de la fórmula (XXIV) representado en el Esquema 3, el compuesto de la fórmula (XXVII) representado en el Esquema 4 y el compuesto de la fórmula (XXX) representado en el Esquema 5 pueden producirse por las rutas que se muestran en el Esquema 6.

El método de producción del compuesto (XXII), en donde el carbono asimétrico al que está unido NR^1R^2 , se representa por la configuración S, se muestra en el Esquema 2 utilizando el compuesto de la fórmula (XI) como material de partida, y en el Esquema 6, utilizando el compuesto de la fórmula (XXXII) como material de partida.

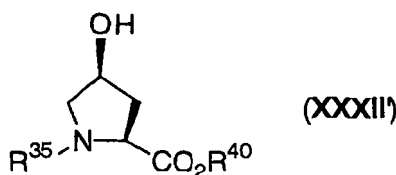
Además del arriba mencionado, un compuesto (XXII'), en donde el carbono asimétrico, al que está unido NR^1R^2 , se muestra por la configuración R,



en donde cada símbolo en la fórmula es como se define anteriormente, puede producirse también por un método similar al arriba mencionado utilizando el compuesto (XI')



en donde cada símbolo en la fórmula es como se ha definido anteriormente, o un compuesto (XXXII')



en donde cada símbolo en la fórmula es como se ha definido anteriormente, como material de partida.

Cuando Z en cada fórmula representa ciano, cada compuesto hasta un compuesto intermedio se produce con Z de la fórmula como grupo carbamoilo y se deshidrata por un método conocido para conversión del mismo en grupo ciano.

Esta reacción se lleva a cabo utilizando pentóxido de difósforo, oxiclورو de fósforo-imidazol, anhídrido del ácido trifluoroacético, cloruro de p-toluenosulfonilo-piridina y análogos como agente deshidratante en un disolvente inerte tal como diclorometano o piridina.

El derivado de L-prolina de la fórmula (I) de la presente invención producido de esta manera puede obtenerse con una pureza opcional por aplicación de un medio conocido de separación y purificación en caso necesario, tal como concentración, extracción, cromatografía, reprecipitación, o recristalización.

El derivado de L-prolina de la fórmula (I) puede prepararse como una sal de adición de ácido en caso necesario con un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y análogos o un ácido orgánico tal como ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido malónico, ácido fumárico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido málico, ácido pantoténico, o ácido metilsulfúrico. Adicionalmente, el mismo está presente también como un solvato tal como un hidrato.

El compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable de la presente invención tiene una actividad inhibidora excelente de DPP-IV en los mamíferos (v.g, humano, perro, gato, o rata).

Por consiguiente, el compuesto de la presente invención (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo es útil como inhibidor de DPP-IV y útil para la profilaxis o el tratamiento de diversas enfermedades que se considera están causadas por DPP-IV, por ejemplo, para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades en las que se considera que está involucrado GLP-1 (v.g, diabetes, obesidad y análogos), y análogos.

El compuesto (I) de la presente invención puede administrarse a un mismo individuo con otro fármaco terapéutico para diabetes, fármaco terapéutico para complicaciones diabéticas, agente antihiperlipidémico, agente antihipertensivo y análogos al mismo tiempo o con retardo temporal. Como se utiliza en esta memoria, ejemplos del fármaco terapéutico para diabetes incluyen agente de aumento de la sensibilidad a la insulina, inhibidor de α -glucosidasa, agente biguanida y análogos. Ejemplos del fármaco terapéutico para complicaciones diabéticas incluyen inhibidor de la aldosa-reductasa. Como el agente anti-hiperlipidémico, pueden mencionarse un compuesto de estatina, que es un inhibidor de la colesterol-sintetasa, inhibidor de la escualeno-sintetasa, fibratos que tienen efecto reductor de los triglicéridos, y análogos. Como el agente antihipertensivo, pueden mencionarse un antagonista del calcio, un inhibidor de la enzima convertidora de las angiotensinas, un antagonista de la angiotensina II y análogos. Cuando el compuesto de la presente invención se utiliza en combinación con agentes múltiples, la relación de mezcla de los mismos puede determinarse adecuadamente dependiendo del individuo objeto de la administración, de la edad y del peso corporal del individuo objeto de la administración, los síntomas, el tiempo de administración, la forma de dosificación, el método de administración, la combinación y análogos.

Cuando el compuesto (I) de la presente invención o una sal de adición de ácido del mismo se utiliza como el agente farmacéutico mencionado anteriormente, el mismo se utiliza por sí solo o mezclado con un vehículo farmacológicamente aceptable adecuado, un excipiente, un diluyente y análogos en forma de polvo, gránulo, tableta, cápsula, inyección y análogos, y se administra por vías oral o parenteral. La preparación arriba mencionada contiene una cantidad eficaz del compuesto (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

Si bien la dosis del compuesto (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo varía dependiendo de la ruta de administración, la enfermedad diana, el síntoma, el peso corporal y la edad de los pacientes, y del compuesto a utilizar, la misma puede ser determinada en caso apropiado de acuerdo con el objeto de administración. Generalmente, cuando se administra por vía oral a un adulto, se administran preferiblemente 0,01-1000 mg/kg de peso corporal/día, preferiblemente 0,05-500 mg/kg de peso corporal/día, una sola vez al día o en varias dosis al día.

Ejemplos

La presente invención se explica en detalle por referencia a Ejemplos de Referencia y Ejemplos, que no deben considerarse como limitantes.

En lo que sigue, los Ejemplos 1 a 127, 129, 130, 147, 206, 227, 284, 285, 290, 293 a 297, 299, 319 y 320 no corresponden a la invención, pero son útiles para mejor comprensión de la invención.

La $^1\text{H-NMR}$ se midió a 300 MHz a no ser que se indique particularmente. El desplazamiento químico del valor delta (δ) relativo en la $^1\text{H-NMR}$ se expresó en partes por millón (ppm) utilizando tetrametilsilano (TMS) como el patrón interno. Para la constante de acoplamiento, la multiplicidad obvia se muestra en hertzios (Hz) utilizando s (singulete), d (doblete), t (triplete), q (cuartete), quint (quintete), m (multiplete), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes), brs (singulete ancho) y análogos. La cromatografía en capa delgada utilizada fue fabricada por Merck, y la cromatografía en columna se realizó utilizando gel de sílice fabricado por Fuji Silysia Chemicals.

Para el secado de las soluciones orgánicas en extracción, se utilizó sulfato de sodio anhidro o sulfato de magnesio anhidro, a no ser que se indique particularmente.

Ejemplo de Referencia 1

Síntesis de (S)-1-((2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-hidroxi-2-pirrolidinilcarbonil)-2-cianopirrolidina

(1) Se disolvieron N-terc-butoxicarbonil-L-cis-4-hidroxi-prolina (23,1 g) e imidazol (30,0 g) en DMF (300 ml). Se añadió a lo anterior cloruro de terc-butildimetilsililo (33,3 g). Después de agitar a la temperatura ambiente durante 16 horas, se añadió gradualmente agua (300 ml) bajo enfriamiento con hielo. La solución de reacción se acidificó con solución acuosa de ácido cítrico al 10% y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó tres veces con agua y con salmuera, y se secó. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar N-terc-butoxicarbonil-L-cis-4-terc-butildimetilsililoxiprolina (27,4 g) como un sólido blanco.

(2) El compuesto arriba mencionado (27,4 g) e hidrocloreto de (S)-2-cianopirrolidina (10,4 g) se disolvieron en DMF (250 ml), y se añadieron sucesivamente trietilamina (10,9 ml), HOBT (14,3 g) e hidrocloreto de EDC (18,0 g). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se añadió a una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar (S)-1-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-terc-butildimetilsililoxi-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina (25,3 g) como un aceite ligeramente amarillo.

(3) El compuesto arriba mencionado (25,3 g) se disolvió en tetrahidrofurano (300 ml), y se añadió gota a gota una solución 1 M (60 ml) de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano, bajo enfriamiento con hielo. La mezcla

ES 2 311 534 T3

se agitó a la temperatura ambiente durante 3 h, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se añadió a salmuera, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar el compuesto del título (20,6 g) como un sólido blanco.

- ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,25-1,45 (9H, m), 1,50-1,64 (1H, m), 1,95-2,30 (4H, m), 2,98-3,13 (1H, m), 3,30-3,67 (4H, m), 4,13-4,26 (1H, m), 4,30-4,42 (1H, m), 4,77-4,88 (1H, m), 5,16 (1H, d, J=6,5Hz).

Ejemplo de Referencia 2

10 Síntesis de (S)-1-((2S,4R)-1-terc-butoxicarbonil-4-hidroxi-2-pirrolidinilcarbonil)-2-cianopirrolidina

Se disolvieron N-terc-butoxicarbonil-L-trans-4-hidroxiprolina (68,4 g) e hidrocloreto de (S)-2-cianopirrolidina (39,2 g) en DMF (350 ml) y se añadieron sucesivamente trietilamina (41,4 ml), HOBT (49,9 g), e hidrocloreto de EDC (62,5 g). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró y se
15 añadieron al residuo salmuera y solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio. Los cristales precipitados se recogieron por filtración. El filtrado se extrajo con acetato de etilo y se secó el extracto. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo y los cristales se reunieron y se lavaron con acetato de etilo para dar el compuesto del título (60,7 g) como un sólido blanco.

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,30-1,45 (9H, m), 1,54-2,38 (5H, m), 3,30-3,93 (5H, m), 4,49-4,89 (3H, m).

Ejemplo de Referencia 3

25 Síntesis de (S)-1-((2S,4S)-4-amino-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidinilcarbonil)-2-cianopirrolidina

(1) Se disolvieron en DMF (300 ml) (S)-1-((2S,4R)-1-terc-butoxicarbonil-4-hidroxi-2-pirrolidinilcarbonil)-2-cianopirrolidina (compuesto del título del Ejemplo de Referencia 2, 60,7 g) y trietilamina (30,1 ml). Se añadió a lo anterior cloruro de metanosulfonilo (16 ml), bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar a la temperatura ambiente durante 3 horas, se lavó la mezcla de reacción con agua y se secó. El disolvente se evaporó a presión reducida. Se
30 añadió etanol al residuo para dar (S)-1-((2S,4R)-1-terc-butoxicarbonil-4-metanosulfoniloxi-2-pirrolidinilcarbonil)-2-cianopirrolidina (64,1 g) como un sólido blanco.

(2) El compuesto arriba mencionado (64,1 g) y azida de sodio (11,8 g) se disolvieron en DMF (250 ml), y la mezcla se agitó a 85°C durante 5 h. Se añadió la mezcla de reacción a agua y los cristales precipitados se recogieron por filtración para dar (S)-1-((2S,4S)-4-azido-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidinilcarbonil)-2-cianopirrolidina (50,1 g) como un sólido blanco.

(3) El compuesto arriba mencionado (50,1 g) se disolvió en etanol (500 ml). La mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno (1 atm) en presencia de paladio/sulfato de bario al 5% (5,9 g). La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió a lo anterior dietiléter y el sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (45,5 g) como un sólido blanco.

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,23-1,52 (10H, m), 1,60-2,47 (8H, m), 2,86-3,00 (1H, m), 3,43-3,65 (3H, m), 4,25-4,40 (1H, m), 4,75-5,02 (1H, m).

45 Ejemplo de Referencia 4

Síntesis de ácido (2S,4R)-1-terc-butoxicarbonil-4-(5-ciano-2-piridil)-aminopirrolidina-2-carboxílico

(1) N-terc-Butoxicarbonil-L-cis-4-hidroxiprolina (24,5 g) y trietilamina (15,4 ml) se disolvieron en diclorometano (500 ml). Se añadió a lo anterior cloruro de metanosulfonilo (8,1 ml), bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar a la temperatura ambiente durante 3 h, la mezcla de reacción se lavó con agua y se secó. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en DMF (250 ml) y se añadió azida de sodio (7,15 g). La mezcla se agitó a 80°C durante 3 horas, se añadió a agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar (2S,4R)-4-azido-1-terc-butoxicarbonilpirrolidina-2-carboxilato de metilo (18,4 g) como un aceite.

(2) El compuesto arriba mencionado (18,3 g) se disolvió en metanol (200 ml), y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno (1 atm) en presencia de paladio/carbono al 5% (5,9 g). La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar (2S,4R)-4-amino-1-terc-butoxicarbonilpirrolidina-2-carboxilato de metilo (16,6 g) como un aceite.

(3) El compuesto arriba mencionado (3,32 g) y trietilamina (1,4 ml) se disolvieron en tetrahidrofurano (20 ml), y se añadió a ello 2-cloro-5-cianopiridina (1,0 g). La mezcla se agitó a 80°C durante 4 h. La mezcla de reacción se añadió a agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y salmuera, y se secó. Se evaporó el disolvente a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar (2S,4R)-1-terc-butoxicarbonil-4-(5-ciano-2-piridilamino)-pirrolidona-2-carboxilato de metilo (1,2 g) como un sólido blanco.

ES 2 311 534 T3

(4) El compuesto arriba mencionado (0,94 g) se disolvió en metanol (30 ml), y se añadió a lo anterior una solución acuosa 1 molar de hidróxido de sodio (3,0 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 15 h. Se concentró la mezcla de reacción y se añadió al residuo solución acuosa de ácido cítrico al 5%. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con salmuera y se secó. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,75 g) como producto amorfo.

¹H-NMR (CDCl₃), δ 1,33-1,57 (9H, m), 2,14-2,68 (2H, m), 3,27-3,55 (1H, m), 3,82-4,00 (1H, m), 4,33-4,57 (2H, m), 6,23 (1H, brs), 6,50 (1H, d, J=8,7Hz), 7,64 (1H, dd, J=8,7, 2,1Hz), 8,33 (1H, d, J=2,1Hz).

Ejemplo de Referencia 5

Síntesis de ácido (2S,4S)-4-(2-benzoxazolil)amino-1-terc-butoxicarbonil-pirrolidina-2-carboxílico

(1) N-terc-Butoxicarbonil-L-trans-4-hidroxirolina (20,7 g) y trietilamina (15,4 ml) se disolvieron en diclorometano (400 ml). Se añadió a lo anterior cloruro del ácido p-toluenosulfónico (16,8 g) bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar a la temperatura ambiente durante 15 h, la mezcla de reacción se lavó con agua y se secó. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar (2S,4R)-1-terc-butoxicarbonil-4-(p-toluenosulfonilo)pirrolidina-2-carboxilato de metilo (11,7 g).

(2) El compuesto arriba mencionado (11,7 g) se disolvió en DMF (100 ml), y se añadió a ello azida de sodio (1,95 g). La mezcla se agitó a 80°C durante 3 horas. Se añadió la mezcla de reacción a agua, y se extrajo con acetato de etilo. Se secó el extracto, y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar (2S,4S)-4-azida-1-terc-butoxicarbonilpirrolidina-2-carboxilato de metilo (7,99 g) como un aceite.

(3) El compuesto arriba mencionado (7,99 g) se disolvió en metanol (150 ml). La mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno (1 atm) en presencia de paladio/carbono al 10% (2 g). La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar (2S,4S)-4-amino-1-terc-butoxicarbonilpirrolidina-2-carboxilato de metilo (7,23 g) como un aceite.

(4) El compuesto arriba mencionado (2,4 g) y trietilamina (1,4 ml) se disolvieron en tetrahidrofurano (20 ml), y se añadió a ello 2-clorobenzoxazol (0,82 ml). La mezcla se agitó a 60°C durante 3 h. Se añadió la mezcla de reacción a agua, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, y se secó. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar (2S,4S)-4-(2-benzoxazolil)amino-1-terc-butoxicarbonilpirrolidina-2-carboxilato de metilo (1,43 g) como producto amorfo.

(5) El compuesto arriba mencionado (1,49 mg) se disolvió en metanol (50 ml), y se añadió a ello una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (5,0 ml). La mezcla se agitó durante 15 h y se concentró. El residuo se extrajo con agua y el extracto se lavó con acetato de etilo. Se añadió a ello una solución acuosa al 5% de ácido cítrico para dar el compuesto del título (1,39 g) como un sólido blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,28-1,50 (9H, m), 1,93-2,08 (1H, m), 2,53-2,75 (1H, m), 3,18-3,30 (1H, m), 3,77-4,33 (2H, m), 6,97-7,40 (4H, m), 8,06-8,16 (1H, m), 12,63 (1H, brs).

Ejemplo de Referencia 6

Síntesis de ácido (2S,4R)-4-(2-benzoxazolil)amino-1-terc-butoxicarbonil-pirrolidina-2-carboxílico

(1) (2S,4R)-4-Amino-1-terc-butoxicarbonilpirrolidina-2-carboxilato de metilo [producto del Ejemplo de Referencia 4 (2), 3,32 g] y trietilamina (1,4 ml) se disolvieron en tetrahidrofurano (20 ml). Se añadió a lo anterior 2-clorobenzoxazol (0,86 ml) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción se añadió a agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y salmuera, y se secó. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar (2S,4R)-4-(2-benzoxazolil)amino-1-terc-butoxicarbonilpirrolidina-2-carboxilato de metilo (1,48 g) como un sólido blanco.

(2) El compuesto arriba mencionado (1,31 g) se disolvió en metanol (30 ml) y se añadió a ello solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (4,4 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 15 h y la mezcla de reacción se concentró. Se añadió al residuo solución acuosa al 5% de ácido cítrico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (1,11 g) como un sólido blanco.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,32-1,68 (9H, m), 2,20-2,80 (2H, m), 3,37-3,62 (1H, m), 3,88-4,10 (1H, m), 4,37-4,68 (2H, m), 7,01-7,43 (4H, m).

ES 2 311 534 T3

Ejemplo de Referencia 7

Síntesis de ácido (2S,4S)-4-benzoilamino-1-terc-butoxicarbonilpirrolidina-2-carboxílico

5 (1) Se disolvieron (2S,4S)-4-amino-1-terc-butoxicarbonilpirrolidina-2-carboxilato de metilo [producto del Ejemplo de Referencia 5 (3), 2,4 g] y trietilamina (2,0 ml) en tetrahidrofurano (20 ml), y se añadió a ello cloruro de benzoílo (1,1 ml). La mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se añadió a agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y se secó. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar (2S,4S)-4-benzoilamino-1-terc-butoxicarbonilpirrolidina-2-carboxilato de metilo (1,63 g) como un sólido blanco.

15 (2) El compuesto arriba mencionado (1,5 g) se disolvió en metanol (50 ml) y se añadió a ello una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (4,7 ml). La mezcla se agitó durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró y se añadió al residuo solución acuosa de ácido cítrico al 5%. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con salmuera y se secó. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (1,1 g) como producto amorfo.

Ejemplo de Referencia 8

Síntesis de ácido (2S,4R)-4-benzoilamino-1-terc-butoxicarbonilpirrolidina-2-carboxílico

20 (1) El producto (3,32 g) del Ejemplo de Referencia 4 (2) y trietilamina (1,4 ml) se disolvieron en tetrahidrofurano (20 ml) y se añadió a ello cloruro de benzoílo (0,87 ml). La mezcla se agitó durante 1 h. Se añadió la mezcla de reacción a agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y se secó. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar (2S,4R)-4-benzoilamino-1-terc-butoxicarbonilpirrolidina-2-carboxilato de metilo (2,4 g) como producto amorfo.

30 (2) El compuesto arriba mencionado (2,4 g) se disolvió en metanol (80 ml), y se añadió a ello una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (8,2 ml). La mezcla se agitó durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró y se añadió al residuo solución acuosa de ácido cítrico al 5%. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con salmuera y se secó. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (1,9 g) como un sólido blanco.

35 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,33-1,55 (9H, m), 2,12-2,75 (2H, m), 3,31-3,60 (1H, m), 3,84-4,00 (1H, m), 4,30-4,81 (2H, m), 6,16-6,55 (4H, m), 7,38-7,80 (5H, m).

Ejemplo de Referencia 9

Síntesis de 3-[(2S,4R)-1-terc-butoxicarbonil-4-hidroxi-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

45 N-terc-Butoxicarbonil-L-trans-4-hidroxiprolina (69,4 g) y tiazolidina (29,4 g) se disolvieron en DMF (300 ml), y se añadieron sucesivamente a ello HOBt (50,5 g) e hidrocloreuro de EDC (63,3 g). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 18 h y la mezcla de reacción se concentró. Se añadieron al concentrado salmuera y solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se secó el extracto, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (56,3 g) como un aceite incoloro y transparente.

50 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,41-1,45 (9H, m), 1,95-2,34 (2H, m), 2,62-3,25 (2H, m), 3,40-3,98 (4H, m), 4,40-4,90 (4H, m).

Ejemplo de Referencia 10

Síntesis de 3-((2S,4S)-4-amino-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina

60 (1) 3-((2S,4R)-1-terc-Butoxicarbonil-4-hidroxi-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (compuesto del título del Ejemplo de Referencia 9, 56,3 g) y trietilamina (28,5 ml) se disolvieron en diclorometano (1,0 l) y se añadió a ello cloruro de metanosulfonilo (15,1 ml) bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar bajo enfriamiento con hielo durante 1 h, la mezcla de reacción se lavó con agua y se secó. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar 3-((2S,4R)-1-terc-butoxicarbonil-4-metanosulfonilo-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (70,5 g) como un aceite.

65 (2) El compuesto arriba mencionado (70,5 g) y azida de sodio (13,3 g) se disolvieron en DMF (500 ml), y la mezcla se agitó a 80°C durante 5 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se añadió agua a ello. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar 3-((2S,4S)-4-azido-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (39,5 g) como un sólido blanco.

ES 2 311 534 T3

(3) El compuesto arriba mencionado (26,7 g) se disolvió en etanol (270 ml) y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 18 h en presencia de catalizador de paladio sobre carbono al 10% (13,4 g). La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (24,5 g) como un sólido negro.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,40-1,45 (9H, m), 1,70-1,83 (1H, m), 2,07 (2H, brs), 2,32-2,56 (1H, m), 2,90-3,19 (2H, m), 3,25-3,58 (2H, m), 3,60-4,14 (3H, m), 4,31-4,80 (3H, m).

Ejemplo de Referencia 11

Síntesis de 3-((2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-hidroxi-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina

(1) N-terc-butoxicarbonil-L-cis-4-terc-butildimetilsililoxiprolina [producto del Ejemplo de Referencia 1 (1), 1,55 g] y tiazolidina (1,4 ml) se disolvieron en DMF (55 ml), y se añadieron sucesivamente a ello trietilamina (2,24 ml), HOBT (2,96 g) e hidrocloreuro de EDC (3,70 g). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 13 h. Se añadió la mezcla de reacción a una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera y se secó. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-terc-butildimetilsililoxi-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (3,41 g) como un sólido blanco.

(2) El compuesto arriba mencionado (3,36 g) se disolvió en tetrahidrofurano (50 ml), y se añadió gota a gota una solución 1 M (9 ml) de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 18 h, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se añadió a salmuera y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar el compuesto del título (2,44 g) como un sólido blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,25-1,45 (9H, m), 1,52-1,70 (1H, m), 2,35-2,50 (1H, m), 2,95-3,20 (3H, m), 3,50-3,80 (3H, m), 4,10-4,25 (1H, m), 3,0-4,37-4,78 (3H, m), 5,18 (1H, brs).

Ejemplo de Referencia 12

Síntesis de 3-((S)-1-terc-butoxicarbonil-4-oxo-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina

El compuesto del título (55,4 g) del Ejemplo de Referencia 9 y trietilamina (46 ml) se disolvieron en diclorometano (350 ml). Se añadió a ello una solución de complejo trióxido de azufre-piridina (52,4 g) en dimetilsulfóxido (150 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 2 horas. Se añadió a la mezcla de reacción solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar el compuesto del título (30,3 g) como un sólido blanco.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,47 (9H, s), 2,45-2,57 (1H, m), 2,70-2,93 (1H, m), 2,97-3,22 (2H, m), 3,66-3,78 (0,6H, m), 3,80-4,10 (3H, m), 4,28-4,38 (0,4H, m), 4,45-5,08 (3H, m).

Ejemplo de Referencia 13

Síntesis de ácido (2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(1-indolil)pirrolidona-2-carboxílico

(1) N-terc-Butoxicarbonil-L-trans-4-hidroxiprolina, éster bencílico (20,3 g) y trietilamina (17,6 ml) se disolvieron en diclorometano (120 ml), y se añadió a ello una solución de complejo trióxido de azufre-piridina (25,1 g) en dimetilsulfóxido (60 ml), bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 5 h. Se añadió a la mezcla de reacción solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar (S)-1-terc-butoxicarbonil-4-oxopirrolidona-2-carboxilato de bencilo (9,76 g) como un aceite.

(2) El compuesto arriba mencionado (2,50 g), indolina (1,05 ml) y ácido acético (0,45 ml) se disolvieron en 1,2-dicloroetano (40 ml), y se añadió a ello triacetoxiborohidruro de sodio (3,32 g). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 6 h y se añadió a la mezcla de reacción solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo, y el extracto se lavó con salmuera y se secó. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar (2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(1-indolil)pirrolidona-2-carboxilato de bencilo (2,59 g) como un aceite.

(3) El compuesto arriba mencionado (2,53 g) se disolvió en acetona (50 ml) y se añadió a ello dióxido de manganeso (7,51 g). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 12 h y la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar (2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(1-indolil)pirrolidona-2-carboxilato de bencilo (2,43 g) como un aceite.

ES 2 311 534 T3

(4) El compuesto arriba mencionado (2,42 g) se disolvió en metanol (50 ml) y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 20 h en presencia de paladio/carbono al 10% (0,25 g). La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (1,91 g) como un sólido verde claro.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,49 (9H, s), 2,37-3,00 (2H, m.), 3,60-3,85 (1H, m), 4,05-4,25 (1H, m), 4,40-4,60 (1H, m), 4,95-5,10 (1H, m), 6,54 (1H, s), 7,13 (1H, t, J=7,7Hz), 7,18-7,28 (2H, m), 7,38 (1H, d, J=8,2Hz), 7,62 (1H, d, J=7,7Hz).

Ejemplo de Referencia 14

Síntesis de 1-((S)-1-terc-butoxicarbonil-4-oxo-2-pirrolidinilcarbonil)pirrolidona

(1) N-terc-Butoxicarbonil-L-trans-4-hidroxi-prolina (46,25 g) y pirrolidona (18 ml) se disolvieron en DMF (200 ml), y se añadieron sucesivamente a ello HOBt (45,5 g) e hidrocloreuro de EDC (46,0 g). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 13 h, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió al residuo solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar 1-((2S,4R)-1-terc-butoxicarbonil-4-hidroxi-2-pirrolidinilcarbonil)pirrolidona (59,3 g) como un aceite.

(2) El compuesto arriba mencionado (59,3 g) y trietilamina (41 ml) se disolvieron en diclorometano (350 ml), y se añadió a ello una solución de complejo trióxido de azufre-piridina (46,5 g) en dimetilsulfóxido (100 ml), bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó durante 2 h y se añadió solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con salmuera y se secó. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar el compuesto del título (11,9 g) como un sólido blanco.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,47 (9H, s), 1,80-2,08 (4H, m), 2,42-2,53 (1H, m), 2,68-2,88 (1H, m), 3,35-3,58 (3H, m), 3,62-4,13 (3H, m), 4,85 (0,4H, d, J=9,0Hz), 4,99 (0,6H, d, J=8,7Hz).

Ejemplo de Referencia 15

Síntesis de 3-((2S,4R)-4-amino-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina

(1) Se disolvió el compuesto del título (13,6 g) del Ejemplo de Referencia 11 en diclorometano (250 ml), y se añadió a ello trietilamina (7 ml). Se añadió a la mezcla de reacción cloruro de metanosulfonilo (3,64 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se separó la capa orgánica. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en DMF (200 ml). Se añadió a ello azida de sodio (3,25 g) y la mezcla se extrajo a 85°C durante 3 horas con calentamiento. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió agua al residuo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y el extracto se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar 3-((2S,4R)-4-azido-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (9,9 g).

(2) El compuesto arriba mencionado (9,9 g) se disolvió en etanol (150 ml) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 18 h en atmósfera de hidrógeno (1 atm) en presencia de paladio/carbono al 10% (10 g). La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (10,1 g) como un sólido negro.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,30 (4,5H, s), 1,38 (4,5H, s), 1,42-1,52 (1H, m), 2,05 (2H, brs), 2,33-2,45 (1H, m), 2,92-3,88 (7H, m), 4,37-4,72 (3H, m).

Ejemplo 1

Síntesis de trifluoroacetato de (S)-2-ciano-1-((2S,4S)-4-hidroxi-2-pirrolidinilcarbonil)pirrolidona

Se disolvió en diclorometano (18 ml) (S)-1-((2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-hidroxi-2-pirrolidinilcarbonil)-2-cianopirrolidina (compuesto del título del Ejemplo de Referencia 1, 544 mg), y se añadió a ello ácido trifluoroacético (1,8 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 18 h, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadieron etanol y éter dietílico al residuo, y el polvo precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (350 mg) como cristales blancos pulverulentos.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,68-2,85 (6H, m), 3,10-3,30 (2H, m), 3,44-3,70 (2H, m), 4,30-4,60 (2H, m), 4,78-5,09 (1H, m), 5,35-5,50 (1H, m), 9,18 (2H, brs).

ES 2 311 534 T3

Ejemplo 2

Síntesis de hidrocloreto de (S)-2-ciano-1-((2S,4R)-4-hidroxi-2-pirrolidinilcarbonil)-pirrolidona

5 El compuesto del título (309 mg) del Ejemplo de Referencia 2 se disolvió en ácido clorhídrico-1,4-dioxano 4 M (2 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 18 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC para dar el compuesto del título (36 mg) como cristales blancos pulverulentos.

10 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,85-2,44 (6H, m), 3,05-3,72 (4H, m), 4,41-4,60 (2H, m), 4,78-5,16 (1H, m), 5,55-5,70 (1H, m).

Ejemplo 3

Síntesis de dihidrocloreto de (S)-1-((2S,4S)-4-amino-2-pirrolidinilcarbonil)-2-cianopirrolidina

15 Se disolvió (S)-1-((2S,4S)-4-amino-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidinilcarbonil)-2-cianopirrolidina (compuesto del título del Ejemplo de Referencia 3, 308 mg) en ácido clorhídrico-1,4-dioxano 4 M (1,25 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 27 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y se añadió tetrahidrofurano a lo anterior. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (214 mg).

20 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,85-2,35 (5H, m), 2,80-2,93 (1H, m), 3,27-3,68 (4H, m), 3,83-3,98 (1H, m), 4,52-4,64 (1H, m), 4,84 (1H, d, J=4,5, 7,8Hz), 8,81 (3H, brs).

Ejemplo 4

Síntesis de trifluoroacetato de (S)-1-((2S,4S)-4-anilino-2-pirrolidinilcarbonil)-2-cianopirrolidina

30 (1) El compuesto del título (6,18 g) del Ejemplo de Referencia 2 y trietilamina (8,4 ml) se disolvieron en dimetil-sulfóxido (15 ml). Se añadió a ello complejo trióxido de azufre-piridina (9,54 g). Después de agitar a la temperatura ambiente durante 1 hora, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y se secó. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar (S)-1-((2S)-1-terc-butoxicarbonil-4-oxo-2-pirrolidinilcarbonil)-2-cianopirrolidina (6,0 g) como un aceite.

35 (2) El compuesto arriba mencionado (1,5 g), y anilina (0,43 ml) se disolvieron en metanol (25 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 6 horas en presencia de tamiz molecular 3 A (1,5 g). Se añadieron a la mezcla de reacción cianoborohidruro de sodio (0,315 g) y ácido cítrico (0,4 ml), y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. Se añadió solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se secó el extracto, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar (S)-1-((2S,4S)-4-anilino-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidinilcarbonil)-2-cianopirrolidina (0,74 g) como un producto amorfo.

40 (3) El compuesto arriba mencionado (0,82 g) se disolvió en diclorometano (21 ml) y se añadió a ello ácido trifluoroacético (2,1 ml). La mezcla se mantuvo a la temperatura ambiente durante 15 horas, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC y se liofilizó para dar el compuesto del título (0,246 g) como un producto amorfo.

50 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,52-2,33 (5H, m), 2,87-3,22 (2H, m), 3,75-5,13 (8H, m), 6,50-6,67 (3H, m), 7,03-7,20 (2H, m), 8,91 (1H, brs), 9,88 (1H, brs).

Ejemplo 5

Síntesis de hidrocloreto de (S)-2-ciano-1-[(2S,4S)-4-(4-nitrofenil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]pirrolidina

55 (1) El compuesto del título (0,924 g) del Ejemplo de Referencia 3, diisopropiletilamina (1,7 ml) y 4-fluoronitro-benceno (0,53 ml) se disolvieron en N-metil-2-pirrolidona (10 ml), y la mezcla se agitó a 80°C durante 15 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se secó el extracto, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar (S)-1-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(4-nitrofenil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina (1,14 g) como producto amorfo.

60 (2) El compuesto arriba mencionado (1,13 g) se disolvió en acetato de etilo (3,5 ml) y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 molar (3,4 ml). La mezcla se mantuvo a la temperatura ambiente durante 15 horas. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (0,67 g).

65 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,74-2,37 (6H, m), 2,90-3,10 (1H, m), 3,27-3,97 (3H, m), 4,37-4,70 (2H, m), 4,80-5,20 (1H, m), 6,90-7,34 (2H, m), 7,88-8,03 (2H, m), 9,09 (1H, brs), 10,98 (1H, brs).

ES 2 311 534 T3

Ejemplo 6

Síntesis de hidrocloreto de (S)-2-ciano-1-[(2S,4S)-4-(4-cianofenil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]pirrolidina

(1) El compuesto del título (924 mg) del Ejemplo de Referencia 3, diisopropiletilamina (1,7 ml) y 4-fluorobenzonitrilo (606 mg) se disolvieron en N-metil-2-pirrolidona (10 ml), y la mezcla se agitó a 100°C durante 15 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. El extracto se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar (S)-2-ciano-1-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(4-cianofenil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]pirrolidina (340 mg), como producto amorfo.

(2) El compuesto arriba mencionado (420 mg), se disolvió en acetato de etilo (1,2 ml), y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 molar (1,2 ml). La mezcla se mantuvo a la temperatura ambiente durante 15 horas y el sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (289 mg).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,62-1,80 (1H, m), 1,97-2,33 (4H, m), 2,90-3,24 (2H, m), 3,64-3,96 (3H, m), 4,20-4,63 (2H, m), 4,80-5,13 (1H, m), 6,70 (2H, d, J=8,7Hz), 7,53 (2H, d, J=8,7Hz), 9,00 (1H, brs), 10,50 (1H, brs).

Ejemplo 7

Síntesis de hidrocloreto de (S)-2-ciano-1-[(2S,4S)-4-(2-cianofenil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]pirrolidina

(1) El compuesto del título (924 mg, del Ejemplo de Referencia 3, diisopropiletilamina (1,7 ml) y 2-fluorobenzonitrilo (0,54 ml) se disolvieron en N-metil-2-pirrolidona (10 ml), y la mezcla se agitó a 100°C durante 15 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. El extracto se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar (S)-1-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(2-cianofenil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina (177 mg) como producto amorfo.

(2) El compuesto arriba mencionado (115 mg) se disolvió en acetato de etilo (0,5 ml), y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 M (0,35 ml). La mezcla se mantuvo a la temperatura ambiente durante 15 h. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (46 mg).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,70-2,36 (6H, m), 2,93-3,74 (3H, m), 4,28-4,66 (2H, m), 4,81-5,15 (1H, m), 6,33 (1H, d, J=8,1Hz), 6,77 (1H, dd, J=8,4, 8,1Hz), 6,90 (1H, d, J=8,4Hz), 7,39-7,60 (2H, m).

Ejemplo 8

Síntesis de hidrocloreto de (S)-2-ciano-1-[(2S,4S)-4-(2-fluoro-4-nitrofenil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]pirrolidina

(1) El compuesto del título (0,924 g) del Ejemplo de Referencia 3, diisopropiletilamina (1,7 ml) y 3,4-difluorobenzonitrilo (0,55 ml) se disolvieron en N-metil-2-pirrolidona (10 ml), y la mezcla se agitó a 80°C durante 15 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar (S)-1-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(2-fluoro-4-nitrofenil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina (0,95 g) como producto amorfo.

(2) El compuesto arriba mencionado (0,95 g) se disolvió en acetato de etilo (3 ml), y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 M (2,65 ml). La mezcla se mantuvo a la temperatura ambiente durante 15 horas y el sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (0,63 g).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,74-2,37 (6H, m), 2,90-3,10 (1H, m), 3,27-3,97 (3H, m), 4,37-4,70 (2H, m), 4,80-5,20 (1H, m), 6,90-7,34 (2H, m), 7,88-8,03 (2H, m), 9,09 (1H, brs), 10,98 (1H, brs).

Ejemplo 9

Síntesis de hidrocloreto de (S)-2-ciano-1-[(2S,4S)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]pirrolidina

(1) El compuesto del título (924 mg) del Ejemplo de Referencia 3, diisopropiletilamina (1,7 ml) y 3,4-difluorobenzonitrilo (700 mg) se disolvieron en N-metil-2-pirrolidona (10 ml), y la mezcla se agitó a 80°C durante 15 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar (S)-1-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(4-ciano-2-fluorofenil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina (920 mg) como producto amorfo.

(2) El compuesto arriba mencionado (920 mg) se disolvió en acetato de etilo (2,5 ml) y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 M (2,2 ml). La mezcla se mantuvo a la temperatura ambiente durante 15 horas y el sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (756 mg).

ES 2 311 534 T3

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,67-2,35 (6H, m), 2,88-3,06 (1H, m), 3,22-3,73 (3H, m), 4,27-4,64 (2H, m), 4,86-5,13 (1H, m), 6,73 (1H, d, J=6,3Hz), 7,82-7,92 (1H, m), 7,51 (1H, dd, J=8,4, 1,5Hz), 7,61 (1H, dd, J=12,0, 1,5Hz), 8,98 (1H, brs), 10,75 (1H, brs).

5 Ejemplo 10

Síntesis de hidrocloreto de (S)-1-[(2S,4S)-4-(4-bromo-2-cianofenil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina

10 (1) El compuesto del título (924 mg) del Ejemplo de Referencia 3, diisopropiletilamina (1,7 ml) y 3-bromo-6-fluorobenzonitrilo (1000 g) se disolvieron en N-metil-2-pirrolidona (10 ml) y la mezcla se agitó a 80°C durante 5 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. El extracto se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar (S)-1-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(4-bromo-2-cianofenil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina (904 mg) 15 como producto amorfo.

(2) El compuesto arriba mencionado (900 mg) se disolvió en acetato de etilo (2 ml) y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 M (1,8 ml). La mezcla se mantuvo a la temperatura ambiente durante 15 horas y el sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (501 mg).

20 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,70-2,34 (4H, m), 2,93-3,07 (1H, m), 3,42-3,65 (3H, m), 4,33-4,61 (2H, m), 4,82-5,10 (1H, m), 6,56 (1H, d, J=8,7Hz), 6,94 (1H, dd, J=8,1, 1,8Hz), 7,12 (1H, d, J=1,8Hz), 7,49 (1H, d, J=8,1Hz), 8,96 (1H, brs), 10,02 (1H, brs).

25 Ejemplo 11

Síntesis de hidrocloreto de (S)-2-ciano-1-[(2S,4S)-4-(3,4-dicianofenil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]pirrolidina

30 (1) El compuesto del título (0,924 g) del Ejemplo de Referencia 3, diisopropiletilamina (1,7 ml) y 3-fluoroftalonnitrilo (0,73 g) se disolvieron en N-metil-2-pirrolidona (10 ml), y la mezcla se agitó a 80°C durante 4 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar (S)-1-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(3,4-dicianofenil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina (1,05 g) como producto amorfo.

35 (2) El compuesto arriba mencionado (1,04 g) se disolvió en acetato de etilo (5 ml) y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 M (3,0 ml). La mezcla se mantuvo a la temperatura ambiente durante 15 horas y el sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (0,794 g).

40 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,62-1,79 (1H, m), 1,95-2,35 (3H, m), 2,90-3,28 (2H, m), 3,53-3,71 (2H, m), 4,23-4,64 (2H, m), 4,80-5,13 (1H, m), 7,01 (1H, dd, J=9,0, 2,4Hz), 7,24 (1H, d, J=2,4Hz), 7,65 (1H, d, J=6,3Hz), 7,78 (1H, d, J=9,0Hz), 9,06 (1H, brs), 10,62 (1H, brs).

45 Ejemplo 12

Síntesis de hidrocloreto de (S)-1-[(2S,4S)-4-(3-cloro-4-cianofenil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina

50 (1) El compuesto del título (0,924 g) del Ejemplo de Referencia 3, diisopropiletilamina (1,7 ml) y 2-cloro-4-fluorobenzonitrilo (0,78 g) se disolvieron en N-metil-2-pirrolidona (10 ml), y la mezcla se agitó a 80°C durante 4 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. El extracto se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar (S)-1-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(3-cloro-4-cianofenil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina (0,94 g) como producto 55 amorfo.

(2) El compuesto arriba mencionado (0,93 g) se disolvió en acetato de etilo (3 ml) y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 M (2,6 ml). La mezcla se mantuvo a la temperatura ambiente durante 15 horas y el sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (0,73 g).

60 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,58-1,80 (1H, m), 1,96-2,37 (3H, m), 2,92-3,22 (2H, m), 3,53-3,67 (2H, m), 4,22-4,60 (2H, m), 4,80-5,10 (1H, m), 6,67 (1H, dd, J=8,7, 2,4Hz), 6,84 (1H, d, J=2,4Hz), 7,24 (1H, d, J=6,9Hz), 7,61 (1H, d, J=8,7Hz), 9,02 (1H, brs), 9,97 (1H, brs).

65

ES 2 311 534 T3

Ejemplo 13

Síntesis de hidrocloreto de (S)-2-ciano-1-[(2S,4S)-4-(4-ciano-2,6-difluorofenil)-amino-2-pirrolidinilcarbonil]pirrolidina

(1) El compuesto del título (0,924 g) del Ejemplo de Referencia 3, diisopropiletilamina (1,7 ml) y 3,4,5-trifluorobenzonitrilo (0,79 mg) se disolvieron en N-metil-2-pirrolidona (10 ml), y la mezcla se agitó a 80°C durante 3 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar (S)-1-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(4-ciano-2,6-difluorofenil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina (1,08 g) como producto amorfo.

(2) El compuesto arriba mencionado (1,08 g) se disolvió en acetato de etilo (3 ml) y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 M (2,4 ml). La mezcla se mantuvo a la temperatura ambiente durante 15 h y el sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (0,706 g).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,72-2,33 (6H, m), 2,37-2,92 (1H, m), 3,20-3,70 (3H, m), 4,42-5,9 (3H, m), 6,38 (1H, d, J=8,4Hz), 7,51-7,70 (2H, m), 8,97 (1H, brs), 10,73 (1H, brs).

Ejemplo 14

Síntesis de trifluoroacetato de (S)-2-ciano-1-[(2S,4S)-4-(3-trifluorometil-2-piridil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]pirrolidina

(1) El compuesto del título (1,86 g) del Ejemplo de Referencia 3, diisopropiletilamina (3,14 ml) y 2-cloro-3-trifluorometilpiridina (1,09 g) se disolvieron en N-metil-2-pirrolidona (36 ml), y la mezcla se agitó a 120°C durante 8 horas. La mezcla de reacción se añadió a solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar (S)-1-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(3-trifluorometil-2-piridil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina (0,099 g).

(2) El compuesto arriba mencionado (99 mg) se disolvió en diclorometano (2,2 ml) y se añadió a ello ácido trifluoroacético (0,2 ml). La mezcla se mantuvo a la temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC para dar el compuesto del título (3,2 mg) como producto amorfo.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,80-2,40 (5H, m), 2,80-2,98 (1H, m), 3,30-3,65 (4H, m), 4,40-4,78 (1H, m), 4,80-4,89 (1H, m), 4,90-5,10 (1H, m), 6,58 (1H, d, J=7,8Hz), 6,73-6,89 (1H, m), 7,86 (1H, d, J=6,6Hz), 8,33 (1H, d, J=3,9Hz), 8,84 (1H, brs), 9,56 (1H, brs).

Ejemplo 15

Síntesis de trifluoroacetato de (S)-2-ciano-1-[(2S,4S)-4-(3-nitro-2-piridil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]pirrolidina

(1) El compuesto del título (928 mg) del Ejemplo de Referencia 3, diisopropiletilamina (1,57 ml) y 2-cloronitropiridina (476 mg) se disolvieron en N-metil-2-pirrolidona (18 ml) y la mezcla se agitó a 80°C durante 3 h. Se añadió la mezcla de reacción a solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar (S)-1-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(3-nitro-2-piridil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina (851 mg) como un aceite amarillo.

(2) El compuesto arriba mencionado (851 mg) se disolvió en diclorometano (20 ml) y se añadió a ello ácido trifluoroacético (2,0 ml). La mezcla se mantuvo a la temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió dietiléter al residuo. El producto precipitado se recogió por filtración para dar un polvo amarillo (677 mg). Este polvo (257 mg) se purificó por HPLC para dar el compuesto del título (152 mg) como un polvo amarillo.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,89-2,37 (5H, m), 2,86-3,04 (1H, m), 3,38-3,65 (4H, m), 4,49-4,70 (1H, m), 4,79-4,90 (1H, m), 5,00-5,22 (1H, m), 6,88 (1H, dd, J=8,4, 4,8Hz), 8,38-8,60 (3H, m), 9,03 (1H, brs), 9,73 (1H, brs).

Ejemplo 16

Síntesis de hidrocloreto de (S)-2-ciano-1-[(2S,4S)-4-(3-ciano-2-piridil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]pirrolidina

(1) El compuesto del título (1,86 g) del Ejemplo de Referencia 3, diisopropiletilamina (3,14 ml) y 2-cloro-3-cianopiridina (0,831 g) se disolvieron en N-metil-2-pirrolidona (36 ml), y la mezcla se agitó a 100°C durante 9 h. La mezcla de reacción se añadió a solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar (S)-1-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(3-ciano-2-piridil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina (0,487 g).

ES 2 311 534 T3

(2) El compuesto arriba mencionado (0,464 g) se disolvió en acetato de etilo (1,13 ml) y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 M (1,41 ml). La mezcla se mantuvo a la temperatura ambiente durante 3 horas. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (0,370 g) como un polvo pardo claro.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1,72-2,31 (5H, m), 2,81-2,98 (1H, m), 3,20-3,36 (1H, m), 3,40-3,69 (3H, m), 4,45-4,67 (1H, m), 4,75-5,11 (1H, m), 6,78 (1H, dd, $J=7,5$, 4,8Hz), 7,35 (1H, d, $J=7,5$ Hz), 7,99 (1H, dd, $J=7,5$, 1,8Hz), 8,33 (1H, dd, $J=5,1$, 1,8Hz), 8,88 (1H, brs), 10,50 (1H, brs).

Ejemplo 17

- 10 *Síntesis de trifluoroacetato de (S)-2-ciano-1-[(2S,4S)-4-(4-ciano-2-piridil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]pirrolidina*

- (1) El compuesto del título (928 mg) del Ejemplo de Referencia 3, diisopropiletilamina (1,57 ml) y 2-cloro-4-cianopiridina (416 mg) se disolvieron en N-metil-2-pirrolidona (18 ml), y la mezcla se agitó a 120°C durante 18 h. La mezcla de reacción se añadió a solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar (S)-1-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(4-ciano-2-piridil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina (134 mg).

- 20 (2) El compuesto arriba mencionado (134 mg) se disolvió en diclorometano (3,3 ml) y se añadió al mismo ácido trifluoroacético (0,3 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió dietiléter al residuo. El producto precipitado se recogió por filtración para dar un polvo pardo claro (64 mg). Este polvo (64 mg) se purificó por HPLC para dar el compuesto del título (8 mg) como un sólido blanco.

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1,64-1,86 (1H, m), 1,86-2,37 (4H, m), 2,80-3,00 (1H, m), 3,06-3,28 (1H, m), 3,42-3,69 (3H, m), 4,42-4,70 (2H, m), 4,75-5,10 (1H, m), 6,89 (1H, s), 6,93 (1H, d, $J=5,2$ Hz), 7,44 (1H, d, $J=6,2$ Hz), 8,23 (1H, d, $J=4,7$ Hz), 8,96 (1H, brs), 9,81 (1H, brs).

Ejemplo 18

Síntesis de dihidrocloruro de (S)-2-ciano-1-[(2S,4S)-4-(5-ciano-2-piridil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]pirrolidina

- (1) El compuesto del título (462 mg) del Ejemplo de Referencia 3, trietilamina (0,42 ml) y 2-cloro-5-cianopiridina (210 mg) se disolvieron en DMF (10 ml), y la mezcla se agitó a 90°C durante 24 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar (S)-1-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(5-ciano-2-piridil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina (310 mg) como producto amorfo.

- 40 (2) El compuesto arriba mencionado (310 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml) y se añadió al mismo ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 M (2 ml). La mezcla se mantuvo a la temperatura ambiente durante 15 y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC y se liofilizó para dar el compuesto del título (150 mg) como producto amorfo.

- 45 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1,77-2,33 (2,81-3,23 (2H, m), 4,00-5,15 (6H, m), 6,61 (1H, d, $J=8,7$ Hz), 7,77 (1H, d, $J=8,7$ Hz), 7,91 (1H, d, $J=6,0$ Hz), 8,46 (1H, s), 8,98 (1H, brs), 9,91 (1H, brs).

Ejemplo 19

- 50 *Síntesis de dihidrocloruro de (S)-1-[(2S,4R)-4-(5-ciano-2-piridil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina*

- (1) Se disolvieron en DMF (10 ml) ácido (2S,4R)-1-terc-butoxicarbonil-4-(5-ciano-2-piridil)aminopirrolidina-2-carboxílico (compuesto del título del Ejemplo de Referencia 4, 0,73 g) e hidrocloreuro de (S)-2-cianopirrolidina (0,29 g), y se añadieron sucesivamente a ello trietilamina (0,62 ml), HOBT (0,34 g) e hidrocloreuro de EDC (0,42 g). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 15 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar (S)-1-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(5-ciano-2-piridil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina (0,58 g) como producto amorfo.

- 60 (2) El compuesto arriba mencionado (0,57 g) se disolvió en ácido clorhídrico-1,4-dioxano 4 M (4 ml), y la mezcla se mantuvo en reposo a la temperatura ambiente durante 15 h. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por HPLC y se liofilizó para dar el compuesto del título (0,181 g) como producto amorfo.

- 65 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1,93-2,68 (6H, m), 3,13-3,70 (4H, m), 4,58-5,10 (3H, m), 6,61 (1H, d, $J=8,7$ Hz), 7,79 (1H, dd, $J=8,7$, 1,8Hz), 7,98 (1H, brs), 8,48 (1H, d, $J=1,8$ Hz), 8,87 (1H, brs), 9,78 (1H, brs).

ES 2 311 534 T3

Ejemplo 20

Síntesis de 2-trifluoroacetato de (S)-2-ciano-1-[(2S,4S)-4-(5-trifluorometil-2-piridil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]pirrolidina

(1) El compuesto del título (0,924 g) del Ejemplo de Referencia 3, diisopropiletilamina (1,7 ml) y 2-cloro-5-trifluorometilpiridina (0,54 g) se disolvieron en N-metil-2-pirrolidona (10 ml), y la mezcla se agitó a 120°C durante 8 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. El extracto se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar (S)-1-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(5-trifluorometil-2-piridil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-2-ciano-pirrolidina (0,40 g) como producto amorfo.

(2) El compuesto arriba mencionado (0,40 g) se disolvió en diclorometano (9 ml) y se añadió a ello ácido trifluoroacético (0,9 ml). La mezcla se mantuvo a la temperatura ambiente durante 15 h, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC y se liofilizó para dar el compuesto del título (0,163 g) como producto amorfo.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,68-2,32 (5H, m), 2,85-3,26 (2H, m), 4,38-5,12 (8H, m), 6,65 (1H, d, J=9,0Hz), 7,66 (1H, d, J=6,3Hz), 7,72 (1H, dd, J=9,0, 2,4Hz), 8,35 (1H, s), 8,96 (1H, brs), 9,80 (1H, brs).

Ejemplo 21

Síntesis de dihidrocloruro de (S)-2-ciano-1-[(2S,4S)-4-(5-nitro-2-piridil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]pirrolidina

(1) El compuesto del título (0,462 g) del Ejemplo de Referencia 3, trietilamina (0,42 ml) y 2-cloro-5-nitropiridina (0,24 g) se disolvieron en DMF (6 ml) y la mezcla se agitó a 100°C durante 8 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. El extracto se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar (S)-1-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(5-nitro-2-piridil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina (0,50 g) como producto amorfo.

(2) El compuesto arriba mencionado (0,50 g) se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml) y se añadió a ello ácido clorhídrico-1,4-dioxano 4 M (3 ml). La mezcla se mantuvo a la temperatura ambiente durante 15 horas y el sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (0,445 g).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,37 (5H, m), 2,80-3,26 (2H, m), 3,47-3,76 (3H, m), 4,50-5,15 (3H, m), 6,67 (1H, d, J=9,3Hz), 8,18 (1H, dd, J=9,3,3,0Hz), 8,58 (1H, s), 8,90-9,12 (2H, m), 10,65 (1H, brs).

Ejemplo 22

Síntesis de trifluoroacetato de (S)-2-ciano-1-[(2S,4S)-4-(3,5-dinitro-2-piridil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]pirrolidina

(1) El compuesto del título (0,928 g) del Ejemplo de Referencia 3, diisopropiletilamina (1,57 ml) y 2-cloro-3,5-dinitropiridina (0,611 g) se disolvieron en N-metil-2-pirrolidona (18 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió la mezcla de reacción a solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar (S)-1-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(3,5-dinitro-2-piridil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina (1,21 g) como un aceite amarillo.

(2) El compuesto arriba mencionado (1,18 g) se disolvió en diclorometano (25 ml) y se añadió a ello ácido trifluoroacético (2,5 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió dietiléter al residuo. El polvo amarillo precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (1,12 g).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,68-2,33 (5H, m), 2,84-3,08 (1H, m), 3,32-3,68 (4H, m), 4,49-4,70 (1H, m), 4,76-4,90 (1H, m), 5,11-5,37 (1H, m), 9,01 (1H, s), 9,04 (1H, brs), 9,25 (1H, brs), 9,28 (1H, s), 9,84 (1H, brs).

Ejemplo 23

Síntesis de hidroclicloruro de (S)-1-[(2S,4S)-4-(6-cloro-3-piridazinil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina

(1) El compuesto del título (928 mg) del Ejemplo de Referencia 3, diisopropiletilamina (1,57 ml) y 2,6-dicloropiridazina (447 mg) se disolvieron en N-metil-2-pirrolidona (18 ml) y la mezcla se agitó a 120°C durante 5 h. La mezcla de reacción se añadió a solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar (S)-1-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(6-cloro-3-piridazinil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina (58 mg).

ES 2 311 534 T3

(2) El compuesto arriba mencionado (57 mg) se disolvió en acetato de etilo (1,0 ml) y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 M (0,2 ml). La mezcla se mantuvo a la temperatura ambiente durante 4 h y el sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (31 mg).

5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1,69-2,35 (5H, m), 2,88-3,01 (1H, m), 3,09-3,29 (1H, m), 3,50-3,70 (3H, m), 4,50-4,72 (2H, m), 4,76-5,15 (1H, m), 7,00 (1H, d, $J=9,3\text{Hz}$), 7,48 (1H, d, $J=9,3\text{Hz}$), 7,71 (1H, brs), 9,00 (1H, brs), 10,31 (1H, brs).

10 Ejemplo 24

Síntesis de hidrocloreto de (S)-2-ciano-1-[(2S,4S)-4-(2-pirimidinil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]pirrolidina

15 (1) El compuesto del título (1,85 g) del Ejemplo de Referencia 3, diisopropiletilamina (3,14 ml) y 2-cloropirimidina (0,687 g) se disolvieron en N-metil-2-pirrolidona (30 ml) y la mezcla se agitó a 100°C durante 24 h. Se añadió la mezcla de reacción a solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar (S)-1-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(2-pirimidinil)amino-2-pirrolidinil-carbonil]-2-cianopirrolidina (0,900 g) como un polvo pardo claro.

20 (2) El compuesto arriba mencionado (0,833 g) se disolvió en acetato de etilo (2,16 ml) y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4M (2,69 ml). La mezcla se mantuvo a la temperatura ambiente durante 18 h. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (0,626 g).

25 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1,70-2,35 (5H, m), 2,80-2,95 (1H, m), 3,10-3,30 (1H, m), 3,42-3,90 (3H, m), 4,49-4,73 (2H, m), 4,80-5,14 (1H, m), 6,74 (1H, t, $J=5,1\text{Hz}$), 7,67 (1H, brs), 8,38 (2H, d, $J=5,1\text{Hz}$), 8,89 (1H, brs), 10,37 (1H, brs).

30 Ejemplo 25

Síntesis de hidrocloreto de (S)-2-ciano-1-[(2S,4S)-4-(4-trifluorometil-2-pirimidinil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]pirrolidina

35 (1) El compuesto del título (1,85 g) del Ejemplo de Referencia 3, diisopropiletilamina (3,14 ml) y 2-cloro-4-trifluorometilpirimidina (1,10 g) se disolvieron en N-metil-2-pirrolidona (30 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió la mezcla de reacción a solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar (S)-1-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(4-trifluorometil-2-pirimidinil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina (2,44 g).

40 (2) El compuesto arriba mencionado (2,27 g) se disolvió en acetato de etilo (4,99 ml) y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 M (6,24 ml). La mezcla se mantuvo a la temperatura ambiente durante 4 h. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (1,94 g).

45 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1,72-2,35 (5H, m), 2,78-2,99 (1H, m), 3,30 (1H, m), 3,36-3,88 (3H, m), 4,47-4,72 (2H, m), 4,79-5,13 (1H, m), 7,11 (1H, d, $J=5,1\text{Hz}$), 8,20 (1H, brs), 8,69 (1H, d, $J=4,2\text{Hz}$), 8,94 (1H, brs), 10,73 (1H, brs).

50 Ejemplo 26

Síntesis de hidrocloreto de (S)-1-[(2S,4S)-4-(2-benzoxazolil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina

55 (1) Se disolvieron en DMF (5 ml) ácido (2S,4S)-4-(2-benzoxazolil)amino-1-terc-butoxicarbonilpirrolidina-2-carboxílico (compuesto del título del Ejemplo de Referencia 5, 1,04 g) e hidrocloreto de (S)-2-cianopirrolidina (0,40 g), y se añadieron sucesivamente a ello trietilamina (0,84 ml), HOBT (0,51 g) e hidrocloreto de EDC (0,63 g). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 15 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. El extracto se secó y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar (S)-1-[(2S,4S)-4-(2-benzoxazolil)amino-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina (0,86 g) como producto amorfo.

60 (2) El compuesto arriba mencionado (0,86 g) se disolvió en ácido clorhídrico-1,4-dioxano 4 M (6 ml), y la mezcla se mantuvo a la temperatura ambiente durante 15 h. El sólido blanco precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (0,828 g).

65 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1,70-2,36 (5H, m), 2,87-3,50 (2H, m), 4,20-5,15 (3H, m), 7,00-7,49 (4H, m), 8,24-8,38 (1H, m), 8,97 (1H, brs), 10,26 (1H, brs).

ES 2 311 534 T3

Ejemplo 27

Síntesis de hidrocloreto de (S)-1-[(2S,4R)-4-(2-benzoxazolil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina

5 (1) Se disolvieron en DMF (10 ml) ácido (2S,4R)-4-(2-benzoxazolil)amino-1-terc-butoxicarbonilpirrolidina-2-carboxílico (compuesto del título del Ejemplo de Referencia 6, 1,0 g) e hidrocloreto de (S)-2-cianopirrolidina (0,38 g) y se añadió sucesivamente a ello trietilamina (0,81 ml), HOBT (0,49 g) e hidrocloreto de EDC (0,61 g). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 15 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. El extracto se secó y el residuo se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar (S)-1-[(2S,4R)-4-(2-benzoxazolil)amino-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina (0,91 g) como producto amorfo.

10 (2) El compuesto arriba mencionado (0,91 g) se disolvió en ácido clorhídrico-1,4-dioxano 4 M (6 ml), y la mezcla se mantuvo a la temperatura ambiente durante 15 h. El sólido blanco precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (0,841 g).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,93-2,73 (6H, m), 3,30-3,94 (4H, m), 4,36-5,18 (3H, m), 6,96-7,50 (4H, m), 8,42-9,05 (2H, m), 10,17 (1H, brs).

20 Ejemplo 28

Síntesis de dihidrocloreto de (S)-1-[(2S,4S)-4-(4-clorofenilmetil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina

25 (1) El compuesto del título (1,54 g) del Ejemplo de Referencia 3 y 4-clorobenzaldehído (0,703 g) se disolvieron en metanol (15 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron cianoborohidruro de sodio (0,315 g) y ácido acético (0,4 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. Se añadió al residuo solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar (S)-1-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(4-clorofenilmetil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina (1,67 g) como producto amorfo.

30 (2) El compuesto arriba mencionado (0,643 g) se disolvió en acetato de etilo (1,9 ml) y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 M (1,9 ml). La mezcla se mantuvo a la temperatura ambiente durante 15 h. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (0,62 g).

35 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,00-2,37 (5H, m), 2,90-3,05 (1H, m), 3,52-3,73 (4H, m), 3,86-4,04 (1H, m), 4,24 (2H, s), 4,48-4,54 (1H, m), 4,80-5,17 (1H, m), 7,53 (2H, d, J=8,4Hz), 7,66 (2H, d, J=8,4Hz), 9,07 (1H, brs), 10,20 (2H, brs), 10,72 (1H, brs).

40 Ejemplo 29

Síntesis de dihidrocloreto de (S)-2-ciano-1-[(2S,4S)-4-(4-nitrofenilmetil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]pirrolidina

45 (1) El compuesto del título (1,54 g) del Ejemplo de Referencia 3 y 4-nitrobenzalaldehído (6,801 g) se disolvieron en metanol (15 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron a la mezcla de reacción cianoborohidruro de sodio (0,315 g) y ácido acético (0,4 ml), y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. Se añadió al residuo solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar (S)-1-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(4-nitrofenilmetil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina (1,15 g) como producto amorfo.

50 (2) El compuesto arriba mencionado (1,15 g) se disolvió en acetato de etilo (3 ml) y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 M (3,3 ml). La mezcla se mantuvo a la temperatura ambiente durante 15 horas. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (0,975 g).

55 ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,96-2,37 (5H, m), 2,93-3,07 (1H, m), 3,66-3,75 (3H, m), 3,93-4,10 (1H, m), 4,40 (2H, s), 4,50-4,67 (1H, m), 4,80-5,17 (1H, m), 7,92 (2H, d, J=8,7Hz), 8,31 (2H, d, J=8,7Hz), 9,10 (1H, brs), 10,10-11,30 (2H, m).

60 Ejemplo 30

Síntesis de dihidrocloreto de (S)-2-ciano-1-[(2S,4S)-4-(4-fenoxifenilmetil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]pirrolidina

65 (1) El compuesto del título (0,924 g) del Ejemplo de Referencia 3 y 4-fenoxibenzaldehído (0,594 g) se disolvieron en metanol (15 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron cianoborohidruro de sodio (0,189 g) y ácido acético (0,2 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. Se añadió al residuo solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio

ES 2 311 534 T3

y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar (S)-1-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(4-fenoxifenilmetil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina (0,99 g) como producto amorfo.

- 5 (2) El compuesto arriba mencionado (0,99 g) se disolvió en acetato de etilo (2 ml) y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 M (2,5 ml). La mezcla se mantuvo a la temperatura ambiente durante 15 horas. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (0,95 g),

10 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9,5-2,38 (5H, m), 2,90-3,16 (1H, m), 3,40-3,70 (4H, m), 3,89-4,03 (1H, m), 4,21 (2H, s), 4,50-4,67 (1H, m), 4,80-5,17 (1H, m), 6,94-7,22 (5H, m), 7,34-7,48 (2H, m), 7,64 (2H, d, J=8,4Hz), 9,10 (1H, brs), 10,17 (2H, brs), 10,90 (1H, brs).

Ejemplo 31

- 15 *Síntesis de dihidrocloruro de (S)-2-ciano-1-[(2S,4S)-4-(4-cianofenilmetil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]pirrolidina*

(1) El compuesto del título (924 mg) del Ejemplo de Referencia 3 y 4-cianobenzaldehído (589 mg) se disolvieron en metanol (15 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron cianoborohidruro de sodio (283 mg) y ácido acético (0,4 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se filtró la mezcla de reacción y el filtrado se evaporó a presión reducida. Se añadió al residuo solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar (S)-1-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(4-cianofenilmetil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina (940 mg) como producto amorfo.

- 25 (2) El compuesto arriba mencionado (940 mg) se disolvió en acetato de etilo (3,0 ml) y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 M (2,8 ml). La mezcla se mantuvo a la temperatura ambiente durante 15 horas. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (655 mg).

30 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,94-2,37 (6H, m), 2,89-3,09 (1H, m), 3,27-3,80 (3H, m), 3,90-4,10 (1H, m), 4,23-4,44 (2H, s), 4,53-4,69 (1H, m), 4,80-5,20 (1H, m), 7,87 (2H, d, J=8,4Hz), 7,94 (2H, d, J=8-4Hz), 9,1,8 (1H, brs), 10,60 (2H, brs).

Ejemplo 32

- 35 *Síntesis de dihidrocloruro de (S)-1-[(2S,4S)-4-[N-(4-cianofenilmetil)-N-metilamino]-2-pirrolidinilcarbonil]-2-ciano-pirrolidina*

(1) Se disolvieron en acetonitrilo (15 ml) (S)-1-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(4-cianofenilmetil)amino-2-pirrolidinil-carbonil]-2-cianopirrolidina [producto del Ejemplo 31 (1), 1,04 g] y solución de formaldehído al 37% (0,7 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron cianoborohidruro de sodio (0,240 g) y ácido acético (0,4 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. Se añadió al residuo solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar (S)-1-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[N-(4-cianofenilmetil)-N-metilamino]-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina (0,71 g) como producto amorfo.

- 50 (2) El compuesto arriba mencionado (0,70 g) se disolvió en acetato de etilo (2,0 ml) y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 M (2,0 ml). La mezcla se mantuvo a la temperatura ambiente durante 15 horas. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (0,548 g).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,09-2,42 (5H, m), 2,59 (3H, s), 2,88-3,18 (1H, m), 3,50-5,20 (9H, m), 7,89 (2H, d, J=8,1Hz), 7,97 (2H, d, J=8,1Hz), 9,26 (1H, brs), 10,96 (1H, brs), 12,42 (1H, brs).

Ejemplo 33

- 55 *Síntesis de dihidrocloruro de (S)-2-ciano-1-[(2S,4S)-4-[N,N-bis(4-cianofenilmetil)amino]-2-pirrolidinilcarbonil]pi-rrolidona*

(1) El compuesto del título (0,924 g) del Ejemplo de Referencia 3, bromuro de 4-cianobencilo (1,27 g) y diisopropiletilamina (1,6 ml) se disolvieron en N-metil-2-pirrolidona (10 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 15 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se secó el extracto y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar (S)-1-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[N,N-bis(4-cianofenilmetil)amino]-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina (1,11 g) como un sólido blanco.

- 65 (2) El compuesto arriba mencionado (0,95 g) se disolvió en acetato de etilo (2,2 ml) y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 M (2,2 ml). La mezcla se mantuvo a la temperatura ambiente durante 15 h. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (0,85 g).

ES 2 311 534 T3

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,72-2,37 (5H, m), 2,62-2,79 (1H, m), 3,06-3,43 (2H, m), 3,53-4,50 (8H, m), 4,80-5,14 (1H, m), 7,55 (4H, d, J=8,1Hz), 7,79 (4H, d, J=8,1Hz), 8,90 (1H, brs), 10,10 (1H, brs).

5 Ejemplo 34

Síntesis de tri-trifluoroacetato de (S)-2-ciano-1-[(2S,4S)-4-(3-piridilmetil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]pirrolidina

10 (1) El compuesto del título (928 mg) del Ejemplo de Referencia 3, y nicotinaldehído (321 mg) se disolvieron en metanol (16 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 30 min. Se añadieron a la mezcla de reacción cianoborohidruro de sodio (189 mg) y varias gotas de ácido acético, y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 18 h. Se filtró la mezcla de reacción y el filtrado se evaporó a presión reducida. Se añadió al residuo solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar (S)-1-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(3-piridilmetil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina (591 mg).

20 (2) El compuesto arriba mencionado (557 mg) se disolvió en diclorometano (14 ml) y se añadió a ello ácido trifluoroacético (1,4 ml). La mezcla se mantuvo a la temperatura ambiente durante 18 h. Se concentró el disolvente de reacción a presión reducida, y se añadió dietiléter al residuo. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (704 mg).

25 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,70-2,40 (5H, m), 2,91-3,14 (1H, m), 3,29-3,73 (5H, m), 4,31 (2H, s), 4,52-4,70 (1H, m), 4,78-5,15 (1H, m), 7,58 (1H, dd, J=7,8, 5,0Hz), 8,02 (1H, d, J=7,9Hz), 8,68 (1H, dd, J=4,9, 1,4Hz), 8,75 (1H, d, J=1,7Hz).

Ejemplo 35

Síntesis de di-trifluoroacetato de (S)-2-ciano-1-((2S,4S)-4-fenetilamino-2-pirrolidinilcarbonil)pirrolidona

30 (1) El compuesto del título (462 mg) del Ejemplo de Referencia 3 y fenilacetaldehído (0,18 ml) se disolvieron en metanol (15 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron a la mezcla de reacción cianoborohidruro de sodio (94 mg) y ácido acético (0,1 ml), y la mezcla se agitó durante 15 h. Se filtró la mezcla de reacción y el filtrado se evaporó a presión reducida. Se añadió al residuo solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar (S)-1-((2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-fenetilamino-2-pirrolidinilcarbonil)-2-cianopirrolidina (300 mg) como producto amorfo.

40 (2) El compuesto arriba mencionado (300 mg) se disolvió en diclorometano (7,3 ml) y se añadió a ello ácido trifluoroacético (0,73 ml). La mezcla se mantuvo a la temperatura ambiente durante 15 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida, y el residuo se purificó por HPLC y se liofilizó para dar el compuesto del título (150 mg) como producto amorfo.

45 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,85-2,38 (5H, m), 2,83-3,08 (3H, m), 3,15-3,74 (4H, m), 3,75-5,18 (5H, m), 7,17-7,40 (5H, m).

Ejemplo 36

50 *Síntesis de dihidrocloruro de (S)-2-ciano-1-((2S,4S)-4-ciclohexilamino-2-pirrolidinilcarbonil)pirrolidona*

55 (1) El compuesto del título (924 mg) del Ejemplo de Referencia 3 y ciclohexanona (0,34 ml) se disolvieron en metanol (15 ml) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron a la mezcla de reacción cianoborohidruro de sodio (200 mg) y ácido acético (0,4 ml), y la mezcla se agitó durante 15 h. Se evaporó la mezcla de reacción a presión reducida. Se añadió al residuo solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar (S)-1-((2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-ciclohexilamino-2-pirrolidinilcarbonil)-2-cianopirrolidina (440 mg) como producto amorfo.

60 (2) El compuesto arriba mencionado (430 mg) se disolvió en acetato de etilo (1,5 ml) y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 M (1,4 ml). La mezcla se mantuvo a la temperatura ambiente durante 15 h. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (338 mg).

65 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 01-1,47 (5H, m), 1,54-2,38 (10H, m), 2,88-3,07 (2H, m), 3,38-3,70 (4H, m), 3,95-4,13 (1H, m), 4,40-4,61 (1H, m), 4,80-5,14 (1H, m), 9,68 (1H, brs), 9,89 (1H, brs).

ES 2 311 534 T3

Ejemplo 37

Síntesis de dihidrocloruro de (S)-2-ciano-1-((2S,4S)-4-dietilamino-2-pirrolidinilcarbonil)pirrolidona

(1) El compuesto del título (924 mg) del Ejemplo de Referencia 3 y solución acuosa de acetaldehído al 90% (1,7 ml) se disolvieron en metanol (15 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadieron a la mezcla de reacción cianoborohidruro de sodio (440 mg) y ácido acético (0,4 ml), y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. Se añadió al residuo solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar (S)-1-((2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-dietilamino-2-pirrolidinilcarbonil)-2-cianopirrolidina (720 mg) como producto amorfo.

(2) El compuesto arriba mencionado (720 mg) se disolvió en acetato de etilo (2 ml) y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 M (2,5 ml). La mezcla se mantuvo a la temperatura ambiente durante 15 h. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (713 mg).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,20-1,30 (6H, m), 1,94-2,36 (1H, m), 2,87-3,38 (6H, m), 3,52-4,18 (8H, m), 4,45-4,64 (1H, m), 4,82-4,90 (1H, m), 9,38 (1H, brs), 11,30 (1H, brs), 11,82 (1H, brs).

Ejemplo 38

Síntesis de dihidrocloruro de (S)-2-ciano-1-[(2S,4S)-4-(1-piperidino)-2-pirrolidinilcarbonil]pirrolidina

(1) El compuesto del título (924 mg) del Ejemplo de Referencia 3 y solución acuosa de aldehído glutárico al 50% (0,8 ml) se disolvieron en metanol (15 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 3 h. Se añadieron a la mezcla de reacción cianoborohidruro de sodio (630 mg) y ácido acético (0,4 ml), y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. Se añadió al residuo solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar (S)-1-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(1-piperidino)-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina (480 mg) como producto amorfo.

(2) El compuesto arriba mencionado (470 mg) se disolvió en acetato de etilo (2 ml) y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 M (1,6 ml). La mezcla se mantuvo a la temperatura ambiente durante 15 h. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (485 mg).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,30-1,50 (1H, m), 1,61-1,90 (5H, m), 1,99-2,32 (3H, m), 2,83-3,09 (2H, m), 3,31-3,80 (8H, m), 3,90-4,07 (1H, m), 4,40-4,62 (1H, m), 4,80-5,20 (1H, m), 9,27 (1H, brs), 11,10 (1H, brs), 11,64 (1H, brs).

Ejemplo 39

Síntesis de dihidrocloruro de (S)-2-ciano-1-[(2S,4S)-4-[N,N-bis(epoxycarbonilmetil)amino]-2-pirrolidinilcarbonil]pirrolidona

(1) El compuesto del título (0,924 g) del Ejemplo de Referencia 3, bromoacetato de etilo (0,73 ml) y diisopropiletilamina (1,6 ml) se disolvieron en N-metil-2-pirrolidona (10 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 15 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. El extracto se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar (S)-1-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[N,N-bis(etoxycarbonilmetil)amino]-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina (0,95 g) como un sólido blanco.

(2) El compuesto arriba mencionado (0,80 g) se disolvió en acetato de etilo (2 ml) y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 M (2 ml). La mezcla se mantuvo a la temperatura ambiente durante 15 h. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (0,65 g).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,19 (6H, t, J=7,2Hz), 1,57-1,74 (1H, m), 1,93-2,34 (4H, m), 2,96-3,42 (2H, m), 3,75-4,50 (12H, m), 4,78-5,12 (1H, m), 8,80 (1H, brs), 10,19 (1H, brs).

Ejemplo 40

Síntesis de hidrocloreuro de (S)-1-((2S,4S)-4-benzoilamino-2-pirrolidinilcarbonil)-2-cianopirrolidina

(1) Se disolvieron en DMF (10 ml) ácido (2S,4S)-4-benzoilamino-1-terc-butoxicarbonilpirrolidina-2-carboxílico (compuesto del título del Ejemplo de Referencia 7, 1,1 g) e hidrocloreuro de (S)-2-cianopirrolidina (0,44 g), y se añadieron sucesivamente trietilamina (0,98 ml) HOBt (0,54 g), e hidrocloreuro de EDC (0,67 g). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 15 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. El extracto se secó y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar (S)-1-((2S,4R)-4-benzoilamino-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidinilcarbonil)-2-cianopirrolidina (1,0 g) como un sólido blanco.

ES 2 311 534 T3

(2) El compuesto arriba mencionado (0,91 g) se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml) y se añadió a ello ácido clorhídrico-1,4-dioxano 4 M (6 ml). La mezcla se mantuvo a la temperatura ambiente durante 15 h. El sólido blanco precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (541 mg).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,63-2,36 (5H, m), 2,75-2,93 (1H, m), 3,21-3,80 (4H, m), 4,51-5,13 (3H, m), 7,40-7,90 (2H, m), 8,52-9,00 (2H, m), 10,06 (1H, brs).

Ejemplo 41

10 Síntesis de hidrocloreto de (S)-1-((2S,4R)-4-benzoilamino-2-pirrolidinilcarbonil)-2-cianopirrolidina

(1) Se disolvieron en DMF (10 ml) ácido (2S,4R)-4-benzoilamino-1-terc-butoxicarbonilpirrolidina-2-carboxílico (compuesto del título del Ejemplo de Referencia 8, 1,6 g) e hidrocloreto de (S)-2-cianopirrolidina (0,63 g), y se añadieron sucesivamente trietilamina (1,32 ml), HOBt (0,79 g) e hidrocloreto de EDC (0,99 g). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 15 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. El extracto se secó y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar (S)-1-((2S,4R)-4-benzoilamino-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidinilcarbonil)-2-cianopirrolidina (1,2 g) como un sólido blanco.

(2) El compuesto arriba mencionado (0,97 g) se disolvió en ácido clorhídrico-1,4-dioxano 4 M (6 ml). La mezcla se mantuvo a la temperatura ambiente durante 15 h. El sólido blanco precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (0,814 g).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,96-2,65 (6H, m), 3,23-3,71 (4H, m), 4,42-5,15 (3H, m), 7,51-7,97 (5H, m), 8,67-9,03 (2H, m), 9,92 (1H, brs).

Ejemplo 42

30 Síntesis de hidrocloreto de (S)-1-[(2S,4S)-4-(4-clorobenzoil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina

(1) El compuesto del título (462 mg) del Ejemplo de Referencia 3 y trietilamina (0,42 ml) se disolvieron en diclorometano (30 ml) y se añadió cloruro de 4-clorobenzoilo (0,19 ml) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 24 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo la mezcla con diclorometano. El extracto se secó y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar (S)-1-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(4-clorobenzoil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina (617 mg) como producto amorfo.

(2) El compuesto arriba mencionado (610 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (4 ml) y se añadió a ello ácido clorhídrico-1,4-dioxano 4 M (3,4 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 24 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida, y el concentrado se purificó por HPLC y se liofilizó para dar el compuesto del título (340 mg) como producto amorfo.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,87-2,34 (5H, m), 2,78-2,93 (1H, m), 3,20-3,75 (4H, m), 4,54-4,72 (2H, m), 4,85 (1H, dd, J=7,8, 4,7Hz), 7,58 (2H, d, J=8,5Hz), 7,86 (2H, d, J=8,5Hz), 8,70 (1H, d, J=6,8Hz), 8,88 (1H, brs), 9,74 (1H, brs).

Ejemplo 43

50 Síntesis de hidrocloreto de (S)-2-ciano-1-[(2S,4S)-4-(4-trifluorometilbenzoil)-amino-2-pirrolidinilcarbonil]pirrolidina

(1) El compuesto del título (462 mg) del Ejemplo de Referencia 3, ácido 4-trifluorometilbenzoico (285 mg) y trietilamina (0,42 ml) se disolvieron en DMF (30 ml), y se añadieron sucesivamente HOBt (241 mg) e hidrocloreto de EDC (302 mg) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 22 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida, y se añadió al concentrado solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar (S)-1-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(4-trifluorometilbenzoil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina (640 mg) como un aceite incoloro.

(2) El compuesto arriba mencionado (640 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml) y se añadió a ello ácido clorhídrico-1,4-dioxano 4 M (3,3 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 24 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el concentrado se purificó por HPLC y se liofilizó para dar el compuesto del título (163 mg) como producto amorfo.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,92-2,37 (5H, m), 2,82-2,96 (1H, m), 3,24-3,65 (4H, m), 4,67-4,76 (2H, m), 4,89 (1H, dd, J=7,8, 4,7), 7,90 (2H, d, J=8,2Hz), 8,06 (2H, d, J=8,2Hz), 8,90 (1H, d, J=6,7Hz), 9,0-10,0 (2H, m).

ES 2 311 534 T3

Ejemplo 44

Síntesis de hidrocloreto de (S)-2-ciano-1-[(2S,4S)-4-(4-cianobenzoyl)amino-2-pirrolidinilcarbonyl]pirrolidona

5 (1) El compuesto del título (462 mg) del Ejemplo de Referencia 3, ácido 4-cianobenzoico (221 mg) y trietilamina (0,42 ml) se disolvieron en DMF (30 ml), y se añadieron sucesivamente HOBt (241 mg) e hidrocloreto de EDC (302 mg) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 21 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida, y se añadió al concentrado solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar (S)-1-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonyl-4-(4-cianobenzoyl)amino-2-pirrolidinilcarbonyl]-2-cianopirrolidina (548 mg) como producto amorfo.

15 (2) El compuesto arriba mencionado (548 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml) y se añadió a ello ácido clorhídrico-1,4-dioxano 4 M (3,1 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 5 días. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el concentrado se purificó por HPLC y se liofilizó para dar el compuesto del título (177 mg) como producto amorfo.

20 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,93-2,36 (5H, m), 2,80-2,96 (1H, m), 3,26-3,68 (4H, m), 4,58-4,76 (2H, m), 4,88 (1H, dd, J=7,7, 4,8Hz), 8,00 (4H, s), 8,93 (1H, d, J=6,6Hz), 9,0-10,0 (2H, m).

Ejemplo 45

Síntesis de di-trifluoroacetato de (S)-2-ciano-1-((2S,4S)-4-nicotinoilamino-2-pirrolidinilcarbonyl)pirrolidona

25 (1) El compuesto del título (462 mg) del Ejemplo de Referencia 3 y trietilamina (0,63 ml) se disolvieron en tetrahidrofurano (10 ml), y se añadió a ello hidrocloreto de cloruro de nicotinoilo (285 mg). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 15 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. El extracto se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar (S)-1-((2S,4S)-1-terc-butoxicarbonyl-4-nicotinoilamino-2-pirrolidinilcarbonyl)-2-cianopirrolidina (190 mg) como producto amorfo.

35 (2) El compuesto arriba mencionado (180 mg) se disolvió en diclorometano (5 ml), y se añadió a ello ácido trifluoroacético (0,5 ml). La mezcla se mantuvo a la temperatura ambiente durante 15 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida, y el residuo se purificó por HPLC y se liofilizó para dar el compuesto del título (96 mg) como producto amorfo.

40 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.86-2.36 (5H, m), 2.80-2.97 (1H, m), 3.24-3.68 (4H, m), 4.49-5.13 (3H, m), 7.58 (1H, dd, J=7.8, 4.8Hz), 8.24 (1H, d, J=7.8Hz), 8.76 (1H, d, J=4.8Hz), 8.87 (1H, d, J=6.6Hz), 9.03 (1H, s), 9.93 (1H, brs).

Ejemplo 46

Síntesis de di-trifluoroacetato de (S)-2-ciano-1-((2S,4S)-4-isonicotinoilamino-2-pirrolidinilcarbonyl)pirrolidona

45 (1) El compuesto del título (462 mg) del Ejemplo de Referencia 3 y trietilamina (0,63 ml) se disolvieron en tetrahidrofurano (10 ml), y se añadió a ello hidrocloreto de cloruro de isonicotinoilo (285 mg). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 15 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. El extracto se secó y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar (S)-1-((2S,4S)-1-terc-butoxicarbonyl-4-isonicotinoilamino-2-pirrolidinilcarbonyl)-2-cianopirrolidina (670 mg) como producto amorfo.

55 (2) El compuesto arriba mencionado (650 mg) se disolvió en diclorometano (16 ml), y se añadió a ello ácido trifluoroacético (1,6 ml). La mezcla se mantuvo a la temperatura ambiente durante 15 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida, y el residuo se purificó por HPLC y se liofilizó para dar el compuesto del título (412 mg) como producto amorfo.

60 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,87-2,36 (5H, m), 2,79-2,96 (1H, m), 3,20-3,68 (4H, m), 4,48-5,15 (3H, m), 7,80 (2H, d, J=6,0Hz), 8,70-9,13 (4H, m), 9,93 (1H, brs).

Ejemplo 47

Síntesis de dihidrocloreto de (S)-2-ciano-1-((2S,4S)-4-glicilamino-2-pirrolidinilcarbonyl)pirrolidona

65 (1) El compuesto del título (464 mg) del Ejemplo de Referencia 3 y N-metilmorfolina (0,16 ml) se disolvieron en tetrahidrofurano (10 ml), y se añadió a ello cloroforniato de isobutilo (0,19 ml) a -20°C. La mezcla se agitó durante 30 min, y se añadió a la misma una solución de N-terc-butoxicarbonylglicina (463 mg) y trietilamina (0,21 ml) en DMF (3 ml), a -20°C. Se agitó la mezcla a la temperatura ambiente durante 20 h. Se añadió a la mezcla de reacción solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se lavó

ES 2 311 534 T3

el extracto con salmuera, se secó y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar (S)-1-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(N-terc-butoxicarbonilglicil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina (680 mg) como producto amorfo.

- 5 (2) El compuesto arriba mencionado (360 mg) se disolvió en 1,4-dioxano (1 ml) y se añadió a ello ácido clorhídrico-1,4-dioxano 4 M (4 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 4 h. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (262 mg) como un sólido blanco.

10 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,7-2,3 (5H, m), 2,78 (1H, m), 3,5 (2H, m), 4,26-4,60 (2H, m), 4,84 (1H, dd, J=7,9, 4,6Hz), 8,24 (3H, brs), 8,7-9,1 (2H, m), 10,71 (1H, brs).

Ejemplo 48

Síntesis de trifluoroacetato de (S)-2-ciano-1-[(2S,4S)-4-(etoxioxalil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]pirrolidina

- 15 (1) El compuesto del título (464 mg) del Ejemplo de Referencia 3 y trietilamina (0,63 ml) se disolvieron en tetra-hidrofurano (10 ml), y se añadió a ello cloroglicoxilato de etilo (0,18 ml) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó durante 2 h y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió al concentrado solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó. 20 El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar (S)-1-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(etoxioxalil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina (615 mg) como producto amorfo.

- 25 (2) El compuesto arriba mencionado (492 mg) se disolvió en acetonitrilo (10 ml), y se añadió a ello ácido tri-fluoroacético (2 ml) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se mantuvo a la temperatura ambiente durante 28 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida, y el residuo se purificó por HPLC y se liofilizó para dar el compuesto del título (168 mg) como producto amorfo.

30 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,27 (3H, t, J=7,1Hz), 1,82-2,35 (5H, m), 2,82 (1H, m), 3,26 (1H, dd, J=11,5, 7,1Hz), 3,45 (1H, dd, J=11,5, 7,1Hz), 3,5 (2H, m), 4,24 (2H, q, J=7,1Hz), 4,43-4,62 (2H, m), 4,85 (1H, dd, J=7,8, 4,8Hz), 8,89 (1H, brs), 9,18 (1H, d, J=7,8Hz), 9,73 (1H, brs).

Ejemplo 49

35 *Síntesis de dihidrocloruro de (S)-2-ciano-1-[(2S,4S)-4-(4-piridil)oxi-2-pirrolidinilcarbonil]pirrolidina*

- (1) El compuesto del título (464 mg) del Ejemplo de Referencia 2, 4-hidroxipiridina (144 mg) y trifenilfosfina (393 mg) se disolvieron en tetrahidrofurano (20 ml), y se añadió a ello solución de diazodicarboxilato de dietilo en tolueno al 40% (0,71 ml). La mezcla se agitó durante 9 días. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el concentrado se 40 purificó por HPLC y se liofilizó para dar (S)-1-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(4-piridil)oxi-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina (178 mg) como producto amorfo.

- (2) El compuesto arriba mencionado (173 mg) se disolvió en acetato de etilo (1,0 ml) y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 M (0,6 ml). La mezcla se mantuvo a la temperatura ambiente durante 5 h. El sólido 45 blanco precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (159 mg).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,73-2,42 (5H, m), 2,87-2,03 (1H, m), 3,2-3,8 (4H, m), 4,66-4,87 (2H, m), 5,53-5,67 (m, 1H), 7,52 (1H, d, J=7,2Hz), 8,78 (1H, d, J=7,2Hz), 8,81 (1H, d, J=7,2Hz), 8,96 (1H, brs), 10,86 (1H, brs).

Ejemplo 50

Síntesis de dihidrocloruro de (S)-1-[(2S,4S)-4-(4-aminobenzoil)oxi-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina

- 55 (1) El compuesto del título (619 mg) del Ejemplo de Referencia 1 y trietilamina (0,84 ml) se disolvieron en diclorometano (10 ml) y se añadieron a ello cloruro de 4-nitrobenzoílo (557 mg) y 4-dimetilaminopiridina (24 mg). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 14 h. Se añadió a la mezcla de reacción solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con salmuera y se secó. Se evaporó el disolvente a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice y se recristalizó en acetato de etilo-hexano para dar (S)-1-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(4-nitrobenzoil)oxi-2-pirrolidinilcarbonil]- 60 2-cianopirrolidina (800 mg) como cristales de color pardo claro.

- (2) El compuesto arriba mencionado (600 mg) se disolvió en acetato de etilo (15 ml) y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno (1 atm) en presencia de paladio/carbono al 10% (123 mg) durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó en acetato de etilo-hexano para dar 65 (S)-1-[(2S,4S)-4-(4-aminobenzoil)oxi-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina (96 mg) como cristales blancos.

ES 2 311 534 T3

(3) El compuesto arriba mencionado (518 mg) se disolvió en acetato de etilo (1,2 ml) y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 M (1,5 ml). La mezcla se mantuvo a la temperatura ambiente durante 15 h. El sólido pardo claro precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (378 mg).

- ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,97-2,38 (5H, m), 2,76-2,88 (1H, m), 3,40-3,70 (4H, m), 4,88 (1H, dd, J=7,9, 5,3Hz), 5,42-5,50 (m, 1H), 6,71 (1H, d, J=8,7Hz), 7,72 (1H, d, J=8,7Hz), 8,88 (1H, brs), 10,84 (1H, brs).

Ejemplo 51

10 Síntesis de dihidrocloruro de (S)-2-ciano-1-((2S,4S)-4-nicotinoiloxi-2-pirrolidinilcarbonil)pirrolidona

(1) El compuesto del título (619 mg) del Ejemplo de Referencia 1 y trietilamina (0,84 ml) se disolvieron en diclorometano (10 ml), y se añadieron a ello hidrocloreuro de cloruro de nicotinoilo (534 mg) y 4-dimetilaminopiridina (23 mg). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 15 h. Se añadió a la mezcla de reacción solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con salmuera y se secó. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice y se recrystalizó en acetato de etilo-hexano para dar (S)-1-((2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-nicotinoiloxi-2-pirrolidinilcarbonil)-2-cianopirrolidina (731 mg) como cristales de color amarillo claro.

(2) El compuesto arriba mencionado (414 mg) se disolvió en acetato de etilo (2 ml) y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 M (1,25 ml). La mezcla se mantuvo a la temperatura ambiente durante 18 horas. El sólido blanco precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (524 mg).

- ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,97-2,45 (5H, m), 2,81-2,96 (1H, m), 3,45-3,85 (4H, m), 4,67-4,78 (1H, m), 4,86 (1H, dd, J=7,9, 5,0Hz), 5,60-5,67 (m, 1H), 7,65 (1H, dd, J=8,0, 5,1Hz), 8,40-8,47 (1H, m), 8,88 (1H, dd, J=5,0, 1,6Hz), 9,02 (1H, brs), 9,17 (1H, d, J=1,8Hz), 10,94 (1H, brs).

Ejemplo 52

30 Síntesis de dihidrocloruro de (S)-2-ciano-1-((2S,4S)-4-isonicotinoiloxi-2-pirrolidinilcarbonil)pirrolidona

(1) El compuesto del título (752 mg) del Ejemplo de Referencia 1 y trietilamina (0,84 ml) se disolvieron en diclorometano (10 ml), y se añadieron a ello hidrocloreuro de cloruro de isonicotinoilo (712 mg) y 4-dimetilaminopiridina (40 mg). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 22 h. Se añadió a la mezcla de reacción solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con salmuera y se secó. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice y se cristalizó en dietiléter para dar (S)-1-((2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-isonicotinoiloxi-2-pirrolidinilcarbonil)-2-cianopirrolidina (576 mg) como cristales blancos.

(2) El compuesto arriba mencionado (414 mg) se disolvió en acetato de etilo (1,0 ml) y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 M (1,25 ml). La mezcla se mantuvo a la temperatura ambiente durante 18 h. El sólido blanco precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (458 mg).

- ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,97-2,47 (5H, m), 2,79-2,92 (1H, m), 3,5-3,8 (4H, m), 4,68-4,81 (1H, m), 4,87 (1H, dd, J=7,9, 5,3Hz), 5,60-5,67 (m, 1H), 7,97 (2H, d, J=6,0Hz), 8,83 (2H, d, J=6,0Hz), 8,97 (1H, brs), 10,98 (1H, brs).

Ejemplo 53

50 Síntesis de dihidrocloruro de 3-((2S,4S)-4-amino-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina

Se disolvió en acetato de etilo (3,0 ml) 3-((2S,4S)-4-amino-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (compuesto del título del Ejemplo de Referencia 10, 400 mg), y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 M (3,75 ml). La mezcla se mantuvo a la temperatura ambiente durante 3 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y el residuo se disolvió en etanol (100 ml). Se añadió a ello carbono activado (0,4 g) y se separó el carbono activado por filtración. El filtrado se concentró y se añadió a ello dietiléter. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (28,8 mg) como un polvo blanco.

- ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,85-2,06 (1H, m), 2,71-2,93 (1H, m), 2,99-3,20 (2H, m), 3,40-3,98 (5H, m), 4,37-4,78 (3H, m), 8,86 (5H, brs).

Ejemplo 54

65 Síntesis de hidrocloreuro de 3-[(2S,4S)-4-(4-cianofenil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) El compuesto del título (1810 mg) del Ejemplo de Referencia 10, diisopropiletilamina (3,14 ml) y 4-fluorobenzonitrilo (727 mg) se disolvieron en N-metil-2-pirrolidona (18 ml) y la mezcla se agitó a 100°C durante 24 h. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con

ES 2 311 534 T3

acetato de etilo. El extracto se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(4-cianofenil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (170 mg) como un aceite pardo claro.

- 5 (2) El compuesto arriba mencionado (170 mg) se disolvió en acetato de etilo (0,42 ml) y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 M (0,53 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 18 h. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (69,3 mg) como un polvo pardo claro.

10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1,64-1,80 (1H, m), 2,84-3,20 (4H, m), 3,45-3,96 (3H, m), 4,15-4,34 (1H, m), 4,39-4,78 (3H, m), 6,70 (2H, d, $J=8,8\text{Hz}$), 6,85-7,01 (1H, m), 7,52 (1H, d, $J=8,7\text{Hz}$), 9,45 (2H, brs).

Ejemplo 55

Síntesis de hidrocloreuro de 3-[(2S,4S)-4-(4-nitrofenil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

- 15 (1) El compuesto del título (904 mg) del Ejemplo de Referencia 10, diisopropiletilamina (1,57 ml) y 4-fluoronitrobenzeno (423 mg) se disolvieron en N-metil-2-pirrolidona (9 ml), y la mezcla se agitó a 80°C durante 24 h. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(4-nitrofenil) amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (919 mg) como producto amorfo amarillo.

- 20 (2) El compuesto arriba mencionado (795 mg) se disolvió en acetato de etilo (3,8 ml) y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 M (2,4 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 18 h. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (647 mg) como un polvo amarillo.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1,68-1,87 (1H, m), 2,88-3,30 (4H, m), 3,48-3,98 (3H, m), 4,24-4,80 (4H, m), 6,72 (2H, d, $J=9,3\text{Hz}$), 7,40-7,56 (1H, m), 8,04 (2H, d, $J=7,5\text{Hz}$), 9,51 (2H, brs).

30 Ejemplo 56

Síntesis de hidrocloreuro de 3-[(2S,4S)-4-(4-metanosulfonilfenil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

- 35 (1) El compuesto del título (904 mg) del Ejemplo de Referencia 10, diisopropiletilamina (1,57 ml) y 4-fluorofenilmetilsulfona (523 mg) se disolvieron en N-metil-2-pirrolidiona (9 ml), y la mezcla se agitó a 100°C durante 18 h. Se vertió la mezcla de reacción en solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(4-metanosulfonilfenil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (27 mg).

- 40 (2) El compuesto arriba mencionado (27 mg) se disolvió en acetato de etilo (0,2 ml) y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 M (0,1 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 18 h. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (19,4 mg).

45 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1,65-1,82 (1H, m), 2,89-3,23 (7H, m), 3,49-3,98 (3H, m), 4,18-4,78 (4H, m), 6,74 (2H, d, $J=9,0\text{Hz}$), 6,80-6,92 (1H, m), 6,63 (2H, d, $J=9,0\text{Hz}$), 9,30 (2H, brs).

Ejemplo 57

Síntesis de hidrocloreuro de 3-[(2S,4S)-4-(2-cianofenil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

- 50 (1) El compuesto del título (1810 mg) del Ejemplo de Referencia 10, diisopropiletilamina (3,14 ml) y 2-fluorobenzonitrilo (727 mg) se disolvieron en N-metil-2-pirrolidona (18 ml), y la mezcla se agitó a 80°C durante 32 h. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(2-cianofenil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (88 mg).

- 55 (2) El compuesto arriba mencionado (88 mg) se disolvió en acetato de etilo (0,4 ml) y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 M (0,3 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 18 h. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (25 mg).

60 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1,74-1,95 (1H, m), 2,85-3,16 (3H, m), 3,30-3,92 (4H, m), 4,27-4,79 (4H, m), 6,15-6,27 (1H, m), 6,77 (1H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 6,87 (1H, d, $J=8,4\text{Hz}$), 7,38-7,59 (2H, m), 8,90 (1H, brs), 10,80 (1H, brs).

65

ES 2 311 534 T3

Ejemplo 58

Síntesis de hidrocloreuro de 3-[(2S,4S)-4-(5-ciano-2-piridil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

5 (1) El compuesto del título (904 mg) del Ejemplo de Referencia 10, diisopropiletilamina (1,57 ml) y 2-cloro-5-cianopiridina (416 mg) se disolvieron en N-metil-2-pirrolidona (9 ml), y la mezcla se agitó a 80°C durante 18 h. Se añadió la mezcla de reacción a una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(5-ciano-2-piridil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (807 mg) como producto amorfo blanco.

15 (2) El compuesto arriba mencionado (711 mg) se disolvió en acetato de etilo (1,76 ml) y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 M (2,20 ml). La mezcla se mantuvo a la temperatura ambiente durante 18 h. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (709 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,74-1,94 (1H, m), 2,78-2,94 (1H, m), 2,97-3,26 (3H, m), 3,40-3,77 (3H, m), 4,40-4,80 (4H, m), 6,64 (1H, d, J=9,0Hz), 7,77 (1H, dd, J=8,7, 2,4Hz), 8,08 (1H, brs), 8,46 (1H, d, J=1,8Hz), 8,86 (1H, brs), 10,37 (1H, brs).

20 Ejemplo 59

Síntesis de hidrocloreuro de 3-[(2S,4S)-4-(3,4-dicianofenil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

25 (1) El compuesto del título (0,904 g) del Ejemplo de Referencia 10, diisopropiletilamina (1,57 ml) y 4-fluoroftalónitrilo (0,438 g) se disolvieron en N-metil-2-pirrolidona (9 ml), y la mezcla se agitó a 80°C durante 4 h. Se vertió la mezcla de reacción en solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(3,4-dicianofenil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (1,08 g) como en producto amorfo blanco.

30 (2) El compuesto arriba mencionado (0,904 g) se disolvió en acetato de etilo (2,16 ml) y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 M (2,70 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 18 h. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (0,782 g) como un polvo amarillo.

35 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,66-1,84 (1H, m), 2,90-3,27 (4H, m), 3,49-3,95 (3H, m), 4,20-4,40 (1H, m), 4,40-5,79 (3H, m), 7,00 (1H, dd, J=8,7, 2,4Hz), 7,22 (1H, s), 7,52-7,67 (1H, m), 7,76 (1H, d, J=9,0Hz).

Ejemplo 60

Síntesis de hidrocloreuro de 3-[(2S,4S)-4-(3-cloro-4-cianofenil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

45 (1) El compuesto del título (0,904 g) del Ejemplo de Referencia 10, diisopropiletilamina (1,57 ml) y 2-cloro-4-fluorobenzonitrilo (0,467 g) se disolvieron en N-metil-2-pirrolidona (9 ml), y la mezcla se agitó a 80°C durante 8 h. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(3-cloro-4-cianofenil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (0,630 g) como un aceite incoloro transparente.

50 (2) El compuesto arriba mencionado (0,630 g) se disolvió en acetato de etilo (2,88 ml) y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 M (1,80 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 18 h, y el sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (0,465 g) como un polvo blanco.

55 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,65-1,81 (1H, m), 2,84-2,99 (1H, m), 2,99-3,22 (3H, m), 3,48-3,95 (3H, m), 4,16-4,37 (1H, m), 4,39-4,78 (3H, m), 6,69 (1H, dd, J=8,7, 2,1Hz), 6,85 (1H, d, J=1,8Hz), 7,30-7,45 (1H, m), 7,60 (1H, d, J=8,7Hz), 9,60 (2H, brs).

Ejemplo 61

Síntesis de hidrocloreuro de 3-[(2S,4S)-4-(2-benzoxazolil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

60 (1) El compuesto del título (904 mg) del Ejemplo de Referencia 10, diisopropiletilamina (1,57 ml) y 2-cloro-benzoxazol (461 mg) se disolvieron en N-metil-2-pirrolidona (9 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar 3-[(2S,4S)-4-(2-benzoxazolil)amino-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (975 mg) como producto amorfo blanco.

ES 2 311 534 T3

(2) El compuesto arriba mencionado (862 mg) se disolvió en acetato de etilo (4,1 ml) y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 M (2,6 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 8 h. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (656 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,94-2,13 (1H, m), 2,85-2,99 (1H, m), 3,20 (2H, m), 3,31-4,00 (4H, m), 4,40-4,82 (4H, m), 7,07 (1H, td, J=7,8, 1,2Hz), 7,18 (1H, td, J=7,8, 1,2Hz), 7,33 (1H, d, J=7,2Hz), 7,42 (1H, d, J=7,5Hz), 8,61 (1H, brs), 8,89 (1H, brs), 10,59 (1H, brs).

Ejemplo 62

Síntesis de dihidrocloruro de 3-((2S,4S)-4-bencilamino-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina

(1) El compuesto del título (904 mg) del Ejemplo de Referencia 10 y benzaldehído (318 mg) se disolvieron en metanol (16 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 30 min. Se añadieron a la mezcla de reacción cianoborohidruro de sodio (189 mg) y varias gotas de ácido acético, y la mezcla se extrajo durante 6 h. Se evaporó la mezcla de reacción a presión reducida. Se añadió al residuo solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar 3-[(2S,4S)-4-bencilamino-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (742 mg) como un aceite incoloro y transparente.

(2) El compuesto arriba mencionado (742 mg) se disolvió en acetato de etilo (3,8 ml) y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 M (2,4 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 18 h y el sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (540 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,10-2,32 (1H, m), 2,86-3,20 (3H, m), 3,49-4,03 (5H, m), 4,21 (2H, s), 4,39-4,80 (3H, m), 7,31-7,52 (3H, m), 7,52-7,72 (2H, m), 10,17 (4H, brs).

Ejemplo 63

Síntesis de dihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-(4-cianofenilmetil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) El compuesto del título (904 mg) del Ejemplo de Referencia 10 y 4-cianobenzaldehído (393 mg) se disolvieron en metanol (16 ml) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 30 min. Se añadieron a la mezcla de reacción cianoborohidruro de sodio (189 mg) y varias gotas de ácido acético, y la mezcla se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. Se añadió al residuo solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con el gel de sílice para dar 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(4-cianofenilmetil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (389 mg) como un aceite incoloro y transparente.

(2) El compuesto arriba mencionado (389 mg) se disolvió en acetato de etilo (0,9 ml) y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 M (1,2 ml). La mezcla se mantuvo a la temperatura ambiente durante 18 h. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (286 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,06-2,34 (1H, m), 2,85-3,01 (1H, m), 3,01-3,20 (2H, m), 3,50-4,06 (5H, m), 4,30 (2H, s), 4,41-4,79 (3H, m), 7,80 (2H, d, J=8,1Hz), 7,95 (2H, d, J=8,4Hz), 9,05 (1H, brs), 10,30 (3H, brs).

Ejemplo 64

Síntesis de dihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[N-(4-cianofenilmetil)-N-metilamino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Se disolvieron en acetonitrilo (20 ml) 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(4-cianofenilmetil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina [producto del Ejemplo 63 (1), 1,35 g] y solución de formaldehído al 37% (0,788 ml) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 30 min. Se añadieron a la mezcla de reacción cianoborohidruro de sodio (0,305 g) y varias gotas de ácido acético, y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Se evaporó la mezcla de reacción a presión reducida. Se añadió al residuo solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[N-(4-cianofenilmetil)-N-metilamino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (0,953 g) como producto amorfo blanco.

(2) El compuesto arriba mencionado (0,818 g) se disolvió en acetato de etilo (3,8 ml) y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 M (2,4 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 5 h. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (0,683 g) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,20-2,48 (1H, m), 2,57 (3H, s), 2,80-3,20 (3H, m), 3,57-4,17 (5H, m), 4,20-4,85 (5H, m), 7,88 (2H, d, J=7,8Hz), 7,96 (2H, d, J=8,4Hz), 9,12 (1H, brs), 10,95 (1H, brs), 12,50 (1H, brs).

ES 2 311 534 T3

Ejemplo 65

Síntesis de trihidrocloruro de 3-[(2S,4R)-4-(7-metoxi-2-fenil-4-quinolil)oxi-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

5 (1) Se disolvió N-terc-butoxicarbonil-L-trans-hidroxiprolina (5,67 g) en dimetilsulfóxido (70 ml), y se añadió gradualmente a ello terc-butóxido de potasio (6,88 g) a la temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1,5 h. Se añadió gradualmente a esta solución 4-cloro-7-metoxi-2-fenilquinolina (7,28 g), y la mezcla se agitó durante 17 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se lavó con acetato de etilo/hexano (1/1). La capa acuosa se ajustó a pH 4 con ácido clorhídrico 1 M, y el precipitado se recogió por filtración para dar ácido (2S,4R)-1-terc-butoxicarbonil-4-(7-metoxi-2-fenil-4-quinolil)oxi-2-pirrolidina-2-carboxílico (8,00 g) como un sólido blanco.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (546 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 9, se obtuvo 3-[(2S,4R)-1-terc-butoxicarbonil-4-(7-metoxi-2-fenil-4-quinolil)oxi-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (568 mg) como un sólido blanco.

15 (3) Utilizando el compuesto arriba mencionado (554 mg), y del mismo que en el Ejemplo 5(2), se obtuvo el compuesto del título (521 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,40-2,50 (1H, m), 2,96-3,12 (3H, m), 3,68-3,97 (4H, m), 3,99 (3H, s), 4,48-4,94 (3H, m), 4,98 (1H, brs), 7,43 (1H, d, J=8,1Hz), 7,69-7,70 (4H, m), 7,91 (1H, brs), 8,26 (2H, d, J=7,4Hz), 8,57 (1H, brs), 9,10 (1H, brs), 11,00 (1H, brs).

Ejemplo 66

Síntesis de 3-[(2S,4S)-4-benzoiloxi-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando el compuesto del título (643 mg) del Ejemplo de Referencia 11 y cloruro de benzoílo (0,44 ml), y de la misma manera que en el Ejemplo 50(1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-4-benzoiloxi-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (515 mg) como un aceite.

30 (2) El compuesto arriba mencionado (413 mg) se disolvió en acetato de etilo (4 ml) y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 M (1,3 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 14 h, y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se añadió a solución acuosa de hidrógenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar el compuesto del título (315 mg) como un aceite.

40 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,83-1,93 (1H, m), 2,45-2,57 (1H, m), 2,87 (1H, dd, J=12,8, 4,2Hz), 2,99 (1H, t, J=6,3Hz), 3,08 (1H, t, J=6,3Hz), 3,19 (1H, d, J=12,8Hz), 3,57-3,77 (1,5H, m), 3,83-3,98 (1,5H, m), 4,42 (0,5H, d, J=9,5Hz), 4,48-4,58 (1H, m), 4,72 (0,5H, d, J=9,5Hz), 5,28-5,36 (1H, m), 7,52 (2H, t, J=7,4Hz), 7,65 (1H, t, J=7,4Hz), 7,93 (2H, d, J=7,4Hz).

Ejemplo 67

Síntesis de 3-[(2S,4S)-4-(4-cianobenzoil)oxi-2-pirrodinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

45 (1) Utilizando el compuesto del título (445 mg) del Ejemplo de Referencia 11 y cloruro de 4-cianobenzoil (371 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 50 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(4-cianobenzoil)oxi-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (519 mg) como un sólido pardo claro.

50 (2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (386 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 66 (2), se obtuvo el compuesto del título (280 mg) como un sólido amarillo claro.

55 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,88-1,97 (1H, m), 2,46-2,58 (1H, m), 2,88 (1H, dd, J=12,9, 4,0Hz), 2,99 (1H, t, J=6,3Hz), 3,09 (1H, t, J=6,3Hz), 3,23 (1H, d, J=12,9Hz), 3,57-3,76 (1,5H, m), 3,84-3,99 (1,5H, m), 4,42 (0,5H, d, J=9,5Hz), 4,48-4,57 (1H, m), 4,72 (0,5H, d, J=9,5Hz), 5,33-5,38 (1H, m), 8,01 (2H, d, J=8,3Hz), 8,07 (2H, d, J=8,3Hz).

Ejemplo 68

Síntesis de dihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-anilino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

60 (1) El compuesto del título (501 mg) del Ejemplo de Referencia 12, anilina (0,20 ml) y ácido acético (0,10 ml) se disolvieron en metanol (10 ml) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1,5 h. Se añadió a la mezcla de reacción cianoborohidruro de sodio (145 mg) y la mezcla se agitó durante 2 horas. Se evaporó la mezcla de reacción a presión reducida. Se añadió al residuo solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice y se cristalizó en dietiléter para dar 3-[(2S,4S)-4-anilino-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (156 mg) como cristales blancos.

ES 2 311 534 T3

(2) Se disolvió el compuesto arriba mencionado (142 mg) en acetato de etilo (2 ml) y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 M (0,5 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 12 h. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (89 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,64-1,78 (1H, m), 2,84-2,97 (1H, m), 3,00-3,19 (3H, m), 3,43-3,55 (1H, m), 3,60-4,20 (5H, m), 4,41-4,76 (3H, m), 6,56-6,67 (3H, m), 7,13 (2H, t, J=7,2Hz), 8,79 (1H, brs), 10,29 (1H, brs).

Ejemplo 69

10 Síntesis de hidrocloreto de 3-[(2S,4S)-4-(4-aminofenil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

El compuesto del título (200 mg) del Ejemplo 55 se disolvió en etanol (10 ml), y se añadieron ácido clorhídrico-1,4-dioxano 4 M (0,28 ml) y paladio/carbono al 10% (100 mg). La mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno (1 atm) a la temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida, y el sólido obtenido se lavó con etanol para dar el compuesto del título (13 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,58-1,80 (1H, m), 2,83-3,00 (1H, m), 3,20 (3H, m), 3,60-3,90 (3H, m), 4,08-4,25 (1H, m), 4,39-4,79 (3H, m), 6,67 (2H, d, J=8,7Hz), 7,15 (2H, d, J=8,7Hz), 8,81 (1H, brs), 10,00 (3H, brs), 10,25 (1H, brs).

20 Ejemplo 70

Síntesis de dihidrocloreto de 3-[(2S,4S)-4-(p-anisidino)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) El compuesto del título (450 mg) del Ejemplo de Referencia 12, p-anisidina (222 mg), y ácido acético (0,09 ml) se disolvieron en 1,2-dicloroetano (8 ml), y se añadió a ello triacetoxiborohidruro de sodio (636 mg). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió a la mezcla de reacción solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar 3-[(2S,4S)-4-(p-anisidino)-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (515 mg) como un sólido blanco.

(2) El compuesto arriba mencionado (448 mg) se disolvió en acetato de etilo (10 ml) y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4M (1,4 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 13 h. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (223 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,77-4,90 (1H, m), 2,77-2,89 (1H, m), 3,00-3,14 (3H, m), 3,20-4,20 (1H, m), 3,60-4,20 (6H, m), 4,40-4,72 (3H, m), 6,87 (4H, s), 8,84 (1H, brs), 10,33 (1H, brs).

Ejemplo 71

40 Síntesis de dihidrocloreto de 3-[(2S,4S)-4-(4-clorofenil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando el compuesto del título (450 mg) del Ejemplo de Referencia 12 y p-cloroanilina (230 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(4-clorofenil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (415 mg) como un aceite.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (412 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (2), se obtuvo el compuesto del título (297 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,63-1,78 (1H, m), 2,84-2,97 (1H, m), 3,00-3,17 (3H, m), 3,5-3,92 (3H, m), 4,07-4,18 (1H, m), 4,40-4,73 (3H, m), 6,62 (2H, d, J=8,8Hz), 7,15 (2H, d, J=8,8Hz), 8,86 (1H, brs), 10,23 (1H, brs).

Ejemplo 72

55 Síntesis de hidrocloreto de 3-[(2S,4S)-4-(2-cloro-4-cianofenil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) El compuesto del título (904 mg) del Ejemplo de Referencia 10, diisopropil-etilamina (1,57 ml) y 3-cloro-4-fluorobenzonitrilo (467 mg) se disolvieron en N-metil-2-pirrolidona (9 ml), y la mezcla se agitó a 80°C durante 8 h. Se añadió la solución de reacción a una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(2-cloro-4-cianofenil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (460 mg) como un sólido blanco.

(2) El compuesto arriba mencionado (395 mg) se disolvió en acetato de etilo (1,8 ml) y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 M (1,13 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 4 h, y el sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (177 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,80-1,99 (1H, m), 2,82-3,17 (3H, m), 3,25-3,94 (4H, m), 4,36-4,54 (2H, m), 4,54-4,80 (2H, m), 6,42 (1H, d, J=7,8Hz), 6,93 (1H, d, J=8,7Hz), 7,64 (1H, dd, J=8,4, 1,8Hz), 7,82 (d, J=1,8Hz).

ES 2 311 534 T3

Ejemplo 73

Síntesis de dihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-(3-cloro-4-metoxifenil) amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

5 (1) Utilizando el compuesto del título (450 mg) del Ejemplo de Referencia 12 y 3-cloro-4-metoxianilina (284 mg), y del mismo que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(3-cloro-4-metoxifenil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (569 mg) como un aceite.

10 (2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (561 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (2), se obtuvo el compuesto del título (429 mg) como un polvo pardo claro.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,62-1,76 (1H, m), 2,82-2,95 (1H, m), 3,00-3,18 (3H, m), 3,5-3,92 (6H, m), 4,07-4,18 (1H, m), 4,40-4,73 (3H, m), 6,61 (1H, dd, J=8,8, 2,7Hz), 6,75 (1H, d, J=2,7Hz), 6,98 (1H, d, J=8,8Hz), 8,80 (1H, brs), 10,15 (1H, brs).

15 Ejemplo 74

Síntesis de dihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-(3,4-metilenodioxifenil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

20 (1) Utilizando el compuesto del título (450 mg) del Ejemplo de Referencia 12 y 3,4-metilenodioxianilina (249 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(3,4-metilenodioxifenil) amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (553 mg) como un sólido pardo-rojizo claro.

25 (2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (549 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (2), se obtuvo el compuesto del título (457 mg) como un polvo pardo rojizo claro.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,72-1,85 (1H, m), 2,82-2,93 (1H, m), 3,00-3,28 (3H, m), 3,45-3,57 (1H, m), 3,60-3,95 (2H, m), 4,08-4,20 (1H, m), 4,42-4,75 (3H, m), 5,92 (2H, s), 6,25-6,32 (1H, m), 6,53 (1H, s), 6,76-6,83 (1H, m), 8,89 (1H, brs), 10,36 (1H, brs).

30 Ejemplo 75

Síntesis de dihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-(5-trifluorometil)-2-piridil]amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

35 (1) El compuesto del título (904 mg) del Ejemplo de Referencia 10, diisopropiletilamina (1,57 ml) y 2-cloro-5-trifluorometilpiridina (545 mg) se disolvieron en N-metil-2-pirrolidona (9 ml), y la mezcla se agitó a 80°C durante 18 h. Se añadió la solución de reacción a una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(5-trifluorometil-2-piridil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (143 mg).

40 (2) El compuesto arriba mencionado (143 mg) se disolvió en acetato de etilo (0,64 ml) y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 M (0,32 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 18 h. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (65 mg) como un polvo pardo.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,71-1,93 (1H, m), 2,80-2,98 (1H, m), 3,00-3,28 (3H, m), 3,34-3,99 (3H, m), 4,40-4,80 (4H, m), 6,68 (1H, d, J=9,0Hz), 7,74 (1H, dd, J=8,7, 2,4Hz), 7,83 (1H, brs), 8,35 (1H, d, J=1,2Hz), 8,91 (1H, brs), 10,22 (1H, brs).

50 Ejemplo 76

Síntesis de hidroccloruro de 3-[(2S,4S)-4-(6-ciano-5-trifluorometil-2-piridil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

55 (1) Se disolvió 2-cloro-5-trifluorometilpiridina (5 g) en cloroformo (150 ml) y se añadió a ello ácido m-cloroperbenzoico (14,3 g). La mezcla se agitó a 60°C durante 30 h. Se añadieron a la mezcla de reacción solución acuosa de tiosulfato de sodio y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y, después de agitar, se extrajo la mezcla con cloroformo. El extracto se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y salmuera, y se secó. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar 1-óxido de 2-cloro-5-trifluorometilpiridina (0,64 g).

60 (2) El compuesto arriba mencionado (610 mg) se disolvió en acetonitrilo (5 ml), y se añadieron a ello trietilamina (0,861 ml) y cianuro de trimetilsililo (1,16 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. Se añadió a la mezcla de reacción solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar 6-cloro-3-trifluorometilpiridina-2-carbonitrilo (401 mg) como un aceite rojo.

ES 2 311 534 T3

(3) El compuesto arriba mencionado (381 mg), el compuesto del título (556 mg) del Ejemplo de Referencia 10 y diisopropiletilamina (0,96 ml) se disolvieron en N-metil-2-pirrolidona (6 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió la solución de reacción a una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(6-ciano-5-trifluorometil)-2-piridil]amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (509 mg) como un aceite incoloro y transparente.

(4) El compuesto arriba mencionado (481 mg) se disolvió en acetato de etilo (2,04 ml) y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 M (1,02 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 8 h. Se evaporó el disolvente de reacción a presión reducida, y el sólido obtenido se lavó con acetato de etilo para dar el compuesto del título (272 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,71-1,95 (1H, m), 2,77-2,98 (1H, m), 2,99-3,27 (3H, m), 3,48-3,99 (3H, m), 4,40-4,80 (4H, m), 6,96 (1H, d, J=9,0Hz), 7,93 (1H, d, J=9,0Hz), 8,40 (1H, t, J=6,0Hz), 9,55 (1H, brs).

Ejemplo 77

Síntesis de hidrocloreuro de 3-[(2S,4S)-4-(5,6-diciano-2-piridil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Se disolvió 2-cloropiridina-5-carbonitrilo (7,01 g) en acetonitrilo (70 ml), y se añadió un compuesto de adición urea-peróxido de hidrógeno (10 g). Se añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético a la mezcla de reacción bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió la mezcla de reacción a una solución acuosa de tiosulfato de sodio, y la mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y salmuera, y se secó. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar 1-óxido de 2-cloro-5-cianopiridina (0,779 g) como un sólido blanco.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (779 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 76 (2), se obtuvo 6-cloro-2,3-dicianopiridina (198 mg) como un sólido pardo.

(3) Utilizando el compuesto arriba mencionado (196 mg) y el compuesto del título (361 mg) del Ejemplo de Referencia 10, y de la misma manera que en el Ejemplo 76 (3), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(5,6-diciano-2-piridil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (338 mg) como un sólido blanco.

(4) El compuesto arriba mencionado (338 mg) se disolvió en acetato de etilo (1,58 ml) y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 M (0,79 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 6 h. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (178 mg) como un polvo amarillo claro.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,71-1,98 (1H, m), 2,80-3,00 (1H, m), 3,00-3,24 (3H, m), 3,49-4,00 (3H, m), 4,39-4,90 (3H, m), 6,94 (1H, d, J=9,0Hz), 7,97 (1H, d, J=8,7Hz), 8,70 (1H, brs), 9,55 (2H, brs).

Ejemplo 78

Síntesis de dihidrocloreuro de 3-[(2S,4S)-4-(3-cianofenilmetil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando el compuesto del título (3,62 g) del Ejemplo de Referencia 10 y 3-cianobenzaldehído (1,57 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 63 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(3-cianofenilmetil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (2,01 g).

(2) El compuesto arriba mencionado (313 mg) se disolvió en acetato de etilo (1,50 ml) y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 M (0,94 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 18 h. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (217 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,09-2,30 (1H, m), 2,87-3,01 (1H, m), 3,07 (1H, t, J=6,3Hz), 3,15 (1H, t, J=6,0Hz), 3,50-4,05 (5H, m), 4,27 (2H, s), 4,40-4,78 (3H, m), 7,67 (1H, t, J=7,8Hz), 7,84-8,00 (2H, m), 8,10 (1H, s), 10,28 (3H, brs).

Ejemplo 79

Síntesis de dihidrocloreuro de 3-[(2S,4S)-4-(4-trifluorometilfenilmetil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando el compuesto del título (1,81 g) del Ejemplo de Referencia 10 y 4-(trifluorometil)benzalaldehído (1,05 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 63 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(4-trifluorometilfenilmetil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (1,69 g).

(2) El compuesto arriba mencionado (488 mg) se disolvió en acetato de etilo (2,12 ml) y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 M (1,33 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 18 h, y el sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (375 mg) como un polvo blanco.

ES 2 311 534 T3

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,10-2,32 (1H, m), 2,86-3,00 (1H, m), 2,50 (1H, t, J=1,8Hz), 2,51 (1H, t, J=1,8Hz), 3,50-4,02 (5H, m), 4,32 (2H, s), 4,41-4,80 (3H, m), 7,78-7,92 (4H, m), 10,35 (3H, brs).

Ejemplo 80

Síntesis de dihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[bis(4-cianofenilmetil)]amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) El compuesto del título (0,904 g) del Ejemplo de Referencia 10, bromuro de 4-cianobencilo (1,29 g) y diisopropiletilamina (1,57 ml) se disolvieron en N-metil-2-pirrolidona (9 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se añadió a una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. El extracto se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[bis(4-cianofenilmetil)]amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (1,27 g).

(2) El compuesto arriba mencionado (1,13 g) se disolvió en acetato de etilo (4,24 ml) y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 M (2,65 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 18 h y el sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (444 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,81-1,94 (1H, m), 2,57-2,79 (1H, m), 3,00-3,95 (11H, m), 4,39-4,75 (3H, m), 7,55 (4H, d, J=8,1Hz), 7,79 (4H, d, J=8,1Hz), 8,78 (1H, brs), 10,19 (1H, brs).

Ejemplo 81

Síntesis de trihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-(4-imidazolilmetil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando el compuesto del título (904 mg) del Ejemplo de Referencia 10 y 4-imidazolcarboxialdehído (288 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 63 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(4-imidazolilmetil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (221 mg).

(2) El compuesto arriba mencionado (221 mg) se disolvió en acetato de etilo (1,16 ml) y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 M (0,72 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 18 h. El sólido precipitado se recogió por filtración, y se lavó con etanol para dar el compuesto del título (7,7 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,04-2,26 (1H, m), 2,88-4,10 (8H, m), 4,25-4,80 (5H, m), 7,82 (1H, s), 9,07 (1H, s).

Ejemplo 82

Síntesis de hidrocloreuro de 3-[(2S,4S)-4-[N-bencil-N-(5-ciano-2-piridil)amino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Se disolvió en DMF (10 ml) 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(5-ciano-2-piridil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina [producto del Ejemplo 58 (1)] (305 mg), y se añadió terc-butoxido de potasio (93 mg) bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar la mezcla durante 10 min, se añadió bromuro de bencilo (94 μl), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 3 días. Se añadió a la mezcla de reacción solución de ácido cítrico al 10%, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se lavó sucesivamente el extracto con solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y salmuera, y se secó. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar 3-[(2S,4S)-4-[N-bencil-N-(5-ciano-2-piridil)amino]-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (202 mg) como un sólido amarillo claro.

(2) El compuesto arriba mencionado (196 mg) se disolvió en acetato de etilo (2 ml) y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 M (0,5 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 17 h. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (112 mg) como un polvo amarillo claro.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,91-1,99 (1H, m), 2,69-2,76 (1H, m), 3,11 (2H, m), 3,28-3,34 (1H, m), 3,41-3,48 (1H, m), 3,58-3,90 (2H, m), 4,41-4,47 (1H, m), 4,58-4,81 (4H, m), 5,43-5,48 (1H, m), 6,65 (1H, d, J=9,0Hz), 7,17,4,38 (5H, m), 7,88 (1H, dd, J=9,0, 2,1Hz), 8,54 (1H, d, J=2,1Hz), 8,84 (1H, brs), 10,21 (1H, brs).

Ejemplo 83

Síntesis de hidrocloreuro de 3-[(2S,4S)-4-(1-indolil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) El compuesto del título (950 mg) del Ejemplo de Referencia 13 y tiazolidina (0,27 ml) se disolvieron en DMF (20 ml), y se añadieron sucesivamente HOBt (666 mg) e hidrocloreuro de EDC (666 mg). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió la mezcla de reacción a una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(1-indolil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (978 mg) como un sólido blanco.

ES 2 311 534 T3

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (665 mg), y de la misma manera que el Ejemplo 68 (2), se obtuvo el compuesto del título (486 mg) como un polvo rojo.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 2,14-2,28 (1H, m), 2,98-3,18 (4H, m), 3,4-3,97 (3H, m), 4,43-4,87 (3H, m), 5,38-5,55 (1H, m), 6,55 (1H, d, J=3,3Hz), 7,07 (1H, t, J=7,1Hz), 7,20 (1H, d, J=7,1Hz), 7,48-7,63 (3H, m), 9,25 (1H, brs), 10,45 (1H, brs).

Ejemplo 84

Síntesis de dihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-(1-indolinil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando el compuesto del título (601 mg) del Ejemplo de Referencia 12 e indolina (0,27 ml), y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(1-indolinil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (460 mg) como un sólido blanco.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (436 mg), y de la misma manera que en Ejemplo 70 (2), se obtuvo el compuesto del título (373 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,83-1,97 (1H, m), 2,62-2,77 (1H, m), 2,88 (2H, t, J=8,2Hz), 3,0 (1H, t, J=7,0Hz), 3,12 (1H, t, J=6,2Hz), 3,20-3,95 (6H, m), 4,40-4,78 (4H, m), 6,55-6,68 (2H, m), 6,98-7,09 (2H, m), 8,84 (1H, brs), 10,31 (1H, brs).

Ejemplo 85

Síntesis de dihidrocloruro de 1-[(2S,4S)-4-(1-indolinil)-2-pirrolidinilcarbonil]-pirrolidona

(1) Utilizando el compuesto del título (565 mg) del Ejemplo de Referencia 14 e indolina (0,27 ml), y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 1-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(1-indolinil)-2-pirrolidinilcarbonil]pirrolidona (653 mg) como un sólido blanco.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (648 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (2), se obtuvo el compuesto del título (491 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,75-1,97 (5H, m), 2,60-2,72 (1H, m), 2,88 (2H, t, J=8,2Hz), 3,218-3,60 (8H, m), 4,40-4,55 (2H, m), 6,56-6,67 (2H, m), 6,98-7,09 (2H, m), 8,75 (1H, brs), 10,41 (1H, brs).

Ejemplo 86

Síntesis de hidrocloreuro de 3-[(2S,4S)-4-(5-nitro-1-indolinil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando el compuesto del título (450 mg) del Ejemplo de Referencia 12 y 5-nitroindolina (295 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(5-nitro-1-indolinil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (153 mg) como un aceite.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (153 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (2), se obtuvo el compuesto del título (116 mg) como un polvo amarillo.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,92-2,06 (1H, m), 2,67-2,80 (1H, m), 3,00-3,17 (4H, m), 3,27-3,94 (6H, m), 4,42-4,78 (4H, m), 6,62 (1H, d, J=8,9Hz), 7,87 (1H, d, J=2,3Hz), 8,04 (1H, dd, J=8,9, 2,3Hz), 9,1 (1H, brs), 10,2 (1H, brs).

Ejemplo 87

Síntesis de dihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-(6-nitro-1-indolinil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando el compuesto del título (450 mg) del Ejemplo de Referencia 12 y 6-nitroindolina (296 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(6-nitro-1-indolinil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (188 mg) como un aceite.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (188 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (2), se obtuvo el compuesto del título (80 mg) como un polvo pardo rojizo.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,84-2,00 (1H, m), 2,64-2,77 (1H, m), 3,00-3,17 (4H, m), 3,22-3,92 (6H, m), 4,41-4,77 (4H, m), 7,22-7,32 (2H, m), 7,51 (1H, dd, J=7,9, 1,9Hz), 8,94 (1H, brs), 10,12 (1H, brs).

ES 2 311 534 T3

Ejemplo 88

Síntesis de dihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-(5-metoxi-1-indolinil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

5 (1) Utilizando el compuesto del título (751 mg) del Ejemplo de Referencia 12 y 5-metoxiindolina (410 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(5-metoxi-1-indolinil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (1010 mg) como un sólido blanco.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (326 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (2), se
10 obtuvo el compuesto del título (262 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,80-1,95 (1H, m), 2,62-2,75 (1H, m), 2,86 (2H, t, J=7,9Hz), 3,04 (1H, t, J=7,0Hz), 3,12 (1H, t, J=6,2Hz), 3,17-3,52 (4H, m), 3,65 (3H, s), 3,66-4,08 (6H, m), 4,28-4,77 (4H, m), 6,54 (1H, d, J=8,5Hz), 6,63 (1H, dd, J=8,5, 2,4Hz), 6,75 (1H, d, J=2,4Hz), 8,83 (1H, brs), 10,40 (1H, brs).

15 Ejemplo 89

Síntesis de dihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-(5-hidroxi-1-indolinil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

20 (1) Utilizando el compuesto del título (872 mg) del Ejemplo de Referencia 12 y 5-hidroxiindolina (390 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(5-hidroxi-1-indolinil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (538 mg) como un sólido pardo claro.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (163 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (2), se
25 obtuvo el compuesto del título (101 mg), como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.85-2.00 (1H, m), 2.63-2.78 (1H, m), 2.88 (2H, t, J=7.7Hz), 3.04 (1H, t, J=6.6Hz), 3.12 (1H, t, J=6.2Hz), 3.24-3.95 (6H, m), 4.27-4.76 (4H, m), 6.51-6.68 (3H, m), 8.96 (1H, brs), 10.43 (1H, brs).

30 Ejemplo 90

Síntesis de dihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-(5-acetoxi-1-indolinil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(5-hidroxi-1-indolinil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina
35 [producto del Ejemplo 89 (1), 174 mg] y cloruro de acetilo (50 µl), y de la misma manera que en el Ejemplo 50 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-4-(5-acetoxi-1-indolinil)-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (136 mg) como un aceite.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (136 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (2), se
40 obtuvo el compuesto del título (77 mg) como un polvo pardo claro.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.83-1.96 (1H, m), 2.20 (3H, s), 2.63-2.77 (1H, m), 2.89 (2H, t, J=8.1Hz), 3.05 (1H, t, J=6.8Hz), 3.12 (1H, t, J=6.2Hz), 3.18-3.53 (4H, m), 3.61-3.93 (2H, m), 4.36-4.77 (4H, m), 6.56 (1H, d, J=8.4Hz), 6.83 (1H, d, J=2.3Hz), 8.91 (1H, brs), 10.19 (1H, brs).

45 Ejemplo 91

Síntesis de dihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-(5-benzoiloxi-1-indolinil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

50 (1) Utilizando el producto (199 mg) del Ejemplo 89 (1) y cloruro de benzoílo (83 µl), y de la misma manera que en el Ejemplo 50 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-4-(5-benzoiloxi-1-indolinil)-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (173 mg) como un sólido pardo claro.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (173 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (2), se
55 obtuvo el compuesto del título (116 mg) como un polvo pardo claro.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,84-1,91 (1H, m), 2,66-2,78 (1H, m), 2,93 (2H, t, J=8,3Hz), 3,05 (1H, t, J=6,7Hz), 3,13 (1H, t, J=6,2Hz), 3,23-3,56 (4H, m), 3,6-3,95 (2H, m), 4,42-4,78 (4H, m), 6,62 (1H, d, J=4Hz), 6,93 (1H, dd, J=8,4,2,2Hz), 6,99 (1H, d, J=2,2Hz), 7,60 (2H, t, J=7,5Hz), 7,74 (1H, t, J=7,5Hz), 8,10 (2H, d, J=7,5Hz), 8,93 (1H, brs), 10,37 (1H, brs).

60 Ejemplo 92

Síntesis de dihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-(5-fluoro-1-indolinil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

65 (1) Utilizando el compuesto del título (496 mg) del Ejemplo de Referencia 12 y 5-fluoroindolina (200 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(5-fluoro-1-indolinil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (492 mg) como un sólido pardo claro.

ES 2 311 534 T3

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (487 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (2), se obtuvo el compuesto del título (357 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,80-1,95 (1H, m), 2,62-2,75 (1H, m), 2,88 (2H, t, J=8,2Hz), 3,04 (1H, t, J=7,0Hz), 3,11 (1H, t, J=6,2Hz), 3,18-3,52 (4H, m), 3,60-3,94 (2H, m), 4,35-4,78 (4H, m), 6,55 (1H, dd, J=8,8, 4,3Hz), 6,85 (1H, td, J=8,8, 2,6Hz), 6,94 (1H, dd, J=8,5, 2,6Hz), 8,90 (1H, brs), 10,44 (1H, brs).

Ejemplo 93

10 Síntesis de hidrocloreto de 3-[(2S,4S)-4-(5-cloro-1-indolinil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando el compuesto del título (665 mg) del Ejemplo de Referencia 12 y 5-cloroindolina (340 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(5-cloro-1-indolinil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (393 mg) como un sólido blanco.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (389 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (2), se obtuvo el compuesto del título (242 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,81-1,95 (1H, m), 2,62-2,74 (1H, m), 2,90 (2H, t, J=8,3 Hz), 3,04 (1H, t, J=7,1Hz), 3,12 (1H, t, J=6,2Hz), 3,18-3,52 (4H, m), 3,60-3,94 (2H, m), 4,38-4,77 (4H, m), 6,57 (1H, d, J=8,3Hz), 7,03-7,11 (2H, m), 8,86 (1H, brs), 10,38 (1H, brs).

Ejemplo 94

25 Síntesis de hidrocloreto de 3-[(2S,4S)-4-(5-bromo-1-indolinil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando el compuesto del título (0,901 g) del Ejemplo de Referencia 12 y 5-bromoindolina (0,713 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-4-(5-bromo-1-indolinil)-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (1,31 g) como un sólido blanco.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (340 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (2), se obtuvo el compuesto del título (251 mg) como un polvo rojo claro.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,82-1,96 (1H, m), 2,62-2,74 (1H, m), 2,91 (2H, t, J=8,3Hz), 3,04 (1H, t, J=7,0Hz), 3,12 (1H, t, J=6,2Hz), 3,18-3,54 (4H, m), 3,62-3,93 (2H, m), 4,37-4,77 (4H, m), 6,53 (1H, d, J=8,1Hz), 7,15-7,24 (2H, m), 8,91 (1H, brs), 10,27 (1H, brs).

Ejemplo 95

40 Síntesis de hidrocloreto de 3-[(2S,4S)-4-(1,2,3,4-tetrahidro-1-quinolil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando el compuesto del título (450 mg) del Ejemplo de Referencia 12 y 1,2,3,4-tetrahidroquinolina (0,23 ml), y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(1,2,3,4-tetrahidro-1-quinolil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (100 mg) como un aceite.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (100 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (2), se obtuvo el compuesto del título (60 mg) como un polvo pardo rojizo claro.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,76-1,97 (3H, m), 2,59-2,73 (3H, m), 3,02-3,5 (6H, m), 3,62-3,94 (2H, m), 4,42-4,86 (4H, m), 6,57 (1H, d, J=7,2Hz), 6,80 (1H, d, J=8,3Hz), 6,92 (1H, d, J=7,2Hz), 6,97-7,07 (1H, m), 8,84 (1H, brs), 10,04 (1H, brs).

Ejemplo 96

55 Síntesis de di-trifluoroacetato de 3-[(2S,4S)-4-(2-isoindolinil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) El compuesto del título (1,49 g) del Ejemplo de Referencia 10 se disolvió en DMF (50 ml), y se añadieron a ello carbonato de potasio (2,04 g) y α,α-dibromo-o-xileno (1,37 g). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo la mezcla con cloroformo. El extracto se lavó con salmuera y se secó. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(2-isoindolinil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (1,26 g) como un sólido pardo claro.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (910 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (730 mg) como un polvo pardo.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,05-2,14 (1H, m), 2,88-2,96 (1H, m), 3,05-3,17 (2H, m), 3,42-4,02 (5H, m), 4,44-4,75 (7H, m), 7,31-7,37 (4H, m).

ES 2 311 534 T3

Ejemplo 97

Síntesis de dihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-(N-metilanilino)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

5 (1) Utilizando el compuesto del título (450 mg) del Ejemplo de Referencia 12 y N-metilanilina (0,22 ml), y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(N-metilanilino)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (274 mg) como un sólido blanco.

10 (2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (216 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (2), se obtuvo el compuesto del título (149 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,83-1,98 (1H, m), 2,56-2,69 (1H, m), 2,82 (3H, s), 3,05 (1H, t, J=6,9Hz), 3,11 (1H, t, J=6,2Hz), 3,20-3,32 (1H, m), 3,36-3,50 (1H, m), 3,62-4,0 (4H, m), 4,43-4,82 (4H, m), 6,85 (1H, t, J=7,5Hz), 7,02 (1H, d, J=7,5Hz), 7,27 (1H, t, J=7,5Hz), 8,89 (1H, brs), 10,44 (1H, brs).

Ejemplo 98

Síntesis de hidrocloreuro de 3-[(2S,4S)-4-[N-(5-ciano-2-piridil)-N-metilamino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

20 (1) Utilizando el producto (313 mg) del Ejemplo 58 (1) y yoduro de metilo (53 μl), y de la misma manera que en el Ejemplo 82 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[N-(5-ciano-2-piridil)-N-metilamino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (200 mg) como un polvo blanco.

25 (2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (198 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 5 (2), se obtuvo el compuesto del título (165 mg) como un polvo blanco.

30 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,91-1,99 (1H, m), 2,62-2,70 (1H, m), 2,98 (3H, s), 3,00-3,13 (2H, m), 3,30-3,34 (2H, m), 3,65-3,93 (2H, m), 4,45-4,77 (3H, m), 5,51-5,57 (1H, m), 1,84 (1H, d, J=9,0Hz), 7,94 (1H, d, J=9,0, 2,4Hz), 8,52 (1H, d, J=2,4Hz), 8,93 (1H, brs), 10,22 (1H, brs).

Ejemplo 99

Síntesis de dihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[N-(3-cianofenilmetil)-N-metilamino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

40 (1) Utilizando 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(3-cianofenilmetil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina [producto del Ejemplo 78 (1), 313 mg], y de la misma manera que en el Ejemplo 64 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[N-(3-cianofenilmetil)-N-metilamino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (598 mg) como un aceite.

45 (2) El compuesto arriba mencionado (571 mg) se disolvió en acetato de etilo (2,65 ml) y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 molar (1,66 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 18 h. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (377 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,20-2,42 (1H, m), 2,57 (3H, brs), 2,80-3,20 (3H, m), 3,55-4,10 (5H, m), 4,20-4,85 (5H, m), 7,68 (1H, t, J=7,5Hz), 7,88-8,05 (2H, m), 8,14 (1H, brs), 1,12 (1H, brs), 10,70 (1H, brs).

Ejemplo 100

Síntesis de dihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[N-(4-cianofenilmetil)-N-(2-propil)amino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

55 (1) Utilizando el producto (833 mg) del Ejemplo 63 (1) y acetona, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[N-(4-cianofenilmetil)-N-(2-propil)amino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (818 mg).

60 (2) El compuesto arriba mencionado (792 mg) se disolvió en acetato de etilo (3,47 ml) y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 M (2,16 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 18 h y el sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (637 mg) como un polvo blanco.

65 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 0,90-1,60 (6H, m), 1,95-2,45 (1H, m), 2,65-3,20 (3H, m), 3,40-4,90 (11H, m), 7-8,30 (4H, m).

ES 2 311 534 T3

Ejemplo 101

Síntesis de dihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[(N-butil-N-(4-cianofenilmetil)amino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

1) Utilizando el producto (833 mg) del Ejemplo 63 (1) y n-butiraldehído (216 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[N-butil-N-(4-cianofenilmetil)amino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (837 mg).

(2) El compuesto arriba mencionado (830 mg) se disolvió en acetato de etilo (3,51 ml) y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 M (2,20 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 18 h y el sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (607 mg) como un polvo amarillo claro.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 0,80 (3H, t, J=7,2Hz), 1,18 (2H, quint, J=6,9Hz), 1,30-1,90 (2H, m), 2,10-2,54 (1H, m), 2,60-3,24 (5H, m), 3,54-4,87 (9H, m), 7,60-8,20 (4H, m).

Ejemplo 102

Síntesis de dihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[N-(4-cianofenilmetil)-N-(2-hidroxietyl)amino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) El producto (1,67 g) del Ejemplo 63 (1) se disolvió en N-metil-2-pirrolidona (12 ml), y se añadieron a ello 2-bromoetanol (1,42 ml) y diisopropiletilamina (2,09 ml). La mezcla se agitó a 80°C durante 2 días. La mezcla de reacción se añadió a solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[N-(4-cianofenilmetil)-N-(2-hidroxietyl)amino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (0,480 g).

(2) El compuesto arriba mencionado (480 mg) se disolvió en acetato de etilo (2,08 ml) y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 M (1,04 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 18 h y el sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (351 mg) como un polvo pardo.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,85-1,97 (1H, m), 2,02-2,33 (2H, m), 2,70-4,80 (14H, m); 7,60-8,00 (4H, m), 9,00 (1H, brs), 10,50 (1H, brs).

Ejemplo 103

Síntesis de trifluoroacetato de 3-[(2S,4S)-4-[N-(carboximetil)-N-(5-ciano-2-piridil)amino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando el producto (461 mg) del Ejemplo 58 (1) y bromoacetato de terc-butilo (202 μl), y de la misma manera que en el Ejemplo 82 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[N-(terc-butoxicarbonilmetil)-N-(5-ciano-2-piridil)amino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (344 mg) como un polvo amarillo claro.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (340 mg) y realizando la síntesis de la misma manera que en el Ejemplo 1 y purificación por HPLC, se obtuvo el compuesto del título (118 mg) como un sólido blanco.

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1,93-1,98 (1H, m), 2,66-2,69 (1H, m), 3,04-3,12 (2H, m), 3,27-3,31 (1H, m), 3,40-3,45 (1H, m), 3,62-3,87 (2H, m), 4,32 (2H, s), 4,44-4,71 (3H, m), 5,23 (1H, m), 6,81 (1H, d, J=7,3Hz); 7,95 (1H, dd, J=7,3, 2,3Hz), 8,51 (1H, d, J=2,3Hz).

Ejemplo 104

Síntesis de dihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[N-(4-cianofenilmetil)-N-(etoxicarbonilmetil)amino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) El producto (0,833 g) del Ejemplo 63 (1) se disolvió en N-metil-2-pirrolidona (6 ml), y se añadieron a ello bromoacetato de etilo (0,333 ml) y diisopropiletilamina (1,05 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se añadió a solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[N-(4-cianofenilmetil)-N-(etoxicarbonilmetil)amino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (1,01 g) como un aceite.

(2) El compuesto arriba mencionado (976 mg) se disolvió en acetato de etilo (3,88 ml) y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 M (2,43 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 18 h y el sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (630 mg) como un polvo blanco.

ES 2 311 534 T3

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,18-(3H, t, J=7,1Hz), 1,67-1,90 (1H, m), 2,56-2,75 (1H, m), 2,94-3,22 (3H, m), 3,25-4,00 (8H, m), 4,07 (2H, q, J=7,1Hz), 4,34-4,78 (3H, m), 7,54 (2H, d, J=8,21z), 7,81 (2H, d, J=8,2Hz), 8,86 (1H, brs), 10,40 (1H, brs).

5 Ejemplo 105

Síntesis de dihidrocloruro de 3-{(2S,4S)-4-[N-(4-cianofenilmetil)-N-(isopropoxycarbonilmetil)amino]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina

10 (1) Utilizando el producto (0,833 g) del Ejemplo 63 (1) y bromoacetato de isopropilo (0,259 ml), y de la misma manera que en el Ejemplo 104 (1), se obtuvo 3-{(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[N-(4-cianofenilmetil)-N-(isopropoxycarbonilmetil)-amino]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina (0,967 g) como un aceite.

15 (2) El compuesto arriba mencionado (966 mg) se disolvió en acetato de etilo (3,74 ml) y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 M (1,87 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 8 h. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (641 mg) como un polvo blanco.

20 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,18 (6H, d, J=6,0Hz), 1,65-1,84 (1H, m), 2,55-2,74 (1H, m), 2,95-3,16 (3H, m), 3,22-3,47 (3H, m), 3,50-3,98 (5H, m), 4,39-4,80 (3H, m), 4,91 (1H, quint, J=6,3Hz), 7,53 (2H, d, J=8,1Hz), 7,81 (2H, d, J=8,4Hz), 8,70 (1H, brs), 10,25 (1H, brs).

Ejemplo 106

25 *Síntesis de dihidrocloruro de 3-{(2S,4S)-4-[N-(benciloxycarbonilmetil)-N-(4-cianofenilmetil)amino]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina*

(1) Utilizando el producto (0,833 g) del Ejemplo 63 (1) y bromoacetato de bencilo (0,317 ml), y de la misma manera que en el Ejemplo 104 (1), se obtuvo 3-{(2S,4S)-4-[N-(benciloxycarbonilmetil)-N-(4-cianofenilmetil)amino]-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina (0,992 g) como un aceite.

30 (2) El compuesto arriba mencionado (992 mg) se disolvió en acetato de etilo (3,51 ml) y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 M (1,76 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 8 h y el sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (680 mg) como un polvo blanco.

35 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,67-1,85 (1H, m), 2,53-2,71 (1H, m), 2,94-3,20 (3H, m), 3,20-4,00 (8H, m), 4,37-4,80 (3H, m), 5,11 (2H, s), 7,29-7,45 (5H, m), 7,50 (2H, d, J=8,1Hz), 7,78 (2H, d, J=8,4Hz), 8,75 (1H, brs), 10,15 (1H, brs).

Ejemplo 107

40 *Síntesis de di-trifluoroacetato de 3-{(2S,4S)-4-[N-(carboximetil)-N-(4-cianofenilmetil)amino]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina*

45 (1) Utilizando el producto (0,833 g) del Ejemplo 63 (1) y bromoacetato de terc-butilo (0,443 ml), y de la misma manera que en el Ejemplo 104 (1), se obtuvo 3-{(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[N-(terc-butoxicarbonilmetil)-N-(4-cianofenilmetil)-amino]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina (0,990 g).

50 (2) El compuesto arriba mencionado (881 mg) se disolvió en acetato de etilo (3,06 ml) y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 M (6,91 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 3 días. El sólido precipitado se purificó por HPLC para dar el compuesto del título (141 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,65-1,84 (1H, m), 2,57-2,74 (1H, m), 2,96-3,19 (3H, m); 3,22-4,00 (8H, m), 4,37-4,72 (3H, m), 7,53 (2H, d, J=8,4Hz); 7,81 (2H, d, J=8,1Hz), 8,77 (1H, brs), 9,63 (1H, brs).

55 Ejemplo 108

Síntesis de di-trifluoroacetato de 3-{(2S,4S)-4-[N-(4-carbamoilfenilmetil)-N-(carboximetil)amino]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina

60 El compuesto del título (41 mg), se obtuvo como un polvo amarillo claro por purificación del Ejemplo 107 (2) por HPLC.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,67-1,90 (1H, m), 2,56-2,79 (1H, m), 2,90-4,20 (11H, m), 4,36-4,74 (3H, m), 7,34 (1H, brs), 7,56 (2H, d, J=8,1Hz), 7,84 (2H, d, J=8,4Hz), 7,96 (1H, brs), 8,80 (1H, brs), 9,60 (1H, brs).

65

ES 2 311 534 T3

Ejemplo 109

Síntesis de dihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[N-carbamoylmetil]-N-(4-cianofenilmetil)amino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando el producto (0,833 g) del Ejemplo 63 (1) y 2-bromoacetamida (0,276 ml), y de la misma manera que en el Ejemplo 104 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[N-(carbamoylmetil)-N-(4-cianofenilmetil)amino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (0,599 g).

(2) El compuesto arriba mencionado (599 mg) se disolvió en acetato de etilo (2,53 ml) y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 M (1,27 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 6 h y el sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (416 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,76-1,99 (1H, m), 2,62-2,83 (1H, m), 2,90-4,10 (11H, m), 4,25-4,80 (3H, m), 7,22 (1H, brs), 7,44 (1H, brs), 7,64 (2H, d, J=8,1Hz), 7,84 (2H, d, J=8,4Hz), 8,82 (1H, brs), 10,35 (1H, brs).

Ejemplo 110

Síntesis de 3-[(2S,4S)-4-benzoylamino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando el compuesto del título (499 mg) del Ejemplo de Referencia 10 y cloruro de benzoílo (202 μl), y de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 7, se obtuvo 3-[(2S,4S)-4-benzoylamino-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (652 mg) como un polvo blanco.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (648 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 5 (2), se obtuvo el compuesto del título (250 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,76-1,81 (1H, m), 2,33-2,39 (1H, m), 2,91-3,09 (5H, m), 3,63-3,95 (3H, m), 4,34-4,70 (3H, m), 7,44-7,53 (3H, m), 7,80-7,82 (2H, m), 8,38 (1H, brs).

Ejemplo 111

Síntesis de hidrocloreuro de 3-[(2S,4S)-4-(4-cianobenzoyl)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando el compuesto del título (543 mg) del Ejemplo de Referencia 10 y cloruro de 4-cianobenzoylo (313 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 7, se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(4-cianobenzoyl)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (804 mg) como un polvo blanco.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (798 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 5(2), se obtuvo el compuesto del título (513 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,01-2,06 (1H, m), 2,81-2,86 (1H, m), 3,03-3,14 (2H, m), 3,36-3,50 (2H, m), 3,65-3,94 (2H, m), 4,45-4,75 (4H, m), 7,98-8,06 (4H, m), 8,86 (1H, brs), 9,07-9,12 (1H, m), 10,49 (1H, brs).

Ejemplo 112

Síntesis de hidrocloreuro de 3-[(2S,4S)-4-(5-cloro-2-nitrobenzoyl)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando el compuesto del título (495 mg) del Ejemplo de Referencia 10 y ácido 5-cloro-2-nitrobenzoico (300 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 9, se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(5-cloro-2-nitrobenzoyl)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (340 mg) como un polvo blanco.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (338 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 5 (2), se obtuvo el compuesto del título (272 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,88-1,99 (1H, m), 2,79-2,88 (1H, m), 3,04-3,15 (2H, m), 3,26-3,36 (1H, m), 3,47-3,94 (3H, m), 4,44-4,75 (4H, m), 7,80-7,84 (2H, m), 8,11-8,14 (1H, m), 9,09-9,12 (1H, m), 9,50 (2H, brs).

Ejemplo 113

Síntesis de hidrocloreuro de 3-[(2S,4S)-4-(2,4-diclorobenzoyl)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando el compuesto del título (440 mg) del Ejemplo de Referencia 10 y ácido 2,4-diclorobenzoico (254 mg), y del mismo que en el Ejemplo de Referencia 9, se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(2,4-diclorobenzoyl)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (356 mg) como un polvo blanco.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (356 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 5 (2), se obtuvo el compuesto del título (211 mg) como un polvo blanco.

ES 2 311 534 T3

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,86-1,99 (1H, m), 2,79-2,88 (1H, m), 3,04-3,14 (2H, m), 3,26-3,31 (1H, m), 3,47-3,95 (3H, m), 7,50-7,56 (2H, m), 7,71 (1H, s), 8,84-8,88 (1H, m), 9,70 (2H, brs).

Ejemplo 114

Síntesis de hidrocloreto de 3-[(2S,4S)-4-[(3-nitrofenil)acetil]amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando el compuesto del título (370 mg) del Ejemplo de Referencia 10 y ácido 3-nitrofenilacético (201 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 9, se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[(3-nitrofenil)acetil]amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (516 mg) como un polvo blanco.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (515 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 5 (2), se obtuvo el compuesto del título (427 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,86-1,93 (1H, m), 2,74-2,78 (1H, m), 3,04-3,14 (3H, m), 3,40-3,44 (1H, m), 3,63 (2H, s), 3,63-3,89 (2H, m), 4,36-4,70 (4H, m), 7,60-7,63 (1H, m), 7,72 (1H, d, J=7,7Hz), 8,12 (1H, d, J=8,2Hz), 8,15 (1H, s), 8,65-8,68 (1H, m).

Ejemplo 115

Síntesis de hidrocloreto de 3-[(2S,4S)-4-(trans-3-trifluorometilcinamoil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando el compuesto (338 mg) del Ejemplo de Referencia 10 y cloruro de 3-trifluorometilcinamoilo (201 μl), y de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 77, se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(trans-3-trifluorometilcinamoil)-amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (274 mg) como un polvo blanco.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (270 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 5 (2), se obtuvo el compuesto del título (230 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,78-1,88 (1H, m), 2,79-2,87 (1H, m), 3,04-3,22 (3H, m), 3,46-3,52 (1H, m), 3,64-3,94 (2H, m), 4,46-4,75 (4H, m), 6,76 (1H, d, J=15,9Hz), 7,57 (1H, d, J=15,9Hz), 7,64-7,76 (2H, m), 7,89-8,03 (2H, m), 8,70-8,75 (1H, m), 9,60 (2H, brs).

Ejemplo 116

Síntesis de hidrocloreto de 3-[(2S,4S)-4-[N-(4-cianobenzoil)-N-(4-cianofenilmetil)amino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) El producto (0,833 g) del Ejemplo 63 (1) se disolvió en diclorometano (10 ml), y se añadieron a ello trietilamina (0,418 ml) y cloruro de 4-cianobenzoilo (0,331 g). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió la mezcla de reacción a una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[N-(4-cianobenzoil)-N-(4-cianofenilmetil)amino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (0,956 g).

(2) El compuesto arriba mencionado (514 mg) se disolvió en acetato de etilo (1,88 ml) y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 M (5,18 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 18 h y el sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (320 g) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,62-2,39 (1H, m), 2,45-2,82 (1H, m), 2,90-3,25 (2H, m), 3,30-3,95 (4H, m), 4,25-5,00 (6H, m), 7,30-8,20 (8H, m).

Ejemplo 117

Síntesis de hidrocloreto de 3-[(2S,4S)-4-[N-acetil-N-(5-ciano-2-piridil)amino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando el producto (340 mg) del Ejemplo 58 (1) y cloruro de acetilo (72 μl), y de la misma manera que en el Ejemplo 82 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-4-[N-acetil-N-(5-ciano-2-piridil)amino]-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (188 mg).

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (186 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 82 (2), se obtuvo el compuesto del título (121 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,90-1,95 (1H, m), 1,91 (3H, s), 2,75-2,80 (1H, m), 3,03-3,11 (2H, m), 3,40-3,44 (1H, m), 3,50-3,54 (1H, m), 3,59-3,63 (1H, m), 3,71-3,85 (1H, m), 4,39-4,44 (1H, m), 4,56-4,69 (2H, m), 5,04-5,08 (1H, m), 7,75 (1H, d, J=8,3Hz), 8,50 (1H, dd, J=8,3, 2,1Hz), 9,01 (1H, d, J=2,1Hz).

ES 2 311 534 T3

Ejemplo 118

Síntesis de trifluoroacetato de 3-((2S,4S)-4-ftalimido-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina

(1) El compuesto del título (1,23 g) del Ejemplo de Referencia 10 se suspendió en tolueno (20 ml) y se añadieron a ello anhídrido ftálico (632 mg) y trietilamina (60 μ l). La mezcla se calentó a reflujo durante 5 h. Se añadió a la mezcla de reacción solución de ácido cítrico al 10% y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y salmuera, y se secó. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar 3-((2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-ftalimido-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (1,21 g) como un sólido blanco.

(2) El compuesto arriba mencionado (362 mg) se disolvió en diclorometano (4 ml) y se añadió a ello ácido trifluoroacético (2 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 20 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del título (374 mg) como un sólido amarillo claro.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,38-2,44 (1H, m), 2,80-2,84 (1H, m), 3,07-3,13 (2H, m), 3,50-3,54 (1H, m), 3,60-3,89 (3H, m), 4,46-4,50 (1H, m), 4,62-4,78 (2H, m), 4,97-5,00 (1H, m), 7,86-7,90 (4H, m), 8,74 (1H, brs), 9,90 (1H, brs).

Ejemplo 119

Síntesis de trifluoroacetato de 3-[(2S,4S)-4-(4-nitroftalimido)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando el compuesto del título (2,31 g) del Ejemplo de Referencia 10 y anhídrido 4-nitroftálico (1,16 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 118 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(4-nitroftalimido)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (1,42 g) como un sólido blanco.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (355 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 118 (2), se obtuvo el compuesto del título (298 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (500 MHz; DMSO-d₆) δ 2,40-2,45 (1H, m), 2,82-2,88 (1H, m), 3,06-3,14 (2H, m), 3,52-3,56 (1H, m), 3,62-3,89 (3H, m); 4,47-4,50 (1H, m), 4,62-4,78 (2H, m), 5,01-5,07 (1H, m), 8,15 (1H, d, J=8,2Hz), 8,51 (1H, d, J=1,9Hz), 8,65 (1H, dd, J=8,2, 1,9 Hz), 9,24 (2H, brs).

Ejemplo 120

Síntesis de trifluoroacetato de 3-[(2S,4S)-4-(3-fenilureido)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) El compuesto del título (401 mg) del Ejemplo de Referencia 10 se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml), y se añadió a ello isocianato de fenilo (167 mg) a la temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 18 h. Se añadió a la mezcla de reacción solución de ácido cítrico al 10% y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y salmuera, y se secó. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(3-fenilureido)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (560 mg) como un sólido blanco.

(2) El compuesto arriba mencionado (532 mg) se disolvió en ácido trifluoroacético (2 ml) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 3 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del título (363 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,75-1,80 (1H, m), 2,75-2,80 (1H, m), 3,04-3,20 (3H, m), 3,43-3,47 (1H, m), 3,68-3,89 (2H, m), 4,40-4,71 (4H, m), 6,72-6,75 (1H, m), 6,91 (1H, t, J=1,4Hz), 7,21-7,24 (2H, m), 7,39 (2H, d, J=7,8Hz), 8,85 (1H, brs), 8,89-8,90 (1H, m), 9,60 (1H, brs).

Ejemplo 121

Síntesis de 3-[(2S,4S)-4-[3-(4-cianofenil)ureido]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando el compuesto del título (640 mg) del Ejemplo de Referencia 10 e isocianato de 4-cianofenilo (321 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 120 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[3-(4-cianofenil)ureido]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (992 mg) como un polvo blanco.

(2) El compuesto arriba mencionado (978 mg) se disolvió en cloroformo (5 ml), y se disolvió luego en ácido trifluoroacético (3 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 8 horas. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se añadió al residuo solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (140 mg) como un polvo blanco.

ES 2 311 534 T3

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,60-1,68 (1H, m), 2,22-2,32 (1H, m), 2,67-2,72 (1H, m), 2,91-3,11 (4H, m), 3,65-3,93 (3H, m), 4,13-4,16 (1H, m), 4,43-4,72 (2H, m), 6,47 (1H, d, J=7,2Hz), 7,56 (2H, d, J=8,7Hz), 7,65 (2H, d, J=8,7Hz), 9,11 (1H, s).

5 Ejemplo 122

Síntesis de hidrocloreto de 3-((2S,4S)-4-fenilsulfonilamino-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina

(1) El compuesto del título (543 mg) del Ejemplo de Referencia 10 se disolvió en diclorometano (10 ml), y se añadieron a ello 4-metilmorfolina (240 μl) y cloruro de bencenosulfonilo (240 μl) a la temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 17 h. Se añadió a la mezcla de reacción solución de ácido cítrico al 10%, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y salmuera, y se secó. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar 3-((2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-fenilsulfonilamino-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (644 mg) como un polvo blanco.

(2) El compuesto arriba mencionado (634 mg) se disolvió en acetato de etilo (4 ml) y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 M (1,8 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 67 h. El precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (437 mg) como un polvo amarillo claro.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,68-1,74 (1H, m), 2,50-2,58 (1H, m), 3,00-3,08 (3H, m), 3,17-3,20 (1H, m), 3,53-3,87 (3H, m), 4,38-4,63 (3H, m), 7,62-7,71 (3H, m), 7,84-7,85 (2H, m), 8,24-8,27 (1H, m), 9,50 (2H, brs).

Ejemplo 123

Síntesis de hidrocloreto de 3-[(2S,4S)-4-(4-cianofenilsulfonil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando el compuesto del título (1,09 g) del Ejemplo de Referencia 10 y cloruro de 4-cianobencenosulfonilo (0,780 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 122 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(4-cianofenilsulfonil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (1,67 g) como un polvo blanco.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (798 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 122 (2), se obtuvo el compuesto del título (544 mg) como un polvo amarillo claro.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,68-1,75 (1H, m), 2,53-2,59 (1H, m), 3,02-3,09 (3H, m), 3,23-3,28 (1H, m), 3,54-3,90 (3H, m), 4,40-4,64 (3H, m), 8,01 (2H, d, J=8,4Hz), 8,13 (2H, d, J=8,4Hz), 8,62-8,65 (1H, m), 9,93 (2H, brs).

Ejemplo 124

Síntesis de hidrocloreto de 3-[(2S,4S)-4-[N-(4-cianofenilmetil)-N-(4-cianofenilsulfonil)amino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Se disolvió 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(4-(4-cianofenilsulfonil)amino-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina [producto del Ejemplo 123 (1), 856 mg] en DMF (20 ml), y se añadieron a ello carbonato de potasio (380 mg) y bromuro de 4-cianobencilo (400 mg), a la temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 4 h. Se añadió a la mezcla de reacción solución de ácido cítrico al 10%, y el precipitado se recogió por filtración para dar 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[N-(4-cianofenilmetil)-N-(4-cianofenilsulfonil)amino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (900 mg) como un sólido amarillo claro.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (900 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 122 (2), se obtuvo el compuesto del título (800 mg) como un polvo amarillo claro.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,54-1,60 (1H, m), 2,45-2,50 (1H, m), 2,79 (1H, dd, J=8,7, 1,6Hz), 3,00-3,20 (3H, m), 3,55-3,58 (1H, m), 3,68-3,82 (1H, m), 4,34-4,63 (3H, m), 4,65 (2H, s), 4,87-4,93 (1H, m), 7,51 (2H, d, J=8,2Hz), 7,86 (2H, d, J=8,2Hz), 8,11 (2H, d, J=8,4Hz), 8,16 (2H, d, J=8,4Hz), 8,85 (1H, brs), 9,91 (1H, brs).

55 Ejemplo 125

Síntesis de dihidrocloreto de 3-[(2S,4S)-4-(1-pirrolidinil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando el compuesto del título (1,00 g) del Ejemplo de Referencia 12 y pirrolidina (0,274 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(1-pirrolidinil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (0,793 g) como un sólido blanco.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (791 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (2), se obtuvo el compuesto del título (126 mg), como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,80-2,15 (6H, m), 2,16-2,28 (2H, m), 2,95-3,25 (3H, m), 3,50-3,95 (3H, m), 4,02-4,15 (2H, m), 4,45-4,75 (4H, m).

ES 2 311 534 T3

Ejemplo 126

Síntesis de dihidrocloruro de 3-((2S,4S)-4-morfolino-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando el compuesto del título (1,00 g) del Ejemplo de Referencia 12 y morfolina (0,319 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-((2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-morfolino-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (0,987 g) como un sólido blanco.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (985 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (2), se obtuvo el compuesto del título (746 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,22-2,35 (2H, m), 2,90-3,50 (7H, m), 3,70-4,20 (5H, m), 4,46-4,83 (6H, m), 9,30 (1H, brs).

Ejemplo 127

Síntesis de dihidrocloruro de 3-((2S,4S)-4-piperidino-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando el compuesto del título (1,00 g) del Ejemplo de Referencia 12 y piperidina (0,318 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-((2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-piperidino-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (0,908 g) como un sólido blanco.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (906 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (2), se obtuvo el compuesto del título (705 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,65-1,90 (6H, m), 2,18-2,34 (2H, m), 2,85-3,20 (4H, m), 3,30-3,50 (2H, m), 3,55-4,05 (2H, m), 4,50-4,82 (6H, m).

Ejemplo 128

Síntesis de trihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-(4-hidroxipiperidino)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando el compuesto del título (988 mg) del Ejemplo de Referencia 12 y 4-hidroxipiperidina (867 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(4-hidroxipiperidino)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (408 mg) como un sólido blanco.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (408 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (2), se obtuvo el compuesto del título (250 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,60-1,82 (2H, m), δ 1,84-2,05 (2H, m), 2,12-2,33 (2H, m), 2,85-3,55 (6H, m), 3,59-4,10 (6H, m), 4,45-4,78 (3H, m).

Ejemplo 129

Síntesis de di-trifluoroacetato de 3-[(2S,4S)-4-(3-azaspiro[5,5]undec-3-il)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) El compuesto del título (340 mg) del Ejemplo de Referencia 12, 3-azaspiro[5,5]undeceno (210 mg) y ácido acético (0,066 ml) se disolvieron en 1,2-dicloroetano (10 ml), y se añadió a ello triacetoxiborohidruro de sodio (485 mg). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 17 h. Se añadió la mezcla de reacción a [sic] y se extrajo la mezcla con cloroformo. El extracto se lavó con salmuera y se secó. El disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió al residuo acetato de etilo, y el precipitado se recogió por filtración para dar 3-[(2S,4S)-4-(3-azaspiro[5,5]undec-3-il)-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidinil-carbonil]-1,3-tiazolidina (141 mg) como un sólido blanco.

(2) El compuesto arriba mencionado (140 mg) se disolvió en metanol (3 ml) y se añadieron a ello cloroformo (3 ml) y ácido clorhídrico-1,4-dioxano 4 M (1 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC para dar el compuesto del título (52 mg) como un sólido blanco.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,39-1,75 (14H, m), 2,08-2,14 (1H, m), 2,96-3,30 (8H, m), 3,64-3,89 (3H, m), 4,05-4,10 (1H, m), 4,44-4,69 (3H, m), 9,84 (2H, brs).

ES 2 311 534 T3

Ejemplo 130

Síntesis de dihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-(4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4.5]dec-8-il)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

5

(1) Utilizando el compuesto del título (1,00 g) del Ejemplo de Referencia 12 y 4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decano (0,81 g) y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]dec-8-il)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (1,64 g) como un polvo sólido blanco.

10

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (1,64 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (2), se obtuvo el compuesto del título (0,900 g) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,50-2,16 (6H, m), 2,80-3,30 (5H, m), 3,40-3,95 (6H, m), 4,45-4,80 (5H, m), 6,75-6,85 (1H, m), 6,90-7,05 (2H, m), 7,21-7,30 (2H, m).

15

Ejemplo 131

Síntesis de dihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-(4-fenilpiperidino)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

20

(1) Utilizando el compuesto del título (461 mg) del Ejemplo de Referencia 12 y 4-fenilpiperidina (300 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 129 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(4-fenilpiperidino)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (118 mg) como un sólido blanco.

25

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (116 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 129 (2), se obtuvo el compuesto del título (78 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,98-2,06 (4H, m), 2,22-2,33 (1H, m), 2,84-2,90 (1H, m), 3,00-3,20 (5H, m), 3,53-4,04 (7H, m), 4,42-4,74 (3H, m), 7,23-7,38 (5H, m).

30

Ejemplo 132

Síntesis de dihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-(1,2,3,6-tetrahidro-4-fenil-1-piridil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

35

(1) Utilizando el compuesto del título (236 mg) del Ejemplo de Referencia 12 y 1,2,3,6-tetrahidro-4-fenil-1-piridina (150 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(1,2,3,6-tetrahidro-4-fenil-1-piridil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (227 mg) como un sólido blanco.

40

(2) El compuesto arriba mencionado (225 mg) se disolvió en diclorometano (4 ml), y se añadió al mismo ácido trifluoroacético (1 ml) a la temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 16 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y se añadió al residuo solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con salmuera y se secó. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se añadieron a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 M, y el precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (158 mg) como un polvo blanco.

45

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,27-2,32 (1H, m), 2,83 (2H, brs), 3,03-3,16 (4H, m), 3,68-4,15 (8H, m), 4,48-4,75 (3H, m), 6,19 (1H, s), 7,32-7,41 (3H, m), 7,49-7,51 (2H, m).

Ejemplo 133

50

Síntesis de dihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(p-tolil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

55

(1) El compuesto del título (504 mg) del Ejemplo de Referencia 12, 4-(p-tolil)piperidina (353 mg) y ácido acético (0,096 ml) se disolvieron en 1,2-dicloroetano (10 ml), y se añadió a ello triacetoxiborohidruro de sodio (710 mg). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió la mezcla de reacción a agua y se extrajo la mezcla con cloroformo. El extracto se lavó con salmuera y se secó. Se evaporó el disolvente a presión reducida para dar 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(p-tolil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (115 mg) como un sólido blanco.

60

(2) El compuesto arriba mencionado (114 mg) se disolvió en metanol (3 ml) y se añadieron a ello cloroformo (3 ml) y ácido clorhídrico-1,4-dioxano 4 M (1 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (84 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,63-2,36 (5H, m), 2,75-2,93 ((1H, m), 3,21-3,80 (4H, m), 4,51-5,13 (3H, m), 7,40-7,90 (2H, m), 8,52-9,00 (2H, m), 10,06 (1H, brs).

65

ES 2 311 534 T3

Ejemplo 134

Síntesis de dihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(3,4-xilil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando el compuesto del título (450 mg) del Ejemplo de Referencia 12 y 4-(3,4-xilil)piperidina (312 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(3,4-xilil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (618 mg) como un sólido blanco.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (613 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (2), se obtuvo el compuesto del título (374 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,86-2,15 (4H, m), 2,18 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,37 (1H, m), 2,68-2,74 (1H, m), 2,93-3,25 (5H, m), 3,42-4,07 (7H, m), 4,44-4,77 (3H, m), 6,88-7,04 (2H, m), 7,09 (1H, d, J=7,8Hz), 10,1 (1H, brs), 11,91 (1H, brs).

Ejemplo 135

Síntesis de dihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(2,4-dimetoxifenil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando el compuesto del título (487 mg) del Ejemplo de Referencia 12 y 4-(2,4-dimetoxifenil)piperidina (430 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 133 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(2,4-dimetoxifenil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (82 mg) como un sólido pardo claro.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (82 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 133 (2), se obtuvo el compuesto del título (61 mg) como un polvo pardo.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,99-2,08 (4H, m), 2,25-2,35 (1H, m), 2,78-3,17 (6H, m), 3,53-4,06 (7H, m), 3,72 (3H, s), 3,75 (3H, s), 4,47-4,75 (3H, m), 6,74 (1H, d, J=8,1Hz), 6,83 (1H, s), 6,91 (1H, d, J=8,1Hz).

Ejemplo 136

Síntesis de dihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(2,3-dihidrobenczo[b]furan-5-il)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando el compuesto del título (450 mg) del Ejemplo de Referencia 12 y 4-(2,3-dihidrobenczo[b]furan-5-il)piperidina (335 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(2,3-dihidrobenczo[b]furan-5-il)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (494 mg) como un sólido blanco.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (489 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (2), se obtuvo el compuesto del título (330 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,84-2,14 (4H, m), 2,21-2,37 (1H, m), 2,86 (1H, m), 2,96-3,26 (7H, m), 3,47-4,07 (7H, m), 4,44-4,77 (5H, m), 6,71 (1H, d, J=8,1Hz), 6,94 (1H, d, J=8,1Hz), 7,09 (1H, s), 9,9 (1H, brs), 11,89 (1H, brs).

Ejemplo 137

Síntesis de dihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(3,4-metilenodioxifenil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando el compuesto del título (505 mg) del Ejemplo de Referencia 12 y 4-(3,4-metilenodioxifenil)piperidina (414 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 133 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(3,4-metilenodioxifenil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (105 mg) como un sólido blanco.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (105 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 133 (2), se obtuvo el compuesto del título (61 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,97-2,04 (4H, m), 2,25-2,35 (1H, m), 2,78-2,82 (1H, m), 3,00-3,17 (5H, m), 3,50-4,03 (7H, m), 4,47-4,76 (3H, m), 5,98 (2H, s), 6,70 (1H, d, J=8,1Hz), 6,82 (1H, s), 6,87 (1H, d, J=8,1Hz).

Ejemplo 138

Síntesis de dihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(4-fluoro-3-metilfenil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando el compuesto del título (450 mg) del Ejemplo de Referencia 12 y 4-(4-fluoro-3-metilfenil)piperidina (326 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(4-fluoro-3-metilfenil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (603 mg) como un sólido blanco.

ES 2 311 534 T3

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (597 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (2), se obtuvo el compuesto del título (441 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,90-2,16 (4H, m), 2,23 (3H, s), 2,25-2,38 (1H, m), 2,77-2,92 (1H, m), 2,96-3,26 (5H, m), 3,48-4,07 (7H, m), 4,46-4,78 (3H, m), 7,04-7,19 (3H, m), 10,5 (1H, brs), 11,94 (1H, brs).

Ejemplo 139

10 Síntesis de dihidrocloruro de 3-{(2S,4S)-4-[4-(3,4-diclorofenil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando el compuesto del título (480 mg) del Ejemplo de Referencia 12 y 4-(3,4-diclorofenil)piperidina (442 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 133 (1), se obtuvo 3-{(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(3,4-diclorofenil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina (820 mg) como un polvo blanco.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (820 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 133 (2), se obtuvo el compuesto del título (654 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,99-2,10 (4H, m), 2,25-2,35 (1H, m), 2,89-3,20 (6H, m), 3,53-4,06 (7H, m), 4,47-4,77 (3H, m), 7,26 (1H, d, J=8,1Hz), 7,50 (1H, d, J=3,3Hz), 7,61 (1H, dd, J=8,1, 3,3Hz).

Ejemplo 140

25 Síntesis de dihidrocloruro de 3-{(2S,4S)-4-[4-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando el compuesto del título (503 mg) del Ejemplo de Referencia 12 y 4-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)piperidina (530 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 133 (1), se obtuvo 3-{(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina (189 mg) como un sólido blanco.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (189 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 133 (2), se obtuvo el compuesto del título (116 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,07-2,12 (4H, m), 2,25-2,35 (1H, m), 3,00-3,17 (6H, m), 3,59-4,10 (7H, m), 4,47-4,76 (3H, m), 7,57-7,74 (3H, m).

Ejemplo 141

40 Síntesis de dihidrocloruro de 3-{(2S,4S)-4-[4-(1-naftil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando el compuesto del título (601 mg) del Ejemplo de Referencia 12 y 4-(1-naftil)piperidina (630 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 133 (1), se obtuvo 3-{(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(1-naftil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina (130 mg) como un sólido pardo claro.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (129 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 133 (2), se obtuvo el compuesto del título (72 mg) como un polvo pardo.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,99-2,35 (5H, m), 3,05-3,41 (5H, m), 3,63-4,06 (8H, m), 4,49-4,75 (3H, m), 7,38-7,39 (1H, m), 7,45-7,61 (3H, m), 7,83-7,84 (1H, m), 7,95-7,97 (1H, m), 8,21-8,23 (1H, m).

Ejemplo 142

55 Síntesis de dihidrocloruro de 3-{(2S,4S)-4-[4-(2-naftil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando el compuesto del título (450 mg) del Ejemplo de Referencia 12 y 4-(2-naftil)piperidina (349 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-{(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(2-naftil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina (721 mg) como un sólido blanco.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (616 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (2), se obtuvo el compuesto del título (206 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,03-2,40 (5H, m), 2,97-3,35 (6H, m), 3,54-4,15 (7H, m), 4,47-4,80 (3H, m), 7,40-7,57 (3H, m), 7,73 (1H, s), 7,86-7,97 (3H, m), 10,1 (1H, brs), 11,95 (1H, brs).

ES 2 311 534 T3

Ejemplo 143

Síntesis de dihidrocloruro de 3-((2S,4S)-4-[4-(2-benzo[b]tienil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina

5 (1) Utilizando el compuesto del título (450 mg) del Ejemplo de Referencia 12 y 4-(2-benzo[b]tienil)piperidina (330 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-((2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(2-benzo[b]tienil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (531 mg) como un sólido blanco.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (447 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (2), se
10 obtuvo el compuesto del título (258 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,03-2,40 (5H, m), 2,96-4,10 (13H, m), 4,46-4,77 (3H, m), 7,23-7,42 (3H, m), 7,78 (1H, d, J=7,2Hz), 7,92 (1H, d, J=7,5Hz), 10,3 (1H, brs), 11,95 (1H, brs).

15 Ejemplo 144

Síntesis de trihidrocloruro de 3-((2S,4S)-4-[4-(1-indolinil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina

(1) Se disolvieron en 1,2-dicloroetano (75 ml) 1-terc-butoxicarbonilpiperidin-4-ona (2,50 g), indolina (1,50 g) y
20 ácido acético (0,73 ml), y se añadió a ello triacetoxiborohidruro de sodio (5,32 g). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 12 h. Se añadió la mezcla de reacción a agua con hielo y la mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar 1-terc-butoxicarbonil-4-(1-indolinil)piperidina (2,82 g).

25 (2) El compuesto arriba mencionado (2,82 g), se disolvió en metanol (20 ml) y se añadió a ello ácido clorhídrico-1,4-dioxano 4 M (20 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se añadió a solución acuosa de hidrógenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se secó, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar 4-(1-indolinil)piperidina (0,60 g).

30 (3) Utilizando el compuesto arriba mencionado (470 mg) y el compuesto del título (700 mg) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (2), se obtuvo 3-((2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(1-indolinil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (449 mg) como un sólido blanco.

(4) Utilizando el compuesto arriba mencionado (448 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (2), se
35 obtuvo el compuesto del título (350 mg) como un polvo blanco.

¹H-MMR (DMSO-d₆) δ 1,85-2,30 (5H, m), 2,85-3,25 (9H, m), 3,50-4,02 (8H, m), 4,52-4,81 (3H, m), 6,51-6,60 (2H, m), 6,98-7,05 (2H, m).

40 Ejemplo 145

Síntesis de dihidrocloruro de 3-((2S,4S)-4-[4-(1-indolil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando el compuesto del título (604 mg) del Ejemplo de Referencia 12 y 4-(1-indolil)piperidina (403), y de
45 la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-((2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(1-indolil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (868 mg) como un sólido blanco.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (868 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (2), se
obtuvo el compuesto del título (642 mg) como un polvo blanco.

50 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,05-2,60 (6H, m), 2,99-3,18 (4H, m), 3,55-4,20 (6H, m), 4,30-4,90 (5H, m), 6,50 (1H, d, J=3,0Hz), 7,05 (1H, dd, J=8,2, 3,0Hz), 7,16 (1H, dd, J=8,1, 3,0Hz), 7,35 (1H, d, J=3,0Hz), 7,57 (1H, d, J=8,1Hz), 7,61 (1H, d, J=4,1Hz), 9,30 (1H, brs), 10,00 (1H, brs).

55 Ejemplo 146

Síntesis de trihidrocloruro de 3-((2S,4S)-4-[4-(5-bromo-1-indolinil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina

60 (1) Utilizando 1-terc-butoxicarbonilpiperidin-4-ona (2,81 g) y 2-bromo-1-indolina (3,00 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 144 (1), se obtuvo 1-terc-butoxicarbonil-4-(5-bromo-1-indolinil)piperidina (3,34 g).

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (3,34 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 144 (2), se
obtuvo 4-(5-bromo-1-indolinil)piperidina (1,79 g).

65 (3) Utilizando el compuesto arriba mencionado (1,12 g) y el compuesto del título (1,20 g) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-((2S,4S)-4-[4-(5-bromo-1-indolinil)piperidino]-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (1,27 g) como un polvo blanco.

ES 2 311 534 T3

(4) Utilizando el compuesto arriba mencionado (1,27 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (2), se obtuvo el compuesto del título (0,850 g) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,76-1,98 (2H, m), 2,01-2,20 (2H, m), 2,21-2,35 (2H, m), 2,85-3,30 (9H, m), 3,11-3,45 (2H, m), 3,55-4,10 (5H, m), 4,55-4,85 (3H, m), 6,49 (1H, d, J=8,4Hz), 7,13 (1H, d, J=1,8Hz), 7,15 (1H, dd, J=8,4, 1,8Hz), 9,25 (1H, brs).

Ejemplo 147

10 *Síntesis de dihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(2-oxo-1-bencimidazolinil)-piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina*

(1) Utilizando el compuesto (450 mg) del Ejemplo de Referencia 12 y 4-(2-oxo-1-bencimidazolinil)piperidina (358 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(2-oxo-1-bencimidazolinil)-piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (752 mg) como un sólido blanco.

(2) El compuesto arriba mencionado (635 mg) se disolvió en ácido clorhídrico-metanol 1,5 M (5 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 36 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se añadió etanol (10 ml) al residuo. El precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (352 mg) como un polvo pardo claro.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,83-1,98 (2H, m), 2,20-2,37 (1H, m), 2,72-2,93 (2H, m), 2,96-3,45 (5H, m), 3,52-4,10 (7H, m), 4,46-4,77 (4H, m), 7,00 (3H, brs), 7,58 (1H, brs), 10,97 (1H, brs), 12,23 (1H, brs).

Ejemplo 148

Síntesis de trihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-(4-anilino)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando 1-terc-butoxicarbonilpiperidin-4-ona (2,50 g) y anilina (1,24 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 144 (1), se obtuvo 4-anilino-1-terc-butoxicarbonilpiperidina (2,35 g).

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (2,34 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 144 (2), se obtuvo 4-anilino-1-terc-butoxicarbonilpiperidina (0,88 g).

(3) Utilizando el compuesto arriba mencionado (320 mg) y el compuesto del título (500 mg) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-4-(4-anilino)piperidino]-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (679 mg) como un sólido blanco.

(4) Utilizando el compuesto arriba mencionado (678 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (2), se obtuvo el compuesto del título (469 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,98-2,45 (6H, m), 2,90-3,25 (6H, m), 3,30-4,25 (5H, m), 4,50-4,85 (4H, m), 6,95-7,50 (5H, m), 9,22 (1H, brs).

Ejemplo 149

Síntesis de trihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(4-nitrofenil)aminopiperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Se disolvieron en N-metil-2-pirrolidona (30 ml) 4-amino-1-terc-butoxicarbonilpiperazina (3,00 g), 4-fluoro-nitrobenceno (2,54 g) y N,N-diisopropiletilamina (8,82 g), y la mezcla se agitó a 80°C durante 18 h. La mezcla de reacción se añadió a agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice para dar 1-terc-butoxicarbonil-4-(4-nitrofenil)aminopiperidina (2,55 g) como un sólido blanco.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (1,00 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 144 (2), se obtuvo 4-(4-nitrofenil)aminopiperidina (0,563 g).

(3) Utilizando el compuesto arriba mencionado (562 mg) y el compuesto del título (761 mg) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(4-nitrofenil)aminopiperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (780 mg) como un sólido amarillo.

(4) Utilizando el compuesto arriba mencionado (788 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (2), se obtuvo el compuesto del título (575 mg) como un polvo amarillo.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,85-2,01 (2H, m), 2,05-2,24 (2H, m), 2,25-2,45 (2H, m), 3,00-3,21 (5H, m), 3,50-4,20 (7H, m), 4,48-4,85 (3H, m), 6,72 (2H, d, J=9,3Hz), 8,00 (2H, d, J=9,3Hz), 9,21 (1H, brs).

ES 2 311 534 T3

Ejemplo 150

Síntesis de trihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(4-trifluorometilfenil)amino]piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando 1-terc-butoxicarbonilpiperidin-4-ona (2,50 g), y 4-trifluorometilanilina (2,12 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 144 (1), se obtuvo 1-terc-butoxicarbonil-4-(4-trifluorometilfenil)aminopiperidina (2,23 g).

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (2,23 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 144 (2), se obtuvo 4-(4-trifluorometilfenil)aminopiperidina (1,36 g).

(3) Utilizando el compuesto arriba mencionado (447 mg) y el compuesto del título (500 mg) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(4-trifluorometilfenil)-aminopiperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (775 mg) como un sólido blanco.

(4) Utilizando el compuesto arriba mencionado (774 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (2), se obtuvo el compuesto del título (514 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,75-1,95 (2H, m), 2,05-2,30 (2H, m), 2,25-2,55 (2H, m), 2,95-3,30 (6H, m), 3,40-4,15 (5H, m), 4,50-4,80 (4H, m), 6,72 (2H, d, J=8,7Hz), 9,21 (1H, brs).

Ejemplo 151

Síntesis de trihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(4-clorofenil)amino]piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando 1-terc-butoxicarbonilpiperidin-4-ona (3,00 g) y 4-cloroanilina (1,92 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 144 (1), se obtuvo 1-terc-butoxicarbonil-4-(4-clorofenil)aminopiperidina (2,77 g).

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (2,76 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 144 (2), se obtuvo 4-(4-clorofenil)aminopiperidina (1,07 g).

(3) Utilizando el compuesto arriba mencionado (725 mg) y el compuesto del título (500 mg) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(4-clorofenil)aminopiperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (553 mg) como un aceite.

(4) Utilizando el compuesto arriba mencionado (550 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (2), se obtuvo el compuesto del título (416 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,65-1,99 (2H, m), 2,05-2,35 (3H, m), 2,95-3,25 (5H, m), 3,26-4,15 (8H, m), 4,48-4,82 (3H, m), 6,58-6,85 (2H, m), 7,08-7,20 (2H, m), 9,22 (1H, brs).

Ejemplo 152

Síntesis de trihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(5-ciano-2-piridil)amino]piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando el compuesto del título (254 mg) del Ejemplo de Referencia 12 y 4-(5-ciano-2-piridil)aminopiperidina (155 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-ciano-2-piridil)-aminopiperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (225 mg) como un sólido blanco.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (924 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (2), se obtuvo el compuesto del título (219 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,80-1,99 (2H, m), 2,02-2,20 (2H, m), 2,21-2,45 (2H, m), 2,98-3,23 (5H, m), 3,75-4,20 (7H, m), 4,55-4,86 (3H, m), 6,55-6,62 (1H, m), 7,72 (1H, d, J=9,0Hz), 8,42 (1H, s), 9,22 (1H, brs).

Ejemplo 153

Síntesis de trihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(N-metilanilino)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Se disolvió en 1,2-dicloroetano (75 ml) 3-[(2S,4S)-4-(4-anilino)piperidino]-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina [producto del Ejemplo 148 (3), 1,18 g], y se añadieron a ello triacetoxiborohidruro de sodio (5,32 g), ácido acético (0,73 ml) y solución de formaldehído al 37% (5,0 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se añadió a agua, y se extrajo la mezcla con cloroformo. El extracto se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(N-metilanilino)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (967 mg).

ES 2 311 534 T3

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (965 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (2), se obtuvo el compuesto del título (618 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,75-2,35 (6H, m), 2,78-3,28 (9H, m), 3,40-4,15 (6H, m), 4,48-4,85 (3H, m), 7,20-7,75 (5H, m), 9,22 (1H, brs), 9,22 (1H, brs).

Ejemplo 154

Síntesis de di-trifluoroacetato de 3-{(2S,4S)-4-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxipiperidino]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina

(1) El compuesto del título (593 mg) del Ejemplo de Referencia 12 se disolvió en metanol (10 ml), y se añadieron a ello 4-(4-clorofenil)-4-hidroxipiperidina (500 mg), ácido acético (113 µl) y cianoborohidruro de sodio (124 mg), a la temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 21 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con cloroformo. El extracto se lavó con salmuera y se secó. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar 3-{(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxipiperidino]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina (428 mg) como un sólido blanco.

(2) Se añadió ácido fórmico (10 ml) al compuesto arriba mencionado (427 mg). Se agitó la mezcla a la temperatura ambiente durante 21 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC para dar el compuesto del título (78 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,81-1,85 (2H, m), 2,05-2,19 (3H, m), 3,00-4,06 (12H, m), 4,45-4,71 (3H, m), 5,60 (1H, brs), 7,42-7,50 (4H, m).

Ejemplo 155

Síntesis de dihidrocloruro de 3-{(2S,4S)-4-[4-etoxicarbonil-4-(4-fluorofenil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando el compuesto del título (450 mg) del Ejemplo de Referencia 12 y 4-etoxicarbonil-4-(4-fluorofenil)piperidina (414 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-{(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-etoxicarbonil-4-(4-fluorofenil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina (742 mg) como un sólido blanco.

(2) El compuesto arriba mencionado (321 mg) se disolvió en etanol (4 ml), y se añadió a ello ácido clorhídrico-etanol 4,6 M (1 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 18 h. El precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (218 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,14 (3H, t, J=6,8Hz), 2,05-2,28 (2H, m), 2,58-2,67 (2H, m), 2,83-3,16 (5H, m), 3,5-4,15 (10H, m), 4,42-4,73 (3H, m), 7,24 (2H, t, J=8,8Hz), 7,34 (2H, brs), 9,1 (1H, brs), 10,35 (1H, brs), 11,95 (1H, brs).

Ejemplo 156

Síntesis de trihidrocloruro de 3-{(2S,4S)-4-[1-(4-nitrofenil)-4-piperidinil]amino-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina

(1) Se disolvió 1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decano (7,88 g) en N-metil-2-pirrolidina (50 ml) y se añadieron sucesivamente diisopropiletilamina (9,58 ml) y 4-fluoronitrobenzeno (7,06 g). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió la mezcla de reacción a agua con hielo, y el sólido precipitado se recogió por filtración para dar N-(4-nitrofenil)-4-piperidonaetilenocetal (10,6 g) como un polvo amarillo.

(2) El compuesto arriba mencionado (9,25 g) se suspendió en acetona (100 ml), y se añadieron sucesivamente ácido p-toluenosulfónico monohidratado (7,32 g) y ácido clorhídrico (20 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió a la mezcla de reacción solución acuosa de hidróxido de sodio y el precipitado se recogió por filtración para dar [1-(4-nitrofenil)-4-piperidinil]amina (6,48 g) como un polvo amarillo.

(3) Utilizando el compuesto arriba mencionado (6,17 g) y el compuesto del título (4,22 g) del Ejemplo de Referencia 10, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-{(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[1-(4-nitrofenil)-4-piperidinil]amino-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina (7,26 g).

(4) El compuesto arriba mencionado (524 mg) se disolvió en acetato de etilo (2,07 ml), y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 M (1,04 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 18 h. El precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (406 mg) como un polvo amarillo.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,53-1,79 (2H, m), 2,02-2,25 (3H, m), 2,88-3,01 (5H, m), 3,35-3,96 (5H, m), 3,96-4,28 (3H, m), 4,39-4,78 (3H, m), 7,08 (2H, d, J=9,6Hz), 8,07 (2H, d, J=9,3Hz).

ES 2 311 534 T3

Ejemplo 157

Síntesis de dihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-{N-metil-N-[1-(4-nitrofenil)-4-piperidinil]amino}-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[1-(4-nitrofenil)-4-piperidinil]amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina [producto del Ejemplo 156 (3), 1,01 g], y de la misma manera que en el Ejemplo 64 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-{N-metil-N-[1-(4-nitrofenil)-4-piperidinil]amino}-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (1,04 g).

(2) El compuesto arriba mencionado (1,04 g) se disolvió en metanol (4 ml), y se añadió a ello ácido clorhídrico-1,4-dioxano 4 M (2 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el sólido obtenido se lavó con etanol para dar el compuesto del título (0,555 g) como un polvo amarillo.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,50-1,90 (2H, m), 1,95-2,40 (3H, m), 2,68 (3H, s), 2,80-3,25 (5H, m), 3,25-3,98 (5H, m), 4,02-4,37 (3H, m), 4,75 (3H, m), 8,07 (2H, d, J=9,3Hz).

Ejemplo 158

Síntesis de dihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-{N-(4-cianofenilmetil)-N-[1-(4-nitrofenil)-4-piperidinil]amino}-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) El producto (1,01 g) del Ejemplo 156 (3) se disolvió en N-metil-2-pirrolidona (6 ml), y se añadieron a ello bromuro de 4-cianobencilo (0,392 g) y diisopropiletilamina (1,05 ml). La mezcla se agitó a 80°C durante 8 h con calentamiento. La mezcla de reacción se añadió a solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-{N-(4-cianofenilmetil)-N-[1-(4-nitrofenil)-4-piperidinil]amino}-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (0,685 g) como un aceite amarillo.

(2) El compuesto arriba mencionado (1,04 g) se disolvió en acetato de etilo (4,41 ml), y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 M (2,20 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió la mezcla de reacción a solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice y se disolvió en cloroformo. Se añadió ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 M (0,309 ml) y el precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (0,249 g) como un polvo amarillo.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,34-2,35 (5H, m), 2,45-3,20 (7H, m), 3,20-4,25 (8H, m), 4,35-4,80 (3H, m), 7,01 (2H, d, J=9,6Hz), 7,50-7,90 (4H, m), 8,03 (2H, d, J=9,3Hz), 8,87 (1H, brs), 10,24 (1H, brs).

Ejemplo 159

Síntesis de trihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-(4-metil-1-piperazinil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) El compuesto del título (450 mg) del Ejemplo de Referencia 12, 1-metilpiperazina (0,20 ml) y ácido acético (0,09 ml) se disolvieron en 1,2-dicloroetano (8 ml), y se añadió a ello triacetoxiborohidruro de sodio (636 mg). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 30 h. Se añadió a la mezcla de reacción solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(4-metil-1-piperazinil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (526 mg), como un sólido blanco.

(2) El compuesto arriba mencionado (522 mg) se disolvió en metanol (25 ml), y se añadió a ello ácido clorhídrico-metanol 1,5 M (25 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 38 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se añadió acetato de etilo al residuo. El precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (355 mg) como polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,88-2,03 (1H, m), 2,79 (3H, s), 2,80-2,94 (1H, m), 2,98-3,93 (15H, m), 4,43-4,77 (3H, m), 9,10 (1H, brs), 10,78 (1H, brs), 11,5 (1H, brs).

Ejemplo 160

Síntesis de trihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-(4-fenil-1-piperazinil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando el compuesto del título (450 mg) y 1-fenilpiperazina (0,27 ml) de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(4-fenil-1-piperazinil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (566 mg) como un sólido blanco.

ES 2 311 534 T3

(2) El compuesto arriba mencionado (442 mg) se disolvió en ácido clorhídrico-metanol 1,5 M (10 ml) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió acetato de etilo al residuo. El precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (418 mg) como polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,35 (1H, q, J=11,2Hz), 2,94-3,95 (15H, m), 4,03-4,18 (1H, m), 4,44-4,77 (3H, m), 6,89 (1H, t, J=7,3Hz), 7,03 (2H, d, J=8,0Hz), 7,28 (2H, dd, J=8,0, 7,3Hz), 9,23 (1H, brs), 10,94 (1H, brs).

Ejemplo 161

Síntesis de trihidrocloruro de 1-[(2S,4S)-4-(4-fenil-1-piperazinil)-2-pirrolidinilcarbonil]pirrolidina

(1) Utilizando el compuesto del título (565 mg) del Ejemplo de Referencia 14 y 1-fenilpiperazina (0,37 ml), y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 1-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(4-fenil-1-piperazinil)-2-pirrolidinilcarbonil]pirrolidina (832 mg) como un sólido blanco.

(2) El compuesto arriba mencionado (700 mg) se disolvió en metanol (50 ml) y cloroformo (50 ml), y se añadieron al mismo ácido clorhídrico-metanol 1,5 M (50 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 5 días. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se añadió metanol al residuo. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (632 mg) como polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,73-1,98 (4H, m), 2,29 (1H, q, J=11,6Hz), 2,93-4,18 (16H, m), 6,89 (1H, t, J=8,0Hz), 7,03 (2H, d, J=8,0Hz), 7,28 (2H, t, J=8,0Hz), 9,13 (1H, brs), 10,89 (1H, brs).

Ejemplo 162

Síntesis de trihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-(4-bencil-1-piperazinil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) El compuesto del título (437 mg) del Ejemplo de Referencia 12, 1-bencilpiperazina (303 mg), y ácido acético (0,085 ml) se disolvieron en 1,2-dicloroetano (6 ml), y se añadió a ello triacetoxiborohidruro de sodio (650 mg). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 5 h. Se añadió a la mezcla de reacción solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar 3-[(2S,4S)-4-(4-bencil-1-piperazinil)-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (556 mg) como un sólido blanco.

(2) El compuesto arriba mencionado (546 mg) se disolvió en metanol (16 ml), y se añadió a ello ácido clorhídrico-1,4-dioxano 4 M (8 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 15 h. El precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (412 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,79-1,89 (1H, m), 2,76-2,84 (1H, m), 2,90-3,90 (15H, m), 4,35 (2H, s), 4,45-4,73 (3H, m), 7,45-7,47 (3H, m), 7,62-7,65 (2H, m), 8,99 (1H, brs), 10,45 (1H, brs).

Ejemplo 163

Síntesis de trihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(difenilmetil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando el compuesto del título (402 mg) del Ejemplo de Referencia 12 y 1-difenilmetilpiperazina (405 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 162 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(difenilmetil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (470 mg) como un polvo blanco.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (470 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 162 (2), se obtuvo el compuesto del título (449 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,94-2,01 (1H, m), 2,79-2,85 (1H, m), 3,03-3,92 (15H, m), 4,43-4,73 (3H, m), 4,48 (1H, brs), 7,30-7,44 (6H, m), 7,88 (4H, brs), 9,09 (1H, brs), 10,50 (1H, brs).

Ejemplo 164

Síntesis de trihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(4-cianofenil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando el compuesto del título (485 mg) del Ejemplo de Referencia 12 y 1-(4-cianofenil)piperazina (335 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(4-cianofenil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (492 mg) como un polvo blanco.

(2) Se añadió ácido fórmico (8 ml) al compuesto arriba mencionado (492 mg). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 2 días. El disolvente se evaporó a presión reducida, y se añadió al residuo solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con salmuera y se secó. El

ES 2 311 534 T3

disolvente se evaporó a presión reducida, y se purificó el residuo por cromatografía con gel de sílice. Se añadió ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 M y el precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (78 mg) como un polvo blanco.

- 5 ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,20-2,27 (1H, m), 2,95-3,16 (3H, m), 3,10-4,05 (13H, m), 4,47-4,74 (3H, m), 7,13 (1H, d, J=8,8Hz), 7,65 (1H, d, J=8,8Hz), 9,13 (1H, brs), 10,61 (1H, brs).

Ejemplo 165

- 10 *Síntesis de trihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(3-trifluorometilfenil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina*

- 15 (1) Utilizando el compuesto del título (411 mg) del Ejemplo de Referencia 12 y 1-(3-trifluorometilfenil)piperazina (378 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 162 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(3-trifluorometilfenil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (700 mg) como un polvo blanco.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (700 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 162 (2), se obtuvo el compuesto del título (553 mg) como un polvo blanco.

- 20 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,25-2,36 (1H, m), 3,00-4,10 (16H, m), 4,77 (3H, m), 7,17 (1H, d, J=7,8Hz), 7,26-7,33 (2H, m), 7,48 (1H, t, J=7,8Hz), 9,25 (1H, brs), 10,82 (1H, brs).

Ejemplo 166

- 25 *Síntesis de trihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(4-metoxifenil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina*

- (1) Utilizando el compuesto del título (513 mg) del Ejemplo de Referencia 12 y 1-(4-metoxifenil)piperazina (394 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 162 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(4-metoxifenil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (536 mg) como un polvo blanco.

- 30 (2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (530 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 162 (2), se obtuvo el compuesto del título (567 mg) como un polvo blanco.

- 35 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,28-2,39 (1H, m), 3,00-3,17 (3H, m), 3,68-4,12 (13H, m), 3,71 (3H, s), 4,47-4,77 (3H, m), 6,89 (2H, d, J=9,0Hz), 7,05 (2H, d, J=9,0Hz), 9,22 (1H, brs), 11,00 (1H, brs).

Ejemplo 167

- 40 *Síntesis de trihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(4-hidroxifenil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina*

- (1) Utilizando el compuesto del título (515 mg) del Ejemplo de Referencia 12 y 1-(4-hidroxifenil)piperazina (366 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(4-hidroxifenil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (260 mg) como un sólido pardo claro.

- 45 (2) El compuesto arriba mencionado (259 mg) se disolvió en diclorometano (10 ml), y se añadió a ello ácido trifluoroacético (3 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se añadió a solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con salmuera y se secó. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice. Se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 M, y el precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (15 mg) como un polvo pardo.

- 50 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,18-2,28 (1H, m), 2,97-4,00 (16H, m), 6,73 (2H, d, J=8,7Hz), 6,96-6,99 (2H, m), 9,18 (1H, brs), 10,51 (1H, brs).

Ejemplo 168

- Síntesis de dihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(2-nitrofenil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina*

- 60 (1) Se disolvió piperazina (12,9 g) en DMF (100 ml), y se añadió gota a gota una solución de 2-fluoronitrobenceno (7,06 g) en DMF (30 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se añadió a agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y se secó. El disolvente se evaporó para dar 1-(2-nitrofenil)piperazina (7,7 g) como un aceite rojo.

- 65 (2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (414 mg) y el compuesto del título (601 mg) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(2-nitrofenil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (690 mg) como un aceite rojo.

ES 2 311 534 T3

(3) Utilizando el compuesto arriba mencionado (690 mg), y de la misma manera que en el ejemplo 161 (2), se obtuvo el compuesto del título (433 mg) como un polvo amarillo.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,19-2,40 (1H, m), 2,90-4,24 (16H, m), 4,44-4,80 (3H, m), 7,27 (1H, t, J=7,5Hz), 7,41 (1H, d, J=7,8Hz), 7,68 (1H, t, J=7,2Hz), 7,92 (1H, d, J=8,1Hz).

Ejemplo 169

Síntesis de trihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(4-nitrofenil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando el compuesto del título (465 mg) del Ejemplo de Referencia 12 y 1-(4-nitrofenil)piperazina (385 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 162 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(4-nitrofenil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (688 mg) como un polvo amarillo.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,41 (4,5H, s), 1,46 (4,5H, s), 1,79-1,99 (1H, m), 2,38-2,52 (1H, m), 2,52-2,74 (4H, m), 2,75-3,22 (3H, m), 3,25-3,50 (5H, m), 3,60-4,20 (3H, m), 4,36-4,82 (3H, m), 6,82 (2H, d, J=9,4Hz), 8,12 (2H, d, J=9,4Hz).

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (560 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 162 (2), se obtuvo el compuesto del título (511 g) como un polvo amarillo.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,23-2,32 (1H, m), 2,95-3,17 (3H, m), 3,57-4,04 (13H, m), 4,47-4,76 (3H, m), 7,15 (2H, d, J=9,3Hz), 8,12 (2H, d, J=9,3Hz), 9,19 (1H, brs), 10,68 (1H, brs); [-]_D²⁴ -35 (c 1,0, H₂O).

Ejemplo 170

Síntesis de trihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando el compuesto del título (409 mg) del Ejemplo de Referencia 12 y 1-(4-fluorofenil)piperazina (300 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 162 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (404 mg) como un sólido blanco.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (402 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 162 (2), se obtuvo el compuesto del título (371 g) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,28-2,39 (1H, m), 3,00-4,10 (16H, m), 4,47-4,76 (3H, m), 7,02-7,14 (4H, m), 9,20 (1H, brs), 10,79 (1H, brs).

Ejemplo 171

Síntesis de dihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(2-clorofenil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando el compuesto del título (430 mg) del Ejemplo de Referencia 12 y 1-(2-clorofenil)piperazina (338 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 162 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(2-clorofenil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (687 mg) como un polvo blanco.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (687 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 162 (2), se obtuvo el compuesto del título (531 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,28-2,38 (1H, m), 2,97-4,15 (16H, m), 4,47-4,77 (3H, m), 7,12 (1H, td, J=4,8, 1,5Hz), 7,21 (1H, dd, J=4,8, 1,5Hz), 7,35 (1H, td, J=8,1, 1,5Hz), 7,46 (1H, dd, J=8,1, 1,5Hz), 9,30 (1H, brs), 10,15 (1H, brs).

Ejemplo 172

Síntesis de trihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(3-clorofenil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando el compuesto del título (476 mg) del Ejemplo de Referencia 12 y 1-(3-clorofenil)piperazina (374 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 162 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(3-clorofenil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (495 mg) como un sólido blanco.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (494 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 162 (2), se obtuvo el compuesto del título (426 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,22-2,32 (1H, m), 2,97-4,06 (16H, m), 4,76 (3H, m), 6,88 (1H, dd, J=8,1, 1,8Hz), 6,98 (1H, dd, J=8,1, 1,8Hz), 7,07 (1H, d, J=1,8Hz), 7,27 (1H, t, J=8,1Hz), 9,24 (2H, brs).

ES 2 311 534 T3

Ejemplo 173

Síntesis de trihidrocloruro de 3-((2S,4S)-4-[4-(4-clorofenil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando el compuesto del título (473 mg) del Ejemplo de Referencia 12 y 1-(4-clorofenil)piperazina (372 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 162 (1), se obtuvo 3-((2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(4-clorofenil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (564 mg) como un sólido blanco.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (554 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 162 (2), se obtuvo el compuesto del título (533 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,25-2,35 (1H, m), 2,98-3,94 (15H, m), 4,04-4,10 (1H, m), 4,45-4,75 (3H, m), 7,05 (2H, d, J=9,0Hz), 7,30 (2H, d, J=9,0Hz), 9,19 (1H, brs), 10,63 (1H, brs).

Ejemplo 174

Síntesis de trihidrocloruro de 3-((2S,4S)-4-[4-(4-bromofenil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando el compuesto del título (332 mg) del Ejemplo de Referencia 12 y 1-(4-bromofenil)piperazina (300 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 162 (1), se obtuvo 3-((2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(4-bromofenil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (390 mg) como un sólido blanco.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (388 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 162 (2), se obtuvo el compuesto del título (341 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,18-2,27 (1H, m), 2,95-4,06 (16H, m), 4,47-4,74 (3H, m), 6,98 (2H, d, J=8,8Hz), 7,40 (2H, d, J=8,8Hz), 9,15 (1H, brs), 10,50 (1H, brs).

Ejemplo 175

Síntesis de trihidrocloruro de 3-((2S,4S)-4-[4-(3,4-dicianofenil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando el compuesto del título (561 mg) del Ejemplo de Referencia 12 y 1-(3,4-dicianofenil)piperazina (475 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-((2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(3,4-dicianofenil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (945 mg) como un polvo amarillo claro.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (935 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 167 (2), se obtuvo el compuesto del título (508 mg) como un polvo amarillo claro.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,18-2,28 (1H, m), 2,93-3,90 (16H, m), 4,46-4,75 (3H, m), 7,41 (1H, dd, J=9,0, 2,7Hz), 7,72 (1H, d, J=2,7Hz), 7,90 (1H, d, J=9,0Hz), 9,19 (1H, brs), 10,63 (1H, brs).

Ejemplo 176

Síntesis de trihidrocloruro de 3-((2S,4S)-4-[4-(3,4-diclorofenil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando el compuesto del título (540 mg) del Ejemplo de Referencia 12 y 1-(3,4-diclorofenil)piperazina (500 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 162 (1), se obtuvo 3-((2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(3,4-diclorofenil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (540 mg) como un sólido blanco.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (540 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 162 (2), se obtuvo el compuesto del título (537 mg) como un sólido blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,22-2,32 (1H, m), 2,97-4,06 (16H, m), 4,47-4,76 (3H, m), 7,03 (1H, dd, J=9,0, 2,7Hz), 7,27 (1H, d, J=2,7Hz), 7,46 (1H, d, J=9,0Hz), 9,20 (1H, brs), 10,70 (1H, brs).

Ejemplo 177

Síntesis de trihidrocloruro de 3-((2S,4S)-4-[4-(3,5-diclorofenil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando el compuesto del título (481 mg) del Ejemplo de Referencia 12 y 1-(3,5-diclorofenil)piperazina (444 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 162 (1), se obtuvo 3-((2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(3,5-diclorofenil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (523 mg) como un sólido blanco.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (520 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 162 (2), se obtuvo el compuesto del título (442 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,20-2,30 (1H, m), 2,97-4,06 (16H, m), 4,47-4,75 (3H, m), 6,97 (1H, s), 7,07 (2H, s), 9,20 (1H, brs), 10,60 (1H, brs).

ES 2 311 534 T3

Ejemplo 178

Síntesis de dihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(4-nitro-1-naftil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando el compuesto del título (400 mg) del Ejemplo de Referencia 12 y 1-(4-nitro-1-naftil)piperazina (414 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 162 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(4-nitro-1-naftil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (600 mg) como un polvo amarillo.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (596 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 162 (2), se obtuvo el compuesto del título (449 mg) como un polvo amarillo claro.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,29-2,39 (1H, m), 3,00-3,18 (3H, m), 3,57-4,17 (13H, m), 4,48-4,78 (3H, m), 7,29 (1H, d, J=8,7Hz), 7,73 (1H, t, J=7,8Hz), 7,83 (1H, t, J=7,8Hz), 8,27 (1H, d, J=8,4Hz), 8,36 (1H, d, J=8,4Hz), 8,52 (1H, d, J=8,7Hz), 9,20 (1H, brs), 10,60 (1H, brs).

Ejemplo 179

Síntesis de trihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando el compuesto del título (426 mg) del Ejemplo de Referencia 12 y 1-(2-piridil)piperazina (0,26 ml), y de la misma manera que en el Ejemplo 162 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (375 mg) como un sólido blanco.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (374 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 162 (2), se obtuvo el compuesto del título (466 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,26-2,37 (1H, m), 3,00-3,16 (3H, m), 3,43-4,06 (13H, m), 4,47-4,78 (3H, m), 6,98 (1H, t, J=6,0Hz), 7,35 (1H, d, J=9,0Hz), 7,96 (1H, td, J=9,0, 1,5 Hz), 8,13 (1H, dd, J=6,0, 1,5Hz), 9,23 (1H, brs), 10,98 (1H, brs).

Ejemplo 180

Síntesis de trihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(4-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando el compuesto del título (601 mg) del Ejemplo de Referencia 12 y 1-(4-piridil)piperazina (326 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(4-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (366 mg).

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (366 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 161 (2), se obtuvo el compuesto del título (133 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,03-2,30 (1H, m), 2,79-4,30 (16H, m), 4,40-4,80 (3H, m), 7,32 (2H, d, J=7,5Hz), 8,34 (2H, d, J=7,2Hz), 9,15 (1H, brs), 10,80 (1H, brs), 14,00 (1H, brs).

Ejemplo 181

Síntesis de trihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(4-ciano-2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando el compuesto del título (494 mg) del Ejemplo de Referencia 12 y 1-(4-ciano-2-piridil)piperazina (371 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 154 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(4-ciano-2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (431 mg) como un sólido blanco.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (424 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 167 (2), se obtuvo el compuesto del título (194 mg) como un polvo amarillo claro.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,32-2,39 (1H, m), 3,00-3,16 (3H, m), 3,25-4,07 (13H, m), 4,48-4,75 (3H, m), 7,10 (1H, dd, J=5,1, 0,8Hz), 7,50 (1H, d, J=0,8Hz), 8,36 (1H, d, J=5,1Hz), 9,22 (1H, brs), 10,91 (1H, brs).

Ejemplo 182

Síntesis de trihidrocloruro de 1-[(2S,4S)-4-[4-(4-ciano-2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]pirrolidina

(1) Utilizando el compuesto del título (527 mg) del Ejemplo de Referencia 14 y 1-(4-ciano-2-piridil)piperazina (422 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 1-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(4-ciano-2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]pirrolidina (502 mg) como un sólido amarillo claro.

ES 2 311 534 T3

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (491 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 167 (2), se obtuvo el compuesto del título (134 mg) como un polvo amarillo claro.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,83-1,96 (4H, m), 2,25-2,30 (1H, m), 2,98-3,02 (1H, m), 3,20-3,56 (10H, m), 3,70-3,72 (2H, m), 4,04-4,08 (1H, m), 4,30-4,54 (2H, m), 4,50-4,54 (1H, m), 7,10 (1H, dd, J=5,1, 0,8Hz), 7,50 (1H, d, J=0,8Hz), 8,36 (1H, d, J=5,1Hz), 9,12 (1H, brs), 10,73 (1H, brs).

Ejemplo 183

Síntesis de trihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(5-ciano-2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando el compuesto del título (740 mg) del Ejemplo de Referencia 12 y 1-(5-ciano-2-piridil)piperazina (516 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 154 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-ciano-2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (772 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,41 (4,5H, s), 1,46 (4,5H, s), 1,86-1,98 (1H, m), 2,45-2,60 (5H, m), 2,83-3,25 (3H, m), 3,31-3,39 (1H, m), 3,60-3,79 (5H, m), 3,81-3,99 (2H, m), 4,40-4,85 (3H, m), 6,58 (1H, d, J=9,0Hz), 7,61 (1H, dd, J=9,0, 2,1Hz), 8,40 (1H, d, J=2,1Hz).

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (744 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 167 (2), se obtuvo el compuesto del título (212 mg) como un polvo amarillo claro.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,28-2,39 (1H, m), 2,97-3,16 (3H, m), 3,35-4,10 (13H, m), 4,47-4,76 (3H, m), 7,11 (1H, d, J=9,3Hz), 7,98 (1H, dd, J=9,3, 2,1Hz), 8,57 (1H, d, J=2,1Hz), 9,25 (1H, brs), 10,91 (1H, brs); [-]_D²³ -32 (c 1,0, H₂O).

Ejemplo 184

Síntesis de dihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(5-trifluorometil-2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Se suspendió piperazina (12,9 g) en N-metil-2-pirrolidona (130 ml), y se añadió gota a gota una solución de 2-cloro-5-trifluorometilpiridina (9,08 g) en N-metil-2-pirrolidona (30 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió la mezcla de reacción a agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y se secó. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar 1-(5-trifluorometil-2-piridil)piperazina (11,5 g) como un sólido blanco.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (462 mg) y el compuesto del título (601 mg) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-trifluorometil-2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (379 mg) como un aceite.

(3) Utilizando el compuesto arriba mencionado (368 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 161 (2), se obtuvo el compuesto del título (276 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,20-2,48 (1H, m), 2,87-5,00 (19H, m), 7,14 (1H, d, J=9,0Hz), 7,92 (1H, dd, J=9,3, 2,4Hz), 1,49 (1H, d, J=0,6Hz).

Ejemplo 185

Síntesis de dihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(5-nitro-2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando 2-cloro-5-nitropiridina (7,93 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 184 (1), se obtuvo 1-(5-nitro-2-piridil)piperazina (9,3 g) como un polvo amarillo.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (416 mg) y el compuesto del título (601 mg) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-nitro-2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (754 mg) como un polvo amarillo.

(3) Utilizando el compuesto arriba mencionado (693 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 161 (2), se obtuvo el compuesto del título (475 mg) como un polvo amarillo.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,00-2,34 (1H, m), 2,75-4,10 (16H, m), 4,40-4,80 (3H, m), 7,09 (1H, d, J=9,6Hz), 8,32 (1H, dd, J=9,6, 3,0Hz), 9,01 (1H, d, J=3,0Hz), 9,18 (1H, brs), 10,50 (1H, brs).

ES 2 311 534 T3

Ejemplo 186

Síntesis de trihidrocloruro de 1-[(2S,4S)-4-[4-(5-nitro-2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]pirrolidina

- 5 (1) Utilizando 1-(5-nitro-2-piridil)piperazina [producto del Ejemplo 185 (1), 625 mg] y el compuesto del título (565 mg) del Ejemplo de Referencia 14, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 1-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-nitro-2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]pirrolidina (632 mg) como un polvo amarillo.
- 10 (2) El compuesto arriba mencionado (522 mg) se disolvió en metanol (10 ml) y se añadió a ello cloroformo (2,5 ml) y ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 M (5 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se lavó con etanol para dar el compuesto del título (395 mg) como un polvo amarillo.
- 15 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,70-2,04 (4H, m), 2,09-2,36 (1H, m), 3,07 (1H, m), 3,20-5,00 (14H, m), 7,11 (1H, d, J=9,6Hz), 8,33 (1H, dd, J=9,6, 3,0Hz), 9,02 (1H, d, J=2,7Hz), 9,11 (1H, brs), 10,80 (1H, brs).

Ejemplo 187

- 20 *Síntesis de trihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(5-cloro-2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina*

- (1) Utilizando el compuesto del título (340 mg) del Ejemplo de Referencia 12 y 1-(5-cloro-2-piridil)piperazina (268 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 162 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-cloro-2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (421 mg) como un sólido blanco.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (418 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 162 (2), se obtuvo el compuesto del título (262 mg) como un polvo blanco.

- 30 ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,26-2,31 (1H, m), 2,97-4,40 (16H, m), 4,47-4,73 (3H, m), 7,03 (1H, d, J=9,1Hz), 7,71 (1H, dd, J=9,1, 2,5Hz), 8,18 (1H, d, J=2,5Hz), 9,18 (1H, brs), 10,57 (1H, brs).

Ejemplo 188

- 35 *Síntesis de trihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(2-quinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina*

- (1) Utilizando el compuesto del título (488 mg) del Ejemplo de Referencia 12 y 1-(2-quinolil)piperazina (416 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 162 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(2-quinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (724 mg) como un sólido blanco.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (720 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 162 (2), se obtuvo el compuesto del título (560 mg) como un polvo blanco.

- 45 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,20-2,30 (1H, m), 2,96-3,17 (3H, m), 3,64-4,40 (13H, m), 4,47-4,76 (3H, m), 7,50 (1H, t, J=7,5Hz), 7,60 (1H, d, J=9,6Hz), 7,77 (1H, t, J=7,8Hz), 7,93 (1H, d, J=7,5Hz), 8,15-8,20 (1H, m), 8,44 (1H, d, J=9,6Hz), 9,21 (1H, brs), 10,68 (1H, brs).

Ejemplo 189

Síntesis de trihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(4-quinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

- 55 (1) Se fundió piperazina (13,2 g) por calentamiento a 140°C, y se añadió a la misma 4-cloroquinolina (2,5 g). La mezcla se agitó a 140°C durante 30 min. Se añadió la mezcla de reacción a agua con hielo, y se extrajo la mezcla con cloroformo para dar 1-(4-quinolil)piperazina (3,45 g) como un aceite amarillo claro.

- (2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (469 mg) y el compuesto del título (601 mg) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(4-quinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (995 mg).

(3) Utilizando el compuesto arriba mencionado (995 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 186 (2), se obtuvo el compuesto del título (392 mg) como un polvo blanco.

- 65 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,16-2,40 (1H, m), 2,70-4,30 (16H, m), 4,40-4,80 (3H, m), 7,37 (1H, d, J=6,9Hz), 7,77 (1H, t, J=8,1Hz), 8,04 (1H, t, J=8,4Hz), 8,21 (1H, d, J=8,7 Hz), 8,85 (1H, d, J=6,9Hz).

ES 2 311 534 T3

Ejemplo 190

Síntesis de trihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(1-isoquinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando el compuesto del título (606 mg) del Ejemplo de Referencia 12 y 1-(1-isoquinolil)piperazina (692 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 162 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(1-isoquinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (216 mg) como un sólido blanco.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (215 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 162 (2), se obtuvo el compuesto del título (99 mg) como un polvo amarillo claro.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,25-2,30 (1H, m), 3,00-3,17 (3H, m), 3,59-3,95 (12H, m), 4,13-4,18 (1H, m), 4,49-4,77 (3H, m), 7,59 (1H, d, J=6,1Hz), 7,71-7,74 (1H, m), 7,86-7,89 (1H, m), 8,02 (1H, d, J=8,2Hz), 2,08 (1H, d, J=6,1Hz), 8,21 (1H, d, J=8,5Hz), 9,25 (1H, brs), 10,89 (1H, brs).

Ejemplo 191

Síntesis de dihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(2-trifluorometil-4-quinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando el compuesto del título (0,655 g) del Ejemplo de Referencia 12 y 1-(2-trifluorometil-4-quinolil)piperazina (0,735 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 162 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(2-trifluorometil-4-quinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (1,23 g) como un polvo amarillo claro.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,33 (4,5H, s), 1,41 (4,5H, s), 1,55-1,64 (1H, m), 2,60-2,78 (5H, m), 2,90-3,15 (4H, m), 3,33-3,38 (4H, m), 3,67-3,85 (3H, m), 4,04-4,69 (3H, m), 7,25 (1H, s), 7,70 (1H, t, J=8,1Hz), 7,81-7,87 (1H, m), 8,07 (2H, d, J=8,4Hz).

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (1,23 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 162 (2), se obtuvo el compuesto del título (1,06 g) como un polvo amarillo claro.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,28-2,38 (1H, m), 3,00-3,18 (3H, m), 3,48-4,15 (13H, m), 4,48-4,78 (3H, m), 7,39 (1H, s), 7,75 (1H, t, J=7,5Hz), 7,89 (1H, t, J=7,5Hz), 8,11-8,16 (2H, m), 9,23 (1H, brs), 10,68 (1H, brs); [α]_D²⁴ -32 (c 1,0, H₂O).

Ejemplo 192

Síntesis de trihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(2-benzoxazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando 2-clorobenzoxazol (7,68 g) y piperazina (12,9 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 168 (1), se obtuvo 1-(2-benzoxazolil)piperazina (2,4 g) como un sólido blanco.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (610 mg) y el compuesto del título (601 mg) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-4-[4-(2-benzoxazolil)-1-terc-butoxicarbonil-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (526 mg) como un polvo blanco.

(3) Utilizando el compuesto arriba mencionado (416 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 186 (2), se obtuvo el compuesto del título (286 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,20-2,42 (1H, m), 2,89-3,20 (3H, m), 3,25-4,35 (13H, m), 4,40-4,80 (3H, m), 7,10 (1H, td, J=7,5, 1,2Hz), 7,22 (1H, td, J=7,8, 1,2Hz), 7,37 (1H, dd, J=7,8, 0,6Hz), 7,47 (1H, d, J=7,8Hz), 9,25 (1H, brs), 11,00 (1H, brs).

Ejemplo 193

Síntesis de trihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(2-benzotiazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando 2-clorobenzotiazol (8,48 g) y piperazina (43,1 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 189 (1), se obtuvo 1-(2-benzotiazolil)piperazina (10,9 g).

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (482 mg) y el compuesto del título (601 mg) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-4-[4-(2-benzotiazolil)-1-piperazinil]-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (798 mg) como un polvo blanco.

(3) Utilizando el compuesto arriba mencionado (606 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 186 (2), se obtuvo el compuesto del título (591 mg) como un polvo blanco.

ES 2 311 534 T3

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,20-2,44 (1H, m), 2,90-3,20 (3H, m), 3,35-4,30 (13H, m), 4,42-4,82 (3H, m), 7,16 (1H, t, J=7,2Hz), 7,35 (1H, t, J=7,2Hz), 7,55 (1H, d, J=7,8Hz), 7,86 (1H, d, J=7,5Hz), 9,25 (1H, brs), 10,90 (1H, brs).

Ejemplo 194

Síntesis de dihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(benz-2-oxa-1,3-diazol-5-il)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando 5-clorobenzofurazano (0,500 g) y piperazina (2,79 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 189 (1), se obtuvo 1-(benz-2-oxa-1,3-diazol-5-il)piperazina (0,433 g).

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (433 mg) y el compuesto del título (601 mg) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-4-[4-(benz-2-oxa-1,3-diazol-5-il)-1-terc-butoxicarbonil]-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (500 mg) como un polvo amarillo.

(3) Utilizando el compuesto arriba mencionado (438 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 186 (2), se obtuvo el compuesto del título (409 mg) como un polvo amarillo.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,10-2,40 (1H, m), 2,80-4,30 (16H, m), 4,80 (3H, m), 7,02 (1H, s), 7,72 (1H, dd, J=9,9, 1,5Hz), 7,94 (1H, d, 9,9Hz).

Ejemplo 195

Síntesis de dihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(4-nitrobenzoil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando el compuesto del título (454 mg) del Ejemplo de Referencia 12 y 1-(4-nitrobenzoil)piperazina (426 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 162 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(4-nitrobenzoil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (500 mg) como un sólido blanco.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (496 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 162 (2), se obtuvo el compuesto del título (242 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,15-2,22 (1H, m), 2,90-2,94 (1H, m), 3,07-3,93 (15H, m), 4,46-4,73 (3H, m), 7,75 (2H, d, J=8,6Hz), 8,32 (2H, d, J=8,6Hz), 9,15 (1H, brs), 10,63 (1H, brs).

Ejemplo 196

Síntesis de dihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(4-nitrofenil)-1,4-diazepam-1-il]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Se disolvió homopiperazina (15,0 g) en N-metil-2-pirrolidina (50 ml), y se añadió a ello 4-fluoronitrobenzoceno (7,06 g). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se añadió a agua con hielo, y el precipitado se recogió por filtración para dar N-(4-nitrofenil)-1,4-diazepam (10,9 g) como un polvo amarillo.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (443 mg) y el compuesto del título (601 mg) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(4-nitrofenil)-1,4-diazepam-1-il]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (429 mg) como un polvo amarillo.

(3) Utilizando el compuesto arriba mencionado (398 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 161 (2), se obtuvo el compuesto del título (118 mg) como un polvo amarillo.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,80-2,60 (3H, m), 2,70-4,20 (12H, m), 4,38-4,78 (3H, m), 6,89 (2H, d, J=9,3Hz), 8,09 (2H, d, J=9,3Hz).

Ejemplo 197

Síntesis de trihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(2-trifluorometil-4-quinolil)-1,4-diazepam-1-il]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando 4-cloro-2-trifluorometilquinolina (5,00 g), y homopiperazina (20,7 g), y por reacción de la misma manera que en el Ejemplo 196 (1) a 60°C, se obtuvo N-(2-trifluorometil-4-quinolil)-1,4-diazepam (6,11 g) como un sólido amarillo.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (0,83 g) y el compuesto del título (0,703 g) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(2-trifluorometil-4-quinolil)-1,4-diazepam-1-il]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (1,35 g) como un polvo blanco.

(3) Utilizando el compuesto arriba mencionado (1,35 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 133 (2), se obtuvo el compuesto del título (1,21 g) como un polvo amarillo claro.

ES 2 311 534 T3

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,19-2,49 (3H, m), 2,96-3,19 (3H, m), 3,30-4,28 (13H, m), 4,48-4,76 (3H, m), 7,17 (1H, s), 7,67 (1H, t, J=7,6Hz), 7,83 (1H, t, J=7,6Hz), 8,05-8,10 (2H, m), 9,14 (1H, brs), 10,91 (1H, brs), 12,51 (1H, brs).

5 Ejemplo 198

Síntesis de trihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

10 (1) Utilizando 1-piperazinaetanol (147 mg) y el compuesto del título (307 mg) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (354 mg) como un aceite.

15 (2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (350 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 132 (2), se realizó la desprotección. Se evaporó el disolvente a presión reducida, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (5 ml). Se añadieron a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 M (1,0 ml), y el sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (158 mg) como un polvo blanco.

20 ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,91 (1H, m), 2,78-3,93 (20H, m), 4,46-4,74 (3H, m), 8,97 (1H, brs), 10,80 (1H, brs), 11,97 (1H, brs).

Ejemplo 199

Síntesis de dihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-(4-pivaloil-1-piperazinil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

25 (1) Utilizando N-benciloxicarbonil-L-trans-4-hidroxiprolina (25,0 g), y de la misma manera que en los Ejemplos de Referencia 9 y 12, se obtuvo 3-[(2S)-1-benciloxicarbonil-4-oxo-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (10,9 g) como cristales blancos.

30 (2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (4,05 g) y 1-terc-butoxicarbonilpiperazina (2,48 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-benciloxicarbonil-4-(4-terc-butoxicarbonil-1-piperazinil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (4,64 g) como un polvo blanco.

35 (3) El compuesto arriba mencionado (4,04 g) se desprotegió de la misma manera que en el Ejemplo 132 (2). El disolvente se evaporó a presión reducida, y se añadió al residuo solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con cloroformo, y el extracto se secó y se concentró a presión reducida para dar 3-[(2S,4S)-1-benciloxicarbonil-4-(1-piperazinil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (3,10 g) como un polvo blanco.

40 (4) El compuesto arriba mencionado (405 mg) y trietilamina (170 µl) se disolvieron en cloroformo (4 ml), y se añadió a ello cloruro de pivaloil (126 µl) a la temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 3 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo la mezcla con cloroformo. El extracto se secó y la mezcla se concentró a presión reducida para dar 3-[(2S,4S)-1-benciloxicarbonil-4-(4-pivaloil-1-piperazinil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (430 mg) como un polvo blanco.

45 (5) El compuesto arriba mencionado (423 mg) se disolvió en ácido trifluoroacético, y se añadió a ello tioanisol (0,6 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 21 horas. Se añadió dietiléter a la mezcla de reacción, y el sólido precipitado se recogió por filtración, y se purificó por HPLC. Se convirtió éste en hidrocloreuro con ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 M, para dar el compuesto del título (95 mg), como un polvo blanco.

50 ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,20 (9H, s), 2,12-2,33 (1H, m), 2,85-4,05 (16H, m), 4,48-4,73 (3H, m), 9,08 (1H, brs), 10,73 (1H, brs).

Ejemplo 200

Síntesis de dihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-(4-metoxicarbonil-1-piperazinil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

55 (1) Utilizando 3-[(2S,4S)-1-benciloxicarbonil-4-(1-piperazinil)-2-pirrolidinil-carbonil]-1,3-tiazolidina [producto del Ejemplo 199 (3), 405 mg] y clorocarbonato de metilo (79 µl), y de la misma manera que en el Ejemplo 199 (4), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-benciloxicarbonil-4-(4-metoxicarbonil-1-piperazinil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (413 mg) como un sólido blanco.

60 (2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (407 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 199 (5), se obtuvo el compuesto del título (43 mg) como un polvo pardo.

65 ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,13-2,43 (1H, m), 2,85-4,05 (16H, m), 3,63 (3H, s), 4,47-4,74 (3H, m), 9,08 (1H, brs), 10,73 (1H, brs).

ES 2 311 534 T3

Ejemplo 201

Síntesis de dihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-(4-isobutioxycarbonil-1-piperazinil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando el producto (405 mg) del Ejemplo 199 (3) y clorocarbonato de isobutilo (133 μ l), y de la misma manera que en el Ejemplo 199 (4), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-benciloxycarbonil-4-(4-isobutioxycarbonil-1-piperazinil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (421 mg) como un sólido blanco.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (416 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 199 (5), se obtuvo el compuesto del título (59 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 0,90 (6H, d, J=6,8Hz), 1,81-1,97 (1H, m, 2,19-2,39 (1H, m), 2,90-4,20 (16H, m), 3,83 (2H, d, J=6,5Hz), 4,47-4,74 (3H, m), 9,12 (1H, brs), 11,07 (1H, brs).

Ejemplo 202

Síntesis de dihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-(4-benciloxycarbonil-1-piperazinil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando 1-benciloxycarbonilpiperazina (217 mg) y el compuesto del título (307 mg) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-4-(4-benciloxycarbonil-1-piperazinil)-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (500 mg) como un polvo blanco.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (490 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 133 (2), se obtuvo el compuesto del título (399 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,10-2,30 (1H, m), 1,70-4,20 (16H, m), 4,46-4,73 (3H, m), 5,11 (2H, s), 7,31-7,42 (5H, m), 9,06 (1H, brs), 10,67 (1H, brs), 12,50 (1H, brs).

Ejemplo 203

Síntesis de dihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-(4-ciclohexilaminocarbonil-1-piperazinil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando el producto (405 mg) del Ejemplo 199 (3) e isocianato de ciclohexilo (127 μ l), y de la misma manera que en el Ejemplo 199 (4), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-benciloxycarbonil-4-(4-ciclohexilaminocarbonil-1-piperazinil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (296 mg) como un sólido blanco.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (296 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 199 (5), se obtuvo el compuesto del título (85 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,00-1,29 (5H, m), 1,53-1,80 (5H, m), 2,12-2,32 (1H, m), 2,80-4,20 (17H, m), 4,47-4,73 (3H, m), 6,48 (1H, brs), 9,09 (1H, brs), 10,65 (1H, brs), 12,18 (1H, brs).

Ejemplo 204

Síntesis de dihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(2,6-dimetilfenil)aminocarbonil-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando el producto (405 mg) del Ejemplo 199 (3) e isocianato de 2,6-dimetilfenilo (142 μ l), y de la misma manera que en el Ejemplo 199 (4), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-benciloxycarbonil-4-[4-(2,6-dimetilfenil)aminocarbonil-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (517 mg) como un polvo blanco.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (503 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 199 (5), se obtuvo el compuesto del título (166 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,15 (6H, s), 2,09-2,29 (1H, m), 2,85-4,20 (16H, m), 4,48-4,73 (3H, m), 7,04 (3H, m), 8,16 (1H, s), 9,07 (1H, brs), 10,61 (1H, brs).

Ejemplo 205

Síntesis de trihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(8-quinolinasulfonil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Se disolvieron en diclorometano (100 ml) 1-terc-butoxicarbonilpiperazina (2,22 g) y trietilamina (2,0 ml), y se añadió a ello cloruro de 8-quinolinasulfonilo (2,71 g). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 14 h. Se añadió solución de ácido cítrico al 10% a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con salmuera, se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml), y

ES 2 311 534 T3

se añadió a ello ácido trifluoroacético (5 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió al residuo solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con cloroformo, y el extracto se secó y se concentró a presión reducida para dar 1-(8-quinolinasulfonil)piperazina (0,73 g) como un sólido blanco.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (0,725 g) y el compuesto del título (0,714 g) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(8-quinolinasulfonil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (1,34 g) como un polvo blanco.

(3) Utilizando el compuesto arriba mencionado (1,34 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 133 (2), se obtuvo el compuesto del título (0,56 g) como un polvo amarillo claro.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,01-2,21 (1H, m), 2,80-3,95 (16H, m), 4,43-4,72 (3H, m), 7,74 (1H, dd, J=8,3, 4,2Hz), 7,79 (1H, t, J=7,9Hz), 8,35-8,40 (2H, m), 8,58 (1H, dd, J=8,3, 1,7Hz), 9,00 (1H, brs), 9,06 (1H, dd, J=4,2, 1,7Hz), 10,60 (1H; brs).

Ejemplo 206

Síntesis de tetrahidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(1-etoxicarbonil-4-piperidinil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando 1-(9-fluorenilmetoxicarbonil)piperazina (1,47 g) y el compuesto del título (1,30 g) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(9-fluorenilmetoxicarbonil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (1,68 g), como un polvo blanco.

(2) El compuesto arriba mencionado (1,68 g) se disolvió en diclorometano (30 ml), y se añadió piperidina (1,5 ml) a ello a la temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 4 h. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(1-piperazinil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (206 mg) como un sólido blanco.

(3) Utilizando el compuesto arriba mencionado (202 mg) y 1-etoxicarbonil-4-piperidona (90 µl), y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(1-etoxicarbonil-4-piperidinil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (168 mg) como un polvo blanco.

(4) Utilizando el compuesto arriba mencionado (168 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 133 (2), se obtuvo el compuesto del título (113 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,18 (3H, t, J=7,1Hz), 1,53-1,65 (2H, m), 1,81-1,95 (1H, m), 2,01-2,21 (2H, m), 2,70-4,20 (21H, m), 4,04 (2H, q, J=7,1Hz), 4,47-4,73 (3H, m), 8,89 (1H, brs), 10,39 (1H, brs), 11,46 (1H, brs).

Ejemplo 207

Síntesis de dihidrocloruro de 3-[(2S,4R)-4-[4-(4-nitrofenil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Se disolvió en N-metil-2-pirrolidona (20 ml) 3-[(2S,4R)-4-amino-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (compuesto del título del Ejemplo de Referencia 15, 1 g), y se añadieron a ello N,N-bis{2-[(metilsulfonil)oxi]etil}-4-nitroanilina (1,27 g) y N,N-diisopropiletilamina (1,73 ml). La mezcla se agitó a 80°C durante 24 h con calentamiento. La mezcla de reacción se añadió a solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar 3-[(2S,4R)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(4-nitrofenil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

(2) Se disolvió este producto en metanol (20 ml) y cloroformo (10 ml), y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 M (10 ml). La mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió al residuo solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con cloroformo y el extracto se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar una base libre (161 mg) del compuesto del título. Se disolvió éste en etanol (5 ml), y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 M (0,21 ml). El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (128 mg) como un polvo amarillo.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,22-2,46 (1H, m), 2,75-2,99 (1H, m), 3,00-3,20 (2H, m), 3,20-4,30 (13H, m), 4,40-5,07 (3H, m), 7,16 (2H, d, J=9,3Hz), 8,12 (2H, d, J=9,3Hz).

ES 2 311 534 T3

Ejemplo 208

Síntesis de trihidrocloruro de 3-{(2S,4S)-4-[4-(4-trifluorometilfenil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina

5

(1) Utilizando el compuesto del título (450 mg) del Ejemplo de Referencia 12 y 1-(4-trifluorometilfenil)piperazina (414 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-{(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(4-trifluorometilfenil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina (772 mg) como un sólido blanco.

10

(2) El compuesto arriba mencionado (766 mg) se disolvió en metanol (5 ml) y se añadió a ello ácido clorhídrico-metanol 1,1 M (14 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió acetato de etilo al residuo. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (680 mg) como un polvo pardo claro.

15

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,27-2,40 (1H, m), 2,96-4,16 (16H, m), 4,46-4,77 (3H, m), 7,18 (2H, d, J=8,8), 7,58 (2H, d, J=8,8), 9,22 (1H, brs), 10,73 (1H, brs).

Ejemplo 209

20

Síntesis de trihidrocloruro de 3-{(2S,4S)-4-[4-(3-ciano-2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina

25

(1) Se fundió piperazina (125 g) por calentamiento a 150°C y se añadió a ello 2-cloro-3-cianopiridina (20,0 g). La mezcla se agitó a 110°C durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo la mezcla con cloroformo. El extracto se lavó con salmuera, se secó y se concentró a presión reducida para dar 1-3-ciano-2-piridil)piperazina (24,2 g) como un sólido pardo.

30

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (0,621 g) y el compuesto del título (0,901 g) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-{(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(3-ciano-2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina (1,42 g) como un sólido blanco.

35

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,41 (4,5H, s), 1,46 (4,5H, s), 1,83-1,97 (1H, m), 2,40-2,51 (1H, m), 2,51-2,72 (4H, m), 2,82-3,22 (3H, m), 3,33 (1H, t, J=9,9Hz), 3,35-4,14 (7H, m), 4,38-4,79 (3H, m), 6,76 (1H, dd, J=7,6, 4,7Hz), 7,77 (1H, dd, J=7,6, 1,7Hz), 8,34 (1H, dd, J=4,7, 1,7Hz).

40

(3) El compuesto arriba mencionado (1,42 g) se disolvió en acetato de etilo (7,5 ml), y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 M (7,5 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 12 horas. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (1,00 g) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,26-2,40 (1H, m), 2,93-3,18 (3H, m), 3,2-4,8 (16H, m), 7,09 (1H, dd, J=7,7, 4,8), 8,15 (1H, dd, J=7,7, 1,9), 8,49 (1H, dd, J=4,8, 1,9), 9,16 (1H, brs), 11,02 (1H, brs), 12,7 (1H, brs).

Ejemplo 210

45

Síntesis de trihidrocloruro de 3-{(2S,4S)-4-[4-(3-cloro-2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina

50

(1) Se fundió piperazina (20,0 g) por calentamiento a 140°C y se añadió a ello 2,3-dicloropiridina (3,42 g). La mezcla se agitó a 120°C durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con salmuera, se secó y se concentró a presión reducida para dar 1-(3-cloro-2-piridil)piperazina (4,68 g) como un aceite pardo oscuro.

55

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (0,712 g) y el compuesto del título (0,901 g) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-{(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(3-cloro-2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina (1,41 g) como un sólido blanco.

60

(3) El compuesto arriba mencionado (1,40 g) se disolvió en etanol (4 ml), y se añadió a ello ácido clorhídrico-etanol 4,1 M (4 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 14 h. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (1,14 g) como un polvo blanco.

65

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,30-2,43 (1H, m), 2,95-3,18 (3H, m), 3,2-4,2 (13H, m), 4,45-4,80 (3H, m), 7,12 (1H, dd, J=7,8, 4,7Hz), 7,89 (1H, dd, J=7,8, 1,5Hz), 8,28 (1H, dd, J=4,7, 1,5Hz), 9,16 (1H, brs), 10,96 (1H, brs), 12,55 (1H, brs).

ES 2 311 534 T3

Ejemplo 211

Síntesis de trihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(5-etoxicarbonil-2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Se disolvió 6-cloronicotinato de etilo (1,12 g) en DMF (30 ml), y se añadieron a ello 1-terc-butoxicarbonilpiperazina (1,24 g) y carbonato de potasio (1,00 g). La mezcla se agitó a 80°C durante 18 h. Se añadió agua (100 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y salmuera, y se secó. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (10 ml), y se añadió a ello ácido trifluoro-acético a la temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 horas y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió agua (50 ml) al residuo, y la mezcla se lavó con dietiléter. La capa acuosa se basificó con solución acuosa de hidrógenocarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se secó y la mezcla se concentró a presión reducida para dar 1-(5-etoxicarbonil-2-piridil)piperazina (1,17 g) como un aceite.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (1,17 g) y el compuesto del título (1,47 g) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-etoxicarbonil-2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (2,07 g) como un sólido blanco.

(3) Utilizando el compuesto arriba mencionado (1,06 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 133 (2), se obtuvo el compuesto del título (1,06 g) como un polvo blanco.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,30 (3H, t, J=7,1Hz), 2,23-2,43 (1H, m), 2,92-4,90 (19H, m), 4,28 (2H, q, J=7,1Hz), 7,05 (1H, d, J=9,1Hz), 8,04 (1H, dd, J=9,1, 2,3Hz), 8,69 (1H, d, J=2,3Hz), 9,13 (1H, brs), 10,91 (1H, brs), 12,58 (1H, brs).

Ejemplo 212

Síntesis de trihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(5-carboxi-2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

Se añadió ácido clorhídrico 6 M a trihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-etoxicarbonil-2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina [producto del Ejemplo 211 (2), 1,00 g] y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida, y el residuo se purificó por HPLC. Se convirtió éste en hidrocloreuro con ácido clorhídrico-1,4-dioxano 4 M para dar el compuesto del título (158 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,21-2,41 (1H, m), 2,90-4,90 (19H, m), 7,04 (1H, d, J=9,0Hz), 8,03 (1H, dd, J=9,0, 2,2Hz), 8,67 (1H, d, J=2,2Hz), 9,12 (1H, brs), 10,80 (1H, brs), 12,50 (1H, brs).

Ejemplo 213

Síntesis de trihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(5-carbamoil-2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando 6-cloronicotinamida (5,00 g) y piperazina (27,6 g), y por reacción de la misma manera que en el Ejemplo 196 (1) a 100°C, se obtuvo 1-(5-carbamoil-2-piridil)piperazina (0,41 g) como un polvo amarillo.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (370 mg) y el compuesto del título (450 mg) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 170 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-carbamoil-2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (350 mg) como un sólido blanco.

(3) Utilizando el compuesto arriba mencionado (347 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 133 (2), se obtuvo el compuesto del título (332 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,81-2,01 (1H, m), 2,93-4,10 (14H, m), 4,28-4,75 (5H, m), 7,08 (1H, d, J=9,0Hz), 7,26 (1H, brs), 7,91 (1H, brs), 8,10 (1H, dd, J=9,0, 2,3Hz), 8,66 (1H, d, J=2,3Hz), 9,12 (1H, brs), 10,87 (1H, brs), 12,51 (1H, brs).

Ejemplo 214

Síntesis de trihidrocloruro de 3-{(2S,4R)-4-[4-(5-ciano-2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina

(1) El compuesto del título (1,74 g) del Ejemplo de Referencia 11 y trietilamina (1,0 ml) se disolvieron en diclorometano (35 ml), y se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,49 ml) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó durante 3 h. Se añadió agua con hielo a la mezcla de reacción y se extrajo la mezcla con diclorometano. El extracto se lavó con salmuera, se secó y se concentró a presión reducida para dar 3-{(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-metanosulfonilo-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina (2,03 g) como un sólido pardo claro.

(2) El compuesto arriba mencionado (1,10 g) y 1-(5-ciano-2-piridil)piperazina (1,12 g) se disolvieron en 1-metil-2-pirrolidona (20 ml) y la mezcla se agitó a 90°C durante 12 horas. Se añadió la mezcla de reacción a agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar 3-{(2S,4R)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-ciano-2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina (170 mg).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,41 (4,5H, s), 1,46 (4,5H, s), 2,07-2,20 (2H, m), 2,45-2,65 (4H, m), 3,00-3,40 (4H, m), 3,57-3,79 (5H, m), 3,81-4,00 (2H, m), 4,45-4,83 (3H, m), 6,59 (1H, d, J=9,3Hz), 7,61 (1H, dd, J=9,3, 1,9Hz), 8,40 (1H, d, J=1,9Hz).

(3) El compuesto arriba mencionado (150 mg) se suspendió en tetrahidrofurano (40 ml), y se añadió al mismo ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 M (40 ml). La mezcla se agitó a 55°C durante 5 h. Después de dejar enfriar, el sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (130 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,26-2,45 (1H, m), 2,80-3,00 (1H, m), 3,28-1,94 (8H, m), 3,95-4,15 (3H, m), 4,38-4,77 (3H, m), 4,84-5,01 (1H, m), 7,12 (1H, d, J=9,3Hz), 8,00 (1H, dd, J=9,3, 2,1Hz), 8,58 (1H, d, J=2,1Hz), 9,22 (1H, brs).

Ejemplo 215

Síntesis de trihidrocloruro de 3-{(2S,4S)-4-[4-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina

(1) Se fundió piperazina (40 g) por calentamiento a 140°C y se añadió a ella 2,3-dicloro-5-trifluorometilpiridina (10 g). La mezcla se agitó a 120°C durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo la mezcla con cloroformo. El extracto se lavó con salmuera, se secó y se concentró a presión reducida para dar 1-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridil)piperazina (12,8 g) como un sólido pardo.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (0,956 g) y el compuesto del título (0,901 g) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-{(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina (1,64 g) como un sólido blanco.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,41 (4,5H, s), 1,46 (4,5H, s), 1,83-1,98 (1H, m), 2,38-2,50 (1H, m), 2,52-2,70 (4H, m), 2,78-3,19 (3H, m), 3,33 (1H, t, J=10,1Hz), 3,47-4,13 (7H, m), 4,37-4,81 (3H, m), 7,75 (1H, s), 8,38 (1H, s).

(3) El compuesto arriba mencionado (1,64 g) se disolvió en etanol (4 ml), y se añadió a ello ácido clorhídrico-etanol 4,1 M (4 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 5 días. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (1,20 g) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,30-2,47 (1H, m), 2,92-4,2 (16H, m), 4,45-4,78 (3H, m), 8,31 (1H, d, J=1,9Hz), 8,63 (1H, d, J=1,9Hz), 9,15 (1H, brs), 10,77 (1H, brs), 12,6 (1H, brs).

Ejemplo 216

Síntesis de trihidrocloruro de 3-{(2S,4S)-4-[4-(3-cloro-5-etoxicarboxi-2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina

(1) Se disolvió ácido 5,6-dicloronicotínico (4,90 g) en etanol (40 ml), y se añadió a ello cloruro de tionilo (2,0 ml) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió al residuo solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar 5,6-dicloronicotinato de etilo (4,85 g) como un sólido blanco.

(2) Se fundió piperazina (19,0 g) por calentamiento a 140°C y se añadió a ella el compuesto arriba mencionado (4,80 g). La mezcla se agitó a 120°C durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo la mezcla con cloroformo. El extracto se lavó con salmuera, se secó y se concentró a presión reducida para dar 1-(3-cloro-5-etoxicarbonil-2-piridil)piperazina (5,64 g) como un sólido pardo oscuro.

ES 2 311 534 T3

(3) Utilizando el compuesto arriba mencionado (5,12 g) y el compuesto del título (4,75 g) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-{(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(3-cloro-5-etoxicarbonil-2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina (7,53 g) como un sólido blanco.

5 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,38 (3H, t, J=7,1Hz), 1,41 (4,5H, s), 1,46 (4,5H, s), 1,83-1,98 (1H, m), 2,38-2,50 (1H, m), 2,53-2,73 (4H, m), 3,20 (3H, m), 3,33 (1H, t, J=10,3 Hz), 3,45-4,13 (7H, m), 4,36 (2H, q, J=7,1Hz), 4,32-4,78 (3H, m), 8,11 (1H, d, J=1,8Hz), 8,14 (1H, d, J=1,8Hz).

10 (4) El compuesto arriba mencionado (1,00 g) se disolvió en dicloroetano (10 ml), y se añadió a ello ácido trifluoroacético (5 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 3 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (10 ml). Se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 M (2,25 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (0,82 g) como un polvo blanco.

15 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,32 (3H, t, J=7,1Hz), 2,26-2,40 (1H, m), 2,93-3,18 (3H, m), 3,25-4,15 (13H, m), 4,32 (2H, q, J=7,1Hz), 4,4-4,78 (3H, m), 8,19 (1H, d, J=2,0Hz), 8,73 (1H, d, J=2,0Hz), 9,16 (1H, brs), 10,78 (1H, brs), 12,5 (1H, brs).

20 Ejemplo 217

Síntesis de trihidrocloruro de 3-{(2S,4S)-4-[4-(5-carboxi-3-cloro-2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina

25 (1) Se disolvió en etanol (30 ml) 3-{(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(3-cloro-5-etoxicarbonil-2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina [producto del Ejemplo 216 (3), 6,49 g], y se añadió a ello una solución acuosa (30 ml) de hidróxido de litio (0,59 g). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 19 h y se evaporó el etanol a presión reducida. El concentrado se lavó con acetato de etilo, y se añadió a ello ácido clorhídrico 1 M. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar 3-{(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-carboxi-3-cloro-2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina (2,64 g) como un sólido blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,33 (4,5H, s), 1,41 (4,5H, s), 1,97-2,15 (1H, m), 2,77-2,87 (1H, m), 2,95-4,25 (15H, m), 4,40-4,76 (3H, m), 8,16 (1H, d, J=2,0Hz), 8,71 (1H, d, J=2,0Hz), 11,40 (1H, brs).

35 (2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (500 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 216 (4), se obtuvo el compuesto del título (437 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,27-2,42 (1H, m), 4,8 (16H, m), 8,17 (1H, d, J=2,0Hz), 8,71 (1H, d, J=2,0Hz), 9,16 (1H, brs), 10,95 (1H, brs), 12,60 (1H, brs).

40

Ejemplo 218

Síntesis de trihidrocloruro de 3-{(2S,4S)-4-[4-(5-carbamoil-3-cloro-2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina

45

(1) Se disolvieron en DMF (30 ml) 3-{(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-carboxi-3-cloro-2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina [producto del Ejemplo 217 (1), 2,63 g] y cloruro de amonio (0,54 g), y se añadieron sucesivamente a ello N-metilmorfolina (1,1 ml), HOBT (1,53 g) e hidrocloreuro de EDC (1,15 g). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió al residuo solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar 3-{(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-carbamoil-3-cloro-2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina (2,50 g) como un sólido blanco.

55

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,41 (4,5H, s), 1,45 (4,5H, s), 1,84-1,98 (1H, m), 2,39-2,52 (1H, m), 2,53-2,73 (4H, m), 2,78-3,18 (3H, m), 3,34 (1H, t, J=10,0Hz), 3,45-4,13 (7H, m), 4,38-4,78 (3H, m), 5,87 (1H, brs), 6,17 (1H, brs), 8,07 (1H, d, J=2,0Hz), 8,56 (1H, d, J=2,0Hz).

60 (2) El compuesto arriba mencionado (683 mg) se disolvió en etanol (2 ml), y se añadió a ello ácido clorhídrico-etanol 4,1 M (2 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 22 h. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (616 mg) como un polvo blanco.

65 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,26-2,42 (1H, m), 2,92-4,3 (16H, m), 4,46-4,78 (3H, m), 7,56 (1H, brs), 8,12 (1H, brs), 8,26 (1H, s), 8,73 (1H, s), 9,15 (1H, brs), 10,83 (1H, brs), 12,52 (1H, brs).

ES 2 311 534 T3

Ejemplo 219

Síntesis de trihidrocloruro de 3-((2S,4S)-4-[4-(3-cloro-5-ciano-2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina

(1) Se disolvieron en piridina (10 ml) 3-((2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-carbamoil-3-cloro-2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina [producto del Ejemplo 218 (1), 1000 mg] e imidazol (195 mg), y se añadió a ello oxiclورو de fósforo (0,35 ml) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 13 h y se añadió a la mezcla de reacción solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con salmuera, se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar 3-((2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(3-cloro-5-ciano-2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (628 mg) como un sólido blanco.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,41 (4,5H, s), 1,45 (4,5H, s), 1,83-1,98 (1H, m), 2,38-2,70 (5H, m), 2,80-3,20 (3H, m), 3,33 (1H, t, J=10,0Hz), 3,53-4,13 (7H, m), 4,37-4,82 (3H, m), 7,73 (1H, d, J=1,9Hz), 8,37 (1H, d, J=1,9Hz).

(2) El compuesto arriba mencionado (622 mg) se disolvió en acetato de etilo (1,5 ml), y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 M (1,5 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió al residuo solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar un sólido blanco. Éste se disolvió en acetato de etilo (6 ml) y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 M (0,9 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1 h. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (388 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,10-2,26 (1H, m), 2,90-4,2 (16H, m), 4,47-4,78 (3H, m), 8,41 (1H, d, J=1,9Hz), 8,69 (1H, d, J=1,9Hz), 9,13 (1H, brs), 10,81 (1H, brs), 12,57 (1H, brs).

Ejemplo 220

Síntesis de trihidrocloruro de 3-((2S,4S)-4-[4-(3,5-dicloro-2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina

(1) Se fundió piperazina (24,0 g) por calentamiento a 140°C y se añadió a ello 2,3,5-tricloropiridina (5,00 g). La mezcla se agitó a 120°C durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con salmuera, se secó y se concentró a presión reducida para dar 1-(3,5-dicloro-2-piridil)piperazina (6,43 g) como un sólido pardo.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (0,832 g) y el compuesto del título (0,901 g) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-((2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(3,5-dicloro-2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (1,35 g) como un sólido blanco.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,41 (4,5H, s), 1,46 (4,5H, s), 1,82-1,98 (1H, m), 2,38-2,50 (1H, m), 2,53-2,73 (4H, m), 2,78-3,22 (3H, m), 3,28-3,44 (5H, m), 3,62-4,14 (3H, m), 4,38-4,80 (3H, m), 7,59 (1H, d, J=2,2Hz), 8,12 (1H, d, J=2,2Hz).

(3) El compuesto arriba mencionado (1,34 g) se disolvió en etanol (3,5 ml), y se añadió a ello ácido clorhídrico-etanol 4,1 M (3,5 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 15 h. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (1,10 g) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,20-2,38 (1H, m), 2,90-4,15 (16H, m), 4,46-4,78 (3H, m), 8,15 (1H, d, J=2,3Hz), 8,73 (1H, d, J=2,3Hz), 9,13 (1H, brs), 10,84 (1H, brs), 12,55 (1H, brs).

Ejemplo 221

Síntesis de trihidrocloruro de 3-((2S,4S)-4-[4-(3,5-dicloro-4-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando 1-(3,5-dicloro-4-piridil)piperazina (0,766 g) y el compuesto del título (0,901 g) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-((2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(3,5-dicloro-4-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (1,53 g) como un sólido blanco.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,41 (4,5H, s), 1,46 (4,5H, s), 1,82-1,98 (1H, m), 2,40-2,52 (1H, m), 2,55-2,72 (4H, m), 2,83-3,21 (3H, m), 3,28-3,45 (5H, m), 3,62-4,14 (3H, m), 4,38-4,81 (3H, m), 8,33 (2H, s).

(2) El compuesto arriba mencionado (1,53 g) se disolvió en acetato de etilo (7,5 ml), y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 M (7,5 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 13 h. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (1,64 g) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,27-2,43 (1H, m), 2,95-4,2 (16H, m), 4,45-4,78 (3H, m), 8,52 (2H, s), 9,14 (1H, brs), 10,97 (1H, brs), 12,6 (1H, brs).

ES 2 311 534 T3

Ejemplo 222

Síntesis de trihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(3-metil-1-fenil-5-pirazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Se disolvió 1-terc-butoxicarbonilpiperazina (5,02 g) en DMF (90 ml), y se añadió a ello dicetena (2,50 ml) a la temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1,5 h y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se añadió agua al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar 1-acetoacetil-4-terc-butoxicarbonilpiperazina (6,26 g) como un polvo pardo claro.

(2) El compuesto arriba mencionado (6,24 g) se disolvió en etanol (500 ml), y se añadieron fenilhidrazina (2,27 ml) y ácido metanosulfónico (350 μ l) a la temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 14 h y se añadió piridina (6 ml) a la mezcla de reacción. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en piridina (250 ml). Se añadió a ello oxiclورو de fósforo (5,0 ml) a la temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 20 h. El disolvente se evaporó a presión reducida, y se acidificó el residuo con ácido clorhídrico diluido a pH 3. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y con salmuera, y se secó. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar 1-terc-butoxicarbonil-4-(3-metil-1-fenil-5-pirazolil)piperazina (935 mg) como un aceite.

(3) El compuesto arriba mencionado (935 mg) se disolvió en diclorometano (10 ml), y se añadió a ello ácido trifluoroacético (5 ml) a la temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1,5 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida, y se añadió agua (50 ml) al residuo. La mezcla se lavó con dietiléter. La capa acuosa se basificó con solución acuosa de hidrógenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se secó, y se evaporó a presión reducida para dar 1-(3-metil-1-fenil-5-pirazolil)piperazina (584 mg) como un polvo pardo.

(4) Utilizando el compuesto arriba mencionado (584 mg) y el compuesto del título (604 mg) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(3-metil-1-fenil-5-pirazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (846 mg) como un polvo amarillo claro.

(5) Utilizando el compuesto arriba mencionado (844 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 133 (2), se obtuvo el compuesto del título (751 mg) como un sólido blanco.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,17 (3H, s), 2,18-2,38 (1H, m), 2,90-4,10 (16H, m), 4,46-4,74 (3H, m), 5,93 (1H, s), 7,31 (1H, m), 7,47 (2H, m), 7,79 (2H, m), 9,09 (1H, brs), 10,91 (1H, brs), 12,40 (1H, brs).

Ejemplo 223

Síntesis de trihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(1-terc-butil-3-metil-5-pirazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Se disolvió en etanol (300 ml) 1-acetoacetil-4-terc-butoxicarbonilpiperazina [producto del Ejemplo 222 (1), 3,92 g], y se añadieron a ello hidrocloreuro de terc-butilhidrazina (1,81 g) y tamices moleculares 3 A (10 g), a la temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 15 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en piridina (200 ml), y se añadió a ello oxiclورو de fósforo (3,0 ml) a la temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se acidificó el residuo con ácido clorhídrico diluido a pH 3. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y salmuera, y se secó. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar 1-terc-butoxicarbonil-4-(1-3-butil-3-metil-5-pirazolil)piperazina (886 mg) como un aceite.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (880 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 222 (3), se obtuvo 1-(3-metil-1-terc-butil-5-pirazolil)piperazina (607 mg) como un polvo amarillo claro.

(3) Utilizando el compuesto arriba mencionado (0,607 g) y el compuesto del título (0,781 g) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(3-metil-1-terc-butil-5-pirazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (1,17 g) como un polvo blanco.

(4) Utilizando el compuesto arriba mencionado (1,17 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 133 (2), se obtuvo el compuesto del título (0,902 g) como un sólido blanco.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,56 (9H, s), 2,09 (3H, s), 2,27-2,47 (1H, m), 2,90-4,20 (16H, m), 4,48-4,78 (3H, m), 6,00 (1H, s), 9,12 (1H, brs), 11,12 (1H, brs), 12,49 (1H, brs).

ES 2 311 534 T3

Ejemplo 224

Síntesis de trihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(1-fenil-2-imidazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

5 (1) Se disolvió 1-benciloxicarbonilpiperazina (5,00 g) en acetona (50 ml), y se añadió a ello isotiocianato de fenilo (2,9 ml) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar 1-(anilincarbotioil)-4-(benciloxicarbonil)piperazina (5,08 g) como un polvo blanco.

10 (2) El compuesto arriba mencionado (5,07 g) se disolvió en metanol (100 ml), y se añadieron a ello diclorometano (20 ml) y yoduro de metilo (1,4 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 17 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió al residuo solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con diclorometano, y el extracto se lavó con salmuera, se secó y se concentró a presión reducida para dar 1-benciloxicarbonil-4-[(metiltio)feniliminometil]piperazina (5,71 g) como un aceite ligeramente amarillo.

15 (3) El compuesto arriba mencionado (3,00 g) y aminoacetaldehído-dimetil-acetal (1,8 ml) se disolvieron en piridina (15 ml), y la mezcla se agitó a 100°C durante 2 días con calentamiento. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió al residuo solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con cloroformo y el extracto se lavó con salmuera, se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en ácido clorhídrico 2 M (30 ml), y se calentó a 100°C durante 2 horas. Se añadió a la mezcla de reacción solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con salmuera, se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar 1-benciloxicarbonil-4-(1-fenil-2-imidazolil)piperazina (1,16 g) como un aceite pardo.

25 (4) El compuesto arriba mencionado (1,16 g) se disolvió en metanol (30 ml). La solución se agitó en presencia de paladio/carbono al 10% (232 mg) en atmósfera de hidrógeno (1 atm) a la temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 1-(1-fenil-2-imidazolil)piperazina (0,742 g) como un sólido blanco.

30 (5) Utilizando el compuesto arriba mencionado (0,740 g) y el compuesto del título (0,901 g) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(1-fenil-2-imidazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (1,30 g) como un sólido blanco.

35 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,39 (4,5H, s), 1,44 (4,5H, s), 1,75-1,92 (1H, m), 2,36-2,57 (5H, m), 2,74-2,89 (1H, m), 2,93-3,17 (6H, m), 3,25 (1H, t, J=10,0Hz), 3,60-4,08 (3H, m), 4,34-4,77 (3H, m), 6,83-6,88 (2H, m), 7,34 (1H, t, J=7,1Hz), 7,43-7,54 (4H, m).

40 (6) El compuesto arriba mencionado (1,30 g) se disolvió en etanol (3 ml), y se añadió a ello ácido clorhídrico-etanol 4,1 M (3 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 18 h. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (1,15 g) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,10-2,26 (1H, m), 2,83-4,05 (16H, m), 4,43-4,77 (3H, m), 7,48 (1H, d, J=2,3Hz), 7,53 (1H, d, J=2,3Hz), 7,72 (5H, m), 9,07 (1H, brs), 10,98 (1H, brs).

45 Ejemplo 225

Síntesis de trihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(5-metil-1-fenil-2-imidazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

50 (1) Se disolvieron en 1-butanol (25 ml) 1-benciloxicarbonil-4-[(metiltio)feniliminometil]piperazina [producto del Ejemplo 224 (2), 2,70 g] y propargilamina (2,3 ml), y se añadió a ello ácido p-toluenosulfónico monohidratado (156 mg). La mezcla se calentó a reflujo durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió al residuo solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con cloroformo, y el extracto se lavó con salmuera, se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar 1-benciloxicarbonil-4-(5-metil-1-fenil-2-imidazolil)piperazina (1,82 g) como un aceite pardo.

60 (2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (1,16 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 224 (4), se obtuvo 1-(5-metil-1-fenil-2-imidazolil)piperazina (1,23 g) como un sólido pardo.

(3) Utilizando el compuesto arriba mencionado (0,800 g) y el compuesto del título (0,901 g) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-metil-1-fenil-2-imidazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (1,20 g) como un sólido blanco.

65 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,38 (4,5H, s), 1,43 (4,5H, s), 1,75-1,88 (1H, m), 1,99 (3H, s), 2,28-2,46 (5H, m), 2,68-2,83 (1H, m), 2,90-3,16 (6H, m), 3,22 (1H, t, J=10,1Hz), 3,57-4,07 (3H, m), 4,32-4,75 (3H, m), 6,57 (1H, s), 7,27-7,53 (5H, m).

ES 2 311 534 T3

(4) El compuesto arriba mencionado (1,19 g) se disolvió en etanol (3 ml), y se añadió a ello ácido clorhídrico-etanol 4,1 M (3 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 13 h. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (0,913 g) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,00-2,18 (1H, m), 2,79-3,93 (16H, m), 4,42-4,76 (3H, m), 7,23 (1H, s), 7,58-7,72 (5H, m), 9,02 (1H, brs), 10,86 (1H, brs), 14,01 (1H, brs).

Ejemplo 226

Síntesis de trihidrocloruro de 3-{(2S,4S)-4-[4-(4-fenil-2-tiazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina

(1) Se disolvió bromuro de fenacilo (4 g) en acetonitrilo (30 ml), y se añadió tiocianato de sodio (1,8 g) a la temperatura ambiente con agitación. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió salmuera al residuo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó, y se evaporó el disolvente a presión reducida para dar 2-isotiocianatoacetofenona (3,53 g) como cristales blancos.

(2) Se disolvió piperazina (3,8 g) en etanol (40 ml), y se añadió a ello una solución del compuesto arriba mencionado (3,53 g) en acetato de etilo (10 ml). La mezcla se calentó a 70°C durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió salmuera al residuo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar 4-fenil-2-(1-piperazinil)tiazol (2,38 g) como un aceite amarillo.

(3) Utilizando el compuesto arriba mencionado (0,89 g) y el compuesto del título (0,901 g) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-{(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(4-fenil-2-tiazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina (1,59 g) como un sólido amarillo claro.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,41 (4,5H, s), 1,46 (4,5H, s), 1,84-1,98 (1H, m), 2,40-2,72 (5H, m), 2,80-3,18 (3H, m), 3,34 (1H, t, J=9,9Hz), 3,49-4,15 (7H, m), 4,38-4,80 (3H, m), 6,78 (1H, s), 7,26-7,46 (13H, m), 7,83 (2H, d, J=7,1Hz).

(4) El compuesto arriba mencionado (1,59 g) se disolvió en etanol (6 ml), y se añadió a ello ácido clorhídrico-etanol 4,1 M (6 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 12 h. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (1,41 g) como un polvo pardo claro.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,27-2,42 (1H, m), 2,95-3,18 (3H, m), 3,37-4,18 (16H, m), 4,47-4,78 (3H, m), 7,30 (1H, t, J=7,3Hz), 7,45 (3H, s), 7,87 (2H, d, J=7,1Hz), 9,17 (1H, brs), 10,93 (1H, brs).

Ejemplo 227

Síntesis de trihidrocloruro de 3-{(2S,4S)-4-[4-(4-cianofenil)-2-tiazolil]-1-piperazinil}-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina

(1) Se disolvió 4-acetilbenzonitrilo (4,35 g) en cloroformo (40 ml), y se añadió gota a gota una solución de bromo (1,7 ml) en cloroformo (10 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetonitrilo (40 ml), y se añadió a ello tiocianato de sodio (2,4 g). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadió salmuera al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar 4-(2-isocianatoacetil)benzonitrilo (4,39 g) como cristales amarillos.

(2) El compuesto arriba mencionado (4,39 g) y piperazina (4,15 g) se disolvieron en etanol (70 ml), y la mezcla se agitó a 80°C durante una hora con calentamiento. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió salmuera al residuo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar 1-[4-(4-cianofenil)-2-tiazolil]piperazina (1,83 g) como un sólido amarillo.

(3) Utilizando el compuesto arriba mencionado (0,892 g) y el compuesto del título (0,901 g) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-{(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(4-cianofenil)-2-tiazolil]-1-piperazinil}-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina (1,40 g) como un sólido pardo.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,41 (4,5H, s), 1,46 (4,5H, s), 1,83-1,98 (1H, m), 2,38-2,75 (5H, m), 2,82-3,22 (3H, m), 3,34 (1H, t, J=9,9Hz), 3,48-4,15 (7H, m), 4,38-4,81 (3H, m), 6,93 (1H, s), 7,65 (2H, d, J=8,3Hz), 8,34 (2H, d, J=8,3Hz).

(4) El compuesto arriba mencionado (1,39 g) se disolvió en acetato de etilo (3 ml), y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 molar (6 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 4 días. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (1,23 g) como un polvo amarillo claro.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,24-2,38 (1H, m), 2,94-3,18 (3H, m), 3,35-4,14 (16H, m), 4,46-4,78 (3H, m), 7,73 (1H, s), 7,87 (2H, d, J=8,5Hz), 8,07 (2H, d, J=8,5Hz), 9,16 (1H, brs), 10,83 (1H, brs).

ES 2 311 534 T3

Ejemplo 228

Síntesis de trihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

5 (1) Utilizando 5-cloro-1-fenil-1H-tetrazol (2,10 g) y piperazina (10,0 g) y llevando a cabo la reacción a 100°C de la misma manera que en el Ejemplo 196 (1), se obtuvo 1-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazina (2,67 g) como un polvo amarillo claro.

10 (2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (0,59 mg) y el compuesto del título (0,696 g) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (1,19 g) como un polvo blanco.

15 (3) Utilizando el compuesto arriba mencionado (1,19 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 133 (2), se obtuvo el compuesto del título (0,863 g) como un polvo blanco.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,02-2,22 (1H, m), 2,80-3,95 (16H, m), 4,454,73 (3H, m), 7,57-7,73 (5H, m), 9,04 (1H, brs), 10,61 (1H, brs).

20 Ejemplo 229

Síntesis de trihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

25 (1) Se disolvió 1-benciloxicarbonilpiperazina (2,07 g) en diclorometano (50 ml), y se añadió a ello isocianato de ciclohexilo (1,20 ml) a la temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (100 ml). Se añadió a ello oxiclورو de fósforo (8,8 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y se añadió al residuo una solución 0,5 molar de triazol en acetonitrilo (100 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 3 h.
30 Se evaporó el disolvente a presión reducida, y se añadió al residuo solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con salmuera y se secó. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se disolvió en metanol (100 ml). Se añadió a ello una solución acuosa (20 ml) de azida de sodio (6,50 g). La mezcla se agitó a 70°C durante 3 h y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió agua al residuo, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar
35 1-benciloxicarbonil-4-(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)piperazina (390 mg) como un polvo blanco.

(2) El compuesto arriba mencionado (388 mg) se disolvió en etanol (10 ml) y acetato de etilo (10 ml). La mezcla se agitó en presencia de paladio/carbono al 10% (140 mg) en atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 2 horas. La mezcla
40 de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 1-(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)piperazina (248 mg) como un polvo blanco.

(3) Utilizando el compuesto arriba mencionado (248 mg) y el compuesto del título (290 mg) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (502 mg) como un polvo blanco.
45

(4) Utilizando el compuesto arriba mencionado (502 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 133 (2), se obtuvo el compuesto del título (302 mg) como un polvo blanco.

50 ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,20-1,34 (1H, m), 1,40-1,50 (2H, m), 1,88 (5H, m), 1,97-2,03 (2H, m), 2,12-2,32 (1H, m), 2,90-4,05 (16H, m), 4,25 (1H, m), 4,48-4,75 (3H, m), 9,10 (1H, brs), 10,67 (1H, brs).

Ejemplo 230

55 *Síntesis de dihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(2-bencimidazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina*

(1) Utilizando 2-clorobencimidazol (0,500 g) y piperazina (8,47 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 189 (1), se obtuvo 1-(2-bencimidazolil)piperazina (0,086 g) como un polvo blanco.

60 (2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (86 mg) del Ejemplo de Referencia 12 y el compuesto del título (128 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-4-[4-(2-bencimidazolil)-1-piperazinil]-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (203 mg) como un sólido blanco.

(3) Utilizando el compuesto arriba mencionado (203 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 186 (2), se obtuvo el compuesto del título (94 mg) como un polvo blanco.
65

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,72-2,16 (1H, m), 2,65-4,30 (16H, m), 4,40-4,80 (3H, m), 7,18-7,33 (2H, m), 7,36-7,51 (2H, m), 8,95 (1H, brs), 9,70 (1H, brs), 10,59 (1H, brs), 13,71 (2H, brs).

ES 2 311 534 T3

Ejemplo 231

Síntesis de trihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(5-ciano-2-bencimidazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Se disolvió 4-amino-3-nitrobenzonitrilo (25 g) en metanol (200 ml) y tetrahidrofurano (200 ml). La mezcla se agitó en presencia de paladio /carbono al 10% (3,0 g) en atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 20 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 3,4-diaminobenzonitrilo (20 g) como un sólido de color pardo marengo.

(2) El compuesto arriba mencionado (2,60 g) se disolvió en DMF (20 ml) y piridina (2 ml), y se añadió gota a gota una solución de trifosgeno (2,12 g) en tetrahidrofurano (20 ml) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió ácido clorhídrico diluido a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó. El disolvente se evaporó a presión reducida y se añadió acetato de etilo al residuo. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar 2-hidroxibencimidazol-5-carbonitrilo (896 mg) como un sólido de color púrpura.

(3) El compuesto arriba mencionado (894 mg) se disolvió en oxicloruro de fósforo (12 ml), y la solución se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se añadió a hielo, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar 2-clorobencimidazol-5-carbonitrilo (322 mg) como un polvo blanco.

(4) El producto (345 mg) del Ejemplo 199 (3) se disolvió en N-metil-2-pirrolidona (6 ml), y se añadieron a ello el compuesto arriba mencionado (182 mg) y N,N-diisopropiletilamida (180 μ l). La mezcla se agitó a 100°C durante 17 h. Se añadió la mezcla de reacción a agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC para dar 3-[(2S,4S)-1-benciloxicarbonil-4-[4-(5-ciano-2-bencimidazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (250 mg) como un sólido blanco.

(5) Utilizando el compuesto arriba mencionado (200 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 199 (5), se obtuvo el compuesto del título (50 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,89-2,09 (1H, m), 2,78-4,20 (16H, m), 4,474,82 (3H, m), 7,51 (1H, d, J=8,2Hz), 7,61 (1H, d, J=8,2Hz), 7,81 (1H, s), 8,97 (1H, brs), 10,28 (1H, brs).

Ejemplo 232

Síntesis de trihidrobromuro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(5-trifluorometil-2-bencimidazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando 4-trifluorometil-2-nitroanilina (25,0 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 231 (1), se obtuvo 4-trifluorometil-1,2-fenilenodiamina (21,3 g) como un sólido blanco.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (10,2 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 231 (2), se añadió la mezcla de reacción a agua. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar 5-trifluorometil-2-hidroxibencimidazol (3,28 g) como un sólido blanco.

(3) Utilizando el compuesto arriba mencionado (3,27 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 231 (3), se obtuvo 2-cloro-5-trifluorometilbencimidazol (2,48 g) como un polvo blanco.

(4) Utilizando el compuesto arriba mencionado (226 mg) y el producto (345 mg) del Ejemplo 199 (3), y de la misma manera que en el Ejemplo 231 (4), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-benciloxicarbonil-4-[4-(5-trifluorometil-2-bencimidazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (192 mg) como un sólido blanco.

(5) Se añadió solución de bromuro de hidrógeno al 30% en ácido acético (10 ml) al compuesto arriba mencionado (190 mg), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 6 h. Se añadió dietiléter a la mezcla de reacción, y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con etanol. Se obtuvo el compuesto del título (101 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,76-1,96 (1H, m), 2,75-4,80 (16H, m), 4,46-4,74 (3H, m), 7,60 (2H, s), 7,67 (1H, s), 8,96 (1H, brs), 9,59 (1H, brs), 13,02 (1H, brs).

Ejemplo 233

Síntesis de trihidrobromuro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(5-fluoro-2-bencimidazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando 4-fluoro-2-nitroanilina (25,0 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 231 (1), se obtuvo 4-fluoro-1,2-fenilenodiamina (20,1 g) como un sólido de color pardo marengo.

ES 2 311 534 T3

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (10,0 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 231 (2), se añadió la mezcla de reacción a agua. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar 5-fluoro-2-hidroxibencimidazol (2,14 g) como un sólido pardo.

5 (3) Utilizando el compuesto arriba mencionado (2,13 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 231 (3), se obtuvo 2-cloro-5-fluorobencimidazol (1,44 g) como un sólido pardo.

(4) Utilizando el compuesto arriba mencionado (174 mg) y el producto (345 mg) del Ejemplo 199 (3), y de la misma manera que en el Ejemplo 231 (4), se obtuvo 3-{(2S,4S)-1-benciloxycarbonil-4-[4-(5-fluoro-2-bencimidazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina (66 mg) como un sólido blanco.

(5) Utilizando el compuesto arriba mencionado (66 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 232 (5), se obtuvo el compuesto del título (20 mg) como un polvo blanco.

15 ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,77-1,97 (1H, m), 2,88-4,20 (16H, m), 4,46-4,76 (3H, m), 7,12-7,16 (1H, m), 7,32 (1H, dd, J=8,5, 2,2Hz), 7,44 (1H, dd, J=8,7, 4,5 Hz), 8,97 (1H, brs), 9,61 (1H, brs), 13,16 (1H, brs).

Ejemplo 234

20 *Síntesis de trihidrobromuro de 3-{(2S,4S)-4-[4-(5-cloro-2-bencimidazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina*

(1) Se disolvió 2-clorobencimidazol (1,05 g) en DMF (10 ml), y se añadió a ello N-clorosuccinimida (1,01 g). La mezcla se agitó a 60°C durante 30 min y se añadió la mezcla de reacción a agua. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar 2,5-diclorobencimidazol (0,480 g) como un sólido blanco.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (191 mg) y el producto (345 mg) del Ejemplo 199 (3), y de la misma manera que en el Ejemplo 231 (4), se obtuvo 3-{(2S,4S)-1-benciloxycarbonil-4-[4-(5-cloro-2-bencimidazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina (122 mg) como un sólido amarillo claro.

(3) Utilizando el compuesto arriba mencionado (110 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 232 (5), se obtuvo el compuesto del título (56 mg) como un polvo blanco.

35 ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,76-1,96 (1H, m), 2,70-4,87 (16H, m), 4,46-4,74 (3H, m), 7,32 (1H, dd, J=8,5, 1,7Hz), 7,44 (1H, d, J=8,5Hz), 7,48 (1H, d, J=1,71 Hz), 8,96 (1H, brs), 9,59 (1H, brs), 13,15 (1H, brs).

Ejemplo 235

40 *Síntesis de trihidrocloruro de 3-{(2S,4S)-4-[4-(5-nitro-2-bencimidazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina*

(1) Utilizando 4-nitro-1,2-fenilenodiamina (9,12 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 231 (2), se añadió la mezcla de reacción a agua. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar 5-nitro-2-hidroxibencimidazol (5,69 g) como un sólido amarillo.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (5,69 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 231 (3), se obtuvo 2-cloro-5-nitrobencimidazol (2,41 g) como un sólido amarillo.

50 (3) Utilizando el compuesto arriba mencionado (1,00 g) y piperazina (4,70 g) y por reacción a 100°C de la misma manera que en el Ejemplo 196 (1), se obtuvo 1-(5-nitro-2-bencimidazolil)piperazina (0,16 g) como un sólido anaranjado.

55 (4) Utilizando el compuesto arriba mencionado (160 mg) y el compuesto del título (162 mg) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-{(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-nitro-2-bencimidazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina (172 mg) como un sólido amarillo.

(5) Utilizando el compuesto arriba mencionado (172 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 133 (2), se obtuvo el compuesto del título (138 mg) como un polvo amarillo.

60 ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,08-2,24 (1H, m), 2,78-4,03 (16H, m), 4,48-4,75 (3H, m), 7,52 (2H, d, J=8,6Hz), 8,11 (2H, dd, J=8,6, 2,0Hz), 8,12 (1H, d, J=2,0Hz), 9,06 (1H, brs), 10,59 (1H, brs).

65

ES 2 311 534 T3

Ejemplo 236

Síntesis de trihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(1-metil-2-bencimidazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Se suspendió hidruro de sodio (contenido al 60%, 0,288 g) en DMF (10 ml), y se añadió a ello 2-clorobencimidazol (1 g). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 30 min y se añadió a ello yoduro de metilo (0,61 ml). Después de agitar a la temperatura ambiente durante 1 hora, se añadió agua a la mezcla de reacción. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con salmuera y se concentró a presión reducida para dar 2-cloro-1-metilbencimidazol (0,928 g) como un polvo blanco.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (0,928 g) y piperazina (9,60 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 189 (1), se obtuvo 1-(1-metil-2-bencimidazolil)piperazina (1,18 g) como un sólido amarillo claro.

(3) Utilizando el compuesto arriba mencionado (476 mg) y el compuesto del título (601 mg) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(1-metil-2-bencimidazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (947 mg) como un sólido blanco.

(4) Utilizando el compuesto arriba mencionado (857 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 186 (2), se obtuvo el compuesto del título (532 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,19-2,38 (1H, m), 2,89-3,20 (3H, m), 4,30 (13H, m), 3,79 (3H, s), 4,42-4,85 (3H, m), 7,34-7,47 (2H, m), 7,53-7,63 (1H, m), 7,64-7,16 (1H, m), 9,15 (1H, brs), 11,08 (1H, brs).

Ejemplo 237

Síntesis de trihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(5-trifluorometil-1-metil-2-bencimidazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Se disolvió 4-fluoro-3-nitrobenzotrifluoruro (25 g) en etanol (50 ml), y se añadió gradualmente gota a gota una solución de metilamina al 30% en etanol (97,9 g) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 40 min. La mezcla de reacción se añadió a agua, y el sólido precipitado se recogió por filtración para dar 4-metilamino-3-nitrobenzotrifluoruro (25,5 g) como cristales amarillos.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (25,3 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 231 (1), se obtuvo 4-trifluorometil-N1-metil-1,2-fenilenodiamina (21,9 g) como un sólido amarillo claro.

(3) El compuesto arriba mencionado (21,9 g) se sometió a la reacción de la misma manera que en el Ejemplo 231 (2), y se añadió agua a la mezcla de reacción. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar 5-trifluorometil-2-hidroxi-1-metilbencimidazol (23,8 g) como un sólido blanco.

(4) Utilizando el compuesto arriba mencionado (10,1 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 231 (3), se obtuvo 2-cloro-5-trifluorometil-1-metilbencimidazol (10,5 g) como un sólido blanco.

(5) Utilizando el compuesto arriba mencionado (5,07 g) y piperazina (18,6 g), y por reacción a 100°C de la misma manera que en el Ejemplo 196 (1), se obtuvo 1-(5-trifluorometil-1-metil-2-bencimidazolil)piperazina (4,87 g) como un sólido blanco.

(6) Utilizando el compuesto arriba mencionado (485 mg) y el compuesto del título (518 mg) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-trifluorometil-1-metil-2-bencimidazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (978 mg) como un polvo blanco.

(7) Utilizando el compuesto arriba mencionado (978 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 133 (2), se obtuvo el compuesto del título (483 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,23-2,43 (1H, m), 2,97-4,15 (16H, m), 3,76 (3H, s), 4,49-4,77 (3H, m), 7,61 (1H, d, J=8,4Hz), 7,74 (1H, d, J=8,41Hz), 7,80 (1H, s), 9,14 (1H, brs), 10,94 (1H, brs).

Ejemplo 238

Síntesis de trihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(5-fluoro-1-metil-2-bencimidazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando 2,5-difluoronitrobenzoceno (25,4 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 237 (1), se obtuvo 5-fluoro-2-(metilamino)nitrobenzoceno (27,2 g) como un sólido anaranjado.

ES 2 311 534 T3

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (27,2 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 231 (1), se obtuvo 4-fluoro-N1-metil-1,2-fenilenodiamina (20,9 g) como un sólido anaranjado.

(3) Utilizando el compuesto arriba mencionado (18,1 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 231 (2), se obtuvo 5-fluoro-2-hidroxi-1-metilbencimidazol (0,682 g) como un sólido amarillo claro.

(4) Utilizando el compuesto arriba mencionado (675 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 231 (3), se obtuvo 2-cloro-5-fluoro-1-metilbencimidazol (647 mg) como un sólido blanco.

(5) Utilizando el compuesto arriba mencionado (0,633 g) y piperazina (3,2 g), y por reacción a 100°C de la misma manera que en el Ejemplo 196 (1), se obtuvo 1-(5-fluoro-1-metil-2-bencimidazolil)piperazina (0,77 g) como un sólido amarillo claro.

(6) Utilizando el compuesto arriba mencionado (0,76 g) y el compuesto del título (0,80 g) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-{(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-fluoro-1-metil-2-bencimidazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina (1,40 g) como un polvo blanco.

(7) Utilizando el compuesto arriba mencionado (1,40 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 133 (2), se obtuvo el compuesto del título (0,676 g) como un polvo blanco.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,20-2,40 (1H, m), 2,85-4,14 (16H, m), 3,76 (3H, s), 4,49-4,76 (3H, m), 7,23 (1H, m), 7,65 (1H, dd, J=8,7, 4,3Hz), 9,13 (1H, brs), 11,03 (1H, brs).

Ejemplo 239

Síntesis de dihidrocloruro de 3-{(2S,4S)-4-[4-(5-ciano-2-benzoxazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina

(1) Se disolvió 3-amino-4-cianofenol (6,71 g) en piridina (100 ml), y se añadió a ello etilxantato de potasio (8,82 g). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. Después de dejar enfriar, se añadió agua con hielo (200 ml) a la mezcla de reacción, y se añadió a ello ácido clorhídrico conc. (40 ml). El sólido precipitado se recogió por filtración para dar 5-ciano-2-mercaptopbenzoxazol (5,62 g) como un polvo gris.

(2) El compuesto arriba mencionado (5 g) y dos gotas de DMF se añadieron a cloruro de tionilo (20 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para dar 2-cloro-5-cianobenzoxazol (5,06 g).

(3) Se disolvió piperazina (4,29 g) en DMF (40 ml), y se añadió a ello el compuesto arriba mencionado (2,96 g). Se agitó la mezcla a la temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se añadió a agua, y la mezcla se extrajo con cloroformo. Se añadió al extracto ácido clorhídrico 1 molar, y se separó la capa acuosa. Se añadió a ello solución acuosa de hidróxido de sodio, y se extrajo la mezcla con cloroformo. El extracto se concentró a presión reducida para dar 1-(5-ciano-2-benzoxazolil)piperazina (0,933 g) como un polvo amarillo claro.

(4) Utilizando el compuesto arriba mencionado (502 mg) y el compuesto del título (601 mg) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-{(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-ciano-2-benzoxazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina (428 mg) como un polvo blanco.

(5) El compuesto arriba mencionado (424 mg) se disolvió en cloroformo (10 ml), y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 5 molar (5 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 18 horas y se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo se lavó con etanol para dar el compuesto del título (302 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,94-2,26 (1H, m), 2,80-3,00 (1H, m), 3,00-4,30 (15H, m), 4,45-4,78 (3H, m), 7,56 (1H, dd, J=8,4, 1,8Hz), 7,66 (1H, d, J=8,4Hz), 7,83 (1H, d, J=1,5Hz), 9,05 (1H, brs), 10,43 (1H, brs).

Ejemplo 240

Síntesis de dihidrocloruro de 3-{(2S,4S)-4-[4-(5-ciano-2-benzotiazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina

(1) Se disolvió 2-bromo-5-nitroanilina (10 g) en N-metil-2-pirrolidona (50 ml), y se añadió a ello etilxantato de potasio (14,8 g). La mezcla se agitó a 140°C con calentamiento. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadieron al residuo agua (300 ml) y ácido clorhídrico conc. (10 ml). El sólido precipitado se recogió por filtración, y se disolvió luego en solución acuosa 1 molar de hidróxido de sodio (80 ml). Después de lavar con cloroformo, se añadió a ello ácido clorhídrico 1 molar, y el sólido precipitado se recogió por filtración para dar 2-mercaptop-5-nitrobenzotiazol (8,43 g) como un polvo anaranjado.

ES 2 311 534 T3

(2) Se suspendió hidruro de sodio (al 60%, 1,05 g) en DMF (50 ml) y el compuesto arriba mencionado (8,43 g) se añadió a ello bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar la mezcla durante 30 min, se añadió a la misma yoduro de metilo (2,72 ml) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió la mezcla de reacción a agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (el material insoluble se separó por filtración). El extracto se lavó sucesivamente con agua y salmuera, y se concentró a presión reducida para dar 2-metiltilio-5-nitrobenzotiazol (4,82 g) como un polvo pardo claro.

(3) El compuesto arriba mencionado (3,33 g) se disolvió en etanol (70 ml), y se añadió a ello cloruro dihidratado (II) (sic) (14,0 g). La mezcla se calentó a reflujo durante una hora. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y se añadió al residuo solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con cloroformo (el material soluble se separó por filtración). El extracto se lavó con salmuera y se concentró a presión reducida para dar 5-amino-2-metilbenzotiazol (2,54 g) como un sólido rojo-anaranjado.

(4) El compuesto arriba mencionado (2,54 g) se suspendió en agua (40 ml) y se añadió a ello ácido clorhídrico conc. (3,75 ml) bajo enfriamiento con hielo. Se añadió a lo anterior gota a gota una solución de nitrito de sodio (1,00 g) en agua (10 ml) bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar la mezcla de reacción durante 20 min, se añadió gota a gota una solución acuosa al 5% de carbonato de potasio (20 ml) bajo enfriamiento con hielo. Esta mezcla de reacción se añadió gota a gota bajo enfriamiento con hielo a una solución de cianuro de cobre (2,35 g) y cianuro de potasio (3,44 g) en agua (40 ml) preparada por separado. Después de agitar bajo enfriamiento con hielo durante una hora, se agitó la mezcla a 50°C durante 10 min con calentamiento. Se añadió la mezcla de reacción a agua (50 ml), y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (el material insoluble se separó por filtración). El extracto se lavó con salmuera, y se concentró a presión reducida para dar 5-ciano-2-metilbenzotiazol (1,96 g).

(5) Utilizando el compuesto arriba mencionado (0,645 g) y piperazina (8,08 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 189 (1), se obtuvo 1-(5-ciano-2-benzotiazolil)piperazina (0,601 g) como un sólido pardo.

(6) Utilizando el compuesto arriba mencionado (601 mg) y el compuesto del título (601 mg) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-ciano-2-benzotiazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (649 mg) como un polvo anaranjado claro.

(7) Utilizando el compuesto arriba mencionado (649 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 239 (5), se obtuvo el compuesto del título (500 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,04-2,28 (1H, m), 2,82-3,00 (1H, m), 3,00-4,30 (15H, m), 4,43-4,80 (3H, m), 7,53 (1H, dd, J=8,2, 1,5Hz), 7,93 (1H, d, J=15Hz), 8,07 (1H, d, J=84Hz), 9,08 (1H, brs), 10,51 (1H, brs).

Ejemplo 241

Síntesis de dihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(6-ciano-2-benzotiazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Se suspendió hidruro de sodio (al 60%, 6,15 g) en DMF (120 ml), y se añadió a ello 2-mercapto-6-nitrobenzotiazol (20 g) bajo enfriamiento con hielo. Una vez terminado el borboteo, se añadió a ello yoduro de metilo (26,4 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió agua (800 ml) a la mezcla de reacción, y el sólido precipitado se recogió por filtración para dar 2-metiltilio-6-nitrobenzotiazol (21,2 g) como un polvo amarillo claro.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (10 g) y cloruro de estaño (II) (41,9 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 240 (3), se obtuvo 6-amino-2-metilbenzotiazol (7,75 g) como un sólido blanco.

(3) Utilizando el compuesto arriba mencionado (2,59 g), nitrito de sodio (1,00 g), cianuro de cobre (2,35 g) y cianuro de potasio (3,44 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 240 (4), se obtuvo 6-ciano-2-mercaptobenzotiazol (2,22 g) como un sólido pardo.

(4) Utilizando el compuesto arriba mencionado (2,04 g) y piperazina (8,82 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 189 (1), se obtuvo 1-(6-ciano-2-benzotiazolil)piperazina (2,02 mg) como un sólido pardo rojizo.

(5) Utilizando el compuesto arriba mencionado (538 mg) y el compuesto del título (601 mg) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(6-ciano-2-benzotiazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (526 mg) como un polvo anaranjado.

(6) Utilizando el compuesto arriba mencionado (526 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 239 (5), se obtuvo el compuesto del título (394 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,00-2,30 (1H, m), 2,80-3,00 (1H, m), 3,00-4,30 (15H, m), 4,42-4,80 (3H, m), 7,59 (1H, d, J=8,4Hz), 7,72 (1H, dd, J=8,1, 1,5Hz), 8,39 (1H, d, J=1,5Hz), 9,06 (1H, brs), 10,58 (1H, brs).

ES 2 311 534 T3

Ejemplo 242

Síntesis de dihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(6-trifluorometil-2-benzotiazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Se disolvió 4-amino-3-bromobenzotrifluoruro (2,40 g) en N-metil-2-pirrolidona (10 ml), y se añadió a ello etilxantato de potasio (3,52 g). La mezcla se agitó a 160°C durante 3 horas con calentamiento. Se añadió agua (300 ml) a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con agua y salmuera, y se concentró a presión reducida para dar 6-trifluorometil-2-mercaptobenzotiazol (607 mg) como un polvo anaranjado.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (607 mg), hidruro de sodio (contenido al 60%, 155 mg) y yoduro de metilo (241 ml), y de la misma manera que en el Ejemplo 236 (1), se obtuvo 6-trifluorometil-2-metil-tiobenzotiazol (665 mg) como un sólido pardo.

(3) Utilizando el compuesto arriba mencionado (0,665 g) y piperazina (11,5 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 189 (1), se obtuvo 1-(6-trifluorometilbenzotiazolil)-piperazina (0,56 g) como un polvo blanco.

(4) Utilizando el compuesto arriba mencionado (560 mg), y el compuesto del título (532 mg) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(6-trifluorometil-2-benzotiazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (477 mg) como un polvo blanco.

(5) Utilizando el compuesto arriba mencionado (477 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 186 (2), se obtuvo el compuesto del título (403 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,05-2,33 (1H, m), 2,79-3,00 (1H, m), 3,00-3,29 (2H, m), 3,29-4,30 (13H, m), 4,45-4,80 (3H, m), 7,58-7,70 (2H, m), 8,34 (1H, s), 9,10 (1H, brs), 10,72 (1H, brs).

Ejemplo 243

Síntesis de trihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(6-metoxi-2-benzotiazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando 2-cloro-6-metoxibenzotiazol (1 g) y piperazina (8,63 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 189 (1), se obtuvo 1-(6-metoxibenzotiazolil)-piperazina (1,22 g) como un polvo pardo claro.

(5) Utilizando el compuesto arriba mencionado (549 mg) y el compuesto del título (601 mg) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(6-metoxi-2-benzotiazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (420 mg) como un polvo blanco.

(6) Utilizando el compuesto arriba mencionado (420 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 186 (2), se obtuvo el compuesto del título (393 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,22-2,41 (1H, m), 2,90-3,20 (3H, m), 3,25-4,20 (13H, m), 3,77 (3H, s), 4,42-4,81 (3H, m), 6,96 (1H, dd, J=43,9, 2,6Hz), 7,47 (1H, d, J=8,8Hz), 7,50 (1H, d, J=2,6Hz).

Ejemplo 244

Síntesis de trihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(6-isopropoxi-2-benzotiazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Se disolvió 4-isopropoxianilina (24,2 g) en ácido acético (300 ml), y se añadió gota a gota una mezcla de bromo (8,25 ml) y ácido acético (80 ml). Después de agitar a la temperatura ambiente durante 2 horas, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Se añadió agua al residuo, y la mezcla se extrajo con dietiléter. El extracto se lavó sucesivamente con solución acuosa de tiosulfato de sodio y salmuera, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar 2-bromo-4-isopropoxianilina (10,2 g) como un aceite negro-pardo.

(2) El compuesto arriba mencionado (10,2 g) se disolvió en N-metil-2-pirrolidona (50 ml), y se añadió a ello etilxantato de potasio (14,2 g). La mezcla se agitó a 140°C durante 6 horas con calentamiento. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió al residuo una solución acuosa 1 molar de hidróxido de sodio (50 ml). La mezcla se lavó con cloroformo, y se añadió a la misma ácido clorhídrico conc. (30 ml). La mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se concentró a presión reducida para dar 6-isopropoxi-2-mercaptobenzotiazol (12,6 g) como un aceite negro-pardo.

ES 2 311 534 T3

(3) El compuesto arriba mencionado (11,6 g) y dos gotas de DMF se añadieron a cloruro de tionilo (30 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 18 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y se añadió al residuo solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar 2-cloro-6-isopropoxibenzotiazol (9,37 g) como un aceite negro.

(4) Utilizando el compuesto arriba mencionado (9,37 g) y piperazina (35,4 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 189 (1), se obtuvo 1-(6-isopropoxi-2-benzotiazolil)piperazina (2,8 g) como un polvo negro.

(5) Utilizando el compuesto arriba mencionado (1,25 g) y el compuesto del título (0,901 g) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-{(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(6-isopropoxi-2-benzotiazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina (0,993 g) como un polvo pardo claro.

(6) Utilizando el compuesto arriba mencionado (933 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 186 (2), se obtuvo el compuesto del título (749 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,26 (6H, d, J=6,0Hz), 2,20-2,40 (1H, m), 2,90-3,20 (3H, m), 3,28-4,12 (14H, m), 4,39-4,80 (3H, m), 6,92 (1H, dd, J=8,8, 2,6Hz), 7,44 (1H, d, J=8,8Hz), 7,48 (1H, d, J=2,6Hz), 9,18 (1H, brs), 10,90 (1H, brs).

20

Ejemplo 245

Síntesis de dihidrocloruro de 3-{(2S,4S)-4-[4-(5-nitro-2-benzotiazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando 2-metiltio-5-nitrobenzotiazol [producto del Ejemplo 240 (2), 1,5 g] y piperazina (11,4 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 189 (1), se obtuvo 1-(5-nitro-2-benzotiazolil)piperazina (1,55 g) como un polvo amarillo.

30

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (581 mg) y el compuesto del título (601 mg) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-{(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-nitro-2-benzotiazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina (507 mg) como un polvo amarillo.

(3) Utilizando el compuesto arriba mencionado (507 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 186 (2), se obtuvo el compuesto del título (243 mg) como un polvo amarillo.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,00-2,22 (1H, m), 2,79-3,00 (1H, m), 3,00-4,30 (15H, m), 4,42-4,80 (3H, m), 7,98 (1H, dd, J=8,7, 2,2Hz), 8,13 (1H, d, J=8,7Hz), 8,21 (1H, d, J= 2,2Hz), 9,05 (1H, brs), 10,40 (1H, brs).

40

Ejemplo 246

Síntesis de dihidrocloruro de 3-{(2S,4S)-4-[4-(6-nitro-2-benzotiazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina

(1) Se añadió ácido sulfúrico conc. (50 ml) a 2-clorobenzotiazol (10 g) bajo enfriamiento con hielo, y se añadió gota a gota ácido nítrico conc. (5 ml) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante una hora, y se añadió agua helada (600 ml) a la mezcla de reacción. El sólido precipitado se recogió por filtración, y se recristalizó luego en acetona para dar 2-cloro-6-nitrobenzotiazol (6,36 g) como un polvo amarillo claro.

50

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (6,36 g) y piperazina (25,8 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 189 (1), se obtuvo 1-(6-nitro-2-benzotiazolil)piperazina (1,84 g) como un polvo amarillo.

(3) Utilizando el compuesto arriba mencionado (581 mg) y el compuesto del título (601 mg) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-{(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(6-nitro-2-benzotiazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina (664 mg) como un polvo amarillo.

(4) Utilizando el compuesto arriba mencionado (588 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 186 (2), se obtuvo el compuesto del título (495 mg) como un polvo amarillo.

60

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.00-2.26 (1H, m), 2.83-3.00 (1H, m), 3.01-4.30 (15H, m), 4.43-4.80 (3H, m), 7.60 (1H, d, J=9.0Hz), 8.19 (1H, dd, J=9.0, 2.4Hz), 8.89 (1H, d, J= 2.4Hz), 9.16 (1H, brs), 10.45 (1H, brs).

65

ES 2 311 534 T3

Ejemplo 247

Síntesis de dihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(6-fluoro-2-benzotiazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando 2-bromo-4-fluoroanilina (25 g) y etilxantato de potasio (42,2 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 244 (2), se obtuvo 6-cloro-2-mercaptobenzotiazol (1,01 g) como un polvo blanco.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (1,01 g), hidruro de sodio (al 60%, 0,24 g) y yoduro de metilo (373 ml), y de la misma manera que en el Ejemplo 236 (1), se obtuvo 6-fluoro-2-metilbenzotiazol (0,928 g) como un sólido amarillo claro.

(3) Utilizando el compuesto arriba mencionado (0,928 g) y piperazina (8,02 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 189 (1), se obtuvo 1-(6-fluoro-2-benzotiazolil)-piperazina (0,627 g) como un aceite amarillo claro.

(4) Utilizando el compuesto arriba mencionado (627 mg) y el compuesto del título (601 mg) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(6-fluoro-2-benzotiazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (535 mg) como un polvo blanco.

(5) Utilizando el compuesto arriba mencionado (535 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 186 (2), se obtuvo el compuesto del título (441 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,05-2,38 (1H, m), 2,82-4,30 (16H, m), 4,42-4,80 (3H, m), 7,17 (1H, td, J=9,0, 2,7Hz), 7,52 (1H, dd, J=9,0, 4,9Hz), 7,79 (1H, dd, J=8,7, 2,7Hz), 9,09 (1H, brs), 10,72 (1H, brs).

Ejemplo 248

Síntesis de trihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(5-cloro-2-benzotiazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando 5-cloro-2-mercaptobenzotiazol (25 g), hidruro de sodio (al 60%, 5,45 g) y yoduro de metilo (8,49 ml), y de la misma manera que en el Ejemplo 241 (1), se obtuvo 5-cloro-metilbenzotiazol (26,7 g) como un polvo blanco.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (10,8 g) y piperazina (43,1 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 189 (1), se obtuvo 1-(6-cloro-2-benzotiazolil)-piperazina (10,9 g) como un polvo blanco.

(3) Utilizando el compuesto arriba mencionado (558 mg) y el compuesto del título (601 mg) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-cloro-2-benzotiazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (834 mg) como un polvo blanco.

(4) Utilizando el compuesto arriba mencionado (834 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 186 (2), se obtuvo el compuesto del título (735 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,20-2,40 (1H, m), 2,89-3,20 (3H, m), 3,23-3,60 (4H, m), 3,60-4,85 (12H, m), 7,18 (1H, dd, J=8,4, 2,1Hz), 7,56 (1H, d, J=2,1Hz), 7,88 (1H, d, J=8,4Hz), 9,15 (1H, brs), 10,86 (1H, brs).

Ejemplo 249

Síntesis de trihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(6-cloro-2-benzotiazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando 2,6-diclorobenzotiazol (1 g) y piperazina (8,44 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 189 (1), se obtuvo 1-(6-cloro-2-benzotiazolil)-piperazina (1,24 g) como un sólido pardo claro.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (558 mg) y el compuesto del título (601 mg) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(6-cloro-2-benzotiazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (740 mg) como un polvo blanco.

(3) Utilizando el compuesto arriba mencionado (647 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 186 (2), se obtuvo el compuesto del título (603 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,22-2,42 (1H, m), 2,90-3,21 (3H, m), 3,30-4,20 (13H, m), 4,43-4,81 (3H, m), 7,36 (1H, dd, J=8,5, 2,2Hz), 7,52 (1H, d, J=8,5Hz), 8,01 (1H, d, J=2,2Hz), 9,25 (1H, brs), 11,10 (1H, brs).

ES 2 311 534 T3

Ejemplo 250

Síntesis de trihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(1-metil-1H-indazol-3-il)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando 1-(1-metil-1H-indazol-3-il)piperazina (0,714 g) y el compuesto del título (0,901 g) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1) se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(1-metil-1H-indazol-3-il)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (1,37 g) como un sólido amarillo claro.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,41 (4,5H, s), 1,46 (4,5H, s), 1,85-2,00 (1H, m), 2,42-2,55 (1H, m), 2,62-2,80 (4H, m), 2,83-3,22 (3H, m), 3,35 (1H, t, J=10,1Hz), 3,40-3,52 (4H, m), 3,63-4,14 (6H, m), 4,39-4,81 (3H, m), 7,01 (1H, t, J=7,6Hz), 7,23-7,38 (2H, m), 7,67 (1H, d, J=8,2Hz).

(2) El compuesto arriba mencionado (1,36 g) se disolvió en etanol (3,5 ml), y se añadió a ello ácido clorhídrico-etanol 4,1 molar (3,5 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el cristal obtenido se cristalizó en etanol para dar el compuesto del título (0,985 g) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,30-2,42 (1H, m), 2,95-3,17 (3H, m), 3,2-4,2 (16H, m), 4,46-4,78 (3H, m), 7,02-7,08 (1H, m), 7,35-7,42 (1H, m), 7,51 (1H, d, J=8,6Hz), 7,81 (1H, d, J=8,2Hz), 9,17 (1H, brs), 10,86 (1H, brs), 12,40 (1H, brs).

Ejemplo 251

Síntesis de trihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(1-fenil-1H-indazol-3-il)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando 1-(1-fenil-1H-indazol-3-il)piperazina (0,918 g) y el compuesto del título (0,901 g) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(1-fenil-1H-indazol-3-il)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (1,23 g) como un sólido blanco.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,41 (4,5H, s), 1,47 (4,5H, s), 1,88-2,04 (1H, m), 2,45-2,57 (1H, m), 2,66-3,18 (7H, m), 3,38 (1H, t, J=9,9Hz), 3,50-4,15 (7H, m), 4,39-4,80 (3H, m), 7,11 (1H, t, J=7,5Hz), 7,24-7,32 (1H, m), 7,40 (1H, t, J=7,6Hz), 7,49 (2H, t, J=7,5Hz), 7,66-7,78 (4H, m).

(2) El compuesto arriba mencionado (1,22 g) se disolvió en etanol (3 ml), y se añadió a ello ácido clorhídrico-etanol 4,1 molar (6 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 14 h. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (0,823 g) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,30-2,46 (1H, m), 2,96-3,18 (3H, m), 3,3-4,2 (13H, m), 4,46-4,79 (3H, m), 7,17-7,25 (1H, m), 7,33 (1H, t, J=7,4Hz), 7,46-7,58 (3H, m), 7,74 (2H, d, J=7,6Hz), 7,81 (1H, d, J=8,6Hz), 7,98 (1H, d, J=8,2Hz), 9,18 (1H, brs), 10,94 (1H, brs), 12,50 (1H, brs).

Ejemplo 252

Síntesis de trihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(3-benz[d]isoxazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Se disolvió hidrocloreto de hidroxilamonio (15 g) en solución acuosa de hidróxido de sodio al 10% (220 ml), y se añadió gradualmente una solución de salicilato de etilo (24 g) en 1,4-dioxano (70 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró hasta que la cantidad de la misma se redujo aproximadamente a la mitad, y se acidificó con ácido clorhídrico conc. El sólido precipitado se recogió por filtración, y se recristalizó luego en metanol para dar ácido salicilhidroxámico (12 g) como cristales blancos.

(2) El compuesto arriba mencionado (12 g) se suspendió en tetrahidrofurano (30 ml), y se añadió a ello cloruro de tionilo (3 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, el residuo se disolvió en 1,4-dioxano (30 ml). A esta solución se añadió gradualmente trietilamina (33 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico conc. y se extrajo con tolueno. El extracto se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con éter isopropílico para dar 3-hidroxibenz[d]isoxazol (3,7 g) como un polvo pardo claro.

(3) Se añadieron piridina (1,2 ml) y oxiclورو de fósforo (2,1 ml) al compuesto arriba mencionado (2,0 g) y la mezcla se agitó a 125°C durante 25 h. Se añadió hielo a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con cloroformo. El extracto se lavó con agua, se secó y se concentró a presión reducida para dar 3-clorobenz[d]isoxazol (1,7 g) como un sólido pardo.

(4) Utilizando el compuesto arriba mencionado (1,7 g) y piperazina (7,6 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 189 (1), se obtuvo benz[d]isoxazolilpiperazina (0,944 g) como un polvo gris.

ES 2 311 534 T3

(5) Utilizando el compuesto del título (0,900 g) del Ejemplo de Referencia 12, y el compuesto arriba mencionado (0,734 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-4-[4-(3-benz[d]isoxazolil)-1-piperazinil]-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (1,5 g) como un sólido blanco.

(6) Utilizando el compuesto arriba mencionado (1,0 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (2), se obtuvo el compuesto del título (0,978 g) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,19-2,35 (1H, m), 2,90-3,16 (3H, m), 3,55 (4H, m), 3,60-4,15 (10H, m), 4,47-4,75 (4H, m), 7,06-7,12 (1H, m), 7,18-7,23 (1H, m), 7,36 (1H, d, J=7,5Hz), 7,46 (1H, d, J=7,8Hz), 9,13 (1H, brs), 10,86 (1H, brs).

Ejemplo 253

Síntesis de trihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(5-ciano-3-benz[d]isoxazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Se disolvió salicilato de metilo (149 g) en ácido acético (900 ml), y se añadió a ello bromo (50 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 21 h. Se añadió agua (10 l) a la mezcla de reacción, y el sólido precipitado se recogió por filtración, y se recrystalizó luego en metanol para dar 5-bromosalicilato de metilo (175 g) como cristales blancos.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (30 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 252 (1), se obtuvo ácido 5-bromosalicilhidroxámico (24 g) como cristales blancos.

(3) Utilizando el compuesto arriba mencionado (10 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 252 (2), se obtuvo 5-bromo-3-hidroxibenz[d]isoxazol (8,6 g) como un polvo blanco.

(4) Utilizando el compuesto arriba mencionado (8,6 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 252 (3), se obtuvo 5-bromo-3-clorobenz[d]isoxazol (7,4 g) como un polvo blanco.

(5) Utilizando el compuesto arriba mencionado (7,4 g) y piperazina (21 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 189 (1), se obtuvo 4-(5-bromo-3-benz[d]isoxazolil)piperazina (6,5 g) como un polvo gris.

(6) El compuesto arriba mencionado (6,5 g) se disolvió en una solución de tetrahidrofurano (100 ml) e hidróxido de sodio (1,0 g) en agua (125 ml) y se añadió gradualmente cloroformiato de bencilo (3,9 ml) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 2 h. El sólido precipitado se recogió por filtración, y se lavó con diisopropil-éter para dar 1-benciloxicarbonil-4-(5-bromo-3-benz[d]isoxazolil)piperazina (8,3 g) como un polvo pardo claro.

(7) El compuesto arriba mencionado (3,0 g) y cianuro de cinc (1,1 g) se disolvieron en DMF (15 ml), y se añadió a ello tetraquistrifenilfosfinapaladio (0,633 g). La mezcla se agitó a 85°C durante 18 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se añadió a amoníaco acuoso 2 molar y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar 1-benciloxicarbonil-4-(5-ciano-3-benz[d]isoxazolil)piperazina (2,1 g) como un sólido blanco.

(8) El compuesto arriba mencionado (1,5 g) se suspendió en metanol (60 ml), y se añadieron al mismo formiato de amonio (1,8 g) y paladio/carbono al 5% (0,230 g). La mezcla se calentó a reflujo durante 0,5 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió al residuo solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se secó y se concentró a presión reducida para dar una mezcla (1,1 g) que contenía 4-(5-ciano-3-benz[d]isoxazolil)piperazina como un sólido blanco.

(9) Utilizando el compuesto del título (904 mg) y el compuesto arriba mencionado (681 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-ciano-3-benz[d]isoxazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (778 mg) como un sólido blanco.

(10) Utilizando el compuesto arriba mencionado (778 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (2), se obtuvo el compuesto del título (349 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,15-2,40 (1H, m), 2,90-3,20 (3H, m), 4,20 (14H, m), 4,47-4,77 (4H, m), 7,86 (1H, d, J=8,7Hz), 8,06 (1H, dd, J=8,7, 1,2Hz), 8,81 (1H, brs), 9,11 (1H, brs), 10,65 (1H, brs).

ES 2 311 534 T3

Ejemplo 254

Síntesis de trihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(5-metoxi-3-benz[d]isoxazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Se disolvió ácido 5-metoxisalicílico (41 g) en acetonitrilo (500 ml), y se añadieron a ello yoduro de etilo (20 ml) y DBU (38 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió al residuo ácido clorhídrico 1 molar. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y salmuera, se secó y se concentró a presión reducida para dar una mezcla (44 g) que contenía 5-metoxisalicilato de etilo como un aceite pardo.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (44 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 252 (1), se obtuvo ácido 5-metoxisalicilhidroxámico (33 g) como cristales blancos.

(3) Utilizando el compuesto arriba mencionado (33 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 252 (2), se obtuvo 3-hidroxi-5-metoxibenz[d]isoxazol (5,9 g) como un polvo pardo claro.

(4) Utilizando el compuesto arriba mencionado (5,9 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 252 (3), se obtuvo una mezcla (4,2 g) que contenía 3-cloro-5-hidroxibenz[d]isoxazol como un aceite negro.

(5) Se fundió piperazina (19 g) por calentamiento a 140°C, y se añadió a ello el compuesto del título arriba mencionado (4,2 g). Después de agitar a 140°C durante una hora, se vertió la mezcla en agua con hielo y se extrajo con cloroformo. Después de secar, se evaporó el disolvente a presión reducida, y el residuo se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con ácido clorhídrico 1 molar. La capa acuosa se basificó con solución acuosa de hidróxido de sodio 2 molar y se extrajo con cloroformo. Después de secar, se evaporó el disolvente a presión reducida para dar 4-(5-metoxi-3-benz[d]isoxazolil)piperazina (804 mg) como un sólido negro.

(6) Utilizando el compuesto arriba mencionado (0,900 g) del Ejemplo de Referencia 12 y el compuesto arriba mencionado (0,804 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-metoxi-3-benz[d]isoxazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (1,0 g) como un producto amorfo blanco.

(7) Utilizando el compuesto arriba mencionado (1,0 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (2), se obtuvo el compuesto del título (0,693 g) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,20-2,40 (1H, m), 2,90-3,19 (3H, m), 3,30-3,60 (4H, m), 3,65-4,15 (13H, m), 4,30-4,76 (4H, m), 6,65 (1H, dd, J=8,7, 2,4Hz), 6,97 (1H, d, J=2,4Hz), 7,35 (1H, d, J=8,7Hz), 10,15 (1H, brs), 10,95 (1H, brs).

Ejemplo 255

Síntesis de sesquioxalato de 3-[(2S,4S)-4-[4-(3-benz[d]isotiazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando 1-(3-benz[d]isoxazolil)piperazina (385 mg) y el compuesto del título (500 mg) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-4-[4-(3-benz[d]isotiazolil)-1-piperazinil]-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (716 mg), como un polvo blanco.

(2) Se disolvió el compuesto arriba mencionado (709 mg) en metanol (10 ml), y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 molar (10 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 19 h. El sólido precipitado se recogió por filtración, y se añadió a ello solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en etanol (10 ml), y se añadió a ello ácido oxálico (130 mg). El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (150 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,60-1,81 (1H, m), 2,71-2,85 (4H, m), 3,24 (4H, m), 3,52-3,99 (7H, m), 4,43-4,74 (4H, m), 7,39-7,48 (1H, m), 7,53-7,60 (1H, m), 8,91-8,09 (2H, m).

Ejemplo 256

Síntesis de trihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(2-oxazolo[4,5-b]piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Se disolvió 2-amino-3-hidroxipiridina (5,51 g) en piridina (100 ml), y se añadió a ello etilxantato de potasio (8,82 g). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. Se añadió agua con hielo (400 ml) a la mezcla de reacción, y se añadió a ella ácido clorhídrico concentrado (40 ml). La mezcla se extrajo con cloroformo y el extracto se lavó con salmuera y se concentró a presión reducida para dar 1,3-oxazolo[4,5-b]piridina-2-tiol (5,13 g) como un polvo pardo claro.

ES 2 311 534 T3

(2) El compuesto arriba mencionado (5 g) y dos gotas de DMF se añadieron a cloruro de tionilo (20 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante una hora. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para dar 2-cloro-1,3-oxazolo[4,5-b]piridina (5,08 g) como un polvo pardo claro.

(3) Utilizando el compuesto arriba mencionado (3,09 g) y piperazina (5,17 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 239 (3), se obtuvo 1-(2-oxazolo[4,5-b]piridil)-piperazina (1,15 g) como un polvo pardo amarillento.

(4) Utilizando el compuesto arriba mencionado (1,15 g) y el compuesto del título (0,601 g) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-((2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(2-oxazolo[4,5-b]piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (0,635 g) como un sólido blanco.

(5) Utilizando el compuesto arriba mencionado (635 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 186 (2), se obtuvo el compuesto del título (293 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,02-2,30 (1H, m), 2,83-3,00 (1H, m), 3,00-3,20 (2H, m), 3,20-3,48 (4H, m), 3,48-4,30 (9H, m), 4,40-4,80 (3H, m), 7,16 (1H, dd, J=7,8, 5,4Hz), 7,95 (1H, d, J=7,8Hz), 8,22 (1H, d, J=5,4Hz), 9,09 (1H, brs), 10,59 (1H, brs).

Ejemplo 257

Síntesis de trihidrocloruro de 3-((2S,4S)-4-{4-[2-(1-etoxicarbonil-1-metiletil)-6-imidazo[1,2-b]piridazinil]-1-piperazinil}-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando 2-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-2-metilpropionato de etilo (2,00 g) y piperazina (19,7 g) y por reacción a 100°C de la misma manera que en el Ejemplo 196 (1), se obtuvo 1-[2-(1-etoxicarbonil-1-metiletil)-6-imidazo[1,2-b]piridazinil]piperazina (2,37 g) como un aceite.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (2,37 g) y el compuesto del título (1,87 g) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-((2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-{4-[2-(1-etoxicarbonil-1-metiletil)-6-imidazo[1,2-b]piridazinil]-1-piperazinil}-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (3,29 g) como un sólido amarillo claro.

(3) El compuesto arriba mencionado (1,10 g) se disolvió en diclorometano (10 ml), y se añadió a ello ácido trifluoroacético (5 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1,5 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en acetato de etilo. Se añadió a ello solución de ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 molar (1 ml), y el sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (1,05 g) como un polvo blanco.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,15 (3H, t, J=7,14z), 1,61 (6H, s), 2,16-2,36 (1H, m), 2,90-4,80 (19H, m), 4,10 (2H, q, J=7,1Hz), 7,64 (1H, d, J=10Hz), 8,10 (1H, d, J=10Hz), 8,22 (1H, s), 9,11 (1H, brs), 10,85 (1H, brs).

Ejemplo 258

Síntesis de trihidrocloruro de 3-((2S,4S)-4-{4-[2-(1-carboxi-1-metiletil)-6-imidazo[1,2-b]piridazinil]-1-piperazinil}-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina

(1) Se disolvió en etanol (2 ml) 3-((2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-{4-[2-(1-etoxicarbonil-1-metiletil)-6-imidazo[1,2-b]piridazinil]-1-piperazinil}-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina [producto del Ejemplo 257 (2), 608 mg]. Se añadió una solución de hidróxido de litio monohidratado (85 mg) en agua (1 ml), y la mezcla se agitó a 60°C durante 2 horas. Se añadió a la mezcla de reacción ácido clorhídrico diluido para llevar el pH a 6. La mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se secó y se concentró a presión reducida para dar 3-((2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-{4-[2-(1-carboxi-1-metiletil)-6-imidazo[1,2-b]piridazinil]-1-piperazinil}-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (580 mg) como un polvo amarillo claro.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (579 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 257 (3), se obtuvo el compuesto del título (477 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,59 (6H, s), 2,11-2,31 (1H, m), 2,82-4,20 (16H, m), 4,43-4,74 (3H, m), 7,64 (1H, d, J=10Hz), 8,09 (1H, d, J=10Hz), 8,22 (1H, s), 9,07 (1H, brs), 10,68 (1H, brs), 12,85 (1H, brs).

ES 2 311 534 T3

Ejemplo 259

Síntesis de trihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(2-metil-4-quinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Se añadió oxiclورو de fósforo (30 ml) a 4-hidroxi-2-metilquinolina (10 g), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió al residuo solución acuosa saturada de carbonato de sodio, bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, y se concentró a presión reducida para dar 4-cloro-2-metilquinolina (11,2 g) como un aceite negro.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (5,33 g) y piperazina (25,8 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 189 (1), (sic) 1-(2-metil-4-quinolil)piperazina (4,19 g).

(3) Utilizando el compuesto arriba mencionado (500 mg) y el compuesto del título (601 mg) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(2-metil-4-quinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (1,15 g) como un aceite amarillo claro.

(4) Utilizando el compuesto arriba mencionado (1,15 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 186 (2), se obtuvo el compuesto del título (0,863 g) como un polvo pardo claro.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,20-2,42 (1H, m), 2,81 (3H, s), 2,91-3,20 (3H, m), 3,30-4,26 (13H, m), 4,44-4,87 (3H, m), 7,35 (1H, s), 7,73 (1H, t, J=7,6Hz), 8,00 (1H, t, J=7,6Hz), 8,16 (1H, d, J=8,4Hz), 8,24 (1H, d, J=8,4 Hz).

Ejemplo 260

Síntesis de dihidrocloruro de 3-[(2S,4R)-4-[4-(2-trifluorometil-4-quinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Se añadió dietanolamina (20 ml) a 4-cloro-2-trifluorometilquinolina (5,04 g), y la mezcla se agitó a 80°C durante 19 h. Se añadió salmuera a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar 4-[N,N-bis(2-hidroxietil)amino]-2-trifluorometilquinolina (3,40 g) como un polvo blanco.

(2) El compuesto arriba mencionado (1,77 g) y trietilamina (2,63 ml) se disolvieron en acetato de etilo (100 ml), y se añadió cloruro de metanosulfonilo (1,28 ml) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 30 min. El sólido precipitado se recogió por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar dimesilato como un aceite. Se disolvió éste en N-metil-2-pirrolidona (100 ml), y se añadieron a ello el compuesto del título (2,02 g) del Ejemplo de Referencia 15 y N,N-diisopropiletilamina (3,10 ml). La mezcla se agitó a 100°C durante 15 h. Se añadió solución acuosa de ácido cítrico al 10% a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar 3-[(2S,4R)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(2-trifluorometil-4-quinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (0,248 g) como un polvo pardo claro.

(3) Utilizando el compuesto arriba mencionado (246 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 133 (2), se obtuvo el compuesto del título (101 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,40-2,50 (1H, m), 3,00-3,18 (3H, m), 3,59-3,95 (12H, m), 4,12-4,22 (1H, m), 4,47-5,03 (3H, m), 7,39 (1H, s), 7,75 (1H, t, J=7,9 Hz), 7,88-7,91 (1H, m), 8,12-8,14 (2H, m), 9,30 (1H, brs), 10,75 (1H, brs).

Ejemplo 261

Síntesis de trihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(7-trifluorometil-4-quinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando 4-cloro-7-(trifluorometil)quinolina (2,5 g) y piperazina (9,30 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 189 (1), se obtuvo 1-(7-trifluorometil-4-quinolil)-piperazina (3,04 g) como un sólido pardo claro.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (619 mg) y el compuesto del título (601 mg) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(7-trifluorometil-4-quinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (478 mg) como un aceite pardo claro.

(3) Utilizando el compuesto arriba mencionado (458 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 186 (2), se obtuvo el compuesto del título (282 mg) como un polvo pardo.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,20-2,47 (1H, m), 2,90-3,20 (3H, m), 3,30-4,30 (13H, m), 4,45-4,85 (3H, m), 7,46 (1H, d, J=6,7Hz), 7,98 (1H, dd, J=9,0,1,5Hz), 8,43 (1H, d, J=8,9Hz), 8,62 (1H, s), 8,96 (1H, d, J=6,7Hz).

Ejemplo 262

Síntesis de trihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(2-metoxycarbonil-4-quinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Se añadió oxiclورو de fósforo (100 ml) a ácido kinurénico (25 g). La mezcla se calentó a reflujo durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en 1,4-dioxano (100 ml). Se añadió gota a gota a lo anterior amoníaco acuoso (400 ml) bajo enfriamiento con hielo. Se añadió a ello agua (500 ml), y la mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con salmuera y se concentró a presión reducida para dar 4-cloroquinolina-2-carboxamida (27,3 g) como un sólido negro-púrpura.

(2) Se suspendió piperazina (12,9 g) en N-metil-2-pirrolidona (170 ml) y se añadió a ello el compuesto arriba mencionado (10,3 g). La mezcla se agitó a 80°C con calentamiento. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y el residuo se añadió a ácido clorhídrico 1 molar (150 ml), y la mezcla se lavó con cloroformo. La mezcla se basificó con solución acuosa de hidróxido de sodio, y se extrajo la mezcla con cloroformo. El extracto se concentró a presión reducida para dar 1-(2-carbamoil-4-quinolil)piperazina (35,18 g) como un polvo amarillo claro.

(3) Utilizando el compuesto arriba mencionado (2,54 g) y el compuesto del título (1,26 g) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(2-metoxycarbonil-4-quinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (2,19 g).

(4) El compuesto arriba mencionado (2,19 g) e imidazol (0,551 g) se disolvieron en piridina (20 ml), y se añadió gota a gota a la mezcla de reacción oxiclورو de fósforo (1,51 ml) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 1 hora. Se añadió a la mezcla de reacción solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(2-ciano-4-quinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (0,658 g) como un sólido rojo anaranjado.

(5) Se añadió ácido clorhídrico-metanol 5,6 molar (30 ml) al compuesto arriba mencionado (992 mg), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió al residuo solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio. La mezcla se extrajo con cloroformo y el extracto se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar una base libre (670 mg) del compuesto del título como un aceite amarillo claro. Se disolvió éste en metanol (10 ml), y se añadió a ello ácido clorhídrico-metanol 5,6 molar (0,79 ml). La mezcla se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (615 mg) como un polvo amarillo claro.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,20-2,56 (1H, m), 2,82-3,20 (3H, m), 3,40-4,30 (13H, m), 4,00 (3H, s), 4,41-4,82 (3H, m), 7,63 (1H, s), 7,75 (1H, t, J=7,8Hz), 7,93 (1H, t, J=7,8Hz), 8,17 (1H, d, J=7,8Hz), 8,24 (1H, d, J=7,8Hz), 9,20 (1H, brs), 11,05 (1H, brs).

Ejemplo 263

Síntesis de trihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(2-carbamoil-4-quinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

Utilizando 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(2-carbamoil-4-quinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina [producto del Ejemplo 262 (3), 1,05 g], y de la misma manera que en el Ejemplo 186 (2), se obtuvo el compuesto del título (696 mg) como un polvo pardo.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,20-2,42 (1H, m), 2,89-3,20 (3H, m), 3,30-4,30 (13H, m), 4,44-4,83 (3H, m), 7,73 (1H, t, J=8,0Hz), 7,87 (1H, s), 7,95 (1H, t, J=8,0Hz), 8,17 (1H, d, J=8,0Hz), 8,24 (1H, brs), 8,28 (1H, d, J=8,0Hz), 8,86 (1H, brs), 9,18 (1H, brs), 10,89 (1H, brs).

Ejemplo 264

Síntesis de trihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(3-etoxicarbonil-4-quinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Se añadió gota a gota etoximetilenomalonato de dietilo (115 g) a anilina (50 g), y la mezcla se calentó a reflujo durante una hora. El etanol resultante se evaporó a la presión atmosférica, y el residuo se calentó a 200°C y se vertió en difenil-éter (750 ml). La mezcla se agitó a 220-250°C durante 2 horas con calentamiento. El etanol resultante se evaporó de nuevo a la presión atmosférica, y la mezcla de reacción se dejó enfriar a la temperatura ambiente. El sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con hexano para dar 4-hidroxiquinolina-3-carboxilato de etilo (51,0 g) como un polvo blanco.

ES 2 311 534 T3

(2) El compuesto arriba mencionado (51,0 g) se añadió a oxiclورو de fósforo (121 ml), y la mezcla se agitó a 60-70°C durante 2 horas con calentamiento. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se añadió a agua con hielo (1 l). La mezcla se basificó con solución acuosa 1 molar de hidróxido de sodio (500 ml) e hidrógenocarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se concentró a presión reducida para dar 4-cloroquinolina-3-carboxilato de etilo (54,2 g) como un sólido pardo claro.

(3) Se disolvió piperazina (12,9 g) en DMF (100 ml), y se añadió a ello una solución del compuesto arriba mencionado (11,8 g) en DMF (100 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se añadió a agua con hielo (500 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con agua y salmuera, y se concentró a presión reducida para dar 1-(2-etoxicarbonil-4-quinolil)piperazina (7,92 g) como un sólido amarillo claro.

(4) Utilizando el compuesto arriba mencionado (3,42 g) y el compuesto del título (2,70 g) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(3-etoxicarbonil-4-quinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (4,57 g) como un polvo amarillo claro.

(5) El compuesto arriba mencionado (600 mg) se disolvió en etanol (20 ml), y se añadió a ello ácido clorhídrico-etanol 4,1 molar (10 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 24 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y se añadió al residuo solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con cloroformo y el extracto se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar una base libre (269 mg) del compuesto del título. Se disolvió éste en etanol (5 ml) y se añadió a ello ácido clorhídrico-etanol 4,1 molar (0,42 ml). La mezcla se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (253 mg) como un polvo amarillo claro.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,41 (3H, t, J=6,9Hz), 2,22-2,46 (1H, m), 2,90-3,20 (3H, m), 3,30-4,30 (13H, m), 4,33-4,82 (5H, m), 7,80 (1H, t, J=7,8Hz), 8,02 (1H, t, J=7,8Hz), 8,19 (1H, d, J=7,8Hz), 8,27 (1H, d, J=7,8Hz), 9,02 (1H, s), 9,15 (1H, brs), 10,88 (1H, brs).

Ejemplo 265

Síntesis de trihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(2-ciano-4-quinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

Se disolvió en cloroformo (10 ml) 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(2-ciano-4-quinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina [producto del Ejemplo 262 (4), 658 mg], y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 molar (5 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 24 h. El disolvente se evaporó a presión reducida, y se añadió al residuo solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con cloroformo y el extracto se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar una base libre (435 mg) del compuesto del título. Se disolvió éste en etanol (20 ml), y se añadió a ello ácido clorhídrico-etanol 4,1 molar (0,75 ml). La mezcla se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (353 mg) como un polvo amarillo claro.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,20-2,45 (1H, m), 2,90-3,20 (3H, m), 3,30-4,22 (13H, m), 4,43-4,80 (3H, m), 7,63 (1H, s), 7,75 (1H, t, J=7,8Hz), 7,89 (1H, t, J=7,8 Hz), 8,01-8,19 (2H, m), 9,17 (1H, brs), 10,71 (1H, brs).

Ejemplo 266

Síntesis de trihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(2-fenil-4-quinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando 4-cloro-2-fenilquinolina (2,50 g) y piperazina (8,98 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 268 (1) se obtuvo 1-(2-fenil-4-quinolil)piperazina (2,72 g).

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (1,01 g) y el compuesto del título (1,00 g) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(2-fenil-4-quinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (1,77 g) como un polvo blanco.

(3) El compuesto arriba mencionado (1,75 g) se disolvió en metanol (10 ml), y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 molar (10 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 14 h. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (0,970 g) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,20-2,45 (1H, m), 2,90-3,17 (3H, m), 3,28-4,00 (13H, m), 4,42-4,80 (3H, m), 7,57 (1H, s), 7,61-7,82 (4H, m), 7,95-8,08 (1H, m), 8,16-8,31 (3H, m), 8,50 (1H, d, J=8,7Hz), 9,15 (1H, brs), 11,06 (1H, brs).

ES 2 311 534 T3

Ejemplo 267

Síntesis de trihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(2-amino-4-quinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Se disolvió bromo (2,32 ml) en solución acuosa de hidróxido de potasio al 5% (190 ml), y se añadió gota a gota a ello una solución de 4-cloroquinolina-2-carboxamida [producto del Ejemplo 262 (1), 9,80 g] en tetrahidrofurano (190 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 30 min, y la mezcla se agitó a 80°C durante una hora con calentamiento. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se añadió a agua. La mezcla se extrajo con cloroformo, y el extracto se lavó con salmuera y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar 2-amino-4-cloroquinolina (1,98 g) como un sólido amarillo claro.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (1,98 g), y piperazina (19,1 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 189 (1), se obtuvo 1-(2-amino-4-quinolil)piperazina (1,85 g) como un polvo pardo claro.

(3) Utilizando el compuesto arriba mencionado (913 mg) y el compuesto del título (901 mg) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(2-amino-4-quinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (465 mg) como un sólido blanco.

(4) Utilizando el compuesto arriba mencionado (465 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 186 (2), se obtuvo el compuesto del título (439 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,20-2,42 (1H, m), 2,86-3,20 (3H, m), 3,30-4,30 (13H, m), 4,41-4,84 (3H, s), 6,52 (1H, s), 7,46 (1H, t, J=8,1Hz), 7,59-7,82 (2H, m), 7,91 (1H, d, J=8,1Hz), 8,33 (2H, brs), 9,14 (1H, brs), 10,85 (1H, brs), 13,79 (1H, brs).

Ejemplo 268

Síntesis de trihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(7-cloro-4-quinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Se fundió piperazina (65,2 g) por calentamiento a 120°C, y se añadió a ello 4,7-dicloroquinolina (15,0 g). La mezcla se agitó a 120°C durante 2,5 h y la mezcla de reacción se añadió a agua. La mezcla se extrajo con cloroformo y se concentró a presión reducida para dar 1-(7-cloro-4-quinolil)piperazina (7,72 g).

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (0,87 g) y el compuesto del título (1,00 g) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(7-cloro-4-quinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (1,65 g) como un polvo blanco.

(3) El compuesto arriba mencionado (1,64 g) se suspendió en metanol (10 ml), y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 molar (8,0 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 13 h. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (1,04 g) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,10-2,37 (1H, m), 2,84-4,00 (16H, m), 4,41-4,82 (3H, m), 7,36 (1H, d, J=6,9Hz), 7,77 (1H, dd, J=9,0, 1,8Hz), 8,22 (1H, d, J=9,0Hz), 8,27 (1H, d, J=1,8Hz), 8,85 (1H, d, J=6,9Hz), 9,18 (1H, brs), 10,82 (1H, brs).

Ejemplo 269

Síntesis de dihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(2-trifluorometil-8-metil-4-quinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Se disolvió 2-metilnilina (5,00 g) en ácido fosfórico al 75% (20 ml), y se añadió gota a gota a ello trifluoroacetato de etilo (8,60 g) a 105°C. La mezcla se agitó a 105°C durante 5,5 h. Después de dejar enfriar, la mezcla de reacción se añadió a agua. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar 2-trifluorometil-4-hidroxi-8-metilquinolina (1,84 g).

(2) El compuesto arriba mencionado (1,82 g) se disolvió en oxidocloruro de fósforo (8,00 ml), y la mezcla se agitó a 70°C durante 2,5 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y se añadió al residuo solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con cloroformo y el extracto se concentró a presión reducida para dar 4-cloro-2-trifluorometil-8-metilquinolina (1,66 g).

(3) Utilizando el compuesto arriba mencionado (1,65 g) y piperazina (4,00 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 268 (1), se obtuvo 1-(2-trifluorometil-8-metil-4-quinolil)piperazina (1,57 g).

ES 2 311 534 T3

(4) Utilizando el compuesto arriba mencionado (1,03 g) y el compuesto del título (1,00 g) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-((2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(2-trifluorometil-8-metil-4-quinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (1,82 g) como un polvo blanco.

(5) Utilizando el compuesto arriba mencionado (1,80 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 268 (3), se obtuvo el compuesto del título (1,30 g) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,20-2,45 (1H, m), 2,72 (3H, s), 2,90-3,20 (3H, m), 3,25-4,25 (13H, m), 4,44-4,82 (3H, m), 7,40 (1H, s), 7,63 (1H, dd, J=8,3, 6,9Hz), 7,75 (1H, d, J=6,9Hz), 7,93 (1H, d, J=8,3Hz), 9,12 (1H, brs), 10,85 (1H, brs), 12,65 (1H, brs).

Ejemplo 270

Síntesis de dihidrocloruro de 3-((2S,4S)-4-{4-[2,6-bis(trifluorometil)-4-quinolil]-1-piperazinil}-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina

(1) Se disolvió 4-hidroxi-2,6-bis(trifluorometil)quinolina (1,28 g) en oxiclورو de fósforo (5,0 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 17 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y se añadió al residuo solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con cloroformo y se concentró a presión reducida para dar 4-cloro-2,6-bis(trifluorometil)quinolina (1,17 g).

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (1,14 g) y piperazina (3,29 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 189 (1), se obtuvo 1-[2,6-bis(trifluorometil)-4-quinolil]piperazina (870 mg).

(3) Utilizando el compuesto arriba mencionado (0,860 g) y el compuesto del título (0,86 g) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-((2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-{4-[2,6-bis(trifluorometil)-4-quinolil]-1-piperazinil}-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (1,55 g) como un polvo blanco.

(4) Utilizando el compuesto arriba mencionado (0,54 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 268 (3), se obtuvo el compuesto del título (860 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,11-2,46 (1H, m), 2,72-4,20 (16H, m), 4,35-4,89 (3H, m), 7,54 (1H, s), 8,14 (1H, dd, J=9,0, 1,2Hz), 8,33 (1H, d, J=9,0Hz), 8,38 (1H, d, J=1,2Hz), 9,24 (1H, brs), 10,88 (1H, brs).

Ejemplo 271

Síntesis de dihidrocloruro de 3-((2S,4S)-4-{4-[2,8-bis(trifluorometil)-4-quinolil]-1-piperazinil}-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando 4-cloro-2,8-bis(trifluorometil)quinolina (0,500 g) y piperazina (7,19 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 189 (1), se obtuvo 1-[2,8-bis(trifluorometil)-4-quinolil]piperazina (0,519 g) como un sólido pardo claro.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (519 mg) y el compuesto del título (406 mg) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-((2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-{4-[2,8-bis(trifluorometil)-4-quinolil]-1-piperazinil}-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (631 mg) como un polvo blanco.

(3) Utilizando el compuesto arriba mencionado (547 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 186 (2), se obtuvo el compuesto del título (362 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,11-2,45 (1H, m), 2,86-3,20 (3H, m), 3,30-4,30 (13H, m), 4,45-4,86 (3H, m), 7,52 (1H, s), 7,85 (1H, t, J=8,4Hz), 8,31 (1H, d, J=8,4Hz), 8,42 (1H, d, J=8,4Hz).

Ejemplo 272

Síntesis de trihidrocloruro de 3-((2S,4S)-4-{4-(2-trifluorometil-6-metoxi-4-quinolil)-1-piperazinil}-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina

(1) Se disolvió 4-metoxianilina (5,00 g) en ácido fosfórico al 75% (20 ml) y se añadió gota a gota a ello trifluoroacetato de etilo (7,48 g) a 110°C. La mezcla se agitó a 110°C durante 4 horas con calentamiento. Después de dejar enfriar, se añadió la mezcla de reacción a solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. El extracto se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar 2-trifluorometil-4-hidroxi-6-metoxiquinolina (0,450 g).

ES 2 311 534 T3

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (450 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 270 (1), se obtuvo 4-cloro-2-trifluorometil-6-metoxiquinolina (410 mg) como un polvo blanco.

5 (3) Utilizando el compuesto arriba mencionado (0,410 g) y piperazina (1,32 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 189 (1), se obtuvo 1-(2-trifluorometil-6-metoxi-4-quinolil)piperazina (0,450 g).

(4) Utilizando el compuesto arriba mencionado (450 mg) y el compuesto del título (430 mg) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-{(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(2-trifluorometil-6-metoxi-4-quinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina (660 mg) como un polvo blanco.

(5) Utilizando el compuesto arriba mencionado (660 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 268 (3), se obtuvo el compuesto del título (290 mg) como un polvo blanco.

15 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,34-2,54 (1H, m), 2,93-3,21 (3H, m), 3,31-4,30 (13H, m), 3,97 (3H, s), 4,45-4,85 (3H, m), 7,31 (1H, d, J=2,7Hz), 7,38 (1H, s), 7,55 (1H, dd, J=9,3, 2,7Hz), 8,06 (1H, d, J=9,3Hz), 9,18 (1H, brs), 11,84 (1H, brs), 12,78 (1H, brs).

Ejemplo 273

20 *Síntesis de dihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(2-trifluorometil-7-metoxi-4-quinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina*

(1) Utilizando 3-metoxianilina (20,0 g) y trifluoroacetoacetato de etilo (29,9 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 269 (1), se obtuvo 2-trifluorometil-4-hidroxi-7-metoxiquinolina (860 mg).

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (850 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 269 (2), se obtuvo 4-cloro-2-trifluorometil-7-metoxiquinolina (820 mg) como un polvo blanco.

30 (3) Utilizando el compuesto arriba mencionado (0,820 g) y piperazina (4,00 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 189 (1), se obtuvo 1-(2-trifluorometil-7-metoxi-4-quinolil)piperazina (0,840 g).

(4) Utilizando el compuesto arriba mencionado (0,830 g) y el compuesto del título (0,800 g) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-{(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(2-trifluorometil-7-metoxi-4-quinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina (1,25 g) como un polvo blanco.

(5) Utilizando el compuesto arriba mencionado (1,24 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 268 (3), se obtuvo el compuesto del título (0,900 g) como un polvo blanco.

40 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,28-2,48 (1H, m), 2,95-3,20 (3H, m), 3,21-3,97 (12H, m), 3,95 (3H, s), 4,03-4,24 (1H, m), 4,44-4,83 (3H, m), 7,25 (1H, s), 7,36 (1H, dd, J=9,9, 2,6Hz), 7,51 (1H, d, J=2,6Hz), 8,04 (1H, d, J=9,9Hz), 9,16 (1H, brs), 11,69 (1H, brs).

Ejemplo 274

Síntesis de dihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(2-trifluorometil-8-metoxi-4-quinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

50 (1) Utilizando 2-metoxianilina (10,0 g) y trifluoroacetoacetato de etilo (14,5 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 269 (1), se obtuvo 2-trifluorometil-4-hidroxi-8-metoxiquinolina (2,03 g).

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (2,00 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 269 (2), se obtuvo 4-cloro-2-trifluorometil-8-metoxiquinolina (1,95 g) como un polvo blanco.

55 (3) Utilizando el compuesto arriba mencionado (1,95 g), y piperazina (8,00 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 189 (1), se obtuvo 1-(2-trifluorometil-8-metoxi-4-quinolil)piperazina (2,14 g).

(4) Utilizando el compuesto arriba mencionado (1,60 g), y el compuesto del título (1,01 g) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-{(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(2-trifluorometil-8-metoxi-4-quinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina (1,01 g) como un polvo blanco.

65 (5) Utilizando el compuesto arriba mencionado (1,01 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 268 (3), se obtuvo el compuesto del título (0,640 g) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,15-2,39 (1H, m), 2,80-3,19 (3H, m), 3,20-4,18 (13H, m), 3,99 (3H, s), 4,40-4,78 (3H, m), 7,29-7,33 (1H, m), 7,35 (1H, s), 7,60-7,69 (2H, m), 9,14 (1H, brs), 10,71 (1H, brs), 12,61 (1H, brs).

ES 2 311 534 T3

Ejemplo 275

Síntesis de dihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(8-fluoro-2-trifluorometil-4-quinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Se disolvieron 2-fluoroanilina (10,0 g), trifluoroacetoacetato de etilo (16,6 g) y ácido clorhídrico concentrado (0,1 ml) en benceno (40 ml), y la mezcla se calentó a reflujo en un recipiente de reacción equipado con colector Dean-Stark durante 7 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió a ella ácido fosfórico al 75% (40 ml). La mezcla se agitó a 110°C durante 5 h. Se añadió la mezcla de reacción a agua, se neutralizó con hidrógenocarbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida para dar 8-fluoro-4-hidroxi-2-trifluorometilquinolina (1,77 g).

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (1,77 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 269 (2), se obtuvo 4-cloro-8-fluoro-2-trifluorometilquinolina (1,70 g) como un polvo blanco.

(3) El compuesto arriba mencionado (1,45 g), piperazina (0,5 g) y N,N-diisopropiletilamina (0,751 g) se disolvieron en DMF (25 ml), y la mezcla se agitó a 70°C durante 6,5 h. La mezcla de reacción se añadió a agua, y la mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar 1-(8-fluoro-2-trifluorometil-4-quinolil)piperazina (0,187 g).

(4) Utilizando el compuesto arriba mencionado (186 mg) y el compuesto del título (187 mg) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(8-fluoro-2-trifluorometil-4-quinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (302 mg) como un polvo blanco.

(5) Utilizando el compuesto arriba mencionado (302 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 186 (2), se obtuvo el compuesto del título (150 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,23-2,48 (1H, m), 2,91-3,20 (3H, m), 3,21-3,89 (1H, m), 3,90-3,99 (1H, m), 4,00-4,22 (1H, m), 4,45-4,85 (3H, m), 7,46 (1H, s), 7,65-7,78 (2H, m), 7,89-8,01 (1H, m), 9,16 (1H, brs), 11,02 (1H, brs).

Ejemplo 276

Síntesis de dihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(6-cloro-2-trifluorometil-4-quinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Se disolvió 4-cloroanilina (5,00 g) en ácido fosfórico al 75% (20 ml), y se añadió a ello gota a gota trifluoroacetoacetato de etilo (8,60 g) a 110°C. La mezcla se agitó a 110°C durante 4 h, y luego a 130°C durante 7 h. Después de dejar enfriar, se añadió agua a lo anterior. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar 2-trifluorometil-4-hidroxi-6-metoxiquinolona (0,800 g).

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (800 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 270 (1), se obtuvo 4,6-dicloro-2-trifluorometilquinolina (540 mg) como un polvo blanco.

(3) Utilizando el compuesto arriba mencionado (0,54 g) y piperazina (1,50 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 189 (1), se obtuvo 1-(6-cloro-2-trifluorometil-4-quinolil)piperazina (0,490 g).

(4) Utilizando el compuesto arriba mencionado (480 mg) y el compuesto del título (460 mg) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(6-cloro-2-trifluorometil-4-quinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (740 mg) como un polvo blanco.

(5) Utilizando el compuesto arriba mencionado (730 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 268 (3), se obtuvo el compuesto del título (550 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,45-2,70 (1H, m), 2,80-4,06 (14H, m), 4,39-4,78 (5H, m), 7,42 (1H, s), 7,90 (1H, d, J=9,0Hz), 8,08 (1H, d, J=2,7Hz), 8,14 (1H, dd, J=9,0Hz, 2,7Hz), 9,10 (1H, brs), 10,08 (1H, brs).

Ejemplo 277

Síntesis de dihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(8-cloro-2-trifluorometil-4-quinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando 2-cloroanilina (20,0 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 275 (1), se obtuvo 8-cloro-4-hidroxi-2-trifluorometilquinolina (3,20 g).

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (3,17 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 269 (2), se obtuvo 4,8-dicloro-2-trifluorometilquinolina (2,30 g) como un polvo blanco.

ES 2 311 534 T3

(3) Utilizando el compuesto arriba mencionado (2,30 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 275 (3), se obtuvo 1-(8-cloro-2-trifluorometil-4-quinolil)piperazina (0,950 g).

5 (4) Utilizando el compuesto arriba mencionado (0,950 g) y el compuesto del título (0,900 g) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(8-cloro-2-trifluorometil-4-quinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (1,20 g) como un polvo blanco.

(5) Utilizando el compuesto arriba mencionado (1,18 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 268 (3), se obtuvo el compuesto del título (0,790 g) como un polvo blanco.

10 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,22-2,53 (1H, m), 2,90-3,23 (3H, m), 3,24-3,89 (11H, m), 3,90-4,01 (1H, m), 4,07-4,22 (1H, m), 4,44-4,85 (3H, m), 7,49 (1H, s), 7,62-7,75 (1H, m), 7,99-8,18 (2H, m), 9,18 (1H, brs), 11,09 (1H, brs).

Ejemplo 278

15 *Síntesis de trihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(4-ciano-1-isoquinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina*

(1) Se disolvió 4-bromo-1-hidroxiisoquinolina (1,56 g) en N-metil-2-pirrolidina (25 ml), y se añadió a ello cianuro de cobre (1,56 g). La mezcla se agitó a 180°C durante 4 h con calentamiento. La mezcla de reacción se enfrió a 100°C y se añadió a una solución acuosa (125 ml) de cianuro de sodio (31,25 g). La mezcla se extrajo con diclorometano y el extracto se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar 4-ciano-1-hidroxiisoquinolina (0,62 g) como un sólido amarillo claro.

25 (2) El compuesto arriba mencionado (916 mg) se disolvió en oxiclورو de fósforo (10 ml), y la mezcla se agitó a 70°C durante 5 horas con calentamiento. Se evaporó el oxiclورو de fósforo a presión reducida, y se añadió al residuo solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con salmuera, se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar 1-cloro-4-cianoisoquinolina (704 mg) como un sólido blanco.

30 (3) Se fundió piperazina (4,6 g) por calentamiento a 140°C y se añadió a ella el compuesto arriba mencionado (0,500 g). La mezcla se agitó a 140°C durante 2 horas y se añadió agua a la mezcla de reacción. Se extrajo la mezcla con cloroformo, y el extracto se lavó con salmuera, se secó y se concentró a presión reducida para dar 1-(4-ciano-1-isoquinolil)piperazina (0,491 g) como un sólido pardo oscuro.

35 (4) Utilizando el compuesto arriba mencionado (252 mg) y el compuesto del título (300 mg) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(4-ciano-1-isoquinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (494 mg) como un sólido amarillo claro.

40 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,41 (4,5H, s), 1,46 (4,5H, s), 1,87-2,02 (1H, m), 2,41-2,55 (1H, m), 2,61-2,80 (4H, m), 2,84-3,32 (3H, m), 3,35 (1H, dt, J=2,7, 10,0Hz), 3,62-4,16 (7H, m), 4,40-4,82 (3H, m), 7,59 (1H, t, J=8,1Hz), 7,77 (1H, t, J=8,1Hz), 8,01 (1H, d, J=8,1Hz), 8,07 (1H, d, J=8,1Hz), 8,46 (1H, s).

(5) El compuesto arriba mencionado (490 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml), y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 molar (2,5 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 14 h. El sólido precipitado se recogió por filtración y se recristalizó en etanol para dar el compuesto del título (202 mg) como un polvo pardo claro.

50 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,26-2,43 (1H, m), 2,93-4,20 (16H, m), 4,44-4,78 (3H, m), 7,74-7,82 (1H, m), 7,75-8,05 (2H, m), 8,22 (1H, d, J=8,4Hz), 8,69 (1H, s), 9,16 (1H, brs), 10,85 (1H, brs), 12,65 (1H, brs).

Ejemplo 279

55 *Síntesis de trihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(4-cloro-1-isoquinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina*

(1) Utilizando 1-cloro-1-hidroxiisoquinolina (3,63 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 278 (2), se obtuvo 1,4-dicloroisoquinolina (3,95 g) como un sólido gris.

60 (2) Se fundió piperazina (12,6 g) por calentamiento a 140°C, y se añadió a ello el compuesto arriba mencionado (2,78 g). La mezcla se agitó a 110°C durante una hora. La mezcla de reacción se añadió a agua y se extrajo la mezcla con cloroformo. El extracto se lavó con salmuera, se secó y se concentró a presión reducida para dar 1-(4-cloro-1-isoquinolil)piperazina (3,86 g) como un sólido pardo oscuro.

65 (3) Utilizando el compuesto arriba mencionado (446 mg) y el compuesto del título (450 mg) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(4-cloro-1-isoquinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (596 mg) como un sólido blanco.

ES 2 311 534 T3

(4) El compuesto arriba mencionado (592 mg) se disolvió en ácido clorhídrico-metanol 1,1 molar (10 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 5 días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió a ella etanol (5 ml). El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (318 mg) como un polvo amarillo claro.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,32-2,46 (1H, m), 2,95-4,20 (16H, m), 4,43-4,78 (3H, m), 7,74-7,82 (1H, m), 7,90-7,97 (1H, m), 8,14 (1H, d, J=4,0Hz), 8,23 (1H, d, J=8,3Hz), 8,30 (1H, s), 9,17 (1H, brs), 10,83 (1H, brs), 12,53 (1H, brs).

Ejemplo 280

Síntesis de trihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(4-bromo-1-isoquinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando 1-bromo-1-hidroxiisoquinolina (3,11 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 278 (2), se obtuvo 4-bromo-1-cloroisoquinolina (3,19 g) como un sólido pardo claro.

(2) Se fundió piperazina (6,94 g) por calentamiento a 140°C, y se añadió a ella el compuesto arriba mencionado (2,92 g). La mezcla se agitó a 110°C durante una hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo la mezcla con cloroformo. El extracto se secó y se concentró a presión reducida para dar 1-(4-bromo-1-isoquinolinil)piperazina (2,52 g) como un sólido pardo oscuro.

(3) Utilizando el compuesto arriba mencionado (488 mg) y el compuesto del título (450 mg) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-4-[4-(4-bromo-1-isoquinolil)-1-terc-butoxicarbonil-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (753 mg) como un sólido amarillo claro.

(4) Se disolvió el compuesto arriba mencionado (749 mg) en ácido clorhídrico-metanol 1,1 molar (6 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 4 días. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (135 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,32-2,46 (1H, m), 2,97-3,19 (3H, m), 3,40-3,97 (12H, m), 4,06-4,20 (1H, m), 4,45-4,78 (3H, m), 7,73-7,80 (1H, m), 7,89-7,97 (1H, m), 8,08 (1H, d, J=8,0Hz), 8,22 (1H, d, J=8,3Hz), 8,40 (1H, s), 9,17 (1H, brs), 10,94 (1H, brs), 12,60 (1H, brs).

Ejemplo 281

Síntesis de trihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(4-quinazolinil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Se añadieron 4-hidroxiquinazolina (3,76 g) y dos gotas de DMF a cloruro de tionilo (12 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y el residuo se añadió en pequeñas porciones a piperazina (10 g), fundida por calentamiento a 140°C. Se añadieron a la mezcla de reacción agua y cloroformo, y se separó por filtración un material insoluble. La capa orgánica del filtrado se separó y se extrajo con ácido clorhídrico 1 molar. La capa acuosa se basificó con solución acuosa de hidróxido de sodio, y la mezcla se extrajo con cloroformo y se concentró a presión reducida para dar 1-(4-quinazolinil)piperazina (1,86 g) como un aceite amarillo.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (471 mg) y el compuesto del título (601 mg) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(4-quinazolinil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (543 mg) como un polvo amarillo.

(3) Utilizando el compuesto arriba mencionado (543 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 186 (2), se obtuvo el compuesto del título (40 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,00-2,30 (1H, m), 2,80-3,00 (1H, m), 3,00-4,85 (18H, m), 7,66-7,81 (1H, m), 7,93-8,12 (2H, m), 8,24 (1H, d, J=8,4Hz), 8,95 (1H, brs), 9,09 (1H, brs), 10,84 (1H, brs).

Ejemplo 282

Síntesis de 3-[(2S,4S)-4-[4-(2-trifluorometil-4-quinazolinil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Se disolvió 2-aminobenzamida (13,6 g) en 1,4-dioxano (50 ml), y se añadió gota a gota a ello anhídrido trifluoroacético (16,8 ml) bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar a la temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió ácido (50 ml) al residuo y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. Después de dejar enfriar, el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con dietiléter para dar 4-hidroxi-2-trifluorometilquinazolina (11,9 g) como un polvo blanco.

(2) El compuesto arriba mencionado (5 g) y dos gotas de DMF se añadieron a cloruro de tionilo (30 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y el residuo se añadió a una solución de piperazina (6,3 g) en DMF (60 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante una hora

y luego a 60°C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadieron a ella agua y cloroformo. Se separó por filtración un material insoluble. La capa orgánica del filtrado se separó y se extrajo con ácido clorhídrico 1 molar. La capa acuosa se basificó con solución acuosa de hidróxido de sodio, y la mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se concentró a presión reducida para dar 1-(2-trifluorometil-4-quinazolinil)piperazina (3,75 g) como un sólido amarillo claro.

(3) Utilizando el compuesto arriba mencionado (1,13 g), y el compuesto del título (0,901 g) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(2-trifluorometil-4-quinazolinil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (1,51 g) como un polvo amarillo.

(4) Utilizando el compuesto arriba mencionado (1,51 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 186 (2), se obtuvo el hidrocloreto del compuesto del título. Se añadió a ello solución acuosa de hidróxido de sodio, y la mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC para dar el compuesto del título (450 mg) como un polvo amarillo.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,68-1,76 (1H, m), 2,34-2,49 (1H, m), 2,57-2,80 (4H, m), 2,91-3,23 (5H, m), 3,60-4,07 (7H, m), 4,42-4,74 (2H, m), 7,54 (1H, t, J=7,8Hz), 7,80 (1H, t, J=7,8Hz), 7,91 (1H, dd, J=7,8, 0,8Hz), 8,01 (1H, dd, J=7,8, 0,8H).

Ejemplo 283

Síntesis de trihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(2-fenil-4-quinazolinil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Se disolvió piperazina (3,22 g) en DMF (830 ml), y se añadió a ello 4-cloro-2-fenilquinazolina (3 g). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 6 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se añadieron agua y cloroformo al residuo y se separó por filtración un material insoluble. La capa orgánica del filtrado se separó y se extrajo con ácido clorhídrico 1 molar. La capa acuosa se basificó con solución acuosa de hidróxido de sodio, y la mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se concentró a presión reducida para dar 1-(2-fenil-4-quinazolinil)piperazina (2,27 g) como un sólido blanco.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (1,16 g), y el compuesto del título (0,901 g) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(2-fenil-4-quinazolinil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (1,66 g) como un polvo blanco.

(3) Utilizando el compuesto arriba mencionado (1,66 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 186 (2), se obtuvo el compuesto del título (1,21 g) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,17-2,38 (1H, m), 2,85-3,18 (3H, m), 3,30-4,90 (16H, m), 7,56-7,80 (4H, m), 8,04 (1H, t, J=8,2Hz), 8,22 (1H, d, J=8,2Hz), 8,33 (1H, d, J=8,2Hz), 8,53 (2H, d, J=8,4Hz), 9,16 (1H, brs).

Ejemplo 284

Síntesis de dihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(5-ciano-2-piridil)-2-oxo-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando el compuesto del título (2,10 g) del Ejemplo de Referencia 12 y 2-aminocetaldehído-dietilacetal (0,984 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(2,2-dietoxietilamino)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (3,57 g) como un aceite amarillo claro.

(2) El compuesto arriba mencionado (3,56 g) y N-benciloxicarbonilglicina (1,54 g) se disolvieron en DMF (30 ml), y se añadieron sucesivamente a ello HOBt (1,39 g) e hidrocloreto de EDC (1,61 g). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 2 días. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y se añadió al residuo ácido clorhídrico 0,5 molar. La mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y salmuera, se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar 3-[(2S,4S)-4-[N-[2-(1-benciloxicarbonilamino)acetil]-N-(2,2-dietoxietilamino)-2-pirrolidinilcarbonil]-1-terc-butoxicarbonil]-1,3-tiazolidina (2,77 g) como un aceite pardo claro.

(3) El compuesto arriba mencionado (2,77 g) y ácido p-toluenosulfónico monohidratado (0,164 g) se disolvieron en tolueno (100 ml), y la solución se calentó a 70°C durante 7 h. Se añadió la mezcla de reacción a una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (50 ml), y se añadieron a ello formiato de amonio (1,44 g) y paladio/carbono al 10% (1,93 g). La mezcla se calentó a 100°C durante 2 días. Ulteriormente, se añadieron a ella formiato de amonio (1,44 g) y paladio/carbono al 10% (1,93 g), y la mezcla se agitó a 100°C durante 1 día con calentamiento. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió al residuo solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con salmuera, se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(2-oxo-1-piperazinil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (0,237 g) como un sólido blanco.

ES 2 311 534 T3

(4) El compuesto arriba mencionado (237 mg) y N,N-diisopropiletilamina (0,32 ml) se disolvieron en N-metil-2-pirrolidona (5 ml), y se añadió a ello 2-cloro-5-cianopiridina (145 mg). La mezcla se calentó a 80°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se añadió a solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-ciano-2-piridil)-2-oxo-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (425 mg) como un aceite pardo claro.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,42 (4,5H, s), 1,44 (4,5H, s), 1,93-2,10 (1H, m), 2,43-2,58 (1H, m), 2,94-3,22 (2H, m), 3,43-1,06 (8H, m), 4,24 (2H, s), 4,40-4,92 (3H, m), 5,20-5,38 (1H, m), 6,52 (1H, d, J=8,9Hz), 7,70 (1H, dd, J=8,9, 2,1Hz), 8,45 (1H, d, J=2,1Hz).

(5) El compuesto arriba mencionado (422 mg) se disolvió en acetato de etilo (1 ml), y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 molar (1,2 ml). La mezcla se calentó a la temperatura ambiente durante 8 h. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (217 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,86-1,96 (1H, m), 2,14-2,23 (1H, m), 2,60-2,75 (1H, m), 3,12 (1H, t, J=6,2Hz), 3,25-4,32 (10H, m), 4,47 (1H, t, J=10,0Hz), 4,55-4,77 (2H, m), 4,85-5,10 (1H, m), 7,93 (1H, d, J=9,0Hz), 7,93 (1H, dd, J=8,0, 2,2Hz), 8,54 (1H, d, J=2,2Hz), 8,79 (1H, brs), 10,29 (1H, brs).

Ejemplo 285

Síntesis de dihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(5-ciano-2-piridil)-3-oxo-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Se disolvieron N-(5-ciano-2-piridil)etilenodiamina (10,0 g) y trietilamina (9,5 ml) en tetrahidrofurano (300 ml), y se añadió a ello 2-bromoacetato de etilo (6,9 ml), bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 21 horas. Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (14,2 ml) a la mezcla de reacción, y se agitó ulteriormente la mezcla a la temperatura ambiente durante 21 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar N-terc-butoxicarbonil-N-(5-ciano-2-piridil)-N-(etoxicarbonilmetil)etilenodiamina (17,3 g) como un sólido blanco.

(2) El compuesto arriba mencionado (17,3 g) se disolvió en 1,4-dioxano (220 ml), y se añadió a ello solución acuosa 1 molar de hidróxido de sodio. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 13 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió al residuo solución acuosa de ácido cítrico al 10%. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó, se concentró a presión reducida y se cristalizó en dietiléter-hexano para dar N-terc-butoxicarbonil-N-(carboximetil)-N-(5-ciano-2-piridil)etilenodiamina (11,7 g) como un sólido blanco.

(3) El compuesto arriba mencionado (3,20 g) y trietilamina (2,8 ml) se disolvieron en tetrahidrofurano (60 ml), y se añadieron sucesivamente HOBT (1,84 g) e hidrocloreuro de EDC (2,30 g). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió al residuo solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó y se concentró a presión reducida para dar 4-terc-butoxicarbonil-1-(5-ciano-2-piridil)-2-oxopiperazina (2,34 g) como un sólido blanco.

(4) El compuesto arriba mencionado (2,34 g) se disolvió en diclorometano (50 ml), y se añadió a ello ácido trifluoroacético (25 ml) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó durante una hora. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y se añadió al residuo solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con salmuera, se secó y se concentró a presión reducida para dar 1-(5-ciano-2-piridil)-2-oxopiperazina (1,02 g) como un sólido blanco.

(5) Utilizando el compuesto arriba mencionado (667 mg) y el compuesto del título (901 mg) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-ciano-2-piridil)-3-oxo-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (976 mg) como un sólido blanco.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,41 (4,5H, s), 1,46 (4,5H, s), 1,86-2,02 (1H, m), 2,42-2,55 (1H, m), 2,78-4,83 (16H, m), 7,91 (1H, dd, J=8,8, 2,1Hz), 8,37 (1H, d, J=8,8Hz), 8,68 (1H, d, J=2,1Hz).

(6) El compuesto arriba mencionado (972 mg) se disolvió en acetato de etilo (5 ml), y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 molar (5 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 17 h. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (789 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,95-2,0 (1H, m), 2,80-2,94 (1H, m), 3,02-3,45 (5H, m), 3,50-4,15 (8H, m), 4,4-4,8 (3H, m), 8,21 (1H, d, J=8,9Hz), 8,32 (1H, dd, J=8,9, 2,3Hz), 8,87-9,06 (2H, m), 10,61 (1H, brs).

Ejemplo 286

Síntesis de dihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-(4-metoxycarbonilpiperidino)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

5 (1) Utilizando isonipecotinato de metilo (0,466 g) y el compuesto del título (0,89 g) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(4-metoxycarbonilpiperidino)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (1,19 g) como un polvo blanco.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (166 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 133 (2), se obtuvo el compuesto del título (132 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,88-2,13 (4H, m), 2,15-2,35 (1H, m), 2,76 (1H, m), 2,85-3,20 (5H, m), 3,43-4,00 (7H, m), 3,64 (3H, s), 4,47-4,73 (3H, m), 9,20 (1H, brs), 10,70 (1H, brs), 11,98 (1H, brs).

15 Ejemplo 287

Síntesis de dihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(4-nitrofenil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

20 (1) Utilizando 4-(4-nitrofenil)piperidina (625 mg), y el compuesto del título (606 mg) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(4-nitrofenil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (387 mg) como un sólido amarillo claro.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (387 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 133 (2), se obtuvo el compuesto del título (240 mg) como un polvo blanco.

25 ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,95-2,38 (5H, m), 2,90-3,28 (6H, m), 3,51-4,08 (7H, m), 4,48-4,75 (3H, m), 7,54 (2H, d, J=8,1Hz), 8,22 (2H, d, J=8,1Hz), 9,20 (1H, brs), 10,60 (1H, brs), 12,07 (1H, brs).

Ejemplo 288

30

Síntesis de dihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(2-pirimidinil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Se suspendió 4-cianopiridina (50,0 g) en metanol (50 ml), y se añadió a ello solución metóxido de sodio-metanol al 28% (4,14 ml). Después de agitar a la temperatura ambiente durante 15 min, se añadió a la mezcla cloruro de amonio (25,7 g). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió a la mezcla de reacción acetona (200 ml), y el sólido precipitado se recogió por filtración para dar hidrocloreuro de 4-aminopiridina (62,8 g) como un sólido blanco.

40 (2) El compuesto arriba mencionado (5,00 g) y 3-dimetilamino-2-propenal (3,18 g) se suspendieron en metanol (30 ml), y se añadió a ello solución metóxido de sodio-metanol al 28% (13,8 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió agua al residuo, y la mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con salmuera y se secó, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar 4-(2-pirimidinil)piridina (3,45 g) como un sólido ligeramente amarillo.

45 (3) El compuesto arriba mencionado (3,14 g) se disolvió en acetonitrilo (50 ml), y se añadió a ello cloruro de bencilo (4,60 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a aproximadamente 10 ml, y se añadió a ella dietiléter (10 ml). El sólido precipitado se recogió por filtración para dar hidrocloreuro de 1-bencil-4-(2-pirimidinil)piridina (5,61 g) como un sólido blanco.

50 (4) El compuesto arriba mencionado (5,50 g) se suspendió en etanol (20 ml), y se añadió a ello borohidruro de sodio (1,47 g) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1,5 horas y se añadió agua a la mezcla de reacción. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó sucesivamente con agua y salmuera, y se secó. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar 1-bencil-4-(2-pirimidinil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (4,10 g) como un sólido ligeramente amarillo.

55 (5) El compuesto arriba mencionado (4,10 g) se disolvió en etanol (100 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente en presencia de paladio/carbono al 10% (1,10 g) en atmósfera de hidrógeno (1 atm). La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar 1-bencil-4-(2-pirimidinil)piperidina (3,33 g) como un aceite incoloro y transparente.

60 (6) El compuesto arriba mencionado (3,33 g) se disolvió en diclorometano (25 ml), y se añadió a ello una solución de clorocarbonato de 1-cloroetilo (1,70 ml) en diclorometano (5 ml), bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se calentó a reflujo durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en metanol (25 ml). La solución se calentó a reflujo durante una hora y se añadió a la mezcla de reacción metóxido de sodio-metanol al 28% (3,40 ml). Después de filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar 4-(2-pirimidinil)piperidina (1,43 g) como un aceite pardo.

ES 2 311 534 T3

(7) Utilizando el compuesto arriba mencionado (1,43 g) y el compuesto del título (2,39 g) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(2-pirimidinil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (2,30 g) como un sólido blanco.

(8) Utilizando el compuesto arriba mencionado (895 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 167 (2), se obtuvo el compuesto del título (227 mg) como un polvo ligeramente amarillo.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,05-2,46 (5H, m), 2,86-3,50 (4H, m), 3,52-4,07 (7H, m), 4,42-4,79 (3H, m), 7,42 (1H, t, J=5,1Hz), 8,82 (2H, d, J=5,1Hz), 9,11 (1H, brs), 11,01 (1H, brs), 12,03 (1H, brs).

Ejemplo 289

Síntesis de dihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Se dispersó isonipecotinato de etilo (51,5 g) en tetrahidrofurano (400 ml) y piridina (40 ml), y se añadió gota a gota una solución de clorocarbonato de bencilo (58,7 g) en tetrahidrofurano (50 ml) bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar la mezcla bajo enfriamiento con hielo durante 1,5 h, se evaporó el disolvente a presión reducida. Se añadió agua al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico diluido, solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, y salmuera, y se secó. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar 1-benciloxicarbonilisonipecotinato de etilo (80,4 g) como un aceite.

(2) El compuesto arriba mencionado (42,8 g) se disolvió en isopropanol (300 ml), y se añadió a ello borohidrato de hidrazina (43 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 10 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se lavó con diisopropiléter y agua para dar la hidrazida del ácido 1-benciloxicarbonilisonipecótico (23,8 g) como un sólido blanco.

(3) El compuesto arriba mencionado (3,52 g) se disolvió en tetrahidrofurano (50 ml) y piridina (50 ml), y se añadió a ello cloruro de propionilo (1,21 ml) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó durante 4 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y el sólido precipitado se recogió por filtración. Éste se suspendió en 1,2-dimetoxietano (70 ml), y se añadió a ello oxiclورو de fósforo (1,40 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y se añadió al residuo solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con cloroformo, el extracto se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar 1-benciloxicarbonil-4-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidina (2,29 g) como un aceite.

(4) Utilizando el compuesto arriba mencionado (2,29 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 232 (5), se obtuvo hidrobromuro de 4-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidina (1,90 g) como un sólido blanco.

(5) Utilizando una base libre (400 mg) del compuesto arriba mencionado y el compuesto del título (553 mg) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (856 mg) como un polvo blanco.

(6) Utilizando el compuesto arriba mencionado (856 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 257 (3), se obtuvo el compuesto del título (307 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,25 (3H, t, J=7,5Hz), 1,90-2,44 (5H, m), 2,84 (2H, q, J=7,5Hz), 2,89-4,20 (13H, m), 4,46-4,75 (3H, m), 10,10 (2H, brs), 12,15 (1H, brs).

Ejemplo 290

Síntesis de dihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-[5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando cloruro de 4-clorobenzoílo (1,40 μl) e hidrazida del ácido 1-benciloxicarbonilisonipecótico [producto del Ejemplo 289 (2), 3,00 g], y de la misma manera que en el Ejemplo 289 (3), se obtuvo 1-benciloxicarbonil-4-[5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piperidina (1,26 g) como un sólido blanco.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (1,26 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 232 (5), se obtuvo hidrobromuro de 4-[5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piperidina (1,09 g) como un sólido blanco.

(3) Utilizando una base libre (556 mg) del compuesto arriba mencionado y el compuesto del título (530 mg) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-{4-clorofenil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (922 mg) como un polvo blanco.

(4) Utilizando el compuesto arriba mencionado (896 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 257 (3), se obtuvo el compuesto del título (739 mg) como un polvo blanco.

ES 2 311 534 T3

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,06-2,48 (5H, m), 2,90-4,15 (13H, m), 4,48-4,98 (3H, m), 7,69 (2H, d, J=7,41z), 8,01 (2H, d, J=7,4Hz), 9,14 (1H, brs), 10,92 (1H, brs), 12,25 (1H, brs).

Ejemplo 291

Síntesis de trihidrocloruro de 3-((2S,4S)-4-{4-[5-(3-piridil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piperidino}-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando cloruro de nicotinoilo (1,40 g) y el producto (2,08 g) del Ejemplo 289 (2), y de la misma manera que en el Ejemplo 289 (3), se obtuvo 1-benciloxicarbonil-4-[5-(3-piridil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piperidina (0,48 g) como un sólido blanco.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (477 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 232 (5), se obtuvo hidrobromuro de 4-[5-(3-piridil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piperidina (435 mg) como un sólido blanco.

(3) Utilizando una base libre (256 mg) del compuesto arriba mencionado y el compuesto del título (320 mg) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-{(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-{3-piridil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina (425 mg) como un polvo blanco.

(4) Utilizando el compuesto arriba mencionado (425 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 257 (3), se obtuvo el compuesto del título (430 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,18-2,45 (5H, m), 2,95-4,15 (13H, m), 4,48-4,77 (3H, m), 7,69 (1H, dd, J=8,2, 5,1Hz), 8,40-8,47 (1H, m), 8,82-8,85 (1H, m), 9,12 (1H, brs), 9,18 (1H, s), 10,88 (1H, brs), 12,20 (1H, brs).

Ejemplo 292

Síntesis de trihidrocloruro de 3-((2S,4S)-4-{4-[5-(4-piridil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piperidino}-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando cloruro del ácido isonicotínico (1,36 g) y el producto (2,02 g) del Ejemplo 289 (2), y de la misma manera que en el Ejemplo 289 (3), se obtuvo 1-benciloxicarbonil-4-[5-(4-piridil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piperidina (0,287 g) como un sólido blanco.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (287 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 232 (5), se obtuvo hidrobromuro de 4-[5-(4-piridil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piperidina (211 mg) como un sólido blanco.

(3) Utilizando una base libre (124 mg) del compuesto arriba mencionado y el compuesto del título (157 mg) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-{(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-{4-piridil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina (269 mg) como un polvo blanco.

(4) Utilizando el compuesto arriba mencionado (268 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 257 (3), se obtuvo el compuesto del título (242 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,10-2,46 (5H, m), 2,92-4,08 (13H, m), 4,48-4,72 (3H, m), 7,97 (2H, brs), 8,85-8,87 (2H, m), 9,13 (1H, brs), 10,55 (1H, brs), 11,97 (1H brs).

Ejemplo 293

Síntesis de dihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Se disolvió en metanol (10 ml) y agua (10 ml) 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(4-metoxicarbonilpiperidino)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina [producto del Ejemplo 286 (1), 1,01 g], y se añadió a ello hidróxido de sodio 1 molar (3,54 ml) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 3 horas. Se evaporó el metanol a presión reducida y se añadió ácido clorhídrico diluido al residuo para ajustar su pH a 7. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(4-carboxilpiperidino)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (650 mg) como un polvo blanco.

(2) El compuesto arriba mencionado (650 mg), HOBT (290 mg) e hidrocloreuro de EDC (362 mg) se suspendieron en DMF (15 ml), y se añadió a ello monohidrato de hidracina (114 µl). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 18 horas. Después de evaporar la DMF a presión reducida, se añadió al residuo solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (50 ml) y piridina (5 ml), y se añadió a ello trifosgeno (190 mg) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 2 días. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con cloroformo y se secó. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el residuo se

ES 2 311 534 T3

purificó por cromatografía con gel de sílice para dar 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (104 mg) como un sólido blanco.

(3) Utilizando el compuesto arriba mencionado (104 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 257 (3), se obtuvo el compuesto del título (80 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,82-2,32 (5H, m), 2,80-4,10 (13H, m), 4,47-4,72 (3H, m), 9,10 (1H, brs), 10,41 (1H, brs), 11,86 (1H, brs), 12,21 (1H, brs).

10 Ejemplo 294

Síntesis de dihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) El producto (7,46 g) del Ejemplo 289 (2) se suspendió en tetrahidrofurano (200 ml) y piridina (20 ml), y se añadió a ello una solución en tetrahidrofurano (20 ml) de trifosgeno (3,0 g), bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 18 horas. Se evaporó el disolvente a presión reducida, y se añadió agua al residuo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar 1-benciloxicarbonil-4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidina (5,92 g) como un aceite.

(2) El compuesto arriba mencionado (1,02 g) se disolvió en DMF (15 ml), y se añadieron a ello carbonato de potasio (0,700 g) y yoduro de metilo (320 μl). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 15 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y se añadió agua al residuo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó y se concentró a presión reducida para dar 1-benciloxicarbonil-4-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidina (0,900 g) como un aceite.

(3) Utilizando el compuesto arriba mencionado (894 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 232 (5), se añadió solución acuosa 1 molar de hidróxido de sodio al hidrobromuro resultante. La mezcla se extrajo con cloroformo, y se concentró a presión reducida para dar 4-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidina (352 mg) como un sólido amarillo claro.

(4) Utilizando el compuesto arriba mencionado (352 mg) y el compuesto del título (550 mg) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (402 mg) como un sólido blanco.

(5) Utilizando el compuesto arriba mencionado (402 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 257 (3), se obtuvo el compuesto del título (375 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,90-2,32 (5H, m), 2,85-4,05 (13H, m), 3,29 (3H, s), 4,47-4,72 (3H, m), 9,10 (1H, brs), 10,45 (1H, brs), 11,92 (1H, brs).

45 Ejemplo 295

Síntesis de dihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(4-metoxicarbonilmetil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando 1-benciloxicarbonil-4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidina [producto del Ejemplo 294 (1), 1,84 g] y bromoacetato de metilo (670 μl), y de la misma manera que en el Ejemplo 294 (2), se obtuvo 1-benciloxicarbonil-4-(4-metoxicarbonilmetil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidina (2,28 g) como un aceite.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (2,26 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 232 (5), se añadió una solución acuosa 1 molar de hidróxido de sodio al hidrobromuro resultante. La mezcla se extrajo con cloroformo, y se concentró a presión reducida para dar 4-(4-metoxicarbonilmetil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidina (1,20 g) como un aceite.

(3) Utilizando el compuesto arriba mencionado (1,20 g) y el compuesto del título (1,24 g) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(4-metoxicarbonilmetil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (1,41 g) como un sólido amarillo claro.

(4) Utilizando el compuesto arriba mencionado (904 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 133 (2), se obtuvo el compuesto del título (877 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,90-2,32 (5H, m), 2,90-4,10 (13H, m), 3,57 (3H, s), 4,47-4,74 (3H, m), 4,64 (2H, s), 9,10 (1H, brs), 10,73 (1H, brs), 12,20 (1H, brs).

ES 2 311 534 T3

Ejemplo 296

Síntesis de trihidrocloruro de 3-((2S,4S)-4-{4-[4-(2-morfolinoetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il]piperidino}-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando el producto (930 mg) del Ejemplo 294 (1) e hidrocloreuro de 4-(2-cloroetil)morfolina (685 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 294 (2), se obtuvo 1-benciloxicarbonil-4-[4-(2-morfolinoetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il]piperidina (720 mg) como un aceite.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (696 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 232 (5), se añadió solución acuosa 1 molar de hidróxido de sodio al hidrobromuro resultante. La mezcla se extrajo con cloroformo, y se concentró a presión reducida para dar 4-[4-(2-morfolinoetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il]piperidina (328 mg) como un aceite.

(3) Utilizando el compuesto arriba mencionado (318 mg) y el compuesto del título (322 mg) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-((2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-{4-[4-(2-morfolinoetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il]piperidino}-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (606 mg) como un aceite.

(4) Utilizando el compuesto arriba mencionado (606 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 258 (2), se obtuvo el compuesto del título (522 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,95-2,36 (5H, m), 2,90-4,15 (25H, m), 4,47-4,74 (3H, m), 9,10 (1H, brs), 10,64 (1H, brs), 11,54 (1H, brs), 11,83 (1H, brs), 12,02 (1H, brs).

Ejemplo 297

Síntesis de trihidrocloruro de 3-((2S,4S)-4-{4-[5-oxo-4-(3-picolil)-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il]piperidino}-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando el producto (0,932 g) del Ejemplo 294 (1) e hidrocloreuro de cloruro de picolilo (0,605 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 294 (2), se obtuvo 1-benciloxicarbonil-4-[5-oxo-4-(3-picolil)-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il]piperidina (1,06 g) como un aceite.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (1,01 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 232 (5), se añadió al hidrobromuro resultante solución acuosa de hidróxido de sodio 1 molar. La mezcla se extrajo con cloroformo y se concentró a presión reducida para dar 4-[5-oxo-4-(3-picolil)-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il]piperidina (0,17 g) como un sólido amarillo claro.

(3) Utilizando el compuesto arriba mencionado (170 mg) y el compuesto del título (187 mg) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-((2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-{4-[5-oxo-4-(3-picolil)-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il]piperidino}-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (236 mg) como un polvo blanco.

(4) Utilizando el compuesto arriba mencionado (236 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 257 (3), se obtuvo el compuesto del título (204 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,98-2,36 (5H, m), 2,93-4,05 (13H, m), 4,47-4,74 (3H, m), 5,08 (2H, s), 7,86-7,89 (1H, m), 8,30-8,32 (1H, m), 8,79 (1H, d, J=5,1 Hz), 8,85 (1H, s), 9,10 (1H, brs), 10,90 (1H, brs), 12,22 (1H, brs).

Ejemplo 298

Síntesis de dihidrocloruro de 3-((2S,4S)-4-{4-(2-terc-butil-2H-tetrazol-5-il)piperidino}-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina

(1) Se disolvieron isonipecotamida (19,4 g) y trietilamina (42 ml) en diclorometano (500 ml), y se añadió a ello benciloxiclorocarbonato (24 ml), bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se añadió a solución acuosa saturada del hidrógenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se secó y se concentró a presión reducida para dar 1-benciloxicarbonil-4-carbamoilpiperidina (33,3 g) como un sólido blanco.

(2) El compuesto arriba mencionado (33,3 g) e imidazol (17,3 g) se disolvieron en piridina (350 ml), y se añadió a ello oxiclóruo de fósforo (47 ml) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se filtró a la temperatura ambiente durante 3 horas. La solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con salmuera, se secó, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar 1-benciloxicarbonil-4-cianopiperidina (20,6 g) como un aceite ligeramente amarillo.

ES 2 311 534 T3

(3) El compuesto arriba mencionado (1,42 g) se disolvió en N-metil-2-pirrolidona (60 ml), y se añadieron al mismo azida de sodio (1,13 g) e hidrocloreto de trietilamina (1,24 g). La mezcla se agitó a 150°C durante 6 horas. Se añadió ácido clorhídrico 1 molar a la mezcla de reacción para ajustar su pH a 1, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se añadió al extracto solución acuosa de hidróxido de sodio al 10%, y la mezcla se lavó con dietiléter. La capa acuosa se ajustó a pH 1 con ácido clorhídrico concentrado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó y se concentró a presión reducida. Se añadieron al residuo ácido trifluoroacético (6 ml), terc-butanol (0,900 g) y ácido sulfúrico concentrado (0,16 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 3 días. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con solución acuosa de hidróxido de sodio 2,5 molar y salmuera, se secó, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC para dar 1-benciloxicarbonil-4-(2-terc-butil-2H-tetrazol-5-il)piperidina (140 mg) como un sólido blanco.

(4) El compuesto arriba mencionado (140 mg) se disolvió en etanol (10 ml), y la mezcla se agitó en presencia de paladio/carbono al 10% (100 mg) a la temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 4-(2-terc-butil-2H-tetrazol-5-il)piperidina (85 mg) como un sólido blanco.

(5) Utilizando el compuesto arriba mencionado (85 mg) y el compuesto del título (117 mg) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-((2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(2-terc-butil-2H-tetrazol-5-il)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (192 mg) como un polvo blanco.

(6) Utilizando el compuesto arriba mencionado (192 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 257 (3), se obtuvo el compuesto del título (113 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,67 (9H,s), 1,95-2,30 (5H, m), 2,92-4,10 (13H, m), 4,40-4,73 (3H, m).

25

Ejemplo 299

Síntesis de dihidrocloreto de 3-((2S,4S)-4-[4-[1-(4-metoxifenil)-1H-tetrazol-5-il]piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina

30

(1) Se disolvió ácido isonipecótico (19,0 g) en agua (150 ml) y 1,4-dioxano (300 ml), solución acuosa 1 molar de hidróxido de sodio (150 ml) y se añadieron a ello dicarbonato de di-terc-butilo (35,3 g) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 3 días. Se evaporó el 1,4-dioxano a presión reducida, y se añadió al residuo hidrogenosulfato de potasio al 5%. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar ácido 1-terc-butoxicarbonilisonipecótico (33,0 g) como un sólido blanco.

35

(2) El compuesto arriba mencionado (2,63 g), HOBT (2,11 g) e hidrocloreto de EDC (2,64 g) se disolvieron en DMF (50 ml), y se añadió a ello p-anisidina (1,41 g). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y el sólido precipitado se recogió por filtración para dar 4-metoxifenilamida del ácido 1-terc-butoxicarbonilisonipecótico (2,84 g) como un sólido blanco.

40

(3) El compuesto arriba mencionado (1,06 g) se disolvió en tetrahidrofurano (30 ml), y se añadió a ello trimetilsililazida (845 µl), trifenilfosfina (1,66 g) y solución de azodicarboxilato de diisopropilo/tolueno al 40% (3,20 g). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 23 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC para dar 1-terc-butoxicarbonil-4-[1-(4-metoxifenil)-1H-tetrazol-5-il]piperidina (0,514 g) como un sólido blanco.

45

(4) El compuesto arriba mencionado (514 mg) se disolvió en diclorometano (10 ml), y se añadió a ello ácido trifluoroacético (3 ml) a la temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 5 horas. Se evaporó el disolvente a presión reducida, y se añadió al residuo solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se secó y se concentró a presión reducida para dar 4-[1-(4-metoxifenil)-1H-tetrazol-5-il]piperidina (260 mg) como un aceite.

55

(5) Utilizando el compuesto arriba mencionado (260 mg) y el compuesto del título (295 mg) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-((2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-[1-(4-metoxifenil)-1H-tetrazol-5-il]piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (427 mg) como un polvo blanco.

(6) Utilizando el compuesto arriba mencionado (424 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 133 (2), se obtuvo el compuesto del título (301 mg) como un polvo blanco.

60

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,95-2,35 (5H, m), 2,87-3,95 (13H, m), 3,87 (3H, s), 4,46-4,73 (3H, m), 7,19 (2H, d, J=8,8Hz), 7,61 (2H, d, J=8,8Hz), 9,10 (1H, brs), 10,70 (1H, brs), 12,02 (1H, brs).

65

ES 2 311 534 T3

Ejemplo 300

Síntesis de dihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(5-cloro-3-benzofuranil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando 4-(5-cloro-3-benzofuranil)piperidina (380 mg) y el compuesto del título (404 mg) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-cloro-3-benzofuranil)-piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (697 mg) como un polvo amarillo claro.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (697 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 133 (2), se obtuvo el compuesto del título (182 mg) como un polvo pardo.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,00-2,40 (5H, m), 2,90-4,14 (13H, m), 4,49-4,74 (3H, m), 7,35 (1H, dd, J=8,7, 1,8Hz), 7,61 (1H, d, J=8,7Hz), 7,94 (1H, s), 7,99 (1H, s), 9,22 (1H, brs), 10,71 (1H, brs), 12,11 (1H, brs).

Ejemplo 301

Síntesis de trihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(2-bencimidazolil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Se añadió gota a gota cloruro de acetilo (180 ml) a una mezcla de etanol (160 ml) y cloroformo (180 ml) bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar la mezcla durante 30 min, se añadió a la misma una solución de 1-benciloxi-carbonil-4-cianopiperidina [producto del Ejemplo 298 (2), 20,6 g] en cloroformo (180 ml) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 18 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para dar hidrocloreto de 1-benciloxicarbonil-4-etoxicarbonimidoil)piperidina (28,7 g) como un sólido blanco.

(2) El compuesto arriba mencionado (2,88 g) y 1,2-fenilenodiamina (1,19 g) se disolvieron en etanol (50 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió al residuo solución acuosa de hidróxido de sodio 0,5 molar. La mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 0,2 molar, solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y salmuera, y se secó. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar 1-benciloxicarbonil-4-(2-bencimidazolil)piperidina (2,61 g) como un sólido pardo claro.

(3) El compuesto arriba mencionado (2,50 g) se disolvió en metanol (50 ml), y la mezcla se agitó en presencia de paladio/carbono al 10% (500 mg) a la temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno (1 atm). La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 4-(4-bencimidazolil)piperidina (1,50 g) como un sólido pardo claro.

(4) Utilizando el compuesto arriba mencionado (332 mg) y el compuesto del título (450 mg) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-4-[4-(2-bencimidazolil)piperidino]-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (434 mg) como un sólido amarillo.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,36 (4,5H, s), 1,40 (4,5H, s), 1,75-2,32 (7H, m), 2,43-2,56 (1H, m), 2,75-4,15 (10H, m), 4,38-4,82 (3H, m), 7,17-7,25 (2H, m), 7,41 (1H, brs), 7,68 (1H, brs), 10,74 (1H, brs).

(5) El compuesto arriba mencionado (430 mg) se disolvió en etanol (4 ml), y se añadió a ello ácido clorhídrico-etanol 4,1 molar (2,2 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 13 horas. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (3,18 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,20-2,57 (5H, m), 2,95-4,07 (13H, m), 4,47-4,79 (3H, m), 7,48-7,57 (2H, m), 7,74-7,83 (2H, m), 9,14 (1H, brs), 10,91 (1H, brs), 12,18 (1H, brs).

Ejemplo 302

Síntesis de trihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(5-ciano-2-bencimidazolil)-piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando hidrocloreto de 1-benciloxicarbonil-4(etoxicarbonimidoil)-piperidina [producto del Ejemplo 301 (1), 2,87 g] y 3,4-diaminobenzonitrilo [producto del Ejemplo 231 (1), 1,46 g], y de la misma manera que en el Ejemplo 301 (2), se obtuvo 1-benciloxicarbonil-4-(5-ciano-2-bencimidazolil)piperidina (2,11 g) como un sólido pardo.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (2,11 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 301 (3), se obtuvo 4-(5-ciano-2-bencimidazolil)piperidina (1,44 g) como un polvo amarillo.

(3) Utilizando el compuesto arriba mencionado (498 mg) y el compuesto del título (601 mg) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-ciano-2-bencimidazolil)-piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (463 mg) como un sólido blanco.

ES 2 311 534 T3

(4) Se añadió ácido clorhídrico-1,4-dioxano 4 molar (2,25 ml) al compuesto arriba mencionado (459 mg), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 10 días. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (412 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,17-2,60 (5H, m), 2,95-4,10 (13H, m), 4,45-4,79 (3H, m), 5,7 (1H, brs), 7,73 (1H, d, J=8,4Hz), 7,82 (1H, d, J=8,4Hz), 8,21 (1H, s), 9,13 (1H, brs), 10,97 (1H, brs), 12,14 (1H, brs).

Ejemplo 303

Síntesis de trihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(5-fluoro-2-bencimidazolil)-piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando el producto (2,87 g) del Ejemplo 301 (1) y 4-fluoro-1,2-fenilenodiamina [producto del Ejemplo 233 (1), 1,38 g], y de la misma manera que en el Ejemplo 301 (2), se obtuvo 1-benciloxicarbonil-4-(5-fluoro-2-bencimidazolil)-piperidina (2,72 g) como un sólido amarillo.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (2,71 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 301 (3), se obtuvo 4-(5-fluoro-2-bencimidazolil)piperidina (1,84 g) como un sólido pardo oscuro.

(3) Utilizando el compuesto arriba mencionado (488 mg) y el compuesto del título (601 mg) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-fluoro-2-bencimidazolil)-piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (505 mg) como un sólido pardo claro.

(4) El compuesto arriba mencionado (501 mg) se disolvió en etanol (5,5 ml), y se añadió a ello ácido clorhídrico-etanol 4,1 molar (3,7 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 3 días. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (391 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,17-2,55 (5H, m), 2,93-4,10 (13H, m), 4,45-4,78 (3H, m), 7,30-7,41 (1H, m), 7,60 (1H, dd, J=8,6, 2,1Hz), 7,79 (1H, dd, J=8,9, 4,5Hz), 9,14 (1H, brs), 10,96 (1H, brs), 12,6 (1H, brs).

Ejemplo 304

Síntesis de tri-hidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(5-ciano-1-metil-2-bencimidazolil)3-piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando el producto (1,29 g) del Ejemplo 301 (1) y 3-amino-4-metilaminobenzonitrilo (0,61 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 301 (2), se obtuvo 1-benciloxicarbonil-4-(5-ciano-1-metil-2-bencimidazolil)piperidina (1,03 g) como un sólido pardo claro.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (1,03 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 301 (3), se obtuvo 4-(5-ciano-1-metil-2-bencimidazolil)piperidina (0,549 g) como un sólido amarillo.

(3) Utilizando el compuesto arriba mencionado (396 mg) y el compuesto del título (450 mg) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-ciano-1-metil-2-bencimidazolil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (316 mg) como un sólido blanco.

(4) El compuesto arriba mencionado (313 mg) se disolvió en acetato de etilo (1 ml), y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 molar (3 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 18 horas. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (298 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,13-2,43 (5H, m), 2,97-3,35 (5H, m), 3,42-4,07 (13H, m), 4,47-4,90 (3H, m), 7,71 (1H, d, J=8,4Hz), 7,84 (1H, d, J=8,4Hz), 8,19 (1H, s), 9,14 (1H, brs), 10,91 (1H, brs), 12,14 (1H, brs).

Ejemplo 305

Síntesis de trihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(5-fluoro-1-metil-2-bencimidazolil)-piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando el producto (2,87 g) del Ejemplo 301 (1) y 4-fluoro-N1-metil-1,2-fenilenodiamina [producto del ejemplo 238 (1), 1,30 g], y de la misma manera que en el Ejemplo 301 (2), se obtuvo 1-benciloxicarbonil-4-(5-fluoro-1-metil-2-bencimidazolil)-piperidina (2,83 g) como un aceite pardo oscuro.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (2,83 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 301 (3), se obtuvo 4-(5-fluoro-1-metil-2-bencimidazolil)piperidina (1,65 g) como un sólido pardo.

(3) Utilizando el compuesto arriba mencionado (513 mg) y el compuesto del título (601 mg) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-fluoro-1-metil-2-bencimidazolil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (377 mg) como un sólido pardo claro.

ES 2 311 534 T3

(4) El compuesto arriba mencionado (373 mg) se disolvió en acetato de etilo (1 ml), y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 molar (3,8 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 12 horas. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (226 mg) como un polvo blanco.

5 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,18-2,43 (5H, m), 2,97-3,37 (5H, m), 3,60-4,09 (13H, m), 4,47-4,80 (4H, m), 7,39 (1H, t, J=8,7Hz), 7,57 (1H, dd, J=8,7, 2,0Hz), 7,43-7,92 (1H, m), 9,14 (1H, brs), 10,95 (1H, brs), 12,14 (1H, brs).

Ejemplo 306

10 *Síntesis de 3-{(2S,4S)-4-[4-(5-metil-2-benzoxazolil)piperidino]-2-pirrolidinil-carbonil}-1,3-tiazolidina*

(1) Utilizando el producto (2,50 g) del Ejemplo 301 (1) y 2-amino-4-metilfenol (1,60 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 301 (2), se obtuvo 1-benciloxicarbonil-4-(5-metil-2-benzoxazolil)piperidina (2,01 g) como un aceite pardo oscuro.

15 (2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (2,00 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 301 (3), se obtuvo 4-(5-metil-2-benzoxazolil)piperidina (1,21 g) como un sólido verde.

20 (3) Utilizando el compuesto arriba mencionado (0,714 g) y el compuesto del título (0,901 g) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-{(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-metil-2-benzoxazolil)-piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina (1,47 g) como un sólido verde claro.

(4) El compuesto arriba mencionado (1,47 g) se disolvió en ácido clorhídrico-etanol 4,1 molar (7 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió al residuo solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice y se recristalizó en dietiléter para dar el compuesto del título (0,601 g) como un polvo blanco.

30 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,52-1,65 (1H, m), 1,72-1,88 (2H, m), 1,98-2,18 (4H, m), 2,22-2,33 (1H, m), 2,40 (3H, s), 2,64-3,03 (7H, m), 3,07 (1H, t, J=6,2Hz), 3,58-3,93 (3H, m), 4,38-4,68 (2H, m), 7,15 (1H, dd, J=8,3, 1,3Hz), 7,48 (1H, d, J=1,3Hz), 7,53 (1H, d, J=8,3Hz).

Ejemplo 307

35 *Síntesis de 3-{(2S,4S)-4-[4-(5-trifluorometil-2-benzoxazolil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina*

(1) Utilizando el producto (2,96 g) del Ejemplo 301 (1) y 2-amino-4-trifluorometilfenol (2,30 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 301 (2), se obtuvo 1-benciloxicarbonil-4-(5-trifluorometil-2-benzoxazolil)piperidina (2,68 g) como un aceite pardo.

40 (2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (2,68 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 301 (3), se obtuvo 4-(5-trifluorometil-2-benzoxazolil)piperidina (1,74 g) como un aceite verde claro.

45 (3) Utilizando el compuesto arriba mencionado (0,892 g) y el compuesto del título (0,901 g) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-{(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-trifluorometil-2-benzoxazolil)-piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina (1,56 g) como un sólido blanco.

(4) El compuesto arriba mencionado (1,47 g) se disolvió en ácido clorhídrico-etanol 4,1 molar (7 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió al residuo solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice y se cristalizó en dietiléter para dar el compuesto del título (0,034 g) como un polvo blanco.

55 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,54-1,65 (1H, m), 1,74-1,89 (2H, m), 2,03-2,24 (4H, m), 2,27-2,38 (1H, m), 2,71-3,14 (8H, m), 3,58-4,03 (3H, m), 4,41-4,72 (2H, m), 7,74 (1H, d, J=8,5Hz), 7,92 (1H, d, J=8,5Hz), 8,14 (1H, s).

Ejemplo 308

60 *Síntesis de 3-{(2S,4S)-4-[4-(5-metoxicarbonil-2-benzoxazolil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina*

(1) Utilizando el producto (5,92 g) del Ejemplo 301 (1) y 3-amino-4-hidroxibenzoato de metilo (4,34 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 301 (2), se obtuvo 1-benciloxicarbonil-4-(5-metoxicarbonil-2-benzoxazolil)piperidina (5,44 g) como un sólido ligeramente rojo.

65 (2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (2,02 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 301 (3), se obtuvo 4-(5-metoxicarbonil-2-benzoxazolil)piperidina (1,40 g) como un sólido amarillo claro.

ES 2 311 534 T3

(3) Utilizando el compuesto arriba mencionado (0,858 g) y el compuesto del título (0,901 g) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-metoxicarbonil-2-benzoxazolil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (1,48 g) como un sólido blanco.

(4) El compuesto arriba mencionado (1,47 g) se disolvió en metanol (2 ml), y se añadió a ello ácido clorhídrico-metanol 5,6 molar (2,5 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió al residuo solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC y se cristalizó en dietiléter para dar el compuesto del título (0,080 g) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,56-1,67 (1H, m), 1,74-1,89 (2H, m), 2,03-2,24 (4H, m), 2,32-2,43 (1H, m), 2,72-3,12 (8H, m), 3,48-3,73 (1H, m), 3,48-3,73 (1H, m), 3,80-3,90 (1H, m), 3,88 (3H, s), 3,96-4,08 (1H, m), 4,42-4,72 (2H, m), 5,3 (1H, brs), 7,82 (1H, d, J=8,5Hz), 8,00 (1H, dd, J=8,5, 1,7Hz), 8,24 (1H, d, J=1,7Hz).

Ejemplo 309

Síntesis de 3-[(2S,4S)-4-[4-(5-etoxicarbonil-2-benzoxazolil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando el producto (25,0 g) del Ejemplo 301 (1) y 3-amino-4-hidroxibenzoato de etilo (18,8 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 301 (2), se obtuvo 1-benciloxicarbonil-4-(5-etoxicarbonil-2-benzoxazolil)piperidina (20,0 g) como un sólido blanco.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (10,2 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 301 (3), se obtuvo 4-(5-etoxicarbonil-2-benzoxazolil)piperidina (7,05 g) como un sólido blanco.

(3) Utilizando el compuesto arriba mencionado (4,04 g) y el compuesto del título (4,03 g) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-etoxicarbonil-2-benzoxazolil)-piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (7,56 g) como un polvo blanco.

(4) El compuesto arriba mencionado (2,24 g) se disolvió en diclorometano (4 ml), y ácido trifluoroacético (2 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió a la mezcla de reacción una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice y se recrystalizó en dietiléter para dar el compuesto del título (1,18 g) como un polvo blanco.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,41 (3H, t, J=7,2Hz), 1,65-2,45 (8H, m), 2,94-3,16 (9H, m), 3,63-3,98 (3H, m), 4,40 (2H, q, J=7,2Hz), 4,44-4,68 (2H, m), 7,51 (1H, d, J=8,7Hz), 8,07 (1H, dd, J=8,7, 1,8Hz), 8,39 (1H, d, J=1,8Hz).

Ejemplo 310

Síntesis de dihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(5-carboxi-2-benzoxazolil)-piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Se disolvió en etanol (16 ml) y agua (8 ml) 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-etoxicarbonil-2-benzoxazolil)-piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina [producto del Ejemplo 309 (3), 4,51 g], y se añadió hidróxido de litio monohidratado (678 mg). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se añadió ácido clorhídrico 1 molar para ajustar su pH a 7. La mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se secó y se concentró a presión reducida para dar 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-carboxi-2-benzoxazolil)-piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (3,45 g) como un polvo blanco.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (786 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 167 (2), se obtuvo el compuesto del título (689 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,10-2,45 (5H, m), 2,88-4,12 (13H, m), 4,81 (3H, m), 7,82 (1H, d, J=8,7Hz), 8,02 (1H, dd, J=8,7, 1,5Hz), 8,24 (1H, d, J=1,5Hz), 9,20 (1H, brs), 10,45 (1H, brs), 11,90 (1H, brs), 13,15 (1H, brs).

Ejemplo 311

Síntesis de 3-[(2S,4S)-4-[4-(5-carbamoil-2-benzoxazolil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml) 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-carboxi-2-benzoxazolil)-piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina [producto del Ejemplo 310 (1), 1,06 g], y se añadieron a ello trietilamina (0,279 ml) y clorocarbonato de isobutilo (0,263 ml), bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió a la mezcla de reacción una solución de amoníaco-metanol 7 molar (1 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con cloroformo. El extracto se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-carbamoil-2-benzoxazolil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (345 mg) como un polvo blanco.

ES 2 311 534 T3

(2) El compuesto arriba mencionado (335 mg) se disolvió en diclorometano (0,5 ml) y ácido trifluoroacético (0,5 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 7,5 horas. Se añadió a la mezcla de reacción solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, y se extrajo la mezcla con cloroformo. El extracto se secó, y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (75 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,65-1,78 (1H, m), 1,95-2,47 (8H, m), 2,85-3,19 (8H, m), 3,62-3,75 (1H, m), 3,77-3,98 (2H, m), 4,47-4,67 (2H, m), 5,88 (1H, brs), 6,18 (1H, brs), 7,54 (1H, d, J=9,6Hz), 7,87 (1H, dd, J=9,6, 1,5Hz), 8,11 (1H, d, J=1,5Hz).

Ejemplo 312

Síntesis de 3-((2S,4S)-4-{4-[5-(N-metilcarbamoil)-2-benzoxazolil]piperidino}-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando el producto (1,06 g) del Ejemplo 310 (1) y solución metilamina-etanol al 30% (1 ml), y de la misma manera que en el Ejemplo 311 (1), se obtuvo 3-((2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-{4-[5-(N-metilcarbamoil)-2-benzoxazolil]piperidino}-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (0,725 g) como un polvo blanco.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (669 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 311 (2), se obtuvo el compuesto del título (386 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,62-1,78 (1H, m), 1,92-2,38 (8H, m), 2,87-3,20 (11H, m), 3,63-3,74 (1H, m), 3,75-3,97 (2H, m), 4,47-4,67 (2H, m), 6,35 (1H, brs), 7,51 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,81 (1H, dd, J=8,5, 1,7Hz), 8,04 (1H, d, J=1,7Hz)..

Ejemplo 313

Síntesis de dihidrocloruro de 3-((2S,4S)-4-{4-[5-(N,N-dimetilcarbamoil)-2-benzoxazolil]piperidino}-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina

(1) El producto (1,36 g) del Ejemplo 310 (1) e hidrocloreuro de dimetilamina (0,244 g) se disolvieron en DMF, y se añadieron a ello trietilamina (0,42 ml), HOBT (0,457 g) e hidrocloreuro de EDC (0,572 g). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió a la mezcla de reacción una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. El extracto se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar 3-((2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-{4-[5-(N,N-dimetilcarbamoil)-2-benzoxazolil]piperidino}-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (0,786 g) como un polvo blanco.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (760 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 167 (2), se obtuvo el compuesto del título (634 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,13-2,46 (5H, m), 2,84-4,10 (19H, m), 4,41-4,79 (3H, m), 7,43 (1H, dd, J=1,5, 8,4Hz), 7,75-7,78 (2H, m), 9,18 (1H, brs), 10,63 (1H, brs), 12,05 (1H, brs).

Ejemplo 314

Síntesis de 3-{(2S,4S)-4-[4-(5-ciano-2-benzoxazolil)piperidino]-2-pirrolidinil-carbonil}-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando el producto (2,88 g) del Ejemplo 301 (1) y 3-amino-4-cianofenol (1,47 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 301 (2), se obtuvo 1-benciloxicarbonil-4-(5-ciano-2-benzoxazolil)piperidina (2,43 g) como un polvo pardo claro.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (2,43 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 301 (3), se obtuvo 4-(5-ciano-2-benzoxazolil)piperidina (1,33 g) como un sólido pardo oscuro.

(3) Utilizando el compuesto arriba mencionado (409 mg) y el compuesto del título (450 mg) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-{(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-ciano-2-benzoxazolil)-piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina (230 mg) como un sólido blanco.

(4) El compuesto arriba mencionado (226 mg) se disolvió en acetato de etilo (1 ml), y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 molar (1,1 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió al residuo solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se secó, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice y se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título (869 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,53-1,65 (1H, m), 1,73-1,90 (2H, m), 2,04-2,24 (4H, m), 2,27-2,37 (1H, m), 2,68-3,12 (8H, m), 3,60-3,98 (3H, m), 4,40-4,69 (2H, m), 7,84 (1H, dd, J=8,4, 1,4Hz), 7,92 (1H, d, J=8,4Hz), 8,32 (1H, d, J=1,4Hz).

ES 2 311 534 T3

Ejemplo 315

Síntesis de dihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(5-metoxi-2-benzoxazolil)-piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando el producto (5,11 g) del Ejemplo 301 (1) y 3-amino-4-metoxifenol (2,72 g) y de la misma manera que en el Ejemplo 301 (2), se obtuvo 1-benciloxicarbonil-4-(5-metoxi-2-benzoxazolil)piperidina (4,35 g) como un aceite anaranjado.

(2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (4,25 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 301 (3), se obtuvo 4-(5-metoxi-2-benzoxazolil)piperidina (2,47 g) como un sólido rojo-pardo.

(3) Utilizando el compuesto arriba mencionado (0,767 g) y el compuesto del título (0,901 g) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-metoxi-2-benzoxazolil)-piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (1,38 g) como un sólido blanco.

(4) El compuesto arriba mencionado (1,37 g) se disolvió en etanol (4 ml), y se añadió a ello ácido clorhídrico-etanol 4,1 molar (6,5 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se cristalizó en etanol (10 ml) para dar el compuesto del título (0,953 g) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,12-2,43 (5H, m), 2,90-4,07 (16H, m), 4,45-4,77 (3H, m), 6,97 (1H, dd, J=8,9, 2,5Hz), 7,28 (1H, d, J=2,5Hz), 7,60 (1H, d, J=8,9Hz), 9,14 (1H, brs), 10,67 (1H, brs), 12,03 (1H, brs).

Ejemplo 316

Síntesis de dihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(2-benzotiazolil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) Utilizando el producto (5,74 g) del Ejemplo 301 (1) y 2-aminotiofenol (2,3 ml), y de la misma manera que en el Ejemplo 301 (2), se obtuvo 4-(2-benzotiazolil)-1-benciloxicarbonilpiperidina (3,76 g) como un sólido amarillo.

(2) El compuesto arriba mencionado (986 mg) y tioanisol (1,0 ml) se disolvieron en ácido trifluoroacético (10 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 11 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió al residuo solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se secó y se concentró a presión reducida para dar 4-(4-benzotiazolil)piperidina (0,299 g) como un sólido blanco.

(3) Utilizando el compuesto arriba mencionado (297 mg) y el compuesto del título (409 mg) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-4-[4-(2-benzotiazolil)piperidino]-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (625 mg) como un sólido blanco.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,41 (4,5H, s), 1,46 (4,5H, s), 1,82-2,06 (3H, m), 2,14-2,32 (4H, m), 2,39-2,52 (1H, m), 2,78-3,21 (6H, m), 3,32 (1H, t, J=10,0Hz), 3,63-4,12 (3H, m), 4,37-4,79 (3H, m), 7,35 (1H, t, J=7,8Hz), 7,46 (1H, t, J=7,8Hz), 7,86 (1H, d, J=7,8Hz), 7,97 (1H, d, J=7,8Hz).

(4) El compuesto arriba mencionado (621 mg) se disolvió en ácido clorhídrico-metanol 1,1 molar (6 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se cristalizó en etanol (6 ml) para dar el compuesto del título (423 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,16-2,46 (5H, m), 2,94-3,36 (5H, m), 3,40-4,08 (8H, m), 4,47-4,78 (3H, m), 7,44 (1H, t, J=7,8Hz), 7,52 (1H, t, J=7,8Hz), 7,99 (1H, d, J=7,8Hz), 8,11 (1H, d, J=7,8Hz), 9,13 (1H, brs), 10,82 (1H, brs), 12,14 (1H, brs).

Ejemplo 317

Síntesis de 3-[(2S,4S)-4-[4-(5-trifluorometil-2-benzotiazolil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) El producto (2,96 g) del Ejemplo 301 (1), hidrocloreto de 2-amino-4-trifluorometiltiofenol (2,99 g) y trietilamina (1,8 ml), se disolvieron en etanol (60 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió al residuo solución acuosa de hidróxido de sodio 0,5 molar. La mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 0,5 molar, solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y salmuera, y se secó. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar 1-benciloxicarbonil-4-(5-trifluorometil-2-benzotiazolil)piperidina (1,75 g) como un aceite amarillo claro.

(2) El compuesto arriba mencionado (1,74 g) se disolvió en solución de bromuro de hidrógeno al 30% en ácido acético (8 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió a la mezcla de reacción dietiléter (10 ml), y el sólido precipitado se recogió por filtración. Se añadió una solución acuosa saturada de hidróge-

ES 2 311 534 T3

nocarbonato de sodio al sólido precipitado, y la mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se secó y se concentró a presión reducida para dar 4-(5-trifluorometil-2-benzotiazolil)piperidina (0,943 g) como un sólido amarillo claro.

- (3) Utilizando el compuesto arriba mencionado (0,923 g) y el compuesto del título (0,901 g) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-trifluorometil-2-benzotiazolil)-piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (1,60 g) como un sólido blanco.

- (4) El compuesto arriba mencionado (1,60 g) se disolvió en ácido clorhídrico-etanol 4,1 molar (7 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió al residuo solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice y se cristalizó en dietiléter para dar el compuesto del título (0,848 g) como un polvo blanco.

- ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,52-1,65 (1H, m), 1,72-1,88 (2H, m), 2,04-2,20 (4H, m), 2,22-2,33 (1H, m), 2,67-3,23 (8H, m), 3,58-3,92 (3H, m), 4,40-4,70 (2H, m), 7,74 (1H, dd, J=8,4, 1,5Hz), 8,31 (1H, d, J=1,5Hz), 8,34 (1H, d, J=8,4Hz).

Ejemplo 318

- Síntesis de dihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(6-fluoro-3-benz[d]isoxazolil)-piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina*

- (1) Utilizando 4-(6-fluoro-3-benz[d]isoxazolil)piperidina (0,54 g) y el compuesto del título (0,614 g) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(6-fluoro-3-benz[d]isoxazolil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (1,01 g) como un polvo blanco.

- (2) Utilizando el compuesto arriba mencionado (1,00 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 133 (2), se obtuvo el compuesto del título (0,38 g) como un polvo blanco.

- ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,05-2,46 (5H, m), 2,92-4,20 (13H, m), 4,49-4,73 (3H, m), 7,32-7,36 (1H, m), 7,72-7,74 (1H, m), 8,20 (1H, brs), 9,10 (1H, brs), 10,60 (1H, brs), 12,22 (1H, brs).

Ejemplo 319

- Síntesis de trihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-{2-[(5-ciano-2-piridil)amino]etil}amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina*

- (1) Utilizando N-(5-ciano-2-piridil)etilenodiamina (0,656 g) y el compuesto del título (1,20 g) del Ejemplo de Referencia 12, y de la misma manera que en el Ejemplo 70 (1), se obtuvo 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-{2-[(5-ciano-2-piridil)amino]etil}-amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (1,46 g) como un sólido blanco.

- (2) El compuesto arriba mencionado (656 mg) se disolvió en acetato de etilo (4 ml), y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 molar (4 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 12 horas. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (666 mg) como un polvo blanco.

- ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,03-2,19 (1H, m), 2,87-2,98 (1H, m), 3,06 (1H, t, J=6,5Hz), 3,10-3,25 (3H, m), 3,45-4,10 (7H, m), 4,47-4,74 (3H, m), 6,67 (1H, d, J=8,9Hz), 7,76 (1H, dd, J=8,9, 2,2Hz), 8,03 (1H, brs), 8,46 (1H, d, J=2,2Hz), 8,96 (1H, brs), 9,96 (2H, brs), 10,64 (1H, brs).

Ejemplo 320

Síntesis de dihidrocloruro de 3-[(2S,4S)-4-(N-acetil-N-{2-[(5-ciano-2-piridil)amino]etil}amino)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

- (1) Se disolvieron en diclorometano (20 ml) 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-{2-[(5-ciano-2-piridil)amino]etil}amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina [producto del Ejemplo 319 (1), 800 mg] y trietilamina (0,42 ml), y se añadió a ello cloruro de acetilo (0,18 ml) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se añadió a solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con salmuera, se secó, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar 3-[(2S,4S)-4-(N-acetil-N-{2-[(5-ciano-2-piridil)amino]etil}amino)-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (786 mg) como un sólido blanco.

- (2) El compuesto arriba mencionado (380 mg) se disolvió en acetato de etilo (3 ml), y se añadió a ello ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 molar (1 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 3 horas. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (314 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,95-2,10 (4H, m), 2,62-2,30 (1H, m), 3,00-3,90 (11H, m), 4,28-4,77 (4H, m), 6,64 (1H, d, J=8,8Hz), 7,73 (1H, dd, J=8,8, 2,2Hz), 7,95 (1H, brs), 8,35 (1H, brs), 8,42 (1H, d, J=2,2Hz), 9,96 (1H, brs).

Las estructuras de los compuestos obtenidos en los Ejemplos arriba mencionados se muestran todas ellas en las Tablas 1-40.

TABLA 1

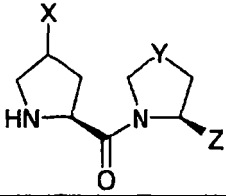
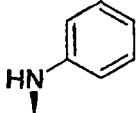
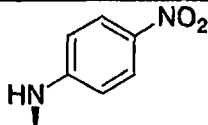
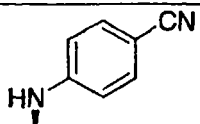
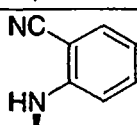
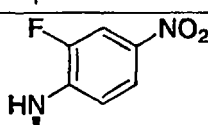
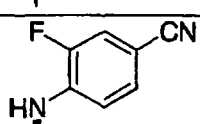
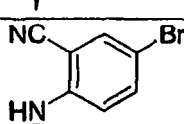
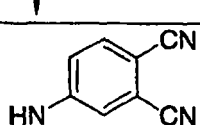
				
Ejemplo N°	X	Y	Z	Sal
1	OH ↓	CH ₂	CN	CF ₃ CO ₂ H
2	OH ↓	CH ₂	CN	HCl
3	NH ₂ ↓	CH ₂	CN	2HCl
4		CH ₂	CN	CF ₃ CO ₂ H
5		CH ₂	CN	HCl
6		CH ₂	CN	HCl
7		CH ₂	CN	HCl
8		CH ₂	CN	HCl
9		CH ₂	CN	HCl
10		CH ₂	CN	HCl
11		CH ₂	CN	HCl

TABLA 2

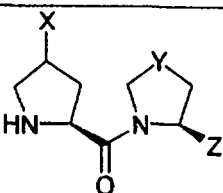
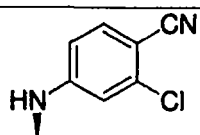
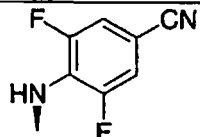
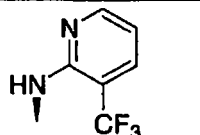
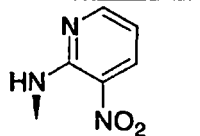
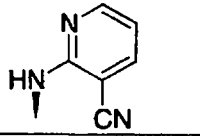
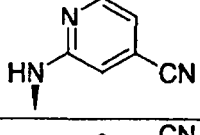
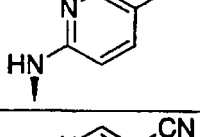
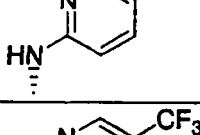
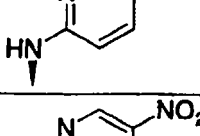
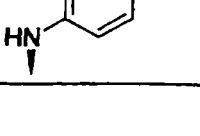
				
Ejemplo N°	X	Y	Z	Sal
1 2		CH ₂	CN	HCl
1 3		CH ₂	CN	HCl
1 4		CH ₂	CN	CF ₃ CO ₂ H
1 5		CH ₂	CN	CF ₃ CO ₂ H
1 6		CH ₂	CN	HCl
1 7		CH ₂	CN	CF ₃ CO ₂ H
1 8		CH ₂	CN	2HCl
1 9		CH ₂	CN	2HCl
2 0		CH ₂	CN	2CF ₃ CO ₂ H
2 1		CH ₂	CN	2HCl

TABLA 3

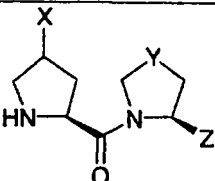
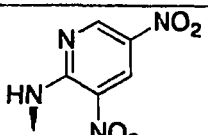
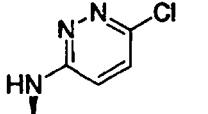
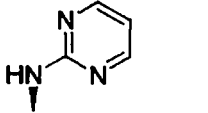
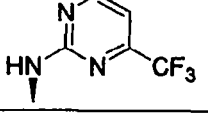
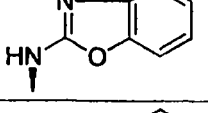
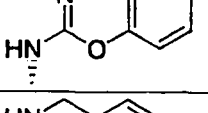
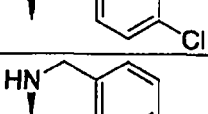
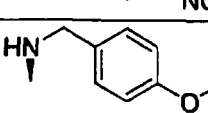
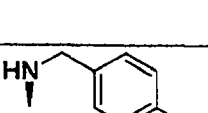
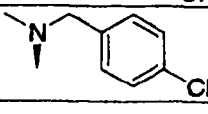
				
Ejemplo N°	X	Y	Z	Sal
2 2		CH ₂	CN	CF ₃ CO ₂ H
2 3		CH ₂	CN	HCl
2 4		CH ₂	CN	HCl
2 5		CH ₂	CN	HCl
2 6		CH ₂	CN	HCl
2 7		CH ₂	CN	HCl
2 8		CH ₂	CN	2HCl
2 9		CH ₂	CN	2HCl
3 0		CH ₂	CN	2HCl
3 1		CH ₂	CN	2HCl
3 2		CH ₂	CN	2HCl

TABLA 4

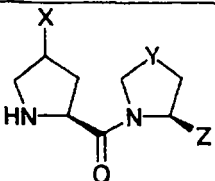
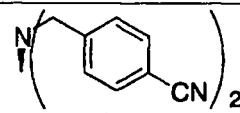
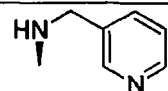
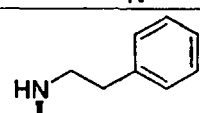
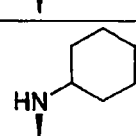
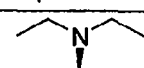
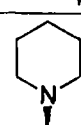
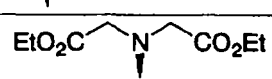
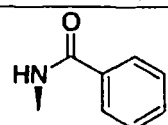
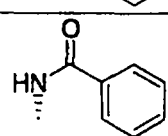
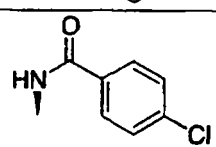
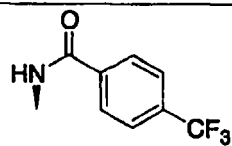
				
Ejemplo N°	X	Y	Z	Sal
3 3		CH ₂	CN	2HCl
3 4		CH ₂	CN	3CF ₃ CO ₂ H
3 5		CH ₂	CN	2CF ₃ CO ₂ H
3 6		CH ₂	CN	2HCl
3 7		CH ₂	CN	2HCl
3 8		CH ₂	CN	2HCl
3 9		CH ₂	CN	2HCl
4 0		CH ₂	CN	HCl
4 1		CH ₂	CN	HCl
4 2		CH ₂	CN	HCl
4 3		CH ₂	CN	HCl

TABLA 5

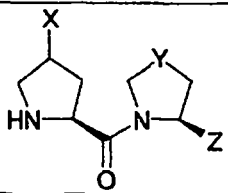
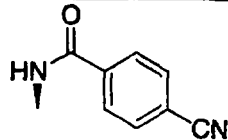
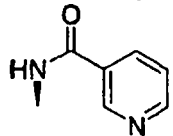
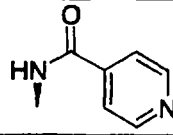
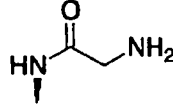
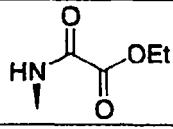
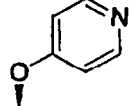
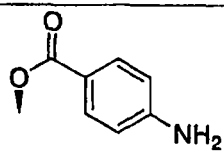
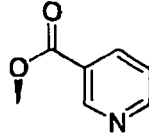
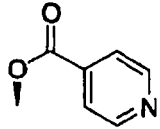
				
Ejemplo N°	X	Y	Z	Sal
4 4		CH ₂	CN	HCl
4 5		CH ₂	CN	2CF ₃ CO ₂ H
4 6		CH ₂	CN	2CF ₃ CO ₂ H
4 7		CH ₂	CN	2HCl
4 8		CH ₂	CN	CF ₃ CO ₂ H
4 9		CH ₂	CN	2HCl
5 0		CH ₂	CN	2HCl
5 1		CH ₂	CN	2HCl
5 2		CH ₂	CN	2HCl
5 3		S	H	2HCl

TABLA 6

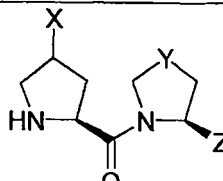
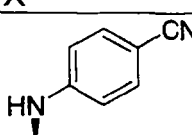
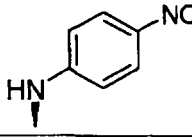
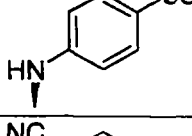
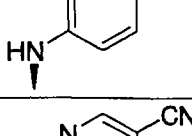
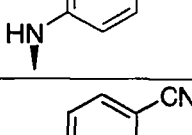
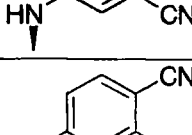
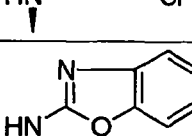
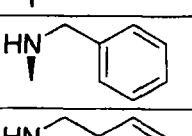
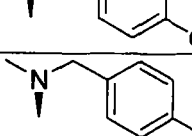
				
Ejemplo N°	X	Y	Z	Sal
5 4		S	H	HCl
5 5		S	H	HCl
5 6		S	H	HCl
5 7		S	H	HCl
5 8		S	H	2HCl
5 9		S	H	HCl
6 0		S	H	HCl
6 1		S	H	HCl
6 2		S	H	2HCl
6 3		S	H	2HCl
6 4		S	H	2HCl

TABLA 7

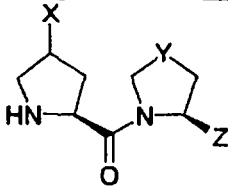
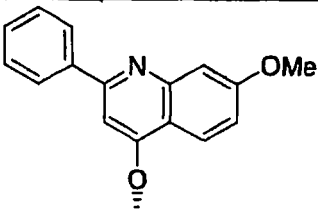
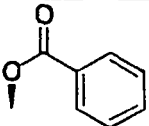
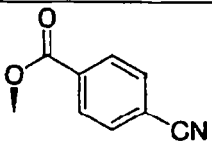
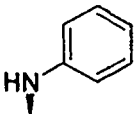
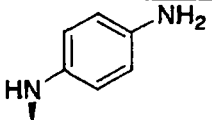
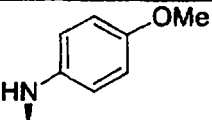
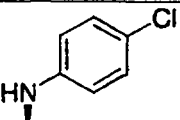
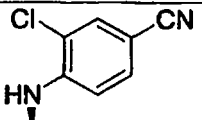
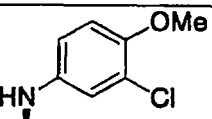
				
Ejemplo N°	X	Y	Z	Sal
65		S	H	3HCl
66		S	H	-
67		S	H	-
68		S	H	2HCl
69		S	H	HCl
70		S	H	2HCl
71		S	H	2HCl
72		S	H	HCl
73		S	H	2HCl

TABLA 8

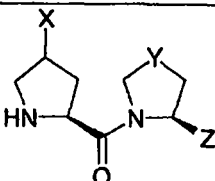
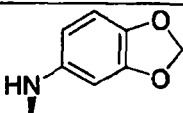
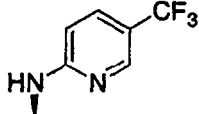
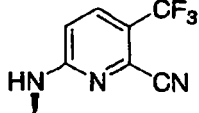
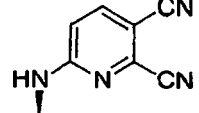
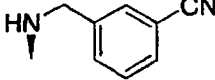
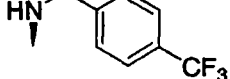
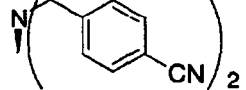
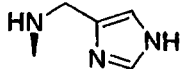
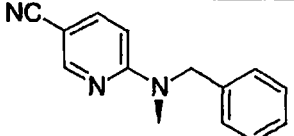
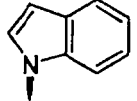
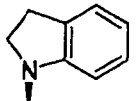
				
Ejemplo N°	X	Y	Z	Sal
74		S	H	2HCl
75		S	H	2HCl
76		S	H	HCl
77		S	H	HCl
78		S	H	2HCl
79		S	H	2HCl
80		S	H	2HCl
81		S	H	3HCl
82		S	H	HCl
83		S	H	HCl
84		S	H	2HCl

TABLA 9

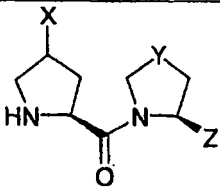
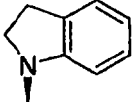
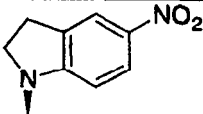
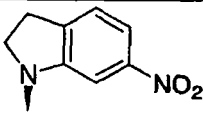
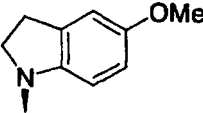
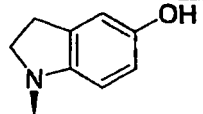
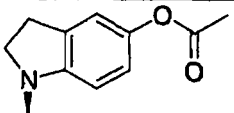
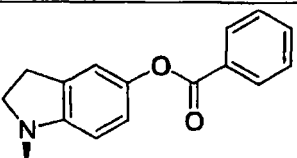
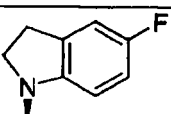
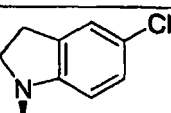
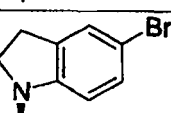
				
Ejemplo N°	X	Y	Z	Sal
85		CH ₂	H	2HCl
86		S	H	HCl
87		S	H	2HCl
88		S	H	2HCl
89		S	H	2HCl
90		S	H	2HCl
91		S	H	2HCl
92		S	H	2HCl
93		S	H	HCl
94		S	H	HCl

TABLA 10

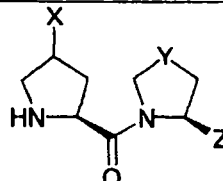
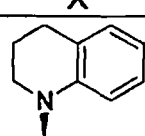
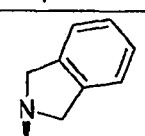
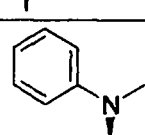
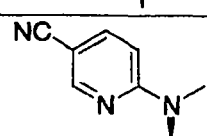
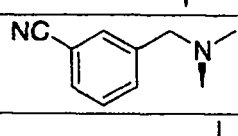
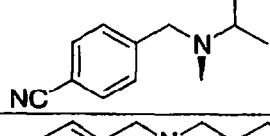
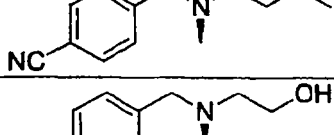
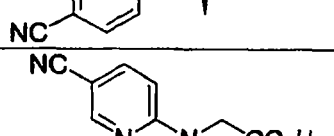
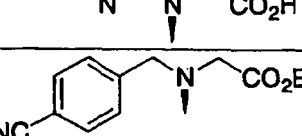
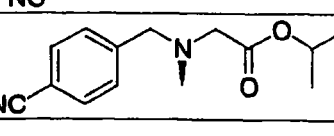
				
Ejemplo N°	X	Y	Z	Sal
95		S	H	HCl
96		S	H	2CF ₃ CO ₂ H
97		S	H	2HCl
98		S	H	HCl
99		S	H	2HCl
100		S	H	2HCl
101		S	H	2HCl
102		S	H	2HCl
103		S	H	CF ₃ CO ₂ H
104		S	H	2HCl
105		S	H	2HCl

TABLA 11

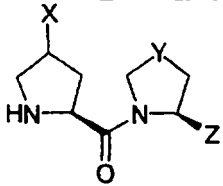
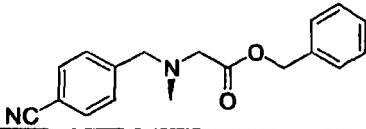
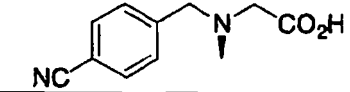
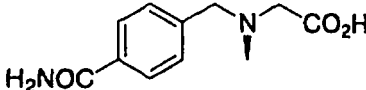
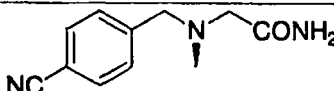
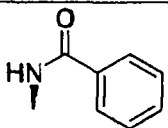
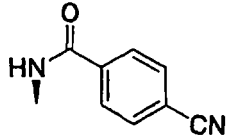
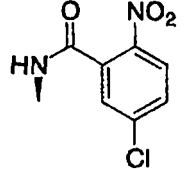
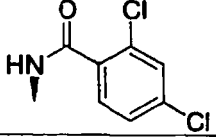
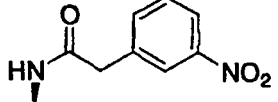
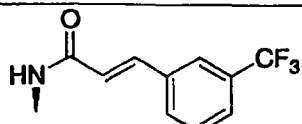
				
Ejemplo N°	X	Y	Z	Sal
106		S	H	2HCl
107		S	H	2CF ₃ CO ₂ H
108		S	H	2CF ₃ CO ₂ H
109		S	H	2HCl
110		S	H	-
111		S	H	HCl
112		S	H	HCl
113		S	H	HCl
114		S	H	HCl
115		S	H	HCl

TABLA 12

Ejemplo N°	X	Y	Z	Sal
116		S	H	HCl
117		S	H	HCl
118		S	H	CF ₃ CO ₂ H
119		S	H	CF ₃ CO ₂ H
120		S	H	CF ₃ CO ₂ H
121		S	H	-
122		S	H	HCl
123		S	H	HCl
124		S	H	HCl
125		S	H	2HCl

TABLA 13

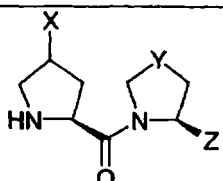
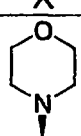
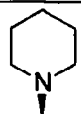
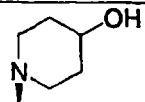
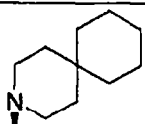
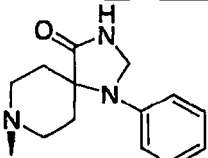
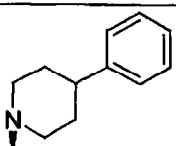
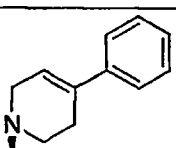
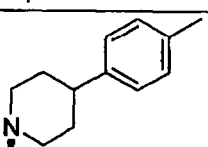
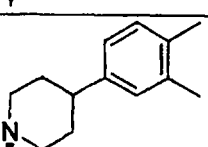
				
Ejemplo N°	X	Y	Z	Sal
126		S	H	2HCl
127		S	H	2HCl
128		S	H	3HCl
129		S	H	2CF ₃ CO ₂ H
130		S	H	2HCl
131		S	H	2HCl
132		S	H	2HCl
133		S	H	2HCl
134		S	H	2HCl

TABLA 14

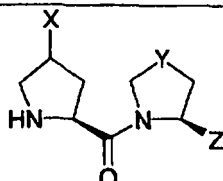
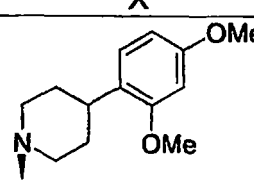
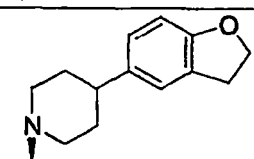
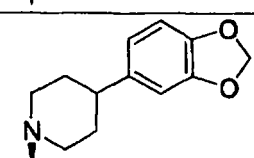
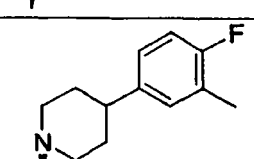
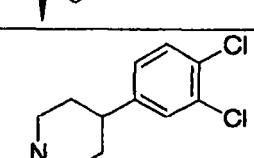
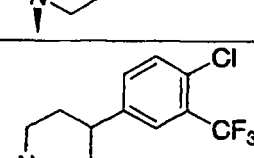
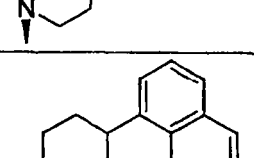
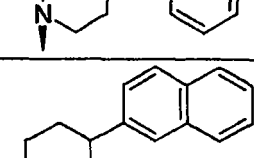
				
Ejemplo N°	X	Y	Z	Sal
135		S	H	2HCl
136		S	H	2HCl
137		S	H	2HCl
138		S	H	2HCl
139		S	H	2HCl
140		S	H	2HCl
141		S	H	2HCl
142		S	H	2HCl

TABLA 15

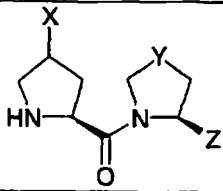
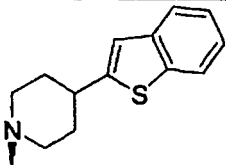
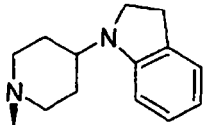
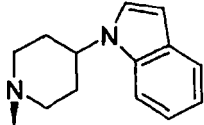
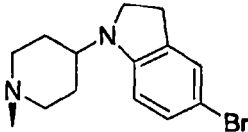
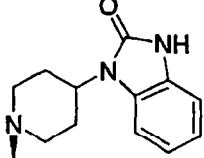
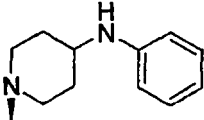
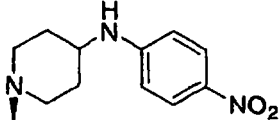
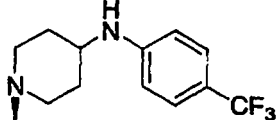
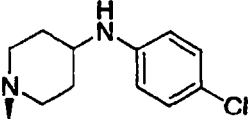
				
Ejemplo N°	X	Y	Z	Sal
143		S	H	2HCl
144		S	H	3HCl
145		S	H	2HCl
146		S	H	3HCl
147		S	H	2HCl
148		S	H	3HCl
149		S	H	3HCl
150		S	H	3HCl
151		S	H	3HCl

TABLA 16

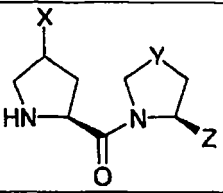
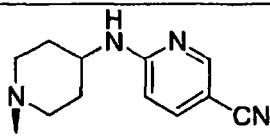
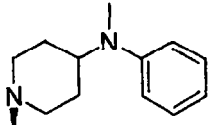
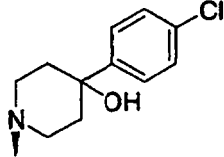
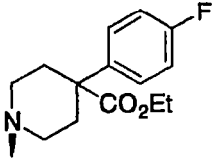
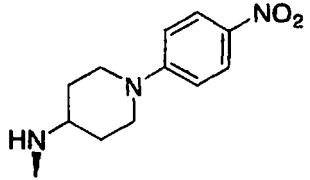
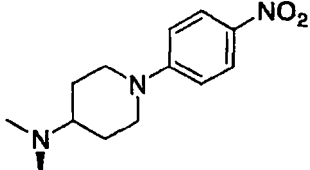
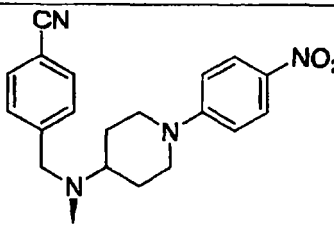
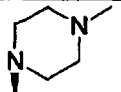
				
Ejemplo N°	X	Y	Z	Sal
152		S	H	3HCl
153		S	H	3HCl
154		S	H	2CF ₃ CO ₂ H
155		S	H	2HCl
156		S	H	3HCl
157		S	H	2HCl
158		S	H	2HCl
159		S	H	3HCl

TABLA 17

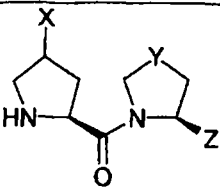
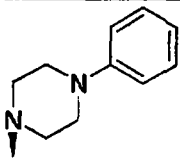
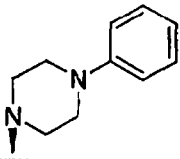
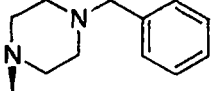
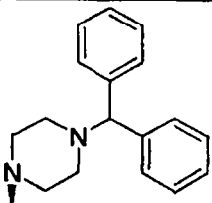
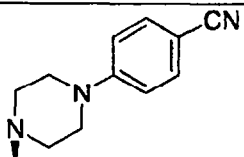
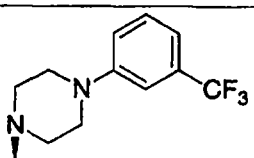
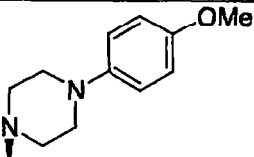
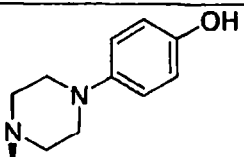
				
Ejemplo N°	X	Y	Z	Sal
160		S	H	3HCl
161		CH ₂	H	3HCl
162		S	H	3HCl
163		S	H	3HCl
164		S	H	3HCl
165		S	H	3HCl
166		S	H	3HCl
167		S	H	3HCl

TABLA 18

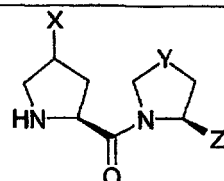
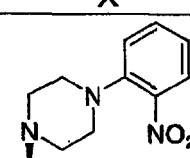
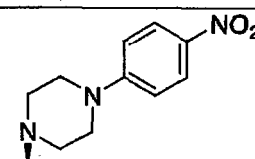
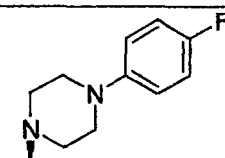
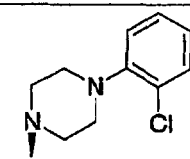
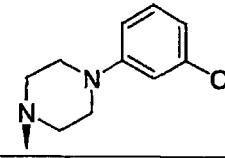
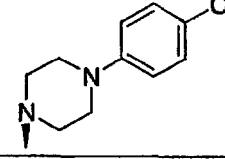
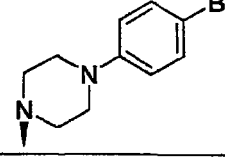
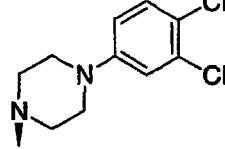
				
Ejemplo N°	X	Y	Z	Sal
168		S	H	2HCl
169		S	H	3HCl
170		S	H	3HCl
171		S	H	2HCl
172		S	H	3HCl
173		S	H	3HCl
174		S	H	3HCl
175		S	H	3HCl

TABLA 19

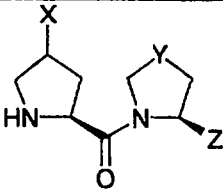
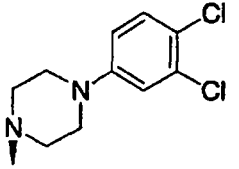
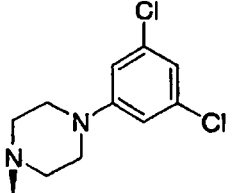
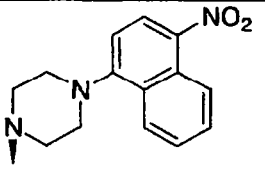
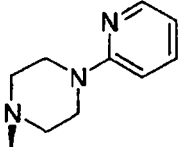
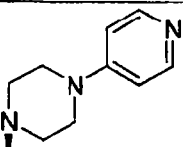
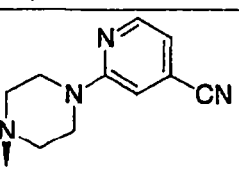
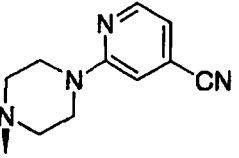
				
Ejemplo N°	X	Y	Z	Sal
176		S	H	3HCl
177		S	H	3HCl
178		S	H	2HCl
179		S	H	3HCl
180		S	H	3HCl
181		S	H	3HCl
182		CH ₂	H	3HCl

TABLA 20

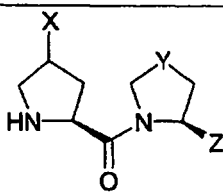
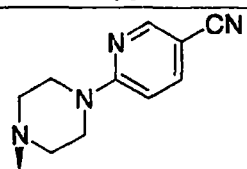
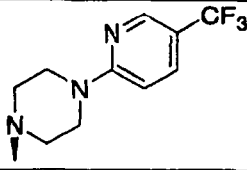
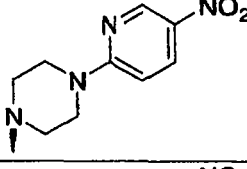
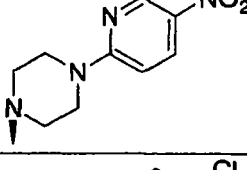
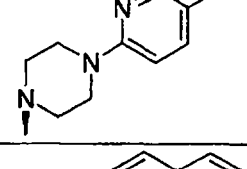
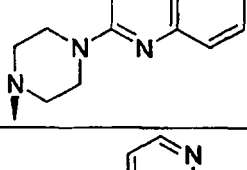
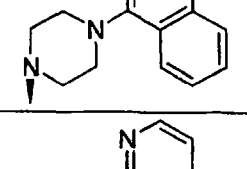
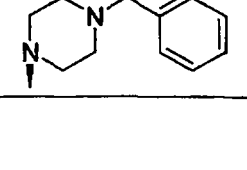
				
Ejemplo N°	X	Y	Z	Sal
183		S	H	3HCl
184		S	H	2HCl
185		S	H	2HCl
186		CH ₂	H	3HCl
187		S	H	3HCl
188		S	H	3HCl
189		S	H	3HCl
190		S	H	3HCl

TABLA 21

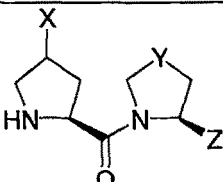
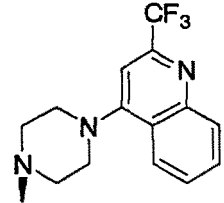
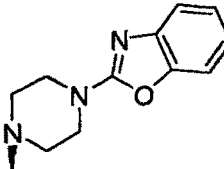
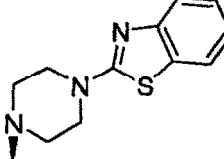
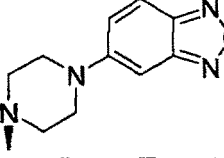
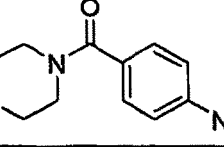
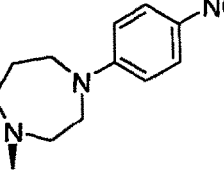
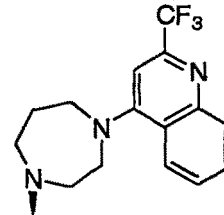
				
Ejemplo N°	X	Y	Z	Sal
191		S	H	2HC
192		S	H	3HCl
193		S	H	3HCl
194		S	H	2HC
195		S	H	2HC
196		S	H	2HCl
197		S	H	3HCl

TABLA 22

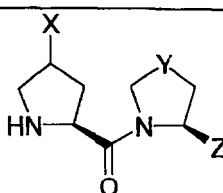
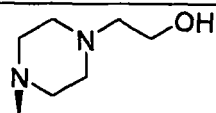
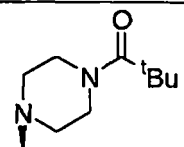
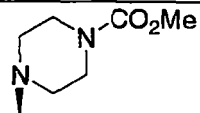
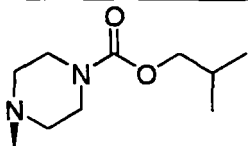
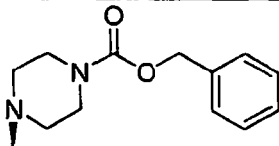
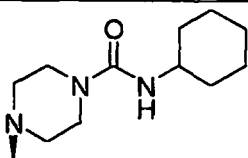
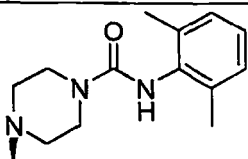
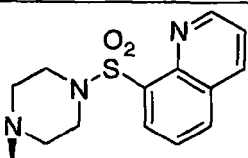
				
Ejemplo N°	X	Y	Z	Sal
198		S	H	3HCl
199		S	H	2HCl
200		S	H	2HCl
201		S	H	2HCl
202		S	H	2HCl
203		S	H	2HCl
204		S	H	2HCl
205		S	H	3HCl

TABLA 23

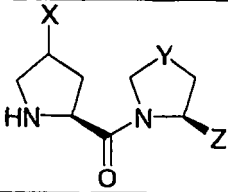
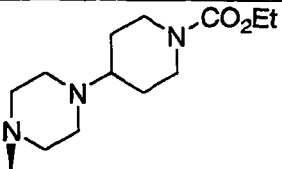
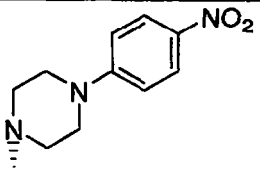
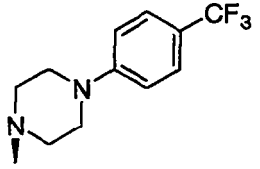
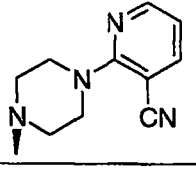
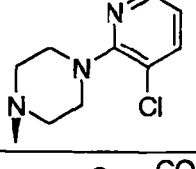
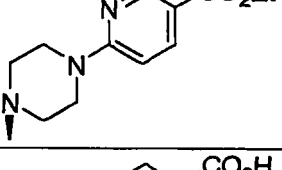
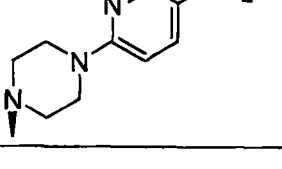
				
Ejemplo N°	X	Y	Z	Sal
206		S	H	4HCl
207		S	H	2HCl
208		S	H	3HCl
209		S	H	3HCl
210		S	H	3HCl
211		S	H	3HCl
212		S	H	3HCl

TABLA 24

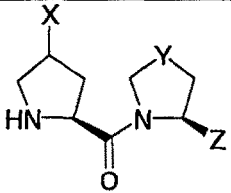
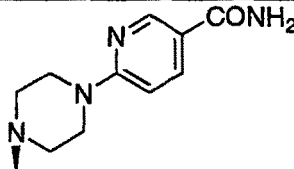
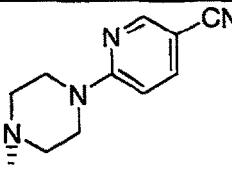
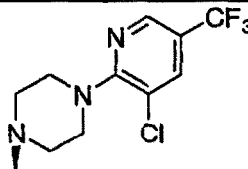
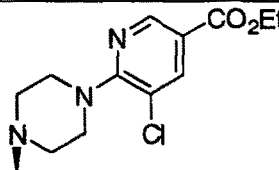
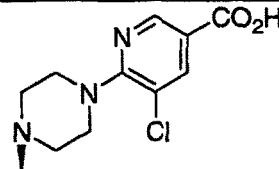
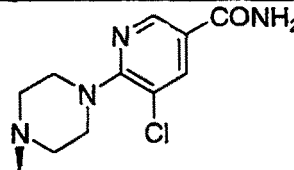
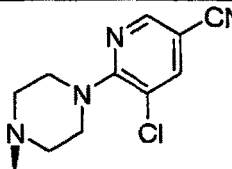
				
Ejemplo N°	X	Y	Z	Sal
213		S	H	3HCl
214		S	H	3HCl
215		S	H	3HCl
216		S	H	3HCl
217		S	H	3HCl
218		S	H	3HCl
219		S	H	3HCl

TABLA 25

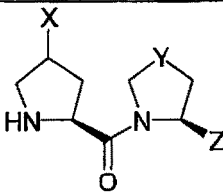
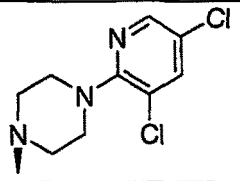
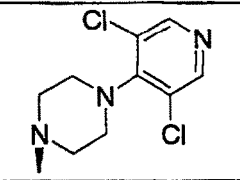
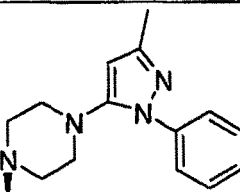
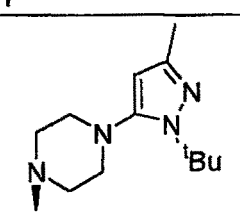
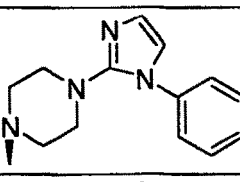
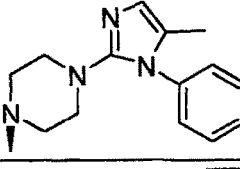
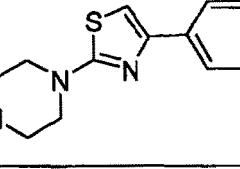
				
Ejemplo N°	X	Y	Z	Sal
220		S	H	3HCl
221		S	H	3HCl
222		S	H	3HCl
223		S	H	3HCl
224		S	H	3HCl
225		S	H	3HCl
226		S	H	3HCl

TABLA 26

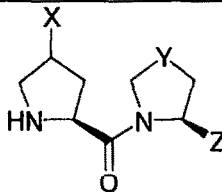
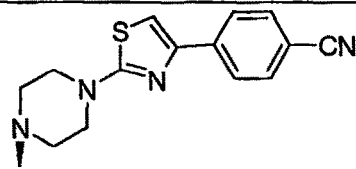
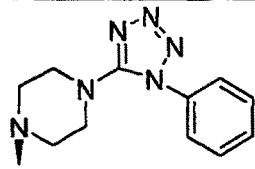
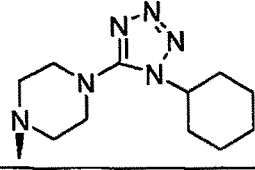
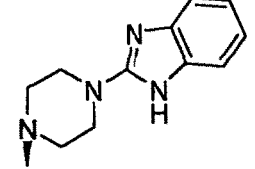
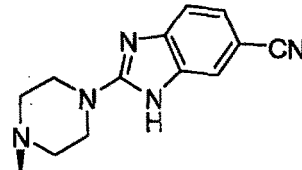
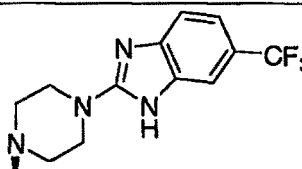
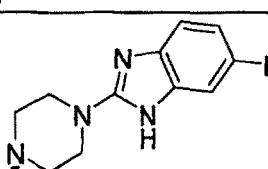
				
Ejemplo N°	X	Y	Z	Sal
227		S	H	3HCl
228		S	H	3HCl
229		S	H	3HCl
230		S	H	2HCl
231		S	H	3HCl
232		S	H	3HBr
233		S	H	3HBr

TABLA 27

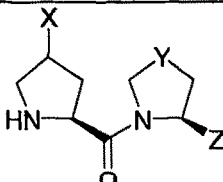
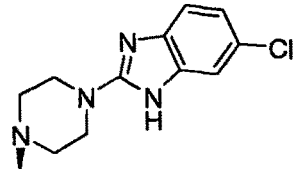
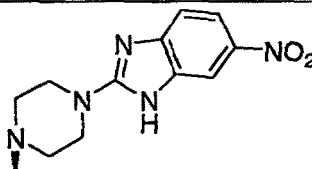
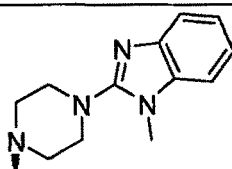
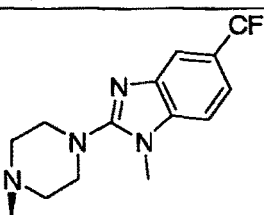
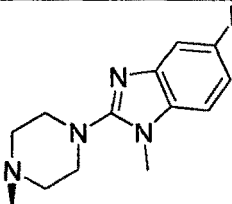
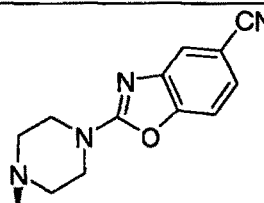
				
Ejemplo N°	X	Y	Z	Sal
234		S	H	3HBr
235		S	H	3HCl
236		S	H	3HCl
237		S	H	3HCl
238		S	H	3HCl
239		S	H	2HCl

TABLA 28

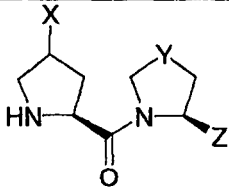
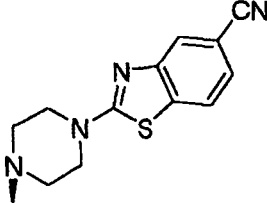
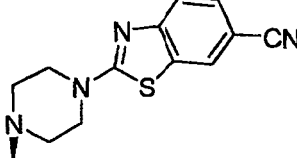
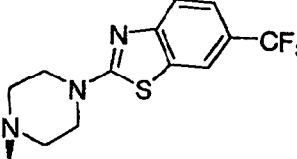
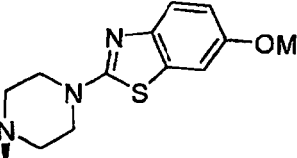
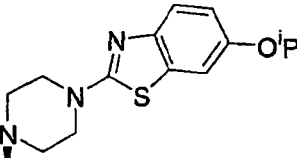
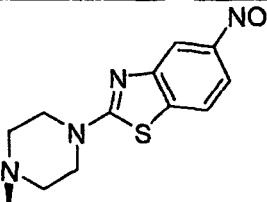
				
Ejemplo N°	X	Y	Z	Sal
240		S	H	2HCl
241		S	H	2HCl
242		S	H	2HCl
243		S	H	3HCl
244		S	H	3HCl
245		S	H	2HCl

TABLA 29

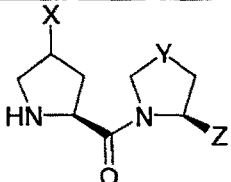
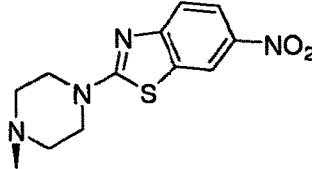
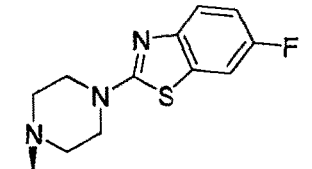
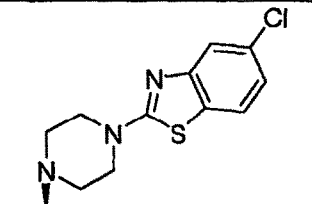
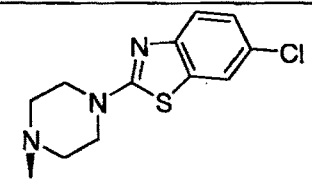
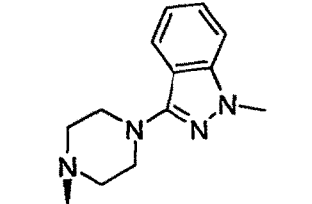
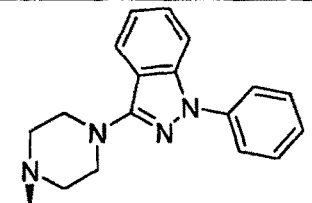
				
Ejemplo N°	X	Y	Z	Sal
246		S	H	2HCl
247		S	H	2HCl
248		S	H	3HCl
249		S	H	3HCl
250		S	H	3HCl
251		S	H	3HCl

TABLA 30

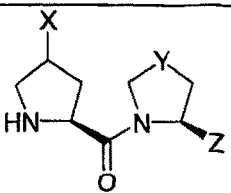
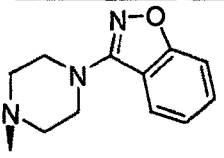
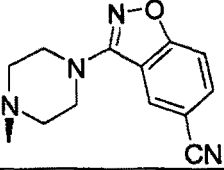
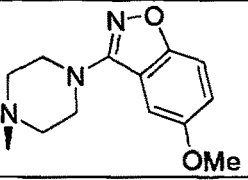
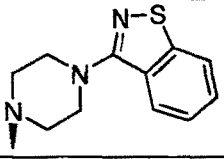
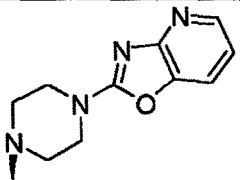
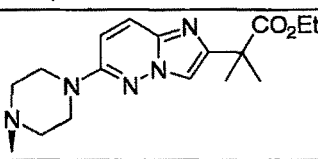
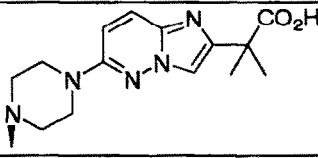
				
Ejemplo N°	X	Y	Z	Sal
252		S	H	3HCl
253		S	H	3HCl
254		S	H	3HCl
255		S	H	1.5(CO ₂ H) ₂
256		S	H	3HCl
257		S	H	3HCl
258		S	H	3HCl

TABLA 31

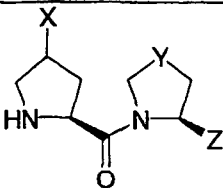
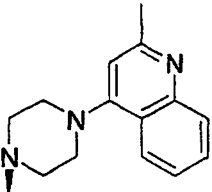
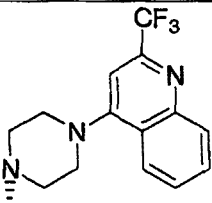
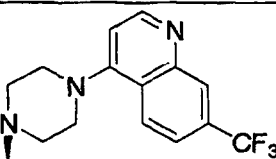
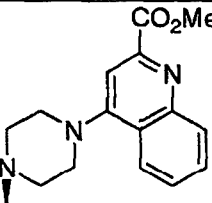
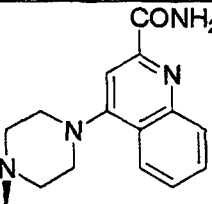
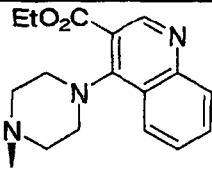
				
Ejemplo N°	X	Y	Z	Sal
259		S	H	3HCl
260		S	H	2HCl
261		S	H	2HCl
262		S	H	3HCl
263		S	H	3HCl
264		S	H	3HCl

TABLA 32

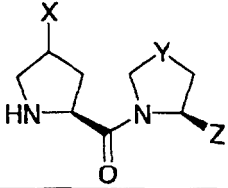
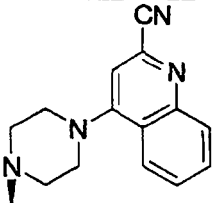
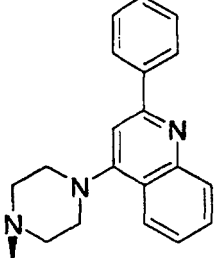
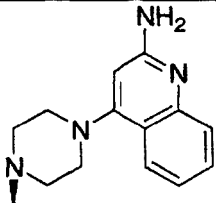
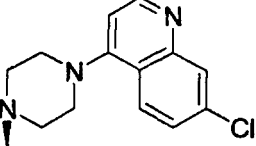
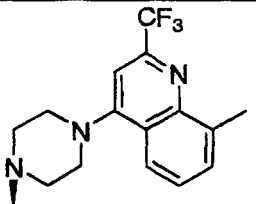
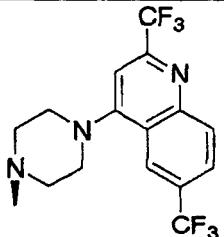
				
Ejemplo N°	X	Y	Z	Sal
265		S	H	3HCl
266		S	H	3HCl
267		S	H	3HCl
268		S	H	3HCl
269		S	H	2HCl
270		S	H	2HCl

TABLA 33

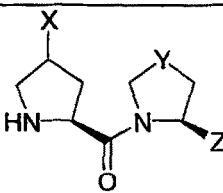
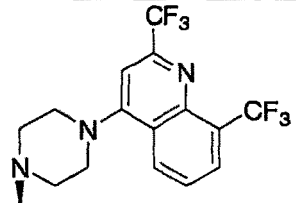
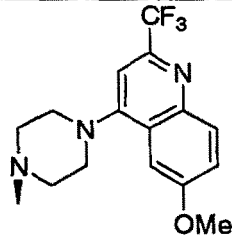
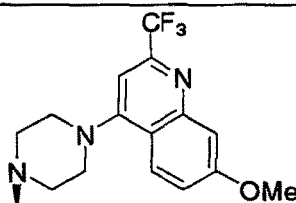
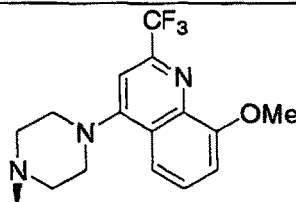
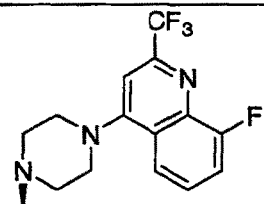
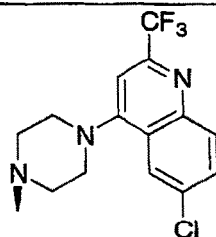
				
Ejemplo N°	X	Y	Z	Sal
271		S	H	2HCl
272		S	H	3HCl
273		S	H	2HCl
274		S	H	2HCl
275		S	H	2HCl
276		S	H	2HCl

TABLA 34

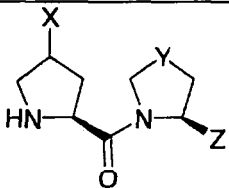
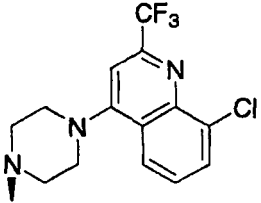
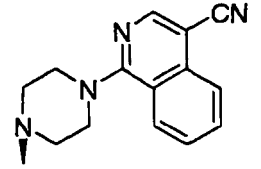
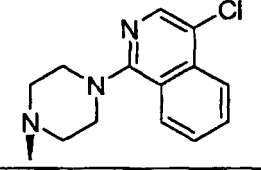
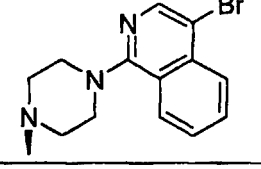
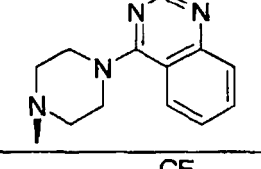
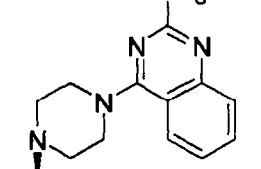
				
Ejemplo N°	X	Y	Z	Sal
277		S	H	2HCl
278		S	H	3HCl
279		S	H	3HCl
280		S	H	3HCl
281		S	H	3HCl
282		S	H	-

TABLA 35

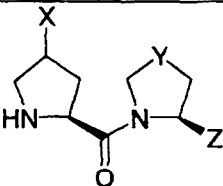
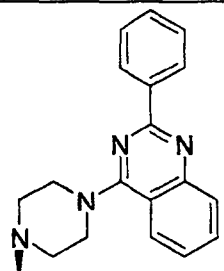
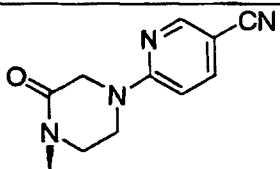
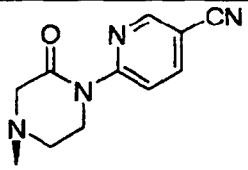
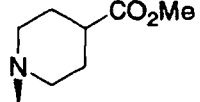
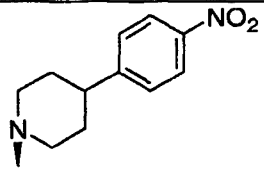
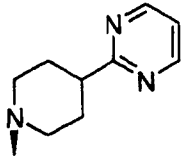
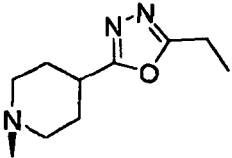
				
Ejemplo N°	X	Y	Z	Sal
283		S	H	3HCl
284		S	H	2HCl
285		S	H	2HCl
286		S	H	2HCl
287		S	H	2HCl
288		S	H	2HCl
289		S	H	2HCl

TABLA 36

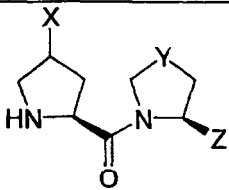
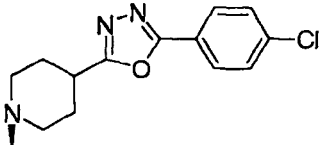
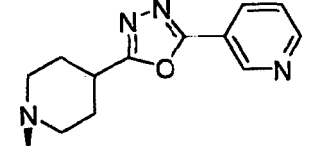
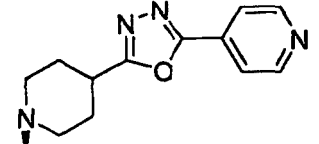
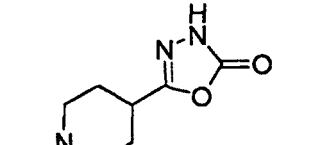
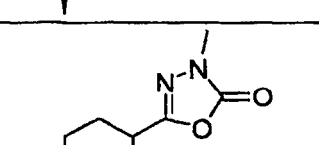
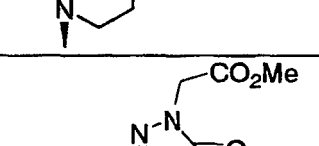
				
Ejemplo N°	X	Y	Z	Sal
290		S	H	2HCl
291		S	H	3HCl
292		S	H	3HCl
293		S	H	2HCl
294		S	H	2HCl
295		S	H	2HCl

TABLA 37

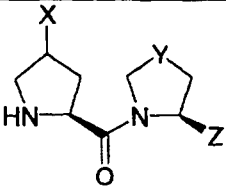
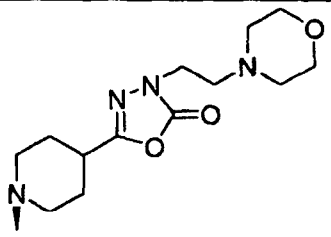
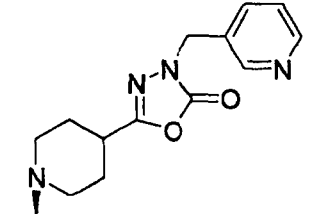
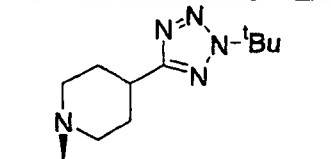
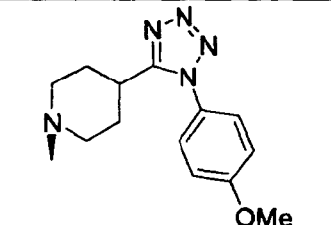
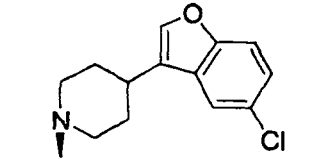
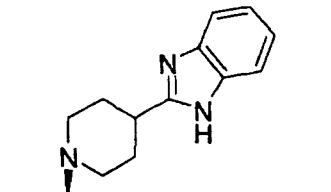
				
Ejemplo N°	X	Y	Z	Sal
296		S	H	3HCl
297		S	H	3HCl
298		S	H	2HCl
299		S	H	2HCl
300		S	H	2HCl
301		S	H	3HCl

TABLA 38

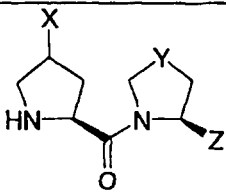
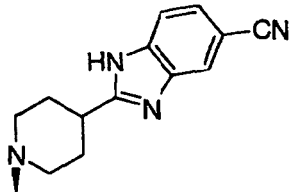
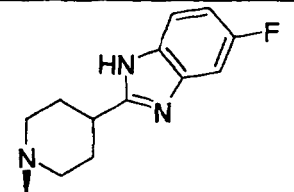
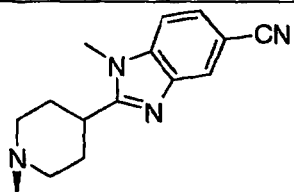
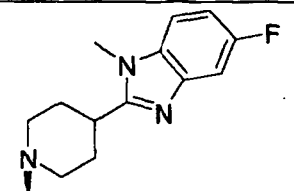
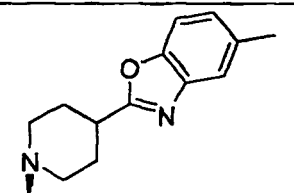
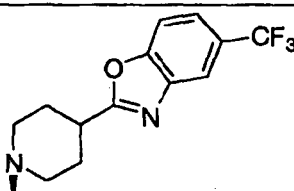
				
Ejemplo N°	X	Y	Z	Sal
302		S	H	3HCl
303		S	H	3HCl
304		S	H	3HCl
305		S	H	3HCl
306		S	H	-
307		S	H	-

TABLA 39

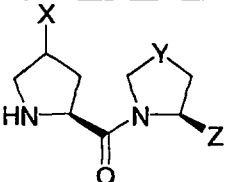
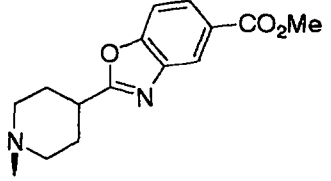
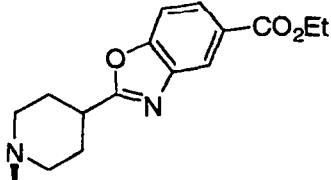
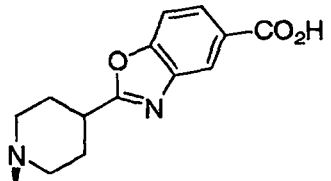
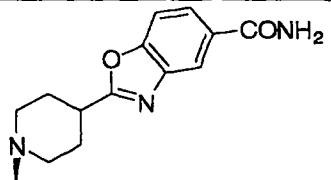
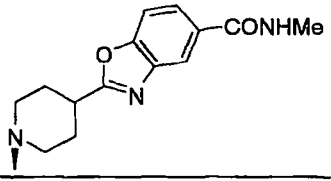
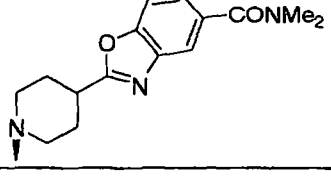
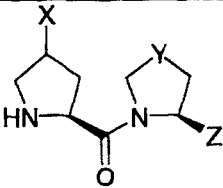
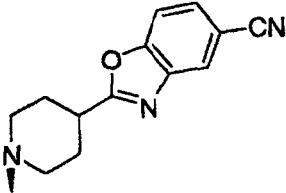
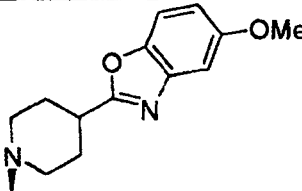
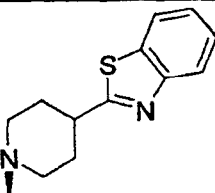
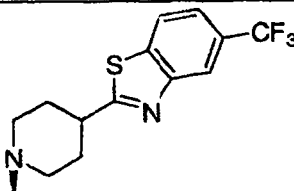
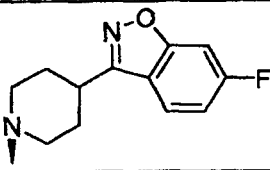
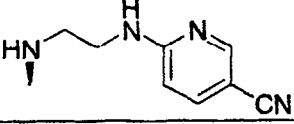
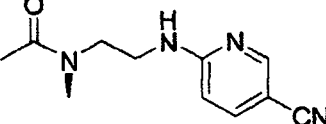
				
Ejemplo N°	X	Y	Z	Sal
308		S	H	-
309		S	H	-
310		S	H	2HCl
311		S	H	-
312		S	H	-
313		S	H	2HCl

TABLA 40

				
Ejemplo N°	X	Y	Z	Sal
314		S	H	-
315		S	H	2HCl
316		S	H	2HCl
317		S	H	-
318		S	H	2HCl
319		S	H	3HCl
320		S	H	2HCl

ES 2 311 534 T3

El compuesto de la presente invención exhibía una actividad inhibidora potente de DPP-IV en el Ejemplo Experimental 1 que se muestra a continuación.

5 Ejemplo Experimental 1

Actividad inhibidora de DPP-IV en plasma

La actividad inhibidora de DPP-IV en plasma humano y de rata se midió por el método de ensayo de fluorescencia. Utilizando Gly-Pro-MCA (Peptide Institute Inc.) como un sustrato fluorescente específico de DPP-IV, se incubaron a la temperatura ambiente durante 60 min soluciones de reacción que tenían las composiciones siguientes y contenían sustancias de test que tenían diversas concentraciones y se tomó la intensidad de fluorescencia medida (SPECTRA FLUOR, TECAN) (excitación 360 nm/emisión 465 nm) como la actividad de DPP-IV.

15	Plasma de rata o humano (solución diluida 10 veces)	20 µl/pocillo
	Sustrato fluorescente (10 µmol/l)	20 µmol/pocillo
20	Sustancia de test	20 µmol/pocillo
	Tampón (PBS que contenía 0,03% de Brij-35)	140 µl/pocillo
	Cantidad total	200 µl/pocillo

25 Se calculó la tasa de inhibición con relación al grupo de adición de disolvente y se determinaron los valores CI_{50} por análisis logístico.

Los valores CI_{50} de la actividad inhibidora de DPP-IV en plasma de la presente invención tal como se determina por el método anterior se muestran en la Tabla siguiente.

35	Compuesto del Ejemplo N°	Actividad inhibidora de DPP-IV en plasma humano CI_{50} (nM)	Actividad inhibidora de DPP-IV en plasma de rata CI_{50} (nm)
	5	0,18	0,17
	12	0,13	0,15
40	20	0,54	0,41
	24	0,51	0,64,
	29	0,30	0,22
45	39	1,1	0,55
	88	4,8	6,1
	99	6,8	9,4
50	143	1,5	2,1
	186	3,7	4,2
	189	0,95	1,0
55	212	0,45	0,75
	242	0,33	0,34
	279	0,73	0,79
60	296	1,1	1,9
	303	0,61	1,1

Como se muestra a continuación, la actividad inhibidora de DPP-IV en plasma del compuesto de la Solicitud de Patente Japonesa expuesta al público bajo PCT conforme a kohyo No. 9-509921 y el compuesto del documento WO99/62431 no es suficiente.

Compuesto conocido	Actividad inhibidora de DPP-IV en plasma humano, CI_{50} (nM)
Hidrocloruro de (S)-2-ciano-1-L-prolilpirrolidina	2,9
3-L-prolil-1,3-tiazolidina	538

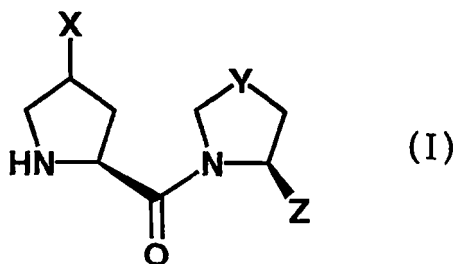
Aplicabilidad industrial

Conforme al Ejemplo Experimental que antecede y diversos experimentos farmacológicos, los compuestos de la presente invención exhiben una actividad inhibidora potente de DPP-IV y son útiles para la profilaxis o el tratamiento de la diabetes o la profilaxis o tratamiento de la obesidad o la profilaxis o el tratamiento de infección por HIV, metástasis de cáncer, dermatopatía, hiperplasia prostática, periodontitis o enfermedad autoinmune, y análogas.

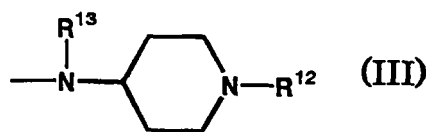
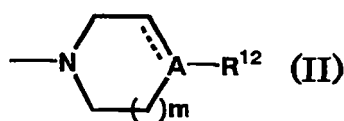
Esta solicitud está basada en las Solicitudes de Patente Núms. 243217/2000 y 400296/2000 presentadas en Japón, cuyos contenidos se incorporan en la presente por referencia.

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de L-prolina de fórmula (I)



en donde X de la fórmula (I) es un sustituyente seleccionado de las fórmulas



en donde

----- es un enlace simple o un enlace doble;

R^{12} es alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo que tiene 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilalquilo en donde el resto cicloalquilo tiene 3 a 7 átomos de carbono y el resto alquilo tiene 1 a 3 átomos de carbono, arilo que se selecciona de fenilo, naftilo y un grupo bicíclico condensado en posición orto que tiene 8 a 10 átomos de anillo en donde al menos un anillo es un anillo aromático, arilalquilo que tiene un resto arilo como se define arriba y un resto alquilo que tiene 1 a 3 átomos de carbono, heteroarilo seleccionado de un grupo arilo de 5 ó 6 miembros que tiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, y un heteroarilo bicíclico condensado en orto que tiene 8 a 10 átomos de anillo que se deriva del mismo, o heteroarilalquilo que tiene un resto heteroarilo como se define arriba y un resto alquilo que tiene 1 a 3 átomos de carbono, $-NR^{14}R^{15}$, $-OR^{16}$, $-COR^{17}$, $-CO_2R^{18}$, $-CONR^{19}R^{20}$ o $-SO_2R^{21}$ en donde R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} y R^{21} son iguales o diferentes y cada uno es independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo que tiene 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilalquilo en donde el resto cicloalquilo tiene 3 a 7 átomos de carbono y el resto alquilo tiene 1 a 3 átomos de carbono, arilo que se selecciona de fenilo, naftilo y un grupo bicíclico condensado en orto que tiene 8 a 10 átomos de anillo en donde al menos un anillo es un anillo aromático, arilalquilo que tiene un resto arilo como se define arriba y un resto alquilo que tiene 1 a 3 átomos de carbono, heteroarilo seleccionado de un grupo cíclico de 5 ó 6 miembros que tiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, y un heteroarilo bicíclico condensado en orto que tiene 8 a 10 átomos de anillo que se deriva del mismo, heteroarilalquilo que tiene un resto heteroarilo como se define arriba y un resto alquilo que tiene 1 a 3 átomos de carbono, o haloalquilo seleccionado de trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo y pentafluoroetilo, o R^{14} y R^{15} , y R^{19} y R^{20} pueden estar unidos uno a otro para formar heterociclos seleccionados de un anillo monocíclico de 4 a 7 miembros saturado o insaturado y un anillo espiro de 10 ó 11 miembros saturado e insaturado, cada uno de los cuales contiene opcionalmente 1 ó 2 átomos de nitrógeno o átomos de oxígeno, estando condensado opcionalmente dicho heterociclo con un anillo aromático seleccionado de anillo de benceno y anillo de piridina que tienen opcionalmente sustituyentes,

R^{13} es un átomo de hidrógeno, alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo que tiene 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilalquilo en donde el resto cicloalquilo tiene 3 a 7 átomos de carbono y el resto alquilo tiene 1 a 3 átomos de carbono, arilo que se selecciona de fenilo, naftilo y un grupo bicíclico condensado en orto que tiene 8 a 10 átomos de anillo en donde al menos un anillo es un anillo aromático, arilalquilo que tiene un resto arilo como se define arriba y un resto alquilo que tiene 1 a 3 átomos de carbono, heteroarilo seleccionado de un grupo cíclico de 5 ó 6 miembros que tiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, y un heteroarilo bicíclico condensado en orto que tiene 8 a 10 átomos de anillo que se deriva del mismo, o heteroarilalquilo que tiene un resto heteroarilo como se define arriba y un resto alquilo que tiene 1 a 3 átomos de carbono,

m es 1 ó 2, y

A es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno,

con la condición de que i) cuando A es un átomo de carbono, A puede estar sustituido por un grupo hidroxilo, carboxilo o alcóxicarbonilo, y ii) cuando A es un átomo de nitrógeno,

----- es un enlace simple;

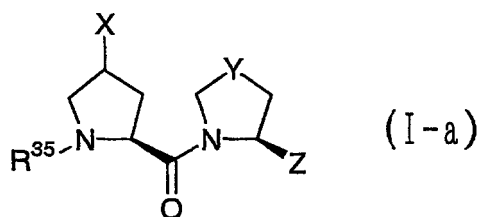
Y es CH₂, CH-OH, S, S=O o SO₂,

Z es un átomo de hidrógeno o un grupo ciano, y

de los grupos arriba mencionados, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y heterociclos, todos ellos como se han definido arriba, cada uno tiene opcionalmente uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, grupo hidroxilo, nitro, ciano, trifluorometilo, alquilo (como se define arriba), alcoxi, alquiltio, formilo, aciloxi, oxo, fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 4-piperidinilo, 2-morfolinoetil, 3-picolilo, arilalquilo (como se define arriba), -COOR_a, -CH₂COOR_a, -OCH₂COOR_a, -CONR_bR_c, -CH₂CQNR_bR_c (Q es =O o =S), -OCH₂CONR_bR_c, -COO(CH₂)₂NR_eR_f, -SO₂T₁, -CONR_dSO₂T₁, -NR_eR_f, -NR_gCHO, -NR_gCOT₂, -NR_gCOOT₂, -NR_gCONR_iR_j, -NR_kSO₂T₃, -SO₂NR_lR_m, -SO₂NR_nCOT₄, metilenodioxi y etilenodioxi, en donde alcoxi tiene 1 a 8 átomos de carbono, alquiltio tiene 1 a 8 átomos de carbono, aciloxi tiene 1 a 8 átomos de carbono y en donde R_a-R_n es hidrógeno, alquilo (como se define arriba) o arilalquilo (como se define arriba) o R_b y R_c, R_e y R_f, R_i y R_j, y R_l y R_m de -NR_bR_c, -NR_eR_f, -NR_iR_j y -NR_lR_m pueden estar unidos respectivamente uno a otro para formar heterociclos como se define arriba teniendo cada uno opcionalmente 1 ó 2 átomos de nitrógeno o átomos de oxígeno, y dicho heterociclo puede estar condensado con un anillo aromático como se define arriba sustituido opcionalmente por los sustituyentes arriba mencionados o -NR_eR_f puede ser un heteroarilo que tiene =O, y T₁-T₄ se selecciona de átomo de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, haloalquilo, todos ellos como se define arriba, cada uno de los cuales puede estar sustituido por los sustituyentes mencionados anteriormente,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de la fórmula (I-a)



en donde

X es como se define en la reivindicación 1,

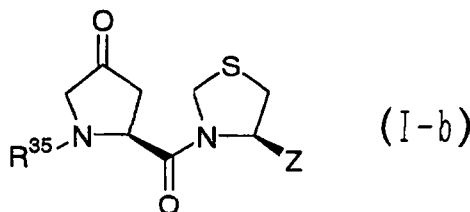
Y es CH₂, CH-OH, S, S=O o SO₂,

Z es un átomo de hidrógeno o un grupo ciano,

R³⁵ es -COR⁴¹ en donde R⁴¹ es un átomo de hidrógeno, alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo que tiene 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilalquilo en donde el resto cicloalquilo tiene 3 a 7 átomos de carbono y el resto alquilo tiene 1 a 3 átomos de carbono, arilo que se selecciona de fenilo, naftilo y un grupo bicíclico condensado en orto que tiene 8 a 10 átomos de anillo en donde al menos un anillo es un anillo aromático, arilalquilo que tiene un resto arilo como se define arriba y un resto alquilo que tiene 1 a 3 átomos de carbono, heteroarilo seleccionado de un grupo cíclico de 5 ó 6 miembros que tiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, y un heteroarilo bicíclico condensado en orto que tiene 8 a 10 átomos de anillo que se deriva del mismo, o heteroarilalquilo que tiene un resto heteroarilo como se define arriba y un resto alquilo que tiene 1 a 3 átomos de carbono, o -COOR⁴² en donde R⁴² es alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo que tiene 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilalquilo en donde el resto cicloalquilo tiene 3 a 7 átomos de carbono y el resto alquilo tiene 1 a 3 átomos de carbono, arilo que se selecciona de fenilo, naftilo y un grupo bicíclico condensado en orto que tiene 8 a 10 átomos de anillo en donde al menos un anillo es un anillo aromático, arilalquilo que tiene un resto arilo como se define arriba y un resto alquilo que tiene 1 a 3 átomos de carbono, heteroarilo seleccionado de un grupo cíclico de 5 ó 6 miembros que tiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, y un heteroarilo bicíclico condensado en orto que tiene 8 a 10 átomos de anillo que se deriva del mismo, o heteroarilalquilo que tiene un resto heteroarilo como se define arriba y un resto alquilo que tiene 1 a 3 átomos de carbono, y

de los grupos arriba mencionados, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, y heterociclo como se define arriba tienen cada uno opcionalmente uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, grupo hidroxilo, nitro, ciano, trifluorometilo, alquilo (como se define arriba), alcoxi, alquiltio, formilo, aciloxi, oxo, fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 4-piperidinilo, 2-morfolinoetilo, 3-picolilo, arilalquilo (como se define arriba), $-\text{COOR}_a$, $-\text{CH}_2\text{COOR}_a$, $-\text{OCH}_2\text{COOR}_a$, $-\text{CONR}_b\text{R}_c$, $-\text{CH}_2\text{CQNR}_b\text{R}_c$ (Q es =O o =S), $-\text{OCH}_2\text{CONR}_b\text{R}_c$, $-\text{COO}(\text{CH}_2)_2\text{NR}_e\text{R}_f$, $-\text{SOT}_1$, $-\text{CONR}_d\text{SO}_2\text{T}_1$, $-\text{NR}_e\text{R}_f$, $-\text{NR}_g\text{CHO}$, $-\text{NR}_g\text{COT}_2$, $-\text{NR}_g\text{COOT}_2$, $-\text{NR}_g\text{CONR}_i\text{R}_j$, $-\text{NR}_k\text{SO}_2\text{T}_3$, $-\text{SO}_2\text{NR}_l\text{R}_m$, $-\text{SO}_2\text{NR}_n\text{COT}_4$, metilenodioxo y etilenodioxo, en donde alcoxi tiene 1 a 8 átomos de carbono, alquiltio tiene 1 a 8 átomos de carbono, aciloxi tiene 1 a 8 átomos de carbono y en donde R_a - R_n es hidrógeno, alquilo (como se define arriba) o arilalquilo (como se define arriba), o R_b y R_c , R_e y R_f , R_i y R_j , y R_l y R_m de $-\text{NR}_b\text{R}_c$, $-\text{NR}_e\text{R}_f$, $-\text{NR}_i\text{R}_j$ y $-\text{NR}_l\text{R}_m$ pueden estar respectivamente unidos uno a otro para formar heterociclos como se define arriba, cada uno de los cuales tiene opcionalmente 1 ó 2 átomos de nitrógeno o átomos de oxígeno, y dicho heterociclo puede estar condensado con un anillo aromático como se define arriba sustituido opcionalmente por los sustituyentes mencionados anteriormente, o $-\text{NR}_e\text{R}_f$ puede ser un heteroarilo que tiene =O, y T_1 - T_4 se selecciona de átomo de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, todos ellos como se define arriba, o haloalquilo seleccionado de trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo y pentafluoroetilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con los sustituyentes arriba mencionados.

3. Un compuesto de la fórmula (I-b)



en donde

Z es un átomo de hidrógeno o un ciano, y

R^{35} es como se define en la reivindicación 2.

4. Una composición farmacéutica que contiene un derivado de L-prolina de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacológicamente aceptable.

5. Un inhibidor de DPP-IV que contiene un derivado de L-prolina de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo.

6. Un agente terapéutico para la enfermedad en que está involucrada DPP-IV, que contiene un derivado de L-prolina de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo.

7. El agente terapéutico de la reivindicación 6, en donde la enfermedad arriba mencionada es diabetes, obesidad, infección por HIV, metástasis de cáncer, dermatopatía, hiperplasia prostática, periodontitis o enfermedad autoinmune.