

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 372 179**

51 Int. Cl.:
C07D 401/06 (2006.01) **A61P 31/18** (2006.01)
C07D 417/06 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 213/30 (2006.01)
C07D 213/40 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 493/04 (2006.01)
A61K 31/4436 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04813910 .9**
 96 Fecha de presentación: **09.12.2004**
 97 Número de publicación de la solicitud: **1697344**
 97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.09.2006**

54 Título: **COMPUESTOS QUE INHIBEN LA PROTEASA DEL VIH.**

30 Prioridad:
11.12.2003 US 733946

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.01.2012

73 Titular/es:
**ABBOTT LABORATORIES
CHAD 0377/AP6A-1 100 Abbott Park Road
Abbott Park IL 60064-3500, US**

72 Inventor/es:
**DEGOEY, David, A.;
FLENTGE, Charles, A.;
FLOSI, William, J.;
GRAMPOVNIK, David, J.;
KEMPF, Dale, J.;
KLEIN, Larry, L.;
YEUNG, Ming, C.;
RANDOLPH, John, T.;
WANG, Xiu, C. y
YU, Su**

74 Agente: **de 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).

ES 2 372 179 T3

DESCRIPCIÓN

Compuestos que inhiben la proteasa del VIH

Campo Técnico

5 La presente invención se refiere a compuestos nuevos y a una composición para inhibir la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), a una composición para inhibir o tratar una infección por VIH y a procesos para preparar los compuestos.

Antecedentes de la Invención

10 El genoma del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) codifica una proteasa que es responsable del procesamiento proteolítico de uno o más precursores de poliproteína tal como los productos génicos pol y gag. La proteasa de VIH procesa el precursor gag en proteínas centrales y también procesa el precursor pol en transcriptasa inversa y proteasa.

El procesamiento correcto de las poliproteínas precursoras por la proteasa de VIH es necesario para el ensamblaje de los viriones infecciosos. Por lo tanto, la inhibición de la proteasa de VIH proporciona una diana útil para el desarrollo de agentes terapéuticos para el tratamiento de una infección por VIH.

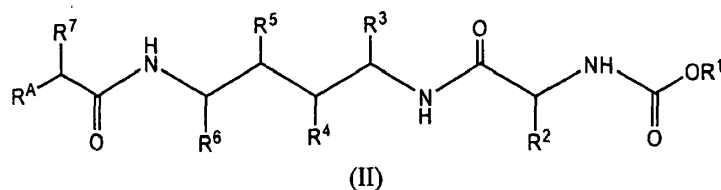
15 En los últimos años, los inhibidores de la proteasa de VIH se han convertido en una clase importante de agentes terapéuticos para la inhibición y tratamiento de la infección por VIH en los seres humanos. Los inhibidores de la proteasa de VIH son especialmente eficaces cuando se administran en combinación con otras clases de agentes terapéuticos de VIH, especialmente inhibidores de la transcriptasa inversa de VIH, en "mezclas" de agentes terapéuticos de VIH.

20 Actualmente, los inhibidores de la proteasa de VIH saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir/ritonavir, fosamprenavir, y atazanavir han sido aprobados en los EE.UU. para el tratamiento de la infección por VIH. Existe una necesidad continua de inhibidores mejorados de la proteasa de VIH que sean muy potentes, que tengan efectos secundarios reducidos y que sean eficaces frente a las cepas resistentes de VIH.

25 Los inhibidores de la proteasa de VIH se describen en Nillroth Ulrika et al, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, vol. 41, no. 11, noviembre 1997, páginas 2383-2388; Kempf DJ et al, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, vol. 35, no. 11, noviembre 1991, páginas 2209-2214; Tossi A et al, European Journal of Biochemistry, vol. 267, no. 6, marzo 2000, páginas 1715-1722; Etmayer P et al, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, vol. 4, no. 24, 1994, páginas 2851-2856; Patente US No. 5.294.720; Patente US No. 5.142.056; WO 00/40558; y EP 0 486 948 A2.

30 Resumen de la Invención

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (II)



o una forma de sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de éste, en el que:

35 R^A es $N(H)C(O)R^8$, $-O(R_a)$, $-OC(O)OR_a$, $-NR_aR_b$, $-N(R_b)S(O)_2R_a$, $-N(R_b)alquiloN(R_b)S(O)_2R_a$, $-N(R_b)alquiloN(R_b)C(O)OR_a$, $-N(R_b)alquiloN(R_b)C(O)NR_aR_b$, $-alquiloSR_a$, $-alquiloS(O)R_a$ o $-alquiloS(O)_2R_a$;

40 R^1 es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo o heteroarilo; en el que cada R^1 está sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, halo, nitro, oxo, alquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, alcoxi, $-NH_2$, $-N(H)alquilo$, $-N(alquilo)_2$, $-SH$, $-S(alquilo)$, $-SO_2(alquilo)$, $-N(H)C(O)alquilo$, $-N(alquilo)C(O)alquilo$, $-N(H)C(O)NH_2$, $-N(H)C(O)N(H)alquilo$, $-N(H)C(O)N(alquilo)_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)Oalquilo$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(H)alquilo$, $-C(O)N(alquilo)_2$, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, $-alquiloNH_2$, $-alquiloN(H)alquilo$, $-alquiloN(alquilo)_2$, $-alquiloN(H)C(O)NH_2$, $-alquiloN(H)C(O)N(H)alquilo$, $-alquiloN(H)C(O)N(alquilo)_2$, $-alquiloC(O)OH$, $-alquiloC(O)Oalquilo$, $-alquiloC(O)NH_2$, $-alquiloC(O)N(H)alquilo$, $-alquiloC(O)N(alquilo)_2$, y R^{1a} ;

5 R^{1a} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo o heteroarilo; en el que cada R^{1a} está sustituido con 0, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, halo, nitro, oxo, alquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, alcoxi, $-NH_2$, $-N(H)(alquilo)$, $-N(alquilo)_2$, $-SH$, $-S(alquilo)$, $-SO_2(alquilo)$, $-N(H)C(O)alquilo$, $-N(alquilo)C(O)alquilo$, $-N(H)C(O)NH_2$, $-N(H)C(O)N(H)(alquilo)$, $-N(H)C(O)N(alquilo)_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)Oalquilo$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(H)(alquilo)$, $-C(O)N(alquilo)_2$, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, $-alquiloNH_2$, $-alquiloN(H)(alquilo)$, $-alquiloN(alquilo)_2$, $-alquiloN(H)C(O)NH_2$, $-alquiloN(H)C(O)N(H)(alquilo)$, $-alquiloN(H)C(O)N(alquilo)_2$, $-alquiloC(O)OH$, $-alquiloC(O)Oalquilo$, $-alquiloC(O)NH_2$, $-alquiloC(O)N(H)(alquilo)$ y $-alquiloC(O)N(alquilo)_2$;

10 R^2 es alquilo sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, $-OR_a$, $-SR_a$, $-SOR_a$, $-SO_2R_a$, $-NR_aR_b$, $-NR_bC(O)R_a$, $-N(R_b)C(O)OR_a$, $-N(R_a)C(=N)NR_aR_b$, $-N(R_a)C(O)NR_aR_b$, $-C(O)NR_aR_b$, $-C(O)OR_a$ y R^{2a} ;

15 R^{2a} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo o heteroarilo; en el que cada R^{2a} está sustituido con 0, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, halo, nitro, oxo, alquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, alcoxi, $-NH_2$, $-N(H)(alquilo)$, $-N(alquilo)_2$, $-SH$, $-S(alquilo)$, $-SO_2(alquilo)$, $-N(H)C(O)alquilo$, $-N(alquilo)C(O)alquilo$, $-N(H)C(O)NH_2$, $-N(H)C(O)N(H)(alquilo)$, $-N(H)C(O)N(alquilo)_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)Oalquilo$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(H)(alquilo)$, $-C(O)N(alquilo)_2$, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, $-alquiloNH_2$, $-alquiloN(H)(alquilo)$, $-alquiloN(alquilo)_2$, $-alquiloN(H)C(O)NH_2$, $-alquiloN(H)C(O)N(H)(alquilo)$, $-alquiloN(H)C(O)N(alquilo)_2$, $-alquiloC(O)OH$, $-alquiloC(O)Oalquilo$, $-alquiloC(O)NH_2$, $-alquiloC(O)N(H)(alquilo)$ y $-alquiloC(O)N(alquilo)_2$;

20 R^3 es arilalquilo en el que el resto arilo del arilalquilo está sustituido con un R^{3a} ;

25 R^{3a} es arilo o heteroarilo; en el que R^{3a} está sustituido con 0, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, halo, oxo, alquilo, alquenilo, hidroxilo, alcoxi, $-NH_2$, $-N(H)(alquilo)$, $-N(alquilo)_2$, $-SH$, $-S(alquilo)$, $-SO_2(alquilo)$, $-N(H)C(O)alquilo$, $-N(alquilo)C(O)alquilo$, $-N(H)C(O)NH_2$, $-N(H)C(O)N(H)(alquilo)$, $-N(H)C(O)N(alquilo)_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)Oalquilo$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(H)(alquilo)$, $-C(O)N(alquilo)_2$, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, $-alquiloNH_2$, $-alquiloN(H)(alquilo)$, $-alquiloN(alquilo)_2$, $-alquiloN(H)C(O)NH_2$, $-alquiloN(H)C(O)N(H)(alquilo)$, $-alquiloN(H)C(O)N(alquilo)_2$, $-alquiloC(O)OH$, $-alquiloC(O)Oalquilo$, $-alquiloC(O)NH_2$, $-alquiloC(O)N(H)(alquilo)$, y $-alquiloC(O)N(alquilo)_2$;

R^4 es H y R^5 es OR^{16} ;

o

30 R^5 es H y R^4 es OR^{16} ;

35 R^6 es alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, $-alquiloOR_a$, $-alquiloSR_a$, $-alquiloSOR_a$, $-alquiloSO_2R_a$, $-alquiloNR_aR_b$, $-alquiloN(R_b)C(O)R_a$, $-alquiloN(R_b)C(O)OR_a$, $-alquiloN(R_a)C(=N)NR_aR_b$, $-alquiloN(R_a)C(O)NR_aR_b$, $-alquiloC(O)NR_aR_b$, $-alquiloC(O)OR_a$, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; en el que el resto cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo del cicloalquilalquilo, resto cicloalquenilo del cicloalquenilalquilo, resto heterociclo del heterocicloalquilo, resto heteroarilo del heteroarilalquilo y el resto arilo del arilalquilo están sustituidos independientemente con 0, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, halo, nitro, oxo, alquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, alcoxi, $-NH_2$, $-N(H)(alquilo)$, $-N(alquilo)_2$, $-SH$, $-S(alquilo)$, $-SO_2(alquilo)$, $-N(H)C(O)alquilo$, $-N(alquilo)C(O)alquilo$, $-N(H)C(O)NH_2$, $-N(H)C(O)N(H)(alquilo)$, $-N(H)C(O)N(alquilo)_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)Oalquilo$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(H)(alquilo)$, $-C(O)N(alquilo)_2$, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, $-alquiloNH_2$, $-alquiloN(H)(alquilo)$, $-alquiloN(alquilo)_2$, $-alquiloN(H)C(O)NH_2$, $-alquiloN(H)C(O)N(H)(alquilo)$, $-alquiloN(H)C(O)N(alquilo)_2$, $-alquiloC(O)OH$, $-alquiloC(O)Oalquilo$, $-alquiloC(O)NH_2$, $-alquiloC(O)N(H)(alquilo)$, $-alquiloC(O)N(alquilo)_2$ y R^{6a} ;

45 R^{6a} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo o heteroarilo; en el que cada R^{6a} está sustituido con 0, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, halo, oxo, alquilo, alquenilo, hidroxilo, alcoxi, $-NH_2$, $-N(H)(alquilo)$, $-N(alquilo)_2$, $-SH$, $-S(alquilo)$, $-SO_2(alquilo)$, $-N(H)C(O)alquilo$, $-N(alquilo)C(O)alquilo$, $-N(H)C(O)NH_2$, $-N(H)C(O)N(H)(alquilo)$, $-N(H)C(O)N(alquilo)_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)Oalquilo$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(H)(alquilo)$, $-C(O)N(alquilo)_2$, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, $-alquiloNH_2$, $-alquiloN(H)(alquilo)$, $-alquiloN(alquilo)_2$, $-alquiloN(H)C(O)NH_2$, $-alquiloN(H)C(O)N(H)(alquilo)$, $-alquiloN(H)C(O)N(alquilo)_2$, $-alquiloC(O)OH$, $-alquiloC(O)Oalquilo$, $-alquiloC(O)NH_2$, $-alquiloC(O)N(H)(alquilo)$, y $-alquiloC(O)N(alquilo)_2$;

50 R^7 es $-N(R_b)C(O)OR_a$, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo o heteroarilo; en el que alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo y heteroarilo están sustituidos

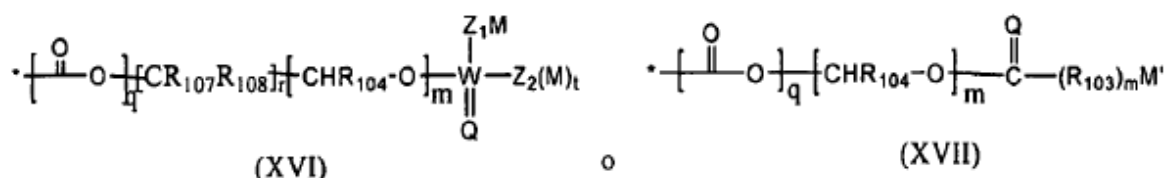
independientemente con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, -OR_a, -OC(O)R_a, -SR_a, -SOR_a, -SO₂R_a, -NR_aR_b, -N(R_b)C(O)R_a, -N(R_b)C(O)OR_a, -N(R_a)C(=N)NR_aR_b, -N(R_a)C(O)NR_aR_b, -C(O)NR_aR_b, -C(O)OR_a y R^{7a};

5 R^{7a} es cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo o heteroarilo; en el que cada R^{7a} está sustituido con 0, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, halo, nitro, oxo, alquilo, alqueno, alquino, hidroxilo, alcoxi, -NH₂, -N(H)(alquilo), -N(alquilo)₂, -SH, -S(alquilo), -SO₂(alquilo), -N(H)C(O)alquilo, -N(alquilo)C(O)alquilo, -N(H)C(O)NH₂, -N(H)C(O)N(H)(alquilo), -N(H)C(O)N(alquilo)₂, -C(O)OH, -C(O)Oalquilo, -C(O)NH₂, -C(O)N(H)(alquilo), -C(O)N(alquilo)₂, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, -alquiloNH₂, -alquiloN(H)(alquilo), -alquiloN(alquilo)₂, -alquiloN(H)C(O)NH₂, -alquiloN(H)C(O)N(H)(alquilo), -alquiloN(H)C(O)N(alquilo)₂, -alquiloC(O)OH, -alquiloC(O)Oalquilo, -alquiloC(O)NH₂, -alquiloC(O)N(H)(alquilo) y -alquilo-C(O)N(alquilo)₂;

R⁸ es -OR_a, -NR_aR_b, -N(R_b)C(O)OR_a, -alquiloOR_a, -alquiloOC(O)R_a, o-O-alquiloC(O)R_a;

R¹⁶ es hidrógeno o R¹⁵;

R¹⁵ es



R₁₀₃ es C(R₁₀₅)₂, O o -N(R₁₀₅);

R₁₀₄ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo o dialquilaminocarbonilo,

20 cada M se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, -N(R₁₀₅)₂, alquilo, alqueno y R₁₀₆; en el que 1 a 4 radicales -CH₂ del alquilo o alqueno, distintos del radical -CH₂ que está unido a Z, se reemplazan opcionalmente con un grupo heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, S, S(O), SO₂ y N(R₁₀₅); y en el que cualquier hidrógeno en dicho alquilo, alqueno o R₁₀₆ se reemplaza opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en oxo, -OR₁₀₅, -R₁₀₅, -N(R₁₀₅)₂, -CN, -C(O)OR₁₀₅, -C(O)N(R₁₀₅)₂, -SO₂N(R₁₀₅), -N(R₁₀₅)C(O)R₁₀₅, -C(O)R₁₀₅, -SR₁₀₅, -S(O)R₁₀₅, -SO₂R₁₀₅, -OCF₃, -SR₁₀₆, -SOR₁₀₆, -SO₂R₁₀₆, -N(R₁₀₅)SO₂R₁₀₅, halo, -CF₃, NO₂ y fenilo; siempre que cuando M es -N(R₁₀₅)₂, Z₁ y Z₂ son -CH₂;

Z₁ es CH₂, O, S, -N(R₁₀₅), o, cuando M está ausente, H;

Z₂ es CH₂, O, S o -N(R₁₀₅);

Q es O o S;

W es P o S; en el que cuando W es S, Z₁ y Z₂ no son S;

30 M' es H, alquilo, alqueno o R₁₀₆; en el que 1 a 4 radicales -CH₂ del alquilo o alqueno se reemplazan opcionalmente con un grupo heteroátomo seleccionado de O, S, S(O), SO₂, o N(R₁₀₅); y en el que cualquier hidrógeno en dicho alquilo, alqueno o R₁₀₆ se reemplaza opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en oxo, -OR₁₀₅, -R₁₀₅, -N(R₁₀₅)₂, -CN, -C(O)OR₁₀₅, -C(O)N(R₁₀₅)₂, -SO₂N(R₁₀₅), -N(R₁₀₅)C(O)R₁₀₅, -C(O)R₁₀₅, -SR₁₀₅, -S(O)R₁₀₅, -SO₂R₁₀₅, -OCF₃, -SR₁₀₆, -SOR₁₀₆, -SO₂R₁₀₆, -N(R₁₀₅)SO₂R₁₀₅, halo, -CF₃ y NO₂;

40 R₁₀₆ es un sistema de anillo monocíclico o bicíclico seleccionado del grupo que consiste en arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heteroarilo y heterociclo; en el que cualquiera de dichos sistemas de anillo heteroarilo y heterociclo contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, S, SO, SO₂ y N(R₁₀₅); y en el que dicho sistema de anillo está sustituido con 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo, alcoxi y -OC(O)alquilo;

5 cada R₁₀₅ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H o alquilo; en el que dicho alquilo está sustituido opcionalmente con un sistema de anillo seleccionado del grupo que consiste en arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heteroarilo y heterociclo; en el que cualquiera de dichos sistemas de anillo heteroarilo y heterociclo contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, S, SO, SO₂ y N(R₁₀₅); y en el que uno cualquiera de dichos sistemas de anillo está sustituido con 0, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, -OR₁₀₅, -R₁₀₅, -N(R₁₀₅)₂, -N(R₁₀₅)C(O)R₁₀₅, -CN, -C(O)OR₁₀₅, -C(O)N(R₁₀₅)₂, halo y -CF₃;

cada R₁₀₇ y R₁₀₈ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

q es 0 ó 1;

10 m es 0 ó 1;

m' es 0 ó 1;

m" es 0 ó 1;

r es 0, 1, 2, 3 ó 4;

t es 0 ó 1;

15 R_a y R_b en cada aparición se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclo; en el que cada R_a y R_b, en cada aparición, está sustituido independientemente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, nitro, halo, oxo, hidroxilo, alcoxi, alquilo, alqueno, alquino, -NH₂, -N(H)(alquilo), -N(alquilo)₂, -SH, -S(alquilo), -SO₂(alquilo), -N(H)C(O)alquilo, -N(alquilo)C(O)alquilo, -N(H)C(O)NH₂, -N(H)C(O)N(H)(alquilo), -N(H)C(O)N(alquilo)₂, -C(O)OH, -C(O)Oalquilo, -C(O)NH₂, -C(O)N(H)(alquilo), -C(O)N(alquilo)₂, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, -alquiloNH₂, -alquiloN(H)(alquilo), -alquiloN(alquilo)₂, -alquiloN(H)C(O)NH₂, -alquiloN(H)C(O)N(H)(alquilo), -alquiloN(H)C(O)N(alquilo)₂, -alquiloC(O)OH, -alquiloC(O)Oalquilo, -alquiloC(O)NH₂, -alquiloC(O)N(H)(alquilo) y -alquiloC(O)N(alquilo)₂ y R_c;

25 alternativamente, R_a y R_b, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo seleccionado del grupo que consiste en heteroarilo y heterociclo; en el que cada uno del heteroarilo y heterociclo está sustituido independientemente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, ciano, formilo, nitro, halo, oxo, hidroxilo, alcoxi, -NH₂, -N(H)(alquilo), -N(alquilo)₂, -SH, -S(alquilo), -SO₂(alquilo), -N(H)C(O)alquilo, -N(alquilo)C(O)alquilo, -N(H)C(O)NH₂, -N(H)C(O)N(H)(alquilo), -N(H)C(O)N(alquilo)₂, -C(O)OH, -C(O)Oalquilo, -C(O)NH₂, -C(O)N(H)(alquilo), -C(O)N(alquilo)₂, cianoalquilo, formilalquilo, nitroalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, -alquiloNH₂, -alquiloN(H)(alquilo), -alquiloN(alquilo)₂, -alquiloN(H)C(O)NH₂, -alquiloN(H)C(O)N(H)(alquilo), -alquiloN(H)C(O)N(alquilo)₂, -alquiloC(O)OH, -alquiloC(O)Oalquilo, -alquiloC(O)NH₂, -alquiloC(O)N(H)(alquilo), -alquiloC(O)N(alquilo)₂ y R_c; y

35 R_c es arilo, heteroarilo o heterociclo; en el que cada R_c está sustituido independientemente con 0, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, nitro, oxo, alquilo, alqueno, alquino, hidroxilo, alcoxi, -NH₂, -N(H)(alquilo), -N(alquilo)₂, -SH, -S(alquilo), -SO₂(alquilo), -N(H)C(O)alquilo, -N(alquilo)C(O)alquilo, -N(H)C(O)NH₂, -N(H)C(O)N(H)(alquilo), -N(H)C(O)N(alquilo)₂, -C(O)OH, -C(O)Oalquilo, -C(O)NH₂, -C(O)N(H)(alquilo), -C(O)N(alquilo)₂, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, -alquilo-NH₂, -alquilo-N(H)(alquilo), -alquilo-N(alquilo)₂, -alquilo-N(H)C(O)NH₂, -alquilo-N(H)C(O)N(H)(alquilo), -alquilo-N(H)C(O)N(alquilo)₂, -alquilo-C(O)OH, -alquilo-C(O)Oalquilo, -alquilo-C(O)NH₂, -alquilo-C(O)N(H)(alquilo) y -alquilo-C(O)N(alquilo)₂.

Otras realizaciones de la invención se definen en las reivindicaciones adjuntas.

La presente invención también proporciona los procesos para preparar un compuesto de fórmula (XVIII) tal y como se define en la presente memoria.

45 La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o combinación de compuestos de la presente invención, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, éster, sal de un éster, o combinación de éstos, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

50 La presente invención proporciona además incluso una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o combinación de compuestos de la presente invención, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, éster, sal de un éster, o combinación de éstos, y uno, dos,

tres, cuatro, cinco o seis agentes seleccionados del grupo que consiste en un segundo inhibidor de la proteasa de VIH, un inhibidor de la transcriptasa inversa de VIH, un inhibidor de la entrada/fusión de VIH, un inhibidor de la integrasa de VIH y un inhibidor de la gemación/maduración de VIH y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o combinación de compuestos de la presente invención, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, éster, sal de un éster, o combinación de éstos, ritonavir o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de éste y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 Los compuestos de la invención pueden usarse en un método para inhibir la replicación de un virus VIH que comprende poner en contacto dicho virus con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o combinación de compuestos de la presente invención, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, éster, sal de un éster, o combinación de éstos, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención pueden usarse en un método para inhibir la replicación de un virus VIH que comprende poner en contacto dicho virus con la composición farmacéutica de la presente invención.

15 Los compuestos de la invención pueden usarse en un método para inhibir la proteasa de VIH que comprende poner en contacto dicha proteasa de VIH con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o combinación de compuestos de la presente invención, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, éster, sal de un éster, o combinación de éstos, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención pueden usarse en un método para inhibir la proteasa de VIH que comprende poner en contacto dicha proteasa de VIH con la composición farmacéutica de la presente invención.

20 Los compuestos de la invención pueden usarse en un método para tratar o prevenir una infección por VIH que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o combinación de compuestos de la presente invención, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, éster, sal de un éster, o combinación de éstos, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 Los compuestos de la invención pueden usarse en un método para tratar o prevenir una infección por VIH que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento la composición farmacéutica de la presente invención.

Descripción Detallada de la Invención

Tal y como se usa en la presente especificación los términos siguientes tienen los significados indicados:

30 Tal y como se usa en la presente memoria, las formas singulares "un", "una", y "el" pueden incluir la referencia en plural a no ser que el contexto dicte claramente otra cosa.

35 El término "grupo ácido carboxílico activado" tal y como se usa en la presente memoria se refiere a haluros de ácido tales como cloruros de ácido y también se refiere a los derivados éster activados incluyendo, pero sin limitarse a, anhídridos derivados del ácido fórmico y acético, anhídridos derivados de haluros de alcóxicarbonilo tales como cloruro de isobutiloxycarbonilo y semejantes, ésteres derivados de la reacción del ácido carboxílico con N,N'-carbonildiimidazol y semejantes, ésteres derivados de N-hidroxisuccinimida, ésteres derivados de N-hidroxitetrahidimidazolidina, ésteres derivados de N-hidroxi-5-norbornen-2,3-dicarboximida, ésteres derivados de 2,4,5-triclorofenol, ésteres derivados de p-nitrofenol, ésteres derivados de fenol, ésteres derivados de pentaclorofenol, ésteres derivados de 8-hidroxiquinolina y semejantes.

40 El término "alcanoilo" tal y como se usa en la presente memoria se refiere a un grupo alquilo unido al resto de la molécula parental a través de un grupo carbonilo. Los ejemplos representativos de alcanoilo incluyen, pero sin limitarse a, metilcarbonilo, etilcarbonilo y terc-butylcarbonilo.

45 El término "alquilo," tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo derivado de un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitarse a, n-propilo, butilo, metilo, 1-metilpropilo, 2-metilbutilo, 3-metilpropilo, terc-butilo, 1,1-dimetiletilo, 1-metiletilo e isopropilo (1-metiletilo).

El término "alquilamino" tal y como se usa en la presente memoria se refiere a $-N(H)R^{90}$ en el que R^{90} es alquilo.

El término "alquilaminocarbonilo" tal y como se usa en la presente memoria se refiere a un grupo alquilamino unido al resto de la molécula parental a través de un grupo carbonilo.

50 El término "alquenoilo," tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo de cadena lineal o ramificada de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de carbono que contiene al menos un enlace doble carbono-carbono. Los ejemplos representativos de grupos alquenoilo incluyen, pero sin limitarse a, alilo, propenilo y 3-metil-2-butenilo.

El término "alquinilo," tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de carbono que contiene al menos un enlace triple carbono-carbono. Los ejemplos representativos de grupos alquinilo incluyen, pero sin limitarse a, etinilo, 2-metil-3-butinilo y 3-pentinilo.

- 5 El término "alcoxi" tal y como se usa en la presente memoria se refiere a un grupo alquilo unido al resto de la molécula parental a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de grupos alcoxi incluyen, pero sin limitarse a, terc-butoxi, metoxi, 2-metoxi-1,1-dimetiletilo, 2-etoxi-1,1-dimetiletilo e isopropoxi.

El término "alcoxialquilo," tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo sustituido con al menos un grupo alcoxi.

- 10 El término "alcoxicarbonilo" tal y como se usa en la presente memoria se refiere a un grupo alcoxi unido al resto de la molécula parental a través de un grupo carbonilo. Los ejemplos representativos de grupos alcoxicarbonilo incluyen, pero sin limitarse a, terc-butoxicarbonilo, etoxicarbonilo y metoxicarbonilo.

- 15 El término "arilo" tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo fenilo, o a sistemas de anillo de hidrocarburo bicíclico o tricíclico fusionados en los que uno o más de los anillos es un grupo fenilo. Los sistemas de anillo bicíclicos fusionados tienen un grupo fenilo fusionado con un grupo cicloalqueno monocíclico, tal y como se define en la presente memoria, un grupo cicloalquilo monocíclico, tal y como se define en la presente memoria, u otro grupo fenilo. Los sistemas de anillo tricíclicos fusionados se ejemplifican por un sistema de anillo bicíclico fusionado con un grupo cicloalqueno monocíclico, tal y como se define en la presente memoria, un grupo cicloalquilo monocíclico, tal y como se define en la presente memoria, u otro grupo fenilo. Los ejemplos representativos de grupos arilo incluyen, pero sin limitarse a, antraceno, azuleno, fluoreno, indano, indeno, naftaleno, fenilo y tetrahidronaftaleno. Los grupos arilo de la presente invención pueden estar sustituidos o no sustituidos, y están conectados con el resto de la molécula parental a través de cualquier átomo de carbono sustituible del grupo.

- 25 El término "arilalquilo" tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo arilo, tal y como se define en la presente memoria, unido al resto de la molécula parental a través de un grupo alquilo. Los ejemplos representativos de grupos arilalquilo incluyen, pero no están limitados a, fenilmetilo (bencilo), naftilmetilo, feniletilo, tetrahidronaftilmetilo y naftiletilo.

El término "carbonilo" tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a $-C(=O)$.

El término "ciano," tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a $-CN$.

- 30 El término "cianoalquilo" tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo ciano unido al resto de la molécula parental a través de un grupo alquilo.

- 35 El término "cicloalqueno," tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo monocíclico, bicíclico o tricíclico no aromático, parcialmente insaturado, que tiene tres a catorce átomos de carbono, cero heteroátomos y uno, dos, tres o cuatro enlaces dobles. Los ejemplos representativos de grupos cicloalqueno incluyen, pero sin limitarse a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexeno, octahidronaftaleno y norbornileno. Los grupos cicloalqueno de la presente invención pueden estar no sustituidos o sustituidos, y están unidos al resto de la molécula parental a través de cualquier átomo de carbono sustituible del grupo.

- 40 El término "cicloalquenilalquilo" tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo cicloalqueno unido al resto de la molécula parental a través de un grupo alquilo.

- 45 El término "cicloalquilo," tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado, que tiene tres a catorce átomos de carbono y cero heteroátomos. Los ejemplos representativos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitarse a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclo[3.1.1]heptilo, 6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]heptilo y semejantes a adamantilo. Los grupos cicloalquilo de la presente invención pueden estar no sustituidos o sustituidos, y están conectados con el resto de la molécula parental a través de cualquier átomo de carbono sustituible del grupo.

El término "cicloalquilalquilo" tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo cicloalquilo unido al resto de la molécula parental a través de un grupo alquilo.

- 50 El término "dialquilamino" tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a $-NR^{90}R^{91}$, en el que R^{90} y R^{91} son alquilos.

El término "dialquilaminocarbonilo" tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo dialquilamino, tal y como se define en la presente memoria, unido al resto de la molécula parental a través de un grupo carbonilo.

Los términos "halo," y "halógeno" tal y como se usan en la presente memoria, se refieren a F, Cl, Br, e I.

El término "haloalcoxi" tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo haloalquilo unido al resto de la molécula parental a través de un átomo de oxígeno.

El término "haloalqueno" tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alqueno sustituido con uno, dos, tres o cuatro átomos de halógeno.

5 El término "haloalquilo" tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos, tres o cuatro átomos de halógeno. Los ejemplos de haloalquilo incluyen, pero sin limitarse a, trifluorometilo, fluorometilo, difluorometilo, 1-fluoroetilo, 1,2-difluoroetilo y 1,2,3-trifluoroetilo.

10 El término "heteroarilo" tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a un anillo aromático de cinco o seis miembros en el que al menos un átomo se selecciona del grupo que consiste en N, O, y S, y los átomos restantes son carbono. El término "heteroarilo" también incluye sistemas bicíclicos en los que un anillo heteroarilo se fusiona con un grupo fenilo, un grupo cicloalquilo monocíclico, tal y como se define en la presente memoria, un grupo cicloalqueno monocíclico, tal y como se define en la presente memoria, un grupo heterociclo monocíclico, tal y como se define en la presente memoria, o un grupo heteroarilo monocíclico adicional. El término "heteroarilo" también incluye sistemas tricíclicos en los que un sistema bicíclico se fusiona con un grupo fenilo, un grupo cicloalquilo monocíclico, tal y como se define en la presente memoria, un grupo cicloalqueno monocíclico, tal y como se define en la presente memoria, un grupo heterociclo monocíclico, tal y como se define en la presente memoria, o un grupo heteroarilo monocíclico adicional. Los ejemplos representativos de grupos heteroarilo incluyen, pero sin limitarse a, benzotienilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzoxadiazolilo, dibenzofuranilo, dihidrobenzotiazolilo, furanilo, imidazolilo, imidazopiridilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, isoxazolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tienopiridinilo, tienilo, triazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirrolilo, quinolinilo, tetrahydroquinolinilo y triazinilo. Los grupos heteroarilo de la presente invención pueden estar sustituidos o no sustituidos, y están conectados con el resto de la molécula parental a través de cualquier átomo de carbono o átomo de nitrógeno sustituible en los grupos. Además, los heteroátomos de nitrógeno pueden o no ser cuaternizados u oxidados al N-óxido. También, los anillos que contienen nitrógeno pueden o no tener el N protegido.

El término "heteroarilalquilo" tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo heteroarilo, tal y como se define en la presente memoria, unido al resto de la molécula parental a través de un grupo alquilo tal y como se define en la presente memoria.

30 El término "heterociclo" tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a anillos cíclicos, no aromáticos, saturados o parcialmente insaturados con tres, cuatro, cinco, seis o siete miembros que contienen al menos un átomo seleccionado del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre. El término "heterociclo" también incluye sistemas bicíclicos en los que un anillo heterociclo se fusiona con un grupo fenilo, un grupo cicloalqueno monocíclico, tal y como se define en la presente memoria, un grupo cicloalquilo monocíclico, tal y como se define en la presente memoria, o un grupo heterociclo monocíclico adicional. El término "heterociclo" también incluye sistemas tricíclicos en los que un sistema bicíclico se fusiona con un grupo fenilo, un grupo cicloalqueno monocíclico, tal y como se define en la presente memoria, un grupo cicloalquilo monocíclico, tal y como se define en la presente memoria, o un grupo heterociclo monocíclico adicional. Los grupos heterociclo de la invención están sustituidos o no sustituidos, y están conectados con el resto de la molécula parental a través de cualquier átomo de carbono o de nitrógeno sustituible en los grupos. Los ejemplos representativos de grupos heterociclo incluyen, pero sin limitarse a, benzoxazinilo, dihidroindolilo, dihidropiridinilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, hexahidrofurfuranilo, isoindolinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tetrahidropiridinilo, piperidinilo, tiomorfolinilo y tetrahidropiranilo. Los heteroátomos de nitrógeno pueden o no ser cuaternizados u oxidados al N-óxido. Además, los anillos heterocíclicos que contienen nitrógeno pueden o no tener el N protegido.

45 El término "heterocicloalquilo" tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo heterociclo, tal y como se define en la presente memoria, unido al resto de la molécula parental a través de un grupo alquilo tal y como se define en la presente memoria.

El término "hidroxi," tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a -OH.

50 El término "hidroxialquilo," tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo sustituido con al menos un grupo hidroxi. Los ejemplos representativos de hidroxialquilo incluyen, pero no están limitados a, 1-hidroxi-1-metiletilo y 2-hidroxi-1,1-dimetiletilo.

El término "nitro," tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a -NO₂.

El término "nitroalquilo," tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo sustituido con al menos un grupo nitro.

55 El término "oxo" tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a =O.

Se entiende que cada uno de los términos tal y como se han definido anteriormente en la presente memoria: alcanilo, alqueno, alcoxi, alcoxilalquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilamino, alquilaminocarbonilo, alquino,

arilo, arilalquilo, cianoalquilo, cicloalqueno, cicloalquenalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, dialquilamino, dialquilaminocarbonilo, haloalcoxi, haloalqueno, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, hidroxialquilo, nitroalquilo, pueden estar no sustituidos o sustituidos.

5 El término "tratar" tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a revertir, aliviar, inhibir el progreso de, o prevenir el trastorno o afección, o uno o más síntomas de dicho trastorno o afección a la que se aplica dicho término. El término "tratamiento", tal y como se usa en la presente memoria, se refiere al acto de tratar, como se ha definido "tratar" inmediatamente antes.

10 Un "paciente" es cualquier individuo tratado con un compuesto o combinación de compuestos de la presente invención, o una sal o solvato terapéuticamente aceptable, tal y como se define en la presente memoria. Los pacientes incluyen seres humanos, así como otros animales tales como animales de compañía (por ejemplo, perros y gatos) y ganado. Los pacientes pueden experimentar uno o más síntomas de una afección que responde a la modulación de VIH, o puede no tener dichos síntomas (es decir, el tratamiento puede ser profiláctico). En una primera realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (II) tal y como se ha definido anteriormente y en las reivindicaciones adjuntas.

15 Los compuestos ejemplares de la presente invención de fórmula (I) incluyen, pero sin limitarse a, los siguientes:

7-bencil-1,10-diterc-butil-6-hidroxi-2,9,12-trioxo-4-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;

4-bencil-1,10-diterc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;

20 7-bencil-1,10-diterc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-4-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;

4-bencil-10-terc-butil-5-hidroxi-1-[1-metil-1-(metilsulfanil)etil]-2,9,12-trioxo-7-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;

25 4-bencil-10-terc-butil-5-hidroxi-1-[1-metil-1-(metilsulfonil)etil]-2,9,12-trioxo-7-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;

4-bencil-10-terc-butil-6-hidroxi-1-[1-metil-1-(metilsulfanil)etil]-2,9,12-trioxo-7-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;

4-bencil-10-terc-butil-6-hidroxi-1-[1-metil-1-(metilsulfonil)etil]-2,9,12-trioxo-7-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;

30 1-[[4-((3,3-dimetil-2-[(fenoxiacetil)amino]butanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil)amino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;

7-bencil-1,10-diterc-butil-6-hidroxi-2,9,12-trioxo-4-[4-(2-piridinil)bencil]-14-oxa-3,8,11-triazapentadec-1-ilcarbamato de metilo;

35 1-[[4-[[3,3-dimetil-2-[[6-metil-3-piridinil]oxi]acetil]amino]butanoil]amino]-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil]amino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;

4-bencil-1,10-diterc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de 3-piridinilmetilo;

4-bencil-1,10-diterc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de bencilo;

40 7-bencil-1,10-diterc-butil-5-hidroxi-4-[4-(6-metil-3-piridinil)bencil]-2,9,12-trioxo-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;

7-bencil-1,10-diterc-butil-5-hidroxi-4-[4-(5-metil-2-piridinil)bencil]-2,9,12-trioxo-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;

ES 2 372 179 T3

- 4-bencil-1,10-diterc-butil-5-hidroxi-7-[4-(5-metil-2-piridinil)bencil]-2,9,12-trioxo-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;
- 4-bencil-10-terc-butil-5-hidroxi-1-[1-metil-1-((R)-metilsulfinil)etil]-2,9,12-trioxo-7-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;
- 5 7-bencil-1,10-diterc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-4-[4-(3-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;
- 7-bencil-1,10-diterc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-4-[4-(4-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;
- 10 1,10-diterc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-4,7-bis[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;
- 7-bencil-1,10-diterc-butil-5-hidroxi-4-[4-(6-metoxi-2-piridinil)bencil]-2,9,12-trioxo-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;
- 4-bencil-1,10-diterc-butil-5-hidroxi-7-[4-(6-metoxi-2-piridinil)bencil]-2,9,12-trioxo-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;
- 15 4-bencil-1,10-disec-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;
- (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-10-terc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-(4-piridin-2-ilbencil)-1-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;
- 20 (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-di-terc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-[4-(1,3-tiazol-2-il)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;
- (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-10-terc-butil-5-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-2,9,12-trioxo-7-(4-piridin-2-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;
- (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-di-terc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-(4-piridin-3-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;
- 25 (1S)-1-(((1S,3S,4S)-3-hidroxi-4-(((2S)-2-metil-3-(metilsulfonyl)propanoil)amino)-5-fenil-1-(4-piridin-2-ilbencil)pentil)amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-di-terc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-(4-piridin-4-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;
- 30 (1S)-1-(((1S,3S,4S)-3-hidroxi-4-(((2S)-2-hidroxi-3,3-dimetilbutanoil)amino)-5-fenil-1-(4-piridin-2-ilbencil)pentil)amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- (1S,4S,6S,7S,10S)-7-bencil-1,10-di-terc-butil-6-hidroxi-12,12-dióxido-2,9-dioxo-4-(4-piridin-2-ilbencil)-12-tia-3,8,11-triazatridec-1-ilcarbamato de metilo;
- (1R,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-10-terc-butil-5-hidroxi-1-[(metiltio)metil]-2,9,12-trioxo-7-(4-piridin-2-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;
- 35 (1R,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-10-terc-butil-5-hidroxi-1-[(metilsulfonyl)metil]-2,9,12-trioxo-7-(4-piridin-2-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;
- (1S)-1-(((1S,3S,4S)-3-hidroxi-4-(((2R)-2-hidroxi-3-metil-3-(metilsulfonyl)butanoil)amino)-5-fenil-1-(4-piridin-2-ilbencil)pentil)amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- 40 (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-10-terc-butil-5-hidroxi-1-isobutil-2,9,12-trioxo-7-(4-piridin-2-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;

ES 2 372 179 T3

- (1S,4S,5S,7S,10S)-1-(2-amino-2-oxoetil)-4-bencil-10-terc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-(4-piridin-2-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;
- 2-[[[(1S,2S,4S)-1-bencil-2-hidroxi-4-[[N-(metoxicarbonil)-3-metil-L-valil]amino]-5-(4-piridin-2-ilfenil)pentil]amino]-1-[(metoxicarbonil)amino]-2-oxoetilcarbamato de metilo;
- 5 (1S,4S,6S,7S,110S)-7-bencil-1,10-di-terc-butil-6-hidroxi-2,9,12,14-tetraoxo-4-(4-piridin-2-ilbencil)-15-oxa-3,8,11,13-tetraazahexadec-1-ilcarbamato de metilo;
- (1S,4S,6S,7S,10S)-7-bencil-1,10-di-terc-butil-6-hidroxi-14,14-dimetil-2,9,12,15-tetraoxo-4-(4-piridin-2-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazahehexadec-1-ilcarbamato de metilo;
- 10 (4S,7S,8S,10S,13S)-7-bencil-4,13-di-terc-butil-8-hidroxi-2,5,12,15-tetraoxo-10-(4-piridin-2-ilbencil)-16-oxa-3,6,11,14-tetraazaheptadec-1-il acetato;
- (1S)-1-(((1S,3S,4S)-4-(((2S)-2-(glicoloilamino)-3,3-dimetilbutanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-(4-piridin-2-ilbencil)pentil]amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- (3S,6S,7S,9S,12S)-6-bencil-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-12-terc-butil-7-hidroxi-2,2-dimetil-4,11,14-trioxo-9-(4-piridin-2-ilbencil)-15-oxa-5,10,13-triazahehexadec-1-il acetato;
- 15 (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-10-terc-butil-5-hidroxi-1-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-2,9,12-trioxo-7-(4-piridin-2-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;
- (1S,4S,5S,7S,10S)-1-[(aminocarbonil)amino]metil)-4-bencil-10-terc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-(4-piridin-2-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;
- 20 (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-10-terc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-(4-piridin-2-ilbencil)-1-(piridin-2-ilmetil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;
- (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-10-terc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-(4-piridin-2-ilbencil)-1-(1,3-tiazol-4-ilmetil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;
- (3S,6S,7S,9S,12S)-6-bencil-12-terc-butil-7-hidroxi-3-[(metoxicarbonil)amino]-2,2-dimetil-4,11,14-trioxo-9-(4-piridin-2-ilbencil)-15-oxa-5,10,13-triazahehexadec-1-il acetato;
- 25 (1S,4R,6S,7S,10S)-7-bencil-1,10-di-terc-butil-6-hidroxi-15,15-dióxido-2,9-dioxo-4-(4-piridin-2-ilbencil)-15-tia-3,8,11,14-tetraazahexadec-1-ilcarbamato de metilo;
- (1S,4R,6S,7S,10S)-7-bencil-1,10-di-terc-butil-6-hidroxi-2,9,15-trioxo-4-(4-piridin-2-ilbencil)-16-oxa-3,8,11,14-tetraazaheptadec-1-ilcarbamato de metilo;
- 30 (5S,8S,10S,11S,14S)-11-bencil-5-terc-butil-10-hidroxi-14-[(metoxicarbonil)amino]-15-metil-3,6,13-trioxo-8-(4-piridin-2-ilbencil)-2-oxa-4,7,12-triazahehexadecan-16-oato de metilo;
- (5S,8S,10S,11S,14S)-11-bencil-5-terc-butil-10-hidroxi-14-[(metoxicarbonil)amino]-15,15-dimetil-3,6,13-trioxo-8-(4-piridin-2-ilbencil)-2-oxa-4,7,12-triazahehexadecan-16-oato de metilo;
- (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-bis(terc-butil)-2,9,12-trioxo-5-(fosfonooxi)-7-(4-piridin-2-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;
- 35 (1S,4S,5S,7S,10S)-7-bencil-1,10-bis(terc-butil)-2,9,12-trioxo-5-[(fosfonooxi)metoxi]-4-(4-piridin-2-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;
- (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-bis(terc-butil)-2,9,12-trioxo-5-[(Fosfonooxi)metoxi]-7-(4-piridin-2-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;
- 40 (1S,4S;5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-bis(terc-butil)-2,9,12-trioxo-5-[1-(fosfonooxi)etoxi]-7-(4-piridin-2-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo; y

(1S)-3-amino-1-(((1S,2S,4S)-1-bencil-2-hidroxi-4-[[N-(metoxicarbonil)-3-metil-L-valil]amino]-5-(4-piridin-2-ilfenil)pentil]amino)carbonil)-2,2-dimetil-3-oxopropilcarbamato de metilo; o una forma de sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éstos.

5 Como se ha descrito anteriormente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (II). Por ejemplo, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (II) en el que R^4 es H; R^5 es OR^{16} ; y R^A , R^1 , R^{1a} , R^2 , R^{2a} , R^3 , R^{3a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{15} , R^{16} , R_{103} , R_{104} , R_{105} , M, Z₁, Z₂, Q, W, M', R_{106} , R_{107} , R_{108} , q, m, m', m'', r, t, R_a, R_b, y R_c son tal y como se han definido en la fórmula (II).

10 Por ejemplo, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (II) en el que R^4 es OR^{16} y R^5 es H; y R^A , R^1 , R^{1a} , R^2 , R^{2a} , R^3 , R^{3a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{15} , R^{16} , R_{103} , R_{104} , R_{105} , M, Z₁, Z₂, Q, W, M', R_{106} , R_{107} , R_{108} , q, m, m', m'', r, t, R_a, R_b, y R_c son tal y como se han definido en la fórmula (II).

Por ejemplo, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (II) en el que R^4 es H; R^5 es OR^{16} ; R^2 es alquilo; y R^A , R^1 , R^{1a} , R^3 , R^{3a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{15} , R^{16} , R_{103} , R_{104} , R_{105} , M, Z₁, Z₂, Q, W, M', R_{106} , R_{107} , R_{108} , q, m, m', m'', r, t, R_a, R_b, y R_c son tal y como se han definido en la fórmula (II).

15 Por ejemplo, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (II) en el que R^4 es OR^{16} ; R^5 es H; R^2 es alquilo; y R^A , R^1 , R^{1a} , R^2 , R^{2a} , R^3 , R^{3a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{15} , R^{16} , R_{103} , R_{104} , R_{105} , M, Z₁, Z₂, Q, W, M', R_{106} , R_{107} , R_{108} , q, m, m', m'', r, t, R_a, R_b, y R_c son tal y como se han definido en la fórmula (II).

20 Por ejemplo, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (II) en el que R^4 es H; R^5 es OR^{16} ; R^2 es alquilo; R^3 es arilalquilo en el que el resto arilo del arilalquilo está sustituido con un R^{3a} ; R^{3a} es un arilo no sustituido o sustituido, o un heteroarilo no sustituido o sustituido; R^6 es arilalquilo no sustituido o sustituido; y R^A , T^1 , R^{1a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{15} , R^{16} , R_{103} , R_{104} , R_{105} , M, Z₁, Z₂, Q, W, M', R_{106} , R_{107} , R_{108} , q, m, m', m'', r, t, R_a, R_b, R_c y los sustituyentes de R^{3a} y R^6 son tal y como se han definido en la fórmula (II).

25 Por ejemplo, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (II) en el que R^4 es OR^{16} ; R^5 es H; R^2 es alquilo; R^3 es arilalquilo en el que el resto arilo del arilalquilo está sustituido con un R^{3a} ; R^{3a} es un arilo no sustituido o sustituido, o un heteroarilo no sustituido o sustituido; R^6 es arilalquilo no sustituido o sustituido; y R^A , R^1 , R^{1a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{15} , R^{16} , R_{103} , R_{104} , R_{105} , M, Z₁, Z₂, Q, W, M', R_{106} , R_{107} , R_{108} , q, m, m', m'', r, t, R_a, R_b, R_c, y los sustituyentes de R^{3a} y R^6 son tal y como se han definido en la fórmula (II).

30 Por ejemplo, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (II) en el que R^4 es H; R^5 es OR^{16} ; R^2 es alquilo; R^3 es arilalquilo en el que el resto arilo del arilalquilo está sustituido con un R^{3a} ; R^{3a} es un arilo no sustituido o sustituido, o un heteroarilo no sustituido o sustituido; R^6 es arilalquilo no sustituido o sustituido; R^7 es $-N(R_b)C(O)OR_a$, alquilo o heterociclo en el que el alquilo y el heterociclo están sustituidos independientemente con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, $-OR_a$, $-OC(O)R_a$, $-SR_a$, $-SOR_a$, $-SO_2R_a$, $-NR_aR_b$, $-N(R_b)C(O)R_a$, $-N(R_b)C(O)OR_a$, $-N(R_a)C(=N)NR_aR_b$, $-N(R_a)C(O)NR_aR_b$, $-C(O)NR_aR_b$, $-C(O)OR_a$ y R^{7a} , y R^A , R^1 , R^{1a} , R^{7a} , R^8 , R^{15} , R^{16} , R_{103} , R_{104} , R_{105} , M, Z₁, Z₂, Q, W, M', R_{106} , R_{107} , R_{108} , q, m, m', m'', r, t, R_a, R_b, R_c y los sustituyentes de R^{3a} y R^6 son tal y como se han definido en la fórmula (II).

35 Por ejemplo, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (II) en el que R^4 es OR^{16} ; R^5 es H; R^2 es alquilo; R^3 es arilalquilo en el que el resto arilo del arilalquilo está sustituido con un R^{3a} ; R^{3a} es un arilo no sustituido o sustituido, o un heteroarilo no sustituido o sustituido; R^6 es arilalquilo no sustituido o sustituido; R^7 es $-N(R_b)C(O)OR_a$, alquilo o heterociclo en el que el alquilo y el heterociclo están sustituidos independientemente con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, $-OR_a$, $-OC(O)R_a$, $-SR_a$, $-SOR_a$, $-SO_2R_a$, $-NR_aR_b$, $-N(R_b)C(O)R_a$, $-N(R_b)C(O)OR_a$, $-N(R_a)C(=N)NR_aR_b$, $-N(R_a)C(O)NR_aR_b$, $-C(O)NR_aR_b$, $-C(O)OR_a$ y R^{7a} , y R^A , R^1 , R^{1a} , R^{7a} , R^8 , R^{15} , R^{16} , R_{103} , R_{104} , R_{105} , M, Z, Q, W, M, Z₁, Z₂, Q, W, M', R_{106} , R_{107} , R_{108} , q, m, m', m'', r, t, R_a, R_b, R_c, y los sustituyentes de R^{3a} y R^6 son tal y como se han definido en la fórmula (II).

45 Por ejemplo, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (II) en el que R^4 es H; R^5 es OR^{16} ; R^2 es alquilo; R^3 es arilalquilo en el que el resto arilo del arilalquilo está sustituido con un R^{3a} ; R^{3a} es un arilo no sustituido o sustituido, o un heteroarilo no sustituido o sustituido; R^6 es arilalquilo no sustituido o sustituido; R^7 es $-N(R_b)C(O)OR_a$, alquilo o heterociclo en el que el alquilo y el heterociclo están sustituidos independientemente con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, $-OR_a$, $-OC(O)R_a$, $-SR_a$, $-SOR_a$, $-SO_2R_a$, $-NR_aR_b$, $-N(R_b)C(O)R_a$, $-N(R_b)C(O)OR_a$, $-N(R_a)C(=N)NR_aR_b$, $-N(R_a)C(O)NR_aR_b$, $-C(O)NR_aR_b$, $-C(O)OR_a$ y R^{7a} , R^1 es alquilo; y R^A , R^{7a} , R^8 , R^{15} , R^{16} , R_{103} , R_{104} , R_{105} , M, Z₁, Z₂, Q, W, M', R_{106} , R_{107} , R_{108} , q, m, m', m'', r, t, t', R_a, R_b, R_c y los sustituyentes de R^{3a} y R^6 son tal y como se han definido en la fórmula (II).

55 Por ejemplo, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (II) en el que R^4 es OR^{16} ; R^5 es H; R^2 es alquilo; R^3 es arilalquilo en el que el resto arilo del arilalquilo está sustituido con un R^{3a} ; R^{3a} es un arilo no sustituido o sustituido, o un heteroarilo no sustituido o sustituido; R^6 es arilalquilo no sustituido o sustituido; R^7 es $-N(R_b)C(O)OR_a$, alquilo o heterociclo en el que el alquilo y el heterociclo están sustituidos independientemente con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, $-OR_a$, $-OC(O)R_a$, $-SR_a$, $-SOR_a$, $-SO_2R_a$, $-NR_aR_b$, $-N(R_b)C(O)R_a$, $-N(R_b)C(O)OR_a$, $-N(R_a)C(=N)NR_aR_b$, $-N(R_a)C(O)NR_aR_b$, $-$

$C(O)NR_aR_b$, $-C(O)OR_a$ y R^{7a} , R^1 es alquilo; y R^A , R^{7a} , R^8 , R^{15} , R^{16} , R_{103} , R_{104} , R_{105} , M , Z_1 , Z_2 , Q , W , M' , R_{106} , R_{107} , R_{108} , q , m , m' , m'' , r , t , R_a , R_b , R_c , y los sustituyentes de R^{3a} y R^6 son tal y como se han definido en la fórmula (II).

Por ejemplo, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (II) en el que R^4 es H; R^5 es OR^{16} ; R^2 es alquilo; R^3 es arilalquilo en el que el resto arilo del arilalquilo está sustituido con un R^{3a} ; R^{3a} es un arilo no sustituido o sustituido, o un heteroarilo no sustituido o sustituido; R^6 es arilalquilo no sustituido o sustituido; R^7 es $-N(R_b)C(O)OR_a$, alquilo o heterociclo en el que el alquilo y el heterociclo están sustituidos independientemente con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, $-OR_a$, $-OC(O)R_a$, $-SR_a$, $-SOR_a$, $-SO_2R_a$, $-NR_aR_b$, $-N(R_b)C(O)R_a$, $-N(R_b)C(O)OR_a$, $-N(R_a)C(=N)NR_aR_b$, $-N(R_a)C(O)NR_aR_b$, $-C(O)NR_aR_b$, $-C(O)OR_a$ y R^{7a} , R^1 es alquilo; Z_1 y Z_2 son O; Q es O; W es P; y R^A , R^{7a} , R^8 , R^{15} , R^{16} , R_{103} , R_{104} , R_{105} , M , M' , R_{106} , R_{107} , R_{108} , q , m , m' , m'' , r , t , R_a , R_b , R_c y los sustituyentes de R^{3a} y R^6 son tal y como se han definido en la fórmula (II).

Por ejemplo, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (II) en el que R^4 es OR^{16} ; R^5 es H; R^2 es alquilo; R^3 es arilalquilo en el que el resto arilo del arilalquilo está sustituido con un R^{3a} ; R^{3a} es un arilo no sustituido o sustituido, o un heteroarilo no sustituido o sustituido; R^6 es arilalquilo no sustituido o sustituido; R^7 es $-N(R_b)C(O)OR_a$, alquilo o heterociclo en el que el alquilo y el heterociclo están sustituidos independientemente con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, $-OR_a$, $-OC(O)R_a$, $-SR_a$, $-SOR_a$, $-SO_2R_a$, $-NR_aR_b$, $-N(R_b)C(O)R_a$, $-N(R_b)C(O)OR_a$, $-N(R_a)C(=N)NR_aR_b$, $-N(R_a)C(O)NR_aR_b$, $-C(O)NR_aR_b$, $-C(O)OR_a$ y R^{7a} , R^1 es alquilo; Z_1 y Z_2 son O; Q es O; W es P; y R^A , R^{7a} , R^8 , R^{15} , R^{16} , R_{103} , R_{104} , R_{105} , M , M' , R_{106} , R_{107} , R_{108} , q , m , m' , m'' , r , t , R_a , R_b , R_c y los sustituyentes de R^{3a} y R^6 son tal y como se han definido en la fórmula (II).

Por ejemplo, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (II) en el que R^4 es H; R^5 es OR^{16} ; R^2 es alquilo C1, C2, C3, C4 o C5; R^3 es fenilmetilo en el que el resto fenilo del fenilmetilo está sustituido con un R^{3a} ; R^{3a} es un arilo no sustituido o sustituido, o un heteroarilo no sustituido o sustituido; R^6 es fenilmetilo no sustituido o sustituido; R^7 es $-N(R_b)C(O)OR_a$, alquilo C1-C5 o heterociclo en el que cada uno de alquilo C1-C5 y heterociclo están sustituidos independientemente con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, $-OR_a$, $-OC(O)R_a$, $-SR_a$, $-SOR_a$, $-SO_2R_a$, $-NR_aR_b$, $-N(R_b)C(O)R_a$, $-N(R_b)C(O)OR_a$, $-N(R_a)C(=N)NR_aR_b$, $-N(R_a)C(O)NR_aR_b$, $-C(O)NR_aR_b$, $-C(O)OR_a$ y R^{7a} , en el que R_a y R_b se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C1-C5; R^1 es alquilo C1, C2, C3, C4 o C5; Z_1 y Z_2 son O; Q es O; W es P; y R^A , R^{7a} , R^8 , R^{15} , R^{16} , R_{103} , R_{104} , R_{105} , M , M' , R_{106} , R_{107} , R_{108} , q , m , m' , m'' , r , t , R_c y los sustituyentes de R^{3a} y R^6 son tal y como se han definido en la fórmula (II).

Por ejemplo, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (II) en el que R^4 es OR^{16} ; R^5 es H; R^2 es alquilo C1, C2, C3, C4 o C5; R^3 es fenilmetilo en el que el resto fenilo del fenilmetilo está sustituido con un R^{3a} ; R^{3a} es un arilo no sustituido o sustituido, o un heteroarilo no sustituido o sustituido; R^6 es arilalquilo no sustituido o sustituido; R^7 es $-N(R_b)C(O)OR_a$, alquilo C1-C5 o heterociclo en el que cada uno de alquilo C1-C5 y heterociclo están sustituidos independientemente con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, $-OR_a$, $-OC(O)R_a$, $-SR_a$, $-SOR_a$, $-SO_2R_a$, $-NR_aR_b$, $-N(R_b)C(O)R_a$, $-N(R_b)C(O)OR_a$, $-N(R_a)C(=N)NR_aR_b$, $-N(R_a)C(O)NR_aR_b$, $-C(O)NR_aR_b$, $-C(O)OR_a$ y R^{7a} , en el que R_a y R_b se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C1-C5; R^1 es alquilo C1, C2, C3, C4 o C5; Z_1 y Z_2 son O; Q es O; W es P; y R^A , R^{7a} , R^8 , R^{15} , R^{16} , R_{103} , R_{104} , R_{105} , M , M' , R_{106} , q , m , m' , m'' , r , t , R_c y los sustituyentes de R^{3a} y R^6 son tal y como se han definido en la fórmula (II).

Por ejemplo, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (II) en el que R^4 es H; R^5 es OR^{16} ; R^2 es alquilo C1, C2, C3, C4 o C5; R^3 es fenilmetilo en el que el resto fenilo del fenilmetilo está sustituido con un R^{3a} ; R^{3a} es un piridilo no sustituido o sustituido; R^6 es fenilmetilo no sustituido o sustituido; R^7 es $-N(R_b)C(O)OR_a$, alquilo C1-C5 o tetrahydrofuranilo en el que cada uno de los alquilo C1-C5 está sustituido independientemente con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, $-OR_a$, $-OC(O)R_a$, $-SR_a$, $-SOR_a$, $-SO_2R_a$, $-NR_aR_b$, $-N(R_b)C(O)R_a$, $-N(R_b)C(O)OR_a$, $-N(R_a)C(=N)NR_aR_b$, $-N(R_a)C(O)NR_aR_b$, $-C(O)NR_aR_b$, $-C(O)OR_a$ y R^{7a} , en el que R_a y R_b se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C1-C5 y R^{7a} es piridilo no sustituido o sustituido o tiazolilo no sustituido o sustituido; R^1 es alquilo C1-C5; Z_1 y Z_2 son O; Q es O; W es P; y R^A , R^8 , R^{15} , R^{16} , R_{103} , R_{104} , R_{105} , M , W , M' , R_{106} , R_{107} , R_{108} , q , m , m' , m'' , r , t , R_c y los sustituyentes de R^{3a} , R^{7a} y R^6 son tal y como se han definido en la fórmula (II).

Por ejemplo, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (II) en el que R^4 es OR^{16} ; R^5 es H; R^2 es alquilo C1, C2, C3, C4 o C5; R^3 es fenilmetilo en el que el resto fenilo del fenilmetilo está sustituido con un R^{3a} ; R^{3a} es un piridilo no sustituido o sustituido; R^6 es fenilmetilo no sustituido o sustituido; R^7 es $-N(R_b)C(O)OR_a$, alquilo C1-C5 o tetrahydrofuranilo en el que el alquilo C1-C5 está sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, $-OR_a$, $-OC(O)R_a$, $-SR_a$, $-SOR_a$, $-SO_2R_a$, $-NR_aR_b$, $-N(R_b)C(O)R_a$, $-N(R_b)C(O)OR_a$, $-N(R_a)C(=N)NR_aR_b$, $-N(R_a)C(O)NR_aR_b$, $-C(O)NR_aR_b$, $-C(O)OR_a$ y R^{7a} , en el que R_a y R_b se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C1-C5 y R^{7a} es piridilo no sustituido o sustituido o tiazolilo no sustituido o sustituido; R^1 es alquilo C1-C5; Z_1 y Z_2 son O; Q es O; W es P; y R^A , R^8 , R^{15} , R^{16} , R_{103} , R_{104} , R_{105} , M , M' , R_{106} , R_{107} , R_{108} , q , m , m' , m'' , r , t , R_c y los sustituyentes de R^{3a} , R^{7a} y R^6 son tal y como se han definido en la fórmula (II).

Por ejemplo, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (II) en el que R^4 es H; R^5 es OR^{16} ; R^2 es alquilo C1, C2, C3, C4 o C5; R^3 es fenilmetilo en el que el resto fenilo del fenilmetilo está sustituido con un R^{3a} ; R^{3a} es un piridilo no sustituido o sustituido; R^6 es fenilmetilo no sustituido o sustituido; R^7 es $-N(R_b)C(O)OR_a$, alquilo C1-C5 o tetrahydrofuranilo en el que cada uno de los alquilo C1-C5 está sustituido independientemente con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, $-OR_a$, $-OC(O)R_a$, $-SR_a$, $-SOR_a$, $-SO_2R_a$, $-NR_aR_b$, $-N(R_b)C(O)R_a$, $-N(R_b)C(O)OR_a$, $-N(R_a)C(=N)NR_aR_b$, $-N(R_a)C(O)NR_aR_b$, $-C(O)NR_aR_b$, $-C(O)OR_a$ y R^{7a} , en el que R_a y R_b se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C1-C5 y R^{7a} es piridilo no sustituido o sustituido o tiazolilo no sustituido o sustituido; R^1 es alquilo C1-C5; Z_1 y Z_2 son O; Q es O; W es P; R_{104} es hidrógeno o alquilo C1-C5; cada M se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C1-C5; y R^A , R^8 , R^{15} , R^{16} , R_{103} , R_{105} , M' , R_{106} , R_{107} , R_{108} , q, m, m', m'', r, t, R_c y los sustituyentes de R^{3a} , R^{7a} , M y R^6 son tal y como se han definido en la fórmula (II). Por ejemplo, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (II) en el que R^4 es OR^{16} ; R^5 es H; R^2 es alquilo C1, C2, C3, C4 o C5; R^3 es fenilmetilo en el que el resto fenilo del fenilmetilo está sustituido con un R^{3a} ; R^{3a} es un piridilo no sustituido o sustituido; R^6 es fenilmetilo no sustituido o sustituido; R^7 es $-N(R_b)C(O)OR_a$, alquilo C1-C5 o tetrahydrofuranilo en el que cada uno de los alquilo C1-C5 está sustituido independientemente con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, $-OR_a$, $-OC(O)R_a$, $-SR_a$, $-SOR_a$, $-SO_2R_a$, $-NR_aR_b$, $-N(R_b)C(O)R_a$, $-N(R_b)C(O)OR_a$, $-N(R_a)C(=N)NR_aR_b$, $-N(R_a)C(O)NR_aR_b$, $-C(O)NR_aR_b$, $-C(O)OR_a$ y R^{7a} , en el que R_a y R_b se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C1-C5 y R^{7a} es piridilo no sustituido o sustituido o tiazolilo no sustituido o sustituido; R^1 es alquilo C1-C5; Z_1 y Z_2 son O; Q es O; W es P; R_{104} es hidrógeno o alquilo C1-C5; cada M se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C1-C5; y R^A , R^8 , R^{15} , R^{16} , R_{103} , R_{105} , R_{107} , R_{108} , M' , R_{106} , q, m, m', m'', r, t, R_c y los sustituyentes de R^{3a} , M, R^{7a} y R^6 son tal y como se han definido en la fórmula (II).

Por ejemplo, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (II) en el que R^4 es H; R^5 es OR^{16} ; R^2 es 1-metilpropilo, terc-butilo o isopropilo; R^3 es fenilmetilo en el que el resto fenilo del fenilmetilo está sustituido con un R^{3a} ; R^{3a} es un piridilo no sustituido o sustituido; R^6 es fenilmetilo no sustituido o sustituido; R^7 es $-N(H)C(O)OCH_3$, metilo, etilo, propilo, n-butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 3-metilpropilo, terc-butilo, isopropilo, o tetrahydrofuranilo en el que cada uno de metilo, etilo, propilo, n-butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 3-metilpropilo, terc-butilo, isopropilo está sustituido independientemente con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, $-OR_a$, $-OC(O)R_a$, $-SR_a$, $-SOR_a$, $-SO_2R_a$, $-NR_aR_d$, $-N(R_b)C(O)R_a$, $-N(R_b)C(O)OR_a$, $-N(R_a)C(=N)NR_aR_b$, $-N(R_a)C(O)NR_aR_b$, $-C(O)NR_aR_b$, $-C(O)OR_a$ y R^{7a} , en el que R_a y R_b se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C1-C5 y R^{7a} es piridilo no sustituido o sustituido o tiazolilo no sustituido o sustituido; R^1 es alquilo C1-C5; Z_1 y Z_2 son O; Q es O; W es P; R_{104} es hidrógeno o alquilo C1-C5; cada M se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C1-C5; y R^A , R^8 , R^{15} , R^{16} , R_{103} , R_{105} , M' , R_{106} , R_{107} , R_{108} , q, m, m', m'', r, t, R_c y los sustituyentes de R^{3a} , R^{7a} , M y R^6 son tal y como se han definido en la fórmula (II).

Por ejemplo, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (II) en el que R^4 es OR^{16} ; R^5 es H; R^2 es 1-metilpropilo, terc-butilo o isopropilo; R^3 es fenilmetilo en el que el resto fenilo del fenilmetilo está sustituido con un R^{3a} ; R^{3a} es un piridilo no sustituido o sustituido; R^6 es fenilmetilo no sustituido o sustituido; R^7 es $-N(H)C(O)OCH_3$, metilo, etilo, propilo, n-butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 3-metilpropilo, terc-butilo, isopropilo, o tetrahydrofuranilo en el que cada uno de metilo, etilo, propilo, n-butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 3-metilpropilo, terc-butilo e isopropilo está sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, $-OR_a$, $-OC(O)R_a$, $-SR_a$, $-SOR_a$, $-SO_2R_a$, $-NR_aR_b$, $-N(R_b)C(O)R_a$, $-N(R_b)C(O)OR_a$, $-N(R_a)C(=N)NR_aR_b$, $-N(R_a)C(O)NR_aR_b$, $-C(O)NR_aR_b$, $-C(O)OR_a$ y R^{7a} , en el que R_a y R_b se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C1-C5 y R^{7a} es piridilo no sustituido o sustituido o tiazolilo no sustituido o sustituido; R^1 es alquilo C1-C5; Z_1 y Z_2 son O; Q es O; W es P; R_{104} es hidrógeno o alquilo C1-C5; cada M se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C1-C5; y R^A , R^8 , R^{15} , R^{16} , R_{103} , R_{105} , M' , R_{106} , R_{107} , R_{108} , q, m, m', m'', r, t, R_c y los sustituyentes de R^{3a} , R^{7a} , M y R^6 son tal y como se han definido en la fórmula (II).

Los compuestos ejemplares de la presente invención de fórmula (II) incluyen, pero sin limitarse a, los siguientes:

(1S,4R,6S,7S,10S)-7-bencil-1,10-diterc-butil-6-hidroxi-2,9,12-trioxo-4-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;

(1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-diterc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;

(1S,4S,5S,7S,10S)-7-bencil-1,10-diterc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-4-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;

(1R,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-10-terc-butil-5-hidroxi-1-[1-metil-1-(metilsulfanil)etil]-2,9,12-trioxo-7-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;

ES 2 372 179 T3

- (1R,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-10-terc-butil-5-hidroxi-1-[1-metil-1-(metilsulfonyl)etil]-2,9,12-trioxo-7-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;
- (1R,4S,6S,7S,10S)-4-bencil-10-terc-butil-6-hidroxi-1-[1-metil-1-(metilsulfanil)etil]-2,9,12-trioxo-7-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;
- 5 (1R,4S,6S,7S,10S)-4-bencil-10-terc-butil-6-hidroxi-1-[1-metil-1-(metilsulfonyl)etil]-2,9,12-trioxo-7-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;
- (1S)-1-[(1S,3S,4S)-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-[(fenoxiacetil)amino]butanoil]amino]-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil]amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- 10 (1S,4S,6S,7S,10S)-7-bencil-1,10-diterc-butil-6-hidroxi-2,9,12-trioxo-4-[4-(2-piridinil)bencil]-14-oxa-3,8,11-triazapentadec-1-ilcarbamato de metilo;
- (1S)-1-[(1S,3S,4S)-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-[(6-metil-3-piridinil)oxi]acetil]amino]butanoil]amino]-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil]amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-diterc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de 3-piridinilmetilo;
- 15 (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-diterc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de bencilo;
- (1S,4S,5S,7S,10S)-7-bencil-1,10-diterc-butil-5-hidroxi-4-[4-(6-metil-3-piridinil)bencil]-2,9,12-trioxo-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;
- (1S,4S,5S,7S,10S)-7-bencil-1,10-diterc-butil-5-hidroxi-4-[4-(5-metil-2-piridinil)bencil]-2,9,12-trioxo-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;
- 20 (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-diterc-butil-5-hidroxi-7-[4-(5-metil-2-piridinil)bencil]-2,9,12-trioxo-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;
- (1R,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-10-terc-butil-5-hidroxi-1-[1-metil-1-((R)-metilsulfinil)etil]-2,9,12-trioxo-7-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;
- 25 (1R,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-10-terc-butil-5-hidroxi-1-[1-metil-1-((S)-metilsulfinil)etil]-2,9,12-trioxo-7-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;
- (1S,4S,5S,7S,10S)-7-bencil-1,10-diterc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-4-[4-(3-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;
- (1S,4S,5S,7S,10S)-7-bencil-1,10-diterc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-4-[4-(4-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;
- 30 (1S,4R,5R,7R,10S)-1,10-diterc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-4,7-bis[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;
- (1S,4S,5S,7S,10S)-7-bencil-1,10-diterc-butil-5-hidroxi-4-[4-(6-metoxi-2-piridinil)bencil]-2,9,12-trioxo-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;
- 35 (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-diterc-butil-5-hidroxi-7-[4-(6-metoxi-2-piridinil)bencil]-2,9,12-trioxo-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;
- (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-disec-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;
- 40 (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-10-terc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-(4-piridin-2-ilbencil)-1-[(3R)-tetrahidror_n-3-il]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;

ES 2 372 179 T3

- (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-di-terc-butil-S-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-[4-(1,3-tiazol-2-il)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;
- (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-10-terc-butil-5-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-2,9,12-trioxo-7-(4-piridin-2-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;
- 5 (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-di-terc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-(4-piridin-3-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;
- (1S)-1-(((1S,3S,4S)-3-hidroxi-4-(((2S)-2-metil-3-(metilsulfonyl)propanoil)amino)-5-fenil-1-(4-piridin-2-ilbencil)pentil]amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- 10 (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-di-terc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-(4-piridin-4-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;
- (1S)-1-(((1S,3S,4S)-3-hidroxi-4-(((2S)-2-hidroxi-3,3-dimetilbutanoil)amino)-5-fenil-1-(4-piridin-2-ilbencil)pentil]amino)carboxil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- (1S,4S,6S,7S,10S)-7-bencil-1,10-di-terc-butil-6-hidroxi-12,12-dióxido-2,9-dioxo-4-(4-piridin-2-ilbencil)-12-tia-3,8,11-triazatridec-1-ilcarbamato de metilo;
- 15 (1R,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-10-terc-butil-5-hidroxi-1-[(metiltio)metil]-2,9,12-trioxo-7-(4-piridin-2-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;
- (1R,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-10-terc-butil-5-hidroxi-1-[(metilsulfonyl)metil]-2,9,12-trioxo-7-(4-piridin-2-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;
- 20 (1S)-1-(((1S,3S,4S)-3-hidroxi-4-(((2R)-2-hidroxi-3-metil-3-(metilsulfonyl)butanoil)amilno)-5-fenil-1-(4-piridin-2-ilbencil)pentil]amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-10-terc-butil-5-hidroxi-1-isobutil-2,9,12-trioxo-7-(4-piridin-2-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;
- (1S,4S,5S,7S,10S)-1-(2-amino-2-oxoetil)-4-bencil-10-terc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-(4-piridin-2-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;
- 25 2-(((1S,2S,4S)-1-bencil-2-hidroxi-4-[[N-(metoxicarbonil)-3-metil-L-valil]amino]-5-(4-piridin-2-ilfenil)pentil]amino)-1-[(metoxicarbonil)amino]-2-oxoetilcarbamato de metilo;
- (1S,4S,6S,7S,10S)-7-bencil-1,10-di-terc-butil-6-hidroxi-2,9,12,14-tetraoxo-4-(4-piridin-2-ilbencil)-15-oxa-3,8,11,13-tetraazahexadec-1-ilcarbamato de metilo;
- 30 (1S,4S,6S,7S,10S)-7-bencil-1,10-di-terc-butil-6-hidroxi-14,14-dimetil-2,9,12,15-tetraoxo-4-(4-piridin-2-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazaheptadec-1-ilcarbamato de metilo;
- (4S,7S,8S,10S,13S)-7-bencil-4,13-di-terc-butil-8-hidroxi-2,5,12,15-tetraoxo-10-(4-piridin-2-ilbencil)-16-oxa-3,6,11,14-tetraazaheptadec-1-il acetato;
- (1S)-1-(((1S,3S,4S)-4-(((2S)-2-(glicolilamino)-3,3-dimetilbutanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-(4-piridin-2-ilbencil)pentil]amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- 35 (3S,6S,7S,9S,12S)-6-bencil-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-12-terc-butil-7-hidroxi-2,2-dimetil-4,11,14-trioxo-9-(4-piridin-2-ilbencil)-15-oxa-5,10,13-triazaheptadec-1-il acetato;
- (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-10-terc-butil-5-hidroxi-1-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-2,9,12-trioxo-7-(4-piridin-2-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;
- 40 (1S,4S,5S,7S,10S)-1-[(aminocarbonil)amino]metil]-4-bencil-10-terc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-(4-piridin-2-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;

(1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-10-terc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-(4-piridin-2-ilbencil)-1-(piridin-2-ilmetil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;

(1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-10-terc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-(4-piridin-2-ilbencil)-1-(1,3-tiazol-4-ilmetil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;

5 (3S,6S,7S,9S,12S)-6-bencil-12-terc-butil-7-hidroxi-3-[(metoxicarbonil)amino]-2,2-dimetil-4,11,14-trioxo-9-(4-piridin-2-ilbencil)-15-oxa-5,10,13-triazahexadec-1-il acetato;

(1S,4R,6S,7S,10S)-7-bencil-1,10-di-terc-butil-6-hidroxi-15,15-dióxido-2,9-dioxo-4-(4-piridin-2-ilbencil)-15-tia-3,8,11,14-tetraazahexadec-1-ilcarbamato de metilo;

10 (1S,4R,6S,7S,10S)-7-bencil-1,10-di-terc-butil-6-hidroxi-2,9,15-trioxo-4-(4-piridin-2-ilbencil)-16-oxa-3,8,11,14-tetraazaheptadec-1-ilcarbamato de metilo;

(5S,8S,10S,11S,14S)-11-bencil-5-terc-butil-10-hidroxi-14-[(metoxicarbonil)amino]-15-metil-3,6,13-trioxo-8-(4-piridin-2-ilbencil)-2-oxa-4,7,12-triazahexadecan-16-oato de metilo;

(5S,8S,10S,11S,14S)-11-bencil-5-terc-butil-10-hidroxi-14-[(metoxicarbonil)amino]-15,15-dimetil-3,6,13-trioxo-8-(4-piridin-2-ilbencil)-2-oxa-4,7,12-triazahexadecan-16-oato de metilo;

15 (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-bis(terc-butil)-2,9,12-trioxo-5-(fosfonooxi)-7-(4-piridin-2-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;

(1S,4S,5S,7S,10S)-7-bencil-1,10-bis(terc-butil)-2,9,12-trioxo-5-[(fosfonooxi)metoxi]-4-(4-piridin-2-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;

20 (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-bis(terc-butil)-2,9,12-trioxo-5-[(Fosfonooxi)metoxi]-7-(4-piridin-2-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;

(1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-bis(terc-butil)-2,9,12-trioxo-5-[1-(fosfonooxi)etoxi]-7-(4-piridin-2-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo; y

25 (1S)-3-amino-1-({[(1S,2S,4S)-1-bencil-2-hidroxi-4-[[N-(metoxicarbonil)-3-metil-L-valil]amino]-5-(4-piridin-2-ilfenil)pentil]amino}carbonil)-2,2-dimetil-3-oxopropilcarbamato de metilo; o una forma de sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éstos.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, o combinación de compuestos de fórmula (II), o una forma de sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 Por ejemplo, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-diterc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo, o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 Por ejemplo, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-bis(terc-butil)-2,9,12-trioxo-5-[(fosfonooxi)metoxi]-7-(4-piridin-2-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo, o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

40 Por ejemplo, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de (3S,5S,8S)-8-terc-butil-3-((1S)-1-[[N-(metoxicarbonil)-3-metil-L-valil]amino]-2-feniletil)-7,10-dioxo-5-(4-piridin-2-ilbencil)-2,11-dioxa-6,9-diazadodec-1-ilfosfonato de sodio, o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, o combinación de compuestos de fórmula (II), o una forma de sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste, uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis segundos inhibidores de la proteasa de VIH, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

45 Por ejemplo, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-diterc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo, o una sal o estereoisómero

farmacéuticamente aceptable de éste, uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis segundos inhibidores de la proteasa de VIH y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 Por ejemplo, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-bis(terc-butil)-2,9,12-trioxo-5-[(fosfonooxi)metoxi]-7-(4-piridin-2-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo, o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste, uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis segundos inhibidores de la proteasa de VIH y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 Por ejemplo, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de (3S,5S,8S)-8-terc-butil-3-((1S)-1-[[N-(metoxicarbonil)-3-metil-L-valil]amino]-2-feniletil)-7,10-dioxo-5-(4-piridin-2-ilbencil)-2,11-dioxa-6,9-diazadodec-1-ilfosfonato de disodio, o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste, uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis segundos inhibidores de la proteasa de VIH y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 Por ejemplo, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, o combinación de compuestos de fórmula (II), o una forma de sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste, uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis segundos inhibidores de la proteasa de VIH seleccionados del grupo que consiste en ritonavir, lopinavir, saquinavir, amprenavir, fosamprenavir, nelfinavir, tipranavir, indinavir, atazanavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684 y GW640385X, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 Por ejemplo, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-diterc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo, o una forma de sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste, uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis segundos inhibidores de la proteasa de VIH seleccionados del grupo que consiste en ritonavir, lopinavir, saquinavir, amprenavir, fosamprenavir, nelfinavir, tipranavir, indinavir, atazanavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684 y GW640385X, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 Por ejemplo, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-bis(terc-butil)-2,9,12-trioxo-5-[(fosfonooxi)metoxi]-7-(4-piridin-2-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo, o una forma de sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste, uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis segundos inhibidores de la proteasa de VIH seleccionados del grupo que consiste en ritonavir, lopinavir, saquinavir, amprenavir, fosamprenavir, nelfinavir, tipranavir, indinavir, atazanavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684 y GW640385X, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 Por ejemplo, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de (3S,5S,8S)-8-terc-butil-3-((1S)-1-[[N-(metoxicarbonil)-3-metil-L-valil]amino]-2-feniletil)-7,10-dioxo-5-(4-piridin-2-ilbencil)-2,11-dioxa-6,9-diazadodec-1-ilfosfonato de disodio, o una forma de sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste, uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis segundos inhibidores de la proteasa de VIH seleccionados del grupo que consiste en ritonavir, lopinavir, saquinavir, amprenavir, fosamprenavir, nelfinavir, tipranavir, indinavir, atazanavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684 y GW640385X, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o combinación de compuestos de fórmula (II), o una forma de sal, estereoisómero, éster, sal de un éster farmacéuticamente aceptable, o combinación de éstos, uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis inhibidores de la transcriptasa inversa de VIH y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

40 Por ejemplo, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-diterc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo, o una forma de sal, o estereoisómero, éster farmacéuticamente aceptable de éste, uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis inhibidores de la transcriptasa inversa de VIH y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

45 Por ejemplo, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-bis(terc-butil)-2,9,12-trioxo-5-[(fosfonooxi)metoxi]-7-(4-piridin-2-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo, o una forma de sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste, uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis inhibidores de la transcriptasa inversa de VIH y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

50 Por ejemplo, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de (3S,5S,8S)-8-terc-butil-3-((1S)-1-[[N-(metoxicarbonil)-3-metil-L-valil]amino]-2-feniletil)-7,10-dioxo-5-(4-piridin-2-ilbencil)-2,11-dioxa-6,9-diazadodec-1-ilfosfonato de disodio, o una forma de sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste, uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis segundos inhibidores de la proteasa de VIH y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste, uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis inhibidores de la transcriptasa inversa de VIH y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 Por ejemplo, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, o combinación de compuestos de fórmula (II), o una forma de sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste, uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis inhibidores de la transcriptasa inversa de VIH seleccionados del grupo que consiste en lamivudina, estavudina, zidovudina, abacavir, zalcitabina, didanosina, tenofovir, emtricitabina, amdoxovir, elvucitabina, alovudina, MIV-210, R_acivir (±-FTC), D-D4FC (Reverset, DPC-817), SPD754, nevirapina, delavirdina, efavirenz, capravirina, emivirina, calanolida A, GW5634, BMS-56190 (DPC-083), DPC-961, MIV-150, TMC-120 y TMC-125, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 Por ejemplo, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-diterc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo, o una forma de sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste, uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis inhibidores de la transcriptasa inversa de VIH seleccionados del grupo que consiste en lamivudina, estavudina, zidovudina, abacavir, zalcitabina, didanosina, tenofovir, emtricitabina, amdoxovir, elvucitabina, alovudina, MIV-210, R_acivir (±-FTC), D-D4FC (Reverset, DPC-817), SPD754, nevirapina, delavirdina, efavirenz, capravirina, emivirina, calanolida A, GW5634, BMS-56190 (DPC-083), DPC-961, HIV-150, TMC-120 y TMC-125, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 Por ejemplo, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-bis(terc-butil)-2,9,12-trioxo-5-[(fosfonooxi)metoxi]-7-(4-piridin-2-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo, o una forma de sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste, uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis inhibidores de la transcriptasa inversa de VIH seleccionados del grupo que consiste en lamivudina, estavudina, zidovudina, abacavir, zalcitabina, didanosina, tenofovir, emtricitabina, amdoxovir, elvucitabina, alovudina, MIV-210, R_acivir (±-FTC), D-D4FC (Reverset, DPC-817), SPD754, nevirapina, delavirdina, efavirenz, capravirina, emivirina, calanolida A, GW5634, BMS-56190 (DPC-083), DPC-961, MIV-150, TMC-120 y TMC-125, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 Por ejemplo, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de (3S,5S,8S)-8-terc-butil-3-((1S)-1-[[N-(metoxicarbonil)-3-metil-L-valil]amino]-2-feniletil)-7,10-dioxo-5-(4-piridin-2-ilbencil)-2,11-dioxa-6,9-diazadodec-1-ilfosfonato de disodio, o una forma de sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste, uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis inhibidores de la transcriptasa inversa de VIH seleccionados del grupo que consiste en lamivudina, estavudina, zidovudina, abacavir, zalcitabina, didanosina, tenofovir, emtricitabina, amdoxovir, elvucitabina, alovudina, MIV-210, R_acivir (±-FTC), D-D4FC (Reverset, DPC-817), SPD754, nevirapina, delavirdina, efavirenz, capravirina, emivirina, calanolida A, GW5634, BMS-56190 (DPC-083), DPC-961, MIV-150, TMC-120 y TMC-125, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, o combinación de compuestos de fórmula (II), o una forma de sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste, uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis inhibidores de la entrada/fusión de VIH, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 Por ejemplo, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-diterc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo, o una forma de sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste, uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis inhibidores de la entrada/fusión de VIH y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 Por ejemplo, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-bis(terc-butil)-2,9,12-trioxo-5-[(fosfonooxi)metoxi]-7-(4-piridin-2-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo, o una forma de sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste, uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis inhibidores de la entrada/fusión de VIH y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

40 Por ejemplo, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de (3S,5S,8S)-8-terc-butil-3-((1S)-1-[[N-(metoxicarbonil)-3-metil-L-valil]amino]-2-feniletil)-7,10-dioxo-5-(4-piridin-2-ilbencil)-2,11-dioxa-6,9-diazadodec-1-ilfosfonato de disodio, o una forma de sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste, uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis inhibidores de la entrada/fusión de VIH y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

45 Por ejemplo, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, o combinación de compuestos de fórmula (II), o una forma de sal, profármaco o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste, uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis inhibidores de la entrada/fusión de VIH seleccionados del grupo que consiste en enfuvirtida (T-20), T-1249, PRO 2000, PRO 542, PRO 140, AMD-3100, BMS-806, FP21399, GW873140, Schering C (SCH-C), Schering D (SCH-D), TNX-355 y UK-427857, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Por ejemplo, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-diterc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo, o una forma de sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste, uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis inhibidores de la entrada/fusión de VIH seleccionados del grupo que consiste en enfuvirtida (T-20), T-1249, PRO 2000, PRO 542, PRO 140, AMD-3100, BMS-806, FP21399, GW873140, Schering C (SCH-C), Schering D (SCH-D), TNX-355 y UK-427857, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Por ejemplo, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-bis(terc-butil)-2,9,12-trioxo-5-[(fosfonooxi)metoxi]-7-(4-piridin-2-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo, o una forma de sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste, uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis inhibidores de la entrada/fusión de VIH seleccionados del grupo que consiste en enfuvirtida (T-20), T-1249, PRO 2000, PRO 542, PRO 140, AMD-3100, BMS-806, FP21399, GW873140, Schering C (SCH-C), Schering D (SCH-D), TNX-355 y UK-427857, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Por ejemplo, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de (3S,5S,8S)-8-terc-butil-3-((1S)-1-[[N-(metoxicarbonil)-3-metil-L-valil]amino]-2-feniletil)-7,10-dioxo-5-(4-piridin-2-ilbencil)-2,11-dioxa-6,9-diazadodec-1-ilfosfonato de disodio, o una forma de sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste, uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis inhibidores de la entrada/fusión de VIH seleccionados del grupo que consiste en enfuvirtida (T-20), T-1249, PRO 2000, PRO 542, PRO 140, AMD-3100, BMS-806, FP21399, GW873140, Schering C (SCH-C), Schering D (SCH-D), TNX-355 y UK-427857, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, o combinación de compuestos de fórmula (II), o una forma de sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste, uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis inhibidores de la integrasa de VIH, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Por ejemplo, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, o combinación de compuestos de fórmula (II), o una forma de sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste, uno, dos, tres o cuatro inhibidores de la integrasa de VIH seleccionados del grupo que consiste en S-1360, zintevir (AR-177), L-870812 y L-870810, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Por ejemplo, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-diterc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo, o una forma de sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste, uno, dos, tres o cuatro inhibidores de la integrasa de VIH seleccionados del grupo que consiste en S-1360, zintevir (AR-177), L-870812 y L-870810, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Por ejemplo, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-bis(terc-butil)-2,9,12-trioxo-5-[(fosfonooxi)metoxi]-7-(4-piridin-2-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo, o una forma de sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste, uno, dos, tres o cuatro inhibidores de la integrasa de VIH seleccionados del grupo que consiste en S-1360, zintevir (AR-177), L-870812 y L-870810, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Por ejemplo, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de (3S,5S,8S)-8-terc-butil-3-((1S)-1-[[N-(metoxicarbonil)-3-metil-L-valil]amino]-2-feniletil)-7,10-dioxo-5-(4-piridin-2-ilbencil)-2,11-dioxa-6,9-diazadodec-1-ilfosfonato de disodio, o una forma de sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste, uno, dos, tres o cuatro inhibidores de la integrasa de VIH seleccionados del grupo que consiste en S-1360, zintevir (AR-177), L-870812 y L-870810, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, o combinación de compuestos de fórmula (II), o una forma de sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste, uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis inhibidores de la gemación/maduración de VIH, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Por ejemplo, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-diterc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo, o una forma de sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste, uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis inhibidores de la gemación/maduración de VIH y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Por ejemplo, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-bis(terc-butil)-2,9,12-trioxo-5-[(fosfonooxi)metoxi]-7-

(4-piridin-2-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo, o una forma de sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste, uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis inhibidores de la gemación/maduración de VIH y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 Por ejemplo, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de (3S,5S,8S)-8-terc-butil-3-((1S)-1-[[N-(metoxicarbonil)-3-metil-L-valil]amino]-2-feniletil)-7,10-dioxo-5-(4-piridin-2-ilbencil)-2,11-dioxa-6,9-diazadodec-1-ilfosfonato de disodio, o una forma de sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste, uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis inhibidores de la gemación/maduración de VIH y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 Por ejemplo, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, o combinación de compuestos de fórmula (II), o una forma de sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste, PA-457 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 Por ejemplo, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-diterc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo, o una forma de sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste, PA-457 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Por ejemplo, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-bis(terc-butil)-2,9,12-trioxo-5-[(fosfonooxi)metoxi]-7-(4-piridin-2-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo, o una forma de sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste, PA-457 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 Por ejemplo, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de (3S,5S,8S)-8-terc-butil-3-((1S)-1-[[N-(metoxicarbonil)-3-metil-L-valil]amino]-2-feniletil)-7,10-dioxo-5-(4-piridin-2-ilbencil)-2,11-dioxa-6,9-diazadodec-1-ilfosfonato de disodio, o una forma de sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste, PA-457 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o combinación de compuestos de fórmula (II), o una forma de sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste, uno, dos o tres segundos inhibidores de la proteasa de VIH, uno, dos o tres inhibidores de la transcriptasa inversa de VIH y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 Por ejemplo, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-diterc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo, o una forma de sal, profármaco o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste, uno, dos o tres segundos inhibidores de la proteasa de VIH, uno, dos o tres inhibidores de la transcriptasa inversa de VIH y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 Por ejemplo, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-bis(terc-butil)-2,9,12-trioxo-5-[(fosfonooxi)metoxi]-7-(4-piridin-2-ilbencil)-13-oxa-3,8,11 - triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo, o una forma de sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste, uno, dos o tres segundos inhibidores de la proteasa de VIH, uno, dos o tres inhibidores de la transcriptasa inversa de VIH y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

40 Por ejemplo, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de (3S,5S,8S)-8-terc-butil-3-((1S)-1-[[N-(metoxicarbonil)-3-metil-L-valil]amino]-2-feniletil)-7,10-dioxo-5-(4-piridin-2-ilbencil)-2,11-dioxa-6,9-diazadodec-1-ilfosfonato de disodio, o una forma de sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste, uno, dos o tres segundos inhibidores de la proteasa de VIH, uno, dos o tres inhibidores de la transcriptasa inversa de VIH y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

45 Por ejemplo, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o combinación de compuestos de fórmula (II), o una forma de sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste, uno, dos o tres segundos inhibidores de la proteasa de VIH seleccionados del grupo que consiste en ritonavir, lopinavir, saquinavir, amprenavir, fosamprenavir, nelfinavir, tipranavir, indinavir, atazanavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684 y GW640385X, uno, dos o tres inhibidores de la transcriptasa inversa de VIH seleccionados del grupo que consiste en lamivudina, estavudina, zidovudina, abacavir, zalcitabina, didanosina, tenofovir, emtricitabina, amdoxovir, elvucitabina, alovudina, MIV-210, R_acivir (±-FTC), D-D4FC (Reverset, DPC-817), SPD754, nevirapina, delavirdina, efavirenz, capravirina, emivirina, calanolida A, GW5634, BMS-56190 (DPC-083), DPC-961, MIV-150, TMC-120 y TMC-125, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

55 Por ejemplo, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-diterc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo, o una forma de sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste, uno, dos o tres segundos inhibidores de la proteasa de VIH seleccionados del grupo que consiste en ritonavir, lopinavir, saquinavir, amprenavir, fosamprenavir, nelfinavir, tipranavir,

indinavir, atazanavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684 y GW640385X, uno, dos o tres inhibidores de la transcriptasa inversa de VIH seleccionados del grupo que consiste en lamivudina, estavudina, zidovudina, abacavir, zalcitabina, didanosina, tenofovir, emtricitabina, amdoxovir, elvucitabina, alovudina, MIV-210, R_acivir (±-FTC), D-D4FC (Reverset, DPC-817), SPD754, nevirapina, delavirdina, efavirenz, capravirina, emivirina, calanolida A, GW5634, BMS-56190 (DPC-083), DPC-961, MIV-150, TMC-120 y TMC-125, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Por ejemplo, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-bis(terc-butil)-2,9,12-trioxo-5-[(fosfonooxi)metoxi]-7-(4-piridin-2-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo, o una forma de sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste, uno, dos o tres segundos inhibidores de la proteasa de VIH seleccionados del grupo que consiste en ritonavir, lopinavir, saquinavir, amprenavir, fosamprenavir, nelfinavir, tipranavir, indinavir, atazanavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684 y GW640385X, uno, dos o tres inhibidores de la transcriptasa inversa de VIH seleccionados del grupo que consiste en lamivudina, estavudina, zidovudina, abacavir, zalcitabina, didanosina, tenofovir, emtricitabina, amdoxovir, elvucitabina, alovudina, MIV-210, R_acivir (±-FTC), D-D4FC (Reverset, DPC-817), SPD754, nevirapina, delavirdina, efavirenz, capravirina, emivirina, calanolida A, GW5634, BMS-56190 (DPC-083), DPC-961, MIV-150, TMC-120 y TMC-125, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Por ejemplo, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de (3S,5S,8S)-8-terc-butil-3-((1S)-1-[[N-(metoxicarbonil)-3-metil-L-valil]amino]-2-feniletil)-7,10-dioxo-5-(4-piridin-2-ilbencil)-2,11-dioxa-6,9-diazadodec-1-ilfosfonato de disodio, o una forma de sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste, uno, dos o tres segundos inhibidores de la proteasa de VIH seleccionados del grupo que consiste en ritonavir, lopinavir, saquinavir, amprenavir, fosamprenavir, nelfinavir, tipranavir, indinavir, atazanavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684 y GW640385X, uno, dos o tres inhibidores de la transcriptasa inversa de VIH seleccionados del grupo que consiste en lamivudina, estavudina, zidovudina, abacavir, zalcitabina, didanosina, tenofovir, emtricitabina, amdoxovir, elvucitabina, alovudina, MIV-210, R_acivir (±-FTC), D-D4FC (Reverset, DPC-817), SPD754, nevirapina, delavirdina, efavirenz, capravirina, emivirina, calanolida A, GW5634, BMS-56190 (DPC-083), DPC-961, MIV-150, TMC-120 y TMC-125, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o combinación de compuestos de fórmula (II), o una forma de sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste, uno, dos o tres segundos inhibidores de la proteasa de VIH, uno, dos o tres inhibidores de la entrada/fusión de VIH y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Por ejemplo, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-diterc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo, o una forma de sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste, uno, dos o tres segundos inhibidores de la proteasa de VIH, uno, dos o tres inhibidores de la entrada/fusión de VIH y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Por ejemplo, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-bis(terc-butil)-2,9,12-trioxo-5-[(fosfonooxi)metoxi]-7-(4-piridin-2-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo, o una forma de sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste, uno, dos o tres segundos inhibidores de la proteasa de VIH, uno, dos o tres inhibidores de la entrada/fusión de VIH y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Por ejemplo, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de (3S,5S,8S)-8-terc-butil-3-((1S)-1-[[N-(metoxicarbonil)-3-metil-L-valil]amino]-2-feniletil)-7,10-dioxo-5-(4-piridin-2-ilbencil)-2,11-dioxa-6,9-diazadodec-1-ilfosfonato de disodio, o una forma de sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste, uno, dos o tres segundos inhibidores de la proteasa de VIH, uno, dos o tres inhibidores de la entrada/fusión de VIH y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, o combinación de compuestos de fórmula (II), o una forma de sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste, uno, dos o tres segundos inhibidores de la proteasa de VIH seleccionados del grupo que consiste en ritonavir, lopinavir, saquinavir, amprenavir, fosamprenavir, nelfinavir, tipranavir, indinavir, atazanavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684 y GW640385X, uno, dos o tres inhibidores de la entrada/fusión de VIH seleccionados del grupo que consiste en enfuvirtida (T-20), T-1249, PRO 2000, PRO 542, PRO 140, AMD-3100, BMS-806, FP21399, GW873140, Schering C (SCH-C), Schering D (SCH-D), TNX-355 y UK-427857, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Por ejemplo, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-diterc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo, o una forma de sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste, uno, dos o tres segundos inhibidores de la proteasa de VIH seleccionados

del grupo que consiste en ritonavir, lopinavir, saquinavir, amprenavir, fosamprenavir, nelfinavir, tipranavir, indinavir, atazanavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, R00334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684 y GW640385X, uno, dos o tres inhibidores de la entrada/fusión de VIH seleccionados del grupo que consiste en enfuvirtida (T-20), T-1249, PRO 2000, PRO 542, PRO 140, AMD-3100, BMS-806, FP21399, GW873140, Schering C (SCH-C), Schering D (SCH-D), TNX-355 y UK-427857, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Por ejemplo, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-bis(terc-butil)-2,9,12-trioxo-5-[(fosfonooxi)metoxi]-7-(4-piridin-2-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo, o una forma de sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste, uno, dos o tres segundos inhibidores de la proteasa de VIH seleccionados del grupo que consiste en ritonavir, lopinavir, saquinavir, amprenavir, fosamprenavir, nelfinavir, tipranavir, indinavir, atazanavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, R00334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684 y GW640385X, uno, dos o tres inhibidores de la entrada/fusión de VIH seleccionados del grupo que consiste en enfuvirtida (T-20), T-1249, PRO 2000, PRO 542, PRO 140, AMD-3100, BMS-806, FP21399, GW873140, Schering C (SCH-C), Schering D (SCH-D), TNX-355 y UK-427857, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Por ejemplo, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de (3S,5S,8S)-8-terc-butil-3-((1S)-1-[[N-(metoxicarbonil)-3-metil-L-valil]amino]-2-feniletil)-7,10-dioxo-5-(4-piridin-2-ilbencil)-2,11-dioxa-6,9-diazadodec-1-ilfosfonato de disodio, o una forma de sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste, uno, dos o tres segundos inhibidores de la proteasa de VIH seleccionados del grupo que consiste en ritonavir, lopinavir, saquinavir, amprenavir, fosamprenavir, nelfinavir, tipranavir, indinavir, atazanavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, R00334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684 y GW640385X, uno, dos o tres inhibidores de la entrada/fusión de VIH seleccionados del grupo que consiste en enfuvirtida (T-20), T-1249, PRO 2000, PRO 542, PRO 140, AMD-3100, BMS-806, FP21399, GW873140, Schering C (SCH-C), Schering D (SCH-D), TNX-355 y UK-427857, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En la presente memoria se describe un método para inhibir la replicación de un virus VIH que comprende poner en contacto dicho virus con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o combinación de compuestos de fórmula (II), o una forma de sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste.

En la presente memoria también se describe un método para inhibir la replicación de un virus VIH que comprende poner en contacto dicho virus con una cantidad terapéuticamente eficaz de (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-diterc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo, o una forma de sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste.

En la presente memoria también se describe un método para inhibir la replicación de un virus VIH que comprende poner en contacto dicho virus con una cantidad terapéuticamente eficaz de (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-bis(terc-butil)-2,9,12-trioxo-5-[(fosfonooxi)metoxi]-7-(4-piridin-2-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo o una forma de sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste.

En la presente memoria también se describe un método para inhibir la replicación de un virus VIH que comprende poner en contacto dicho virus con una cantidad terapéuticamente eficaz de (3S,5S,8S)-8-terc-butil-3-((1S)-1-[[N-(metoxicarbonil)-3-metil-L-valil]amino]-2-feniletil)-7,10-dioxo-5-(4-piridin-2-ilbencil)-2,11-dioxa-6,9-diazadodec-1-ilfosfonato de disodio, o una forma de sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste.

En la presente memoria también se describe un método para inhibir la proteasa de VIH que comprende poner en contacto dicha proteasa de VIH con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o combinación de compuestos de fórmula (II), o una forma de sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste.

En la presente memoria también se describe un método para inhibir la proteasa de VIH que comprende poner en contacto dicha proteasa de VIH con una cantidad terapéuticamente eficaz de (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-diterc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo, o una forma de sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste.

En la presente memoria también se describe un método para inhibir la proteasa de VIH que comprende poner en contacto dicha proteasa de VIH con una cantidad terapéuticamente eficaz de (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-bis(terc-butil)-2,9,12-trioxo-5-[(fosfonooxi)metoxi]-7-(4-piridin-2-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo o una forma de sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste.

En la presente memoria también se describe un método para inhibir la proteasa de VIH que comprende poner en contacto dicha proteasa de VIH con una cantidad terapéuticamente eficaz de (3S,5S,8S)-8-terc-butil-3-((1S)-1-[[N-(metoxicarbonil)-3-metil-L-valil]amino]-2-feniletil)-7,10-dioxo-5-(4-piridin-2-ilbencil)-2,11-dioxa-6,9-diazadodec-1-ilfosfonato de disodio, o una forma de sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste.

En la presente memoria también se describe un método para tratar o prevenir una infección por VIH que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un

compuesto o combinación de compuestos de fórmula (II), o una forma de sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste.

5 Por ejemplo, en la presente memoria se describe un método para tratar o prevenir una infección por VIH que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-diterc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo, o una forma de sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste.

10 Por ejemplo, en la presente memoria se describe un método para tratar o prevenir una infección por VIH que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-bis(terc-butil)-2,9,12-trioxo-5-[(fosfonooxi)metoxi]-7-(4-piridin-2-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo, o una forma de sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste.

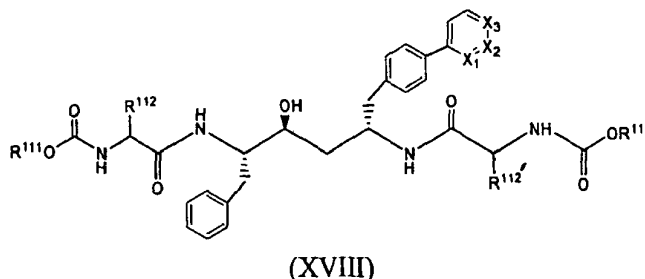
15 Por ejemplo, en la presente memoria se describe un método para tratar o prevenir una infección por VIH que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de (3S,5S,8S)-8-terc-butil-3-((1S)-1-[[N-(metoxicarbonil)-3-metil-L-valil]amino]-2-feniletil)-7,10-dioxo-5-(4-piridin-2-ilbencil)-2,11-dioxa-6,9-diazadodec-1-ilfosfonato de disodio, o una forma de sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste.

20 En la presente memoria también se describe un método para inhibir la replicación de un virus VIH que comprende poner en contacto dicho virus con una cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente en la presente memoria.

En la presente memoria también se describe un método para inhibir la proteasa de VIH que comprende poner en contacto dicha proteasa de VIH con una cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente en la presente memoria.

25 En la presente memoria también se describe un método para tratar o prevenir una infección por VIH que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente en la presente memoria.

La presente invención también se refiere al proceso de preparación de un compuesto de fórmula (XVIII)



en el que

30 X_1 es CH o N;

X_2 es CH o N;

X_3 es CH o N; siempre que sólo uno de X_1 , X_2 , X_3 sea N y los otros dos sean CH;

R^{112} es alquilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, heterociclo, arilo o heteroarilo;

35 en el que cada R^{112} está sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, $-OR_a'$, $-SR_a'$, $-SOR_a'$, $-SO_2R_a'$, $-NR_a'R_b'$, $-N(R_b')C(O)R_a'$, $-N(R_b')C(O)OR_a'$, $-N(R_b')C(=N)NR_a'R_b'$, $-N(R_b')C(O)NR_a'R_b'$, $-C(O)NR_a'R_b'$, $-C(O)OR_a'$ y R^{112a} ;

$R^{112'}$ es alquilo sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, $-OR_a'$, $-SR_a'$, $-SOR_a'$, $-SO_2R_a'$, $-NR_a'R_b'$, $-N(R_b')C(O)R_a'$, $-N(R_b')C(O)OR_a'$, $-N(R_b')C(=N)NR_a'R_b'$, $-N(R_b')C(O)NR_a'R_b'$, $-C(O)NR_a'R_b'$, $-C(O)OR_a'$ y R^{112a} ;

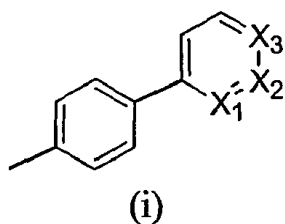
40 R^{112a} es cicloalquilo, cicloalquenoilo, heterociclo, arilo o heteroarilo; en el que cada R^{112a} está sustituido con 0, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, halo, nitro, oxo,

- 5 alquilo, alqueno, alquino, hidroxilo, alcoxi, -NH₂, -N(H)(alquilo), -N(alquilo)₂, -SH, -S(alquilo), -SO₂(alquilo), -N(H)C(O)alquilo, -N(alquilo)C(O)alquilo, -N(H)C(O)NH₂, -N(H)C(O)N(H)(alquilo), -N(H)C(O)N(alquilo)₂, -C(O)OH, -C(O)Oalquilo, -C(O)NH₂, -C(O)N(H)(alquilo), -C(O)N(alquilo)₂, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, -alquiloNH₂, -alquiloN(H)(alquilo), -alquiloN(alquilo)₂, -alquiloN(H)C(O)NH₂, -alquiloN(H)C(O)N(H)(alquilo), -alquiloN(H)C(O)N(alquilo)₂, -alquiloC(O)OH, -alquiloC(O)Oalquilo, -alquiloC(O)NH₂, -alquiloC(O)N(H)(alquilo) y -alquilo-C(O)N(alquilo)₂;

R¹¹¹ es alquilo C₁-C₆ o fenilmetilo; y

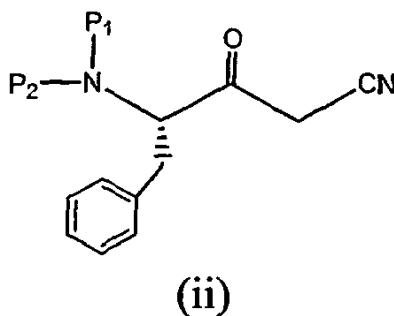
R_a' y R_b' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo, en el que el proceso comprende las etapas de:

- 10 (a) poner en contacto un compuesto de fórmula (i)



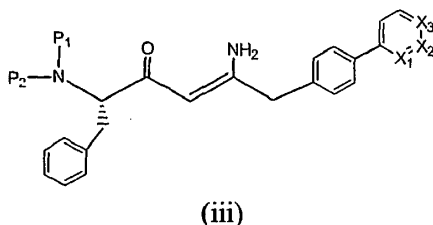
con terc-butóxido de potasio y n-butil litio en un primer disolvente;

- (b) poner en contacto una primera base con cetonitrilo de fórmula (ii)



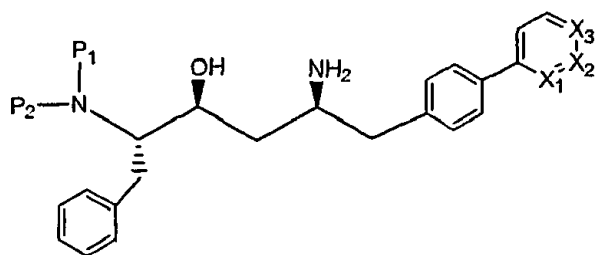
- 15 en el que P₁ y P₂ son grupo protector de nitrógeno y P₁ y P₂ pueden ser el mismo o diferente, en el primer disolvente;

- (c) poner en contacto el producto de la etapa (b) con el producto de la etapa (a) para proporcionar un compuesto de fórmula (iii)



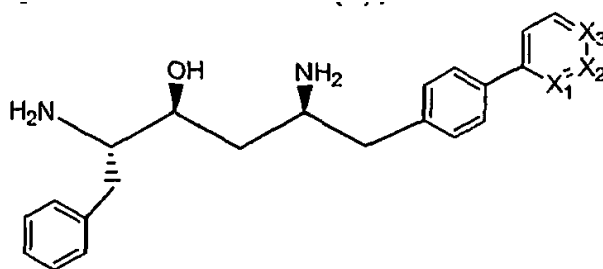
- 20 (d) poner en contacto el compuesto de fórmula (iii) con un primer agente reductor y un ácido en un segundo disolvente;

- (e) poner en contacto el producto de la etapa (d) en el segundo disolvente con un segundo agente reductor, para proporcionar un compuesto de fórmula (iv);



(iv)

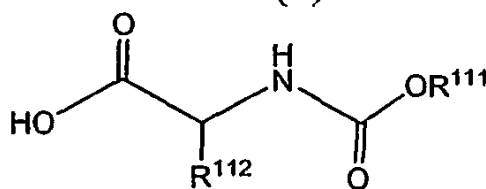
(f) poner en contacto el compuesto de fórmula (iv) con una fuente de hidrógeno y un catalizador en un tercer disolvente para proporcionar un compuesto de fórmula (v);



(v)

5 y

(g) poner en contacto el compuesto de fórmula (v) con un compuesto de fórmula (vi),



(vi)

un reactivo de acoplamiento y una segunda base en un cuarto disolvente para proporcionar el compuesto de fórmula (XVIII).

10 En la etapa (a), aproximadamente uno a aproximadamente 1,6 equivalentes molares de terc-butoxido de potasio se mezclan en primer lugar con aproximadamente un equivalente del compuesto de fórmula (i) en un primer disolvente durante un periodo de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 30 minutos, seguido de la adición de aproximadamente uno a aproximadamente 1,6 equivalentes molares de n-butil litio. Alternativamente, el terc-butoxido de potasio y el n-butil litio pueden premezclarse en el primer disolvente, seguido de la adición del compuesto de fórmula (i). La temperatura a la cual pueden realizarse los mezclados es de aproximadamente -78°C a aproximadamente 0°C, preferiblemente a una temperatura de aproximadamente -25°C a aproximadamente 0°C y lo más preferiblemente a una temperatura de aproximadamente -20°C a aproximadamente -10°C. Después del mezclado completo de los tres reactivos, la mezcla de reacción puede agitarse a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 35°C, preferiblemente a aproximadamente temperatura ambiente, durante un periodo de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 3 horas, preferiblemente durante aproximadamente 1 hora.

15 El primer disolvente usado en la etapa (a) se refiere a cualquier disolvente orgánico que permitirá que la reacción en la etapa (a) siga hasta la finalización o sustancialmente hasta la finalización. Los ejemplos del primer disolvente incluyen, pero no están limitados a, tetrahidrofurano, éter terc-butil metílico y éter dimetílico; preferiblemente tetrahidrofurano.

25

- Aproximadamente un equivalente de cetónitrilo de fórmula (ii) en el primer disolvente se pre-enfría a una temperatura de aproximadamente -10°C a aproximadamente 10°C, preferiblemente a aproximadamente -5°C a aproximadamente 5°C, seguido de la adición de una primera base a una temperatura de aproximadamente -10°C a aproximadamente 10°C, preferiblemente a aproximadamente -5°C a aproximadamente 5°C. La mezcla se agita a una temperatura de aproximadamente -10°C a aproximadamente 10°C, preferiblemente a aproximadamente -5°C a aproximadamente 5°C, durante un periodo de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 1 hora, preferiblemente durante aproximadamente 30 minutos.
- Los ejemplos de la primera base en la etapa (a) incluyen, pero no están limitados a, cloruro de terc-butil magnesio y bromuro de terc-butil magnesio, preferiblemente cloruro de terc-butil magnesio.
- El producto de la etapa (b) se trata con el producto de la etapa (a) a una temperatura de aproximadamente -10°C a aproximadamente 10°C, preferiblemente de aproximadamente -5°C a aproximadamente 5°C y la mezcla de reacción se agita a una temperatura de aproximadamente 10°C a aproximadamente 25°C, preferiblemente a aproximadamente 25°C, durante aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas, preferiblemente durante aproximadamente 20 horas. El producto de la etapa (c) se aísla parando en primer lugar la mezcla de reacción con disolución de cloruro de amonio saturada, diluyendo la disolución con acetato de etilo, agitando la disolución, separando la fase acuosa de la fase orgánica; lavando la fase orgánica secuencialmente con cloruro de amonio; secando la fase orgánica sobre sulfato de sodio; y concentrando la fase orgánica para proporcionar el compuesto de fórmula (iii).
- El compuesto de fórmula (iii) en un segundo disolvente se enfría a una temperatura de aproximadamente -20°C a aproximadamente 10°C, preferiblemente a una temperatura de aproximadamente -15°C a aproximadamente 0°C, y lo más preferiblemente a aproximadamente -15°C, seguido de la adición de un ácido. La mezcla se enfría a una temperatura de aproximadamente -20°C a aproximadamente 10°C, preferiblemente a una temperatura de aproximadamente -15°C a aproximadamente 0°C, y lo más preferiblemente a aproximadamente -15°C, seguido de la adición de aproximadamente 5 equivalentes molares de un primer agente reductor. La mezcla se agita durante un periodo de aproximadamente 1 hOR_a a aproximadamente 24 horas, preferiblemente durante aproximadamente 3 horas, a una temperatura de aproximadamente -20°C a aproximadamente 10°C, preferiblemente a una temperatura de aproximadamente -15°C a aproximadamente 0°C, y lo más preferiblemente a aproximadamente -15°C.
- El segundo disolvente es una mezcla de disolventes seleccionados de un alcohol (por ejemplo alcohol isopropílico, etanol, metanol y semejantes) y una amida (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, dimetilacetamida, y semejantes). El segundo disolvente preferido es una mezcla de dimetilacetamida y alcohol isopropílico en una proporción de aproximadamente 10:1 (volumen:volumen).
- Los ejemplos del ácido usado en la etapa (d) incluyen, pero no están limitados a, ácido metanosulfónico, ácido acético y ácido sulfúrico. El ácido preferido para la etapa (d) es ácido metanosulfónico.
- Los ejemplos del primer agente reductor incluyen, pero no están limitados a, triacetoxiborohidruro de sodio, borohidruro de sodio. El primer agente reductor preferido es triacetoxiborohidruro de sodio.
- La reacción en la etapa (d) se para con la adición de aproximadamente 10 a aproximadamente 15 equivalentes molares de una amina orgánica. La mezcla de reacción se agita a una temperatura de aproximadamente -20°C a aproximadamente 0°C, preferiblemente a aproximadamente -15°C, durante un periodo de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 2 hOR_as, preferiblemente durante aproximadamente 1 hora. Los ejemplos de la amina orgánica, incluyen, pero no están limitados a, trietilamina, trietanolamina y diisopropil etilamina. Una amina orgánica preferida es trietanolamina.
- El producto de la etapa (d) puede hacerse reaccionar con un segundo agente reductor, bien in situ o después del aislamiento. El procedimiento preferido es mezclar el segundo agente reductor con el producto de la etapa (d) en el segundo disolvente, después de parar con la amina orgánica, sin aislamiento del producto de la etapa (d).
- Los ejemplos del segundo agente reductor usado en la etapa (e) incluyen, pero no están limitados a, borohidruro de sodio y borohidruro de litio. El segundo agente reductor preferido es borohidruro de sodio.
- La reacción de reducción entre el segundo agente reductor y el producto de la etapa (d) se realiza a una temperatura de aproximadamente -20°C a aproximadamente temperatura ambiente, preferiblemente a una temperatura de aproximadamente -15°C a aproximadamente 0°C, lo más preferiblemente a una temperatura de aproximadamente -15°C a aproximadamente -10°C, durante un periodo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 30 horas, preferiblemente durante un periodo de aproximadamente 10 a aproximadamente 24 horas.
- El producto de la etapa (e) se aísla parando la mezcla de reacción con agua, extrayendo con acetato de isopropilo, separando la fase orgánica de la fase acuosa, extrayendo el acetato de isopropilo aislado con disolución diluida de H₃PO₄ (preferiblemente a una concentración de aproximadamente 0,35 a aproximadamente 1%, lo más preferiblemente 0,3%), ajustando el pH de la capa acuosa aislada a aproximadamente 6-7 con una base tal como carbonato de sodio, extrayendo con acetato de isopropilo, lavando la fase orgánica aislada con

KH_2PO_4 acuoso al 5%, secando sobre un agente de secado tal como sulfato de sodio o sulfato de magnesio, filtrando y concentrando para proporcionar los compuestos de fórmula (iv).

P_1 y P_2 en los compuestos de fórmula (iv) son grupos protectores de nitrógeno y pueden ser el mismo o diferente. Los ejemplos de grupos protectores de nitrógeno que pueden emplearse en este proceso incluyen, pero no están limitados a, 9-fluorenilmetil oxicarbonilo, terc-butiloxicarbonilo, bencil oxicarbonilo, p-metoxibencil oxicarbonilo, 3,5-dimetoxibencil oxicarbonilo y bencilo. Los grupos protectores de nitrógeno preferidos son terc-butiloxicarbonilo, bencil oxicarbonilo y bencilo. El grupo protector de nitrógeno más preferido es bencilo.

Los compuestos de fórmula (iv) pueden convertirse en compuestos de fórmula (v) reaccionando con un reactivo desprotector. Los ejemplos de agente desprotector son muy conocidos en la técnica y se ilustran en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3a edición, T.W. Greene, P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons, Inc., 1998. En el caso en el que tanto P_1 como P_2 sean bencilo, los compuestos de fórmula (iv) pueden convertirse en compuestos de fórmula (v) reaccionando con una fuente de hidrógeno y un catalizador en un tercer disolvente.

Los ejemplos del tercer disolvente incluyen, pero no están limitados a, acetato de etilo, alcohol isopropílico, metanol, etanol, tetrahidrofurano y dioxano. Un tercer disolvente preferido es metanol.

Los ejemplos de la fuente de hidrógeno incluyen, pero no están limitados a, hidrógeno gas, formato de amonio y ácido fórmico. La fuente de hidrógeno preferida es formato de amonio.

Los ejemplos del catalizador incluyen, pero no están limitados a, paladio sobre carbón, hidróxido de paladio sobre carbón y óxido de platino. El catalizador preferido es paladio sobre carbón.

La reacción se realiza generalmente a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 80°C , preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 35°C a aproximadamente 70°C , lo más preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 50°C a aproximadamente 65°C , durante un periodo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 20 horas, preferiblemente durante un periodo de aproximadamente 8 a aproximadamente 15 horas, bajo una atmósfera inerte (por ejemplo, nitrógeno o argón gas).

El producto de la etapa (f) se aísla filtrando la mezcla de reacción, concentrando el filtrado, diluyendo el concentrado en diclorometano, lavando con bicarbonato de sodio acuoso, separando la fase acuosa de la fase orgánica, secando la fase orgánica sobre sulfato de sodio, filtrando y concentrando la fase orgánica.

Los compuestos de fórmula (XVIII) pueden obtenerse a partir de los compuestos de fórmula (v) reaccionando con los compuestos de fórmula (vi), un reactivo de acoplamiento y una segunda base en un cuarto disolvente.

Los ejemplos del reactivo de acoplamiento incluyen, pero no están limitados a, hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluorobOR₃to de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (BOPC1), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (BOP), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT), 3-hidroxi-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona (HOBT) y 1,3-di-terc-butilcarbodiimida. El reactivo de acoplamiento preferido para la etapa (g) es hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU).

Los ejemplos de la segunda base incluyen, pero no están limitados a, trietilamina, diisopropiletilamina, carbonato de sodio, carbonato de potasio. La segunda base preferida para la reacción es diisopropiletilamina.

Los ejemplos del cuarto disolvente incluyen acetonitrilo, acetato de etilo, diclorometano, tetrahidrofurano, dioxano y mezclas de éstos. El cuarto disolvente preferido es una mezcla de acetato de etilo y acetonitrilo en una proporción de aproximadamente 10:1 (volumen:volumen).

Una mezcla de compuesto de fórmula (vi), reactivo de acoplamiento y la segunda base en una proporción molar de aproximadamente 2:2:6 en el cuarto disolvente se agita a aproximadamente temperatura ambiente durante un periodo de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 3 horas, seguido de la adición de aproximadamente 1 equivalente del compuesto de fórmula (v) en acetato de etilo. La mezcla de reacción se agita durante un periodo de aproximadamente 8 horas a aproximadamente 24 horas, preferiblemente 24 horas, a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 50°C , preferiblemente a aproximadamente temperatura ambiente. El producto se aísla filtrando, disolviendo el sólido aislado en acetonitrilo a una temperatura de aproximadamente 70°C a aproximadamente 80°C , enfriando la disolución a aproximadamente temperatura ambiente, agitando la disolución enfriada durante un periodo de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 2 horas, filtrando, lavando el sólido aislado con acetonitrilo y secando el sólido.

El término "grupo protector de nitrógeno", "grupo protector de N" o "protegido en N" tal y como se usa en la presente memoria se refiere a aquellos grupos que se pretende que protejan el N-terminal de un aminoácido o péptido o para proteger un grupo amino frente a reacciones no deseadas durante los procedimientos sintéticos. Los grupos protectores de N usados comúnmente se describen en T.H. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2a edición, John Wiley & Sons, Nueva York (1991). Los grupos protectores de N comprenden grupos acilo tales como fomilo, acetilo, propionilo, pivaloilo, t-butilacetilo, 2-cloroacetilo, 2-

5 bromoacetilo, trifluoroacetilo, tricloroacetilo, ftalilo, o-nitro-fenoxiacetilo, benzoilo, 4-clorobenzoilo, 4-bromobenzoilo, 4-nitrobenzoilo, y semejantes; los grupos sulfonilo tales como bencenosulfonilo, p-toluenosulfonilo y semejantes; grupos sulfenilo tales como fenilsulfenilo (fenil-S-), trifenilmetilsulfenilo (tritol-S-) y semejantes; grupos sulfinilo tales como p-metilfenilsulfinilo (p-metilfenil-S(O)-), t-butilsulfinilo (t-Bu-S(O)-) y semejantes; grupos formadores de carbamato tales como benciloxicarbonilo, p-clorobenciloxicarbonilo, p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, 2-nitrobenciloxicarbonilo, p-bromobenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 3,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, 2,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 2-nitro-4,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, 3,4,5-trimetoxibenciloxicarbonilo, 1-(p-bifenilil)-1-metiletoxicarbonilo, dimetil-3,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, benzhidriloxicarbonilo, t-butiloxicarbonilo, 10 diisopropilmetoxicarbonilo, isopropiloxicarbonilo, etoxicarbonilo, metoxicarbonilo, aliloxicarbonilo, 2,2,2-tricloro-etoxi-carbonilo, fenoxicarbonilo, 4-nitro-fenoxicarbonilo, fluorenil-9-metoxicarbonilo, ciclopentiloxicarbonilo, adamantiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo, feniltiocarbonilo y semejantes; grupos alquilo tales como bencilo, p-metoxibenciloxicarbonilo, trifenilmetilo y semejantes; p-metoxifenilo y semejantes; y grupos sililo tales como trimetilsililo y semejantes. Los grupos protectores de N preferidos incluyen formilo, acetilo, benzoilo, pivaloilo, t-butilacetilo, fenilsulfonilo, bencilo, t-butiloxicarbonilo (Boc) y benciloxicarbonilo (Cbz). 15

Tal y como se usan en la presente memoria, los términos configuración "S" y "R" son como se definen por la IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem. (1976) 45, 13 - 30.

20 Los compuestos de la invención pueden comprender átomos de carbono asimétricamente sustituidos. Como resultado, se pretende que todos los estereoisómeros de los compuestos de la invención estén incluidos en la invención, incluyendo mezclas racémicas, mezclas de diastereómeros, así como isómeros ópticos individuales, incluyendo, enantiómeros y diastereómeros únicos de los compuestos de la invención sustancialmente sin sus enantiómeros u otros diastereómeros. Por "sustancialmente sin" se pretende más de aproximadamente 80% sin 25 otros enantiómeros o diastereómeros del compuesto, más preferiblemente más de aproximadamente 90% sin otros enantiómeros o diastereómeros del compuesto, incluso más preferiblemente más de aproximadamente 95% sin otros enantiómeros o diastereómeros del compuesto, incluso todavía más preferiblemente más de aproximadamente 98% sin otros enantiómeros o diastereómeros del compuesto y lo más preferiblemente más de aproximadamente 99% sin otros enantiómeros o diastereómeros del compuesto.

30 Además, también se pretende que los compuestos que comprenden los isómeros geométricos posibles de los enlaces dobles carbono-carbono y doble carbono-nitrógeno estén incluidos en esta invención.

35 Los estereoisómeros individuales de los compuestos de esta invención pueden prepararse por uno cualquiera de diferentes métodos que están dentro del conocimiento de un experto en la técnica. Estos métodos incluyen síntesis estereoespecífica, separación cromatográfica de diastereómeros, resolución cromatográfica de enantiómeros, conversión de enantiómeros en una mezcla enantiomérica en diastereómeros y después separar cromatográficamente los diastereómeros y regenerar los enantiómeros individuales, resolución enzimática y semejantes.

La síntesis estereoespecífica implica el uso de materiales de partida quirales y reacciones sintéticas apropiadas que no causen la racemización o inversión de la estereoquímica en los centros quirales.

40 Las mezclas diastereoméricas de los compuestos que resultan de una reacción sintética pueden separarse habitualmente por técnicas cromatográficas que son muy conocidas para los expertos en la técnica.

La resolución cromatográfica de los enantiómeros puede conseguirse en resinas quirales de cromatografía. Las columnas de cromatografía que contienen resinas quirales están disponibles comercialmente. En la práctica, el racemato se pone en disolución y se carga en la columna que contiene la fase estacionaria quiral. Los enantiómeros se separan por HPLC.

45 La resolución de enantiómeros también puede conseguirse convirtiendo los enantiómeros en la mezcla en diastereómeros por reacción con auxiliares quirales. Los diastereómeros resultantes pueden separarse por cromatografía en columna. Esta técnica es especialmente útil cuando los compuestos que se van a separar contienen un grupo carboxilo, amino o hidroxilo que formará una sal o enlace covalente con el auxiliar quiral. Los aminoácidos, ácidos carboxílicos orgánicos o ácidos organosulfónicos quiralmente puros son especialmente 50 útiles como auxiliares quirales. Una vez que los diastereómeros se han separado por cromatografía, pueden regenerarse los enantiómeros individuales. Frecuentemente, el auxiliar quiral puede recuperarse y usarse de nuevo.

55 Las enzimas, tales como esterasas, fosfatasa y lipasas, pueden ser útiles para la resolución de derivados de los enantiómeros en una mezcla enantiomérica. Por ejemplo, puede prepararse un derivado éster de un grupo carboxilo en los compuestos que se van a separar. Determinadas enzimas hidrolizarán selectivamente sólo uno de los enantiómeros de la mezcla. El ácido enantioméricamente puro resultante puede separarse del éster no hidrolizado.

Además, se pretende que los ésteres, amidas, solvatos e hidratos de los compuestos de fórmula (II) estén incluidos en esta invención.

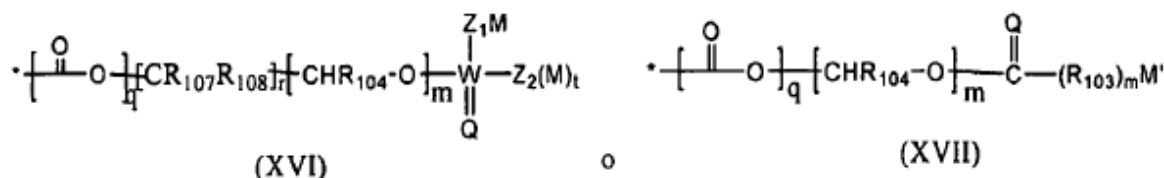
Cuando cualquier variable (por ejemplo X, R₁₀₃, R₁₀₄, R₁₀₅, R₁₀₆, R₁₀₇, R₁₀₈, R_a, R_b, R_c, M, Q, etc.) aparece más de una vez en cualquier sustituyente o en el compuesto de fórmula (II) o cualquier otra fórmula de la presente memoria, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Además, las combinaciones de sustituyentes son permisibles sólo si dichas combinaciones resultan en compuestos estables. Los compuestos estables son compuestos que pueden aislarse en un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en la forma de sales derivadas de ácidos inorgánicos u orgánicos. Estas sales incluyen pero no están limitadas a las siguientes: 4-acetamido-benzoato, acetato, adipato, alginato, carbonato, 4-clorobencenosulfonato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, camforato, camforsulfonato, colato, digluconato, ciclopentanopropionato, dicloroacetato, dodecilsulfato, etanodisulfonato, etanosulfonato, etilsuccinato, formato, fumarato, galactarato, D-gluconato, D-glucuronato, glucoheptanoato, glutarato, glicerofosfato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato (isetionato), 3-hidroxi-2-naftoato, 1-hidroxi-2-naftoato, lactato, lactobionato, laurato, maleato, malonato, mandelato, metanosulfonato, nicotinato, 1,5-naftaleno-disulfonato, 2-naftalenosulfonato, oleato, oxalato, pamoato, palinitato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, L-piroglutamato, sebacato, estearato, succinato, tartrato, tereftalato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, undecilenoato y valerato. Además, los grupos básicos que contienen nitrógeno pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferiores, tales como cloruro, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo, y diamilo, haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo como bromuros de bencilo y fenetilo, y otros. De esta manera se obtienen productos solubles o dispersables en agua o aceite.

Los ejemplos de ácidos que pueden emplearse para formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico y ácidos orgánicos tales como ácido oxálico, ácido maleico, ácido succínico y ácido cítrico. Otras sales incluyen sales con metales alcalinos o metales alcalinotérreos, tales como aluminio, sodio, litio, potasio, calcio, magnesio o cinc o con bases orgánicas tales como dietiletanolamina, dietanolamina, etilendiamina, guanidina, meglumina, olamina (etanolamina), piperazina, piperidina, trietilamina, trometamina, benzatina, bencenoetanamina, adenina, citosina, dietilamina, glucosamina, guanina, nicotinamida, hidrabamina, tributilamina, deanol, epolamina o trietanolamina.

Las sales representativas de los compuestos de la presente invención incluyen, pero no están limitadas a, hidrocloreuro, bis hidrocloreuro, mosodio, disodio, metanosulfonato, sulfonato, fosfonato, isetionato y trifluoroacetato.

Los compuestos de la presente invención también pueden usarse en la forma de profármacos en los que un grupo hidroxilo en R⁴ o R⁵ en el compuesto de esta invención se funcionaliza con R¹⁵ en el que R¹⁵ es



R₁₀₃ es C(R₁₀₅)₂, O o -N(R₁₀₅);

R₁₀₄ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcocarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo o dialquilaminocarbonilo,

cada M se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, -N(R₁₀₅)₂, alquilo, alqueno y R₁₀₆; en el que 1 a 4 radicales -CH₂ del alquilo o alqueno, distintos del radical -CH₂ que está unido a Z, se reemplazan opcionalmente con un grupo heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, S; S(O), SO₂ y N(R₁₀₅); y en el que cualquier hidrógeno en dicho alquilo, alqueno o R₁₀₆ se reemplaza opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en oxo, -OR₁₀₅, -R₁₀₅, -N(R₁₀₅)₂, -CN, -C(O)OR₁₀₅, -C(O)N(R₁₀₅)₂, -SO₂N(R₁₀₅), -N(R₁₀₅)C(O)R₁₀₅, -C(O)R₁₀₅, -SR₁₀₅, -S(O)R₁₀₅, -SO₂R₁₀₅, -OCF₃, -SR₁₀₆, -SOR₁₀₆, -SO₂R₁₀₆, -N(R₁₀₅)SO₂R₁₀₅, halo, -CF₃, NO₂ y fenilo; siempre que cuando M es -N(R₁₀₅)₂, Z₁ y Z₂ son -CH₂;

Z₁ es CH₂, O, S, -N(R₁₀₅), o, cuando M está ausente, H;

Z₂ es CH₂, O, S o -N(R₁₀₅);

Q es O o S;

W es P o S; en el que cuando W es S, Z₁ y Z₂ no son S;

M' es H, alquilo, alqueno o R₁₀₆; en el que 1 a 4 radicales -CH₂ del alquilo o alqueno se reemplazan opcionalmente con un grupo heteroátomo seleccionado de O, S, S(O), SO₂, o N(R₁₀₅); y en el que cualquier

hidrógeno en dicho alquilo, alquenilo o R_{106} se reemplaza opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en oxo, $-OR_{105}$, $-R_{105}$, $-N(R_{105})_2$, $-CN$, $-C(O)OR_{105}$, $-C(O)N(R_{105})_2$, $-SO_2N(R_{105})$, $-N(R_{105})C(O)R_{105}$, $-C(O)R_{105}$, $-SR_{105}$, $-S(O)R_{105}$, $-SO_2R_{105}$, $-OCF_3$, $-SR_{106}$, $-SOR_{106}$, $-SO_2R_{106}$, $-N(R_{105})SO_2R_{105}$, halo, $-CF_3$ y NO_2 ;

5 R_{106} es un sistema de anillo monocíclico o bicíclico seleccionado del grupo que consiste en arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo y heterociclo; en el que cualquiera de dichos sistemas de anillo heteroarilo y heterociclo contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, S, SO, SO_2 y $N(R_{105})$; y en el que dicho sistema de anillo está sustituido con 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo, alcoxi y $-OC(O)$ alquilo;

10 cada R_{105} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H o alquilo; en el que dicho alquilo está sustituido opcionalmente con un sistema de anillo seleccionado del grupo que consiste en arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo y heterociclo; en el que cualquiera de dichos sistemas de anillo heteroarilo y heterociclo contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, S, SO, SO_2 y $N(R_{105})$; y en el que uno cualquiera de dichos sistemas de anillo está sustituido con 0, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, $-OR_{105}$, $-R_{105}$, $-N(R_{105})_2$, $-N(R_{105})C(O)R_{105}$, $-CN$, $-C(O)OR_{105}$, $-C(O)N(R_{105})_2$, halo y $-CF_3$;

cada R_{107} y R_{108} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

q es 0 ó 1;

m es 0 ó 1;

20 m' es 0 ó 1;

m" es 0 ó 1;

r es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

t es 0 ó 1.

25 Los expertos en la técnica entenderán que el componente M o M' en las fórmulas (XVI) y (XVII) mostradas en la presente memoria tendrán una asociación covalente, covalente/zwitteriónica, o iónica con Z_1 , Z_2 o R_{103} dependiendo de la elección real de M o M'. Cuando M o M' es hidrógeno, alquilo, alquenilo o R_{106} , entonces M o M', está unido covalentemente a $-R_{103}$, Z_1 , o Z_2 . Si M es un metal mono o bivalente u otra especie cargada (es decir, NH_4^+), existe una interacción iónica entre M y Z_1 o Z_2 y el compuesto resultante es una sal.

30 Estos profármacos del compuesto de la presente invención sirven para incrementar la solubilidad de estos compuestos en el tracto gastrointestinal. Estos profármacos también sirven para incrementar la solubilidad para la administración intravenosa del compuesto. Estos profármacos pueden prepararse usando técnicas sintéticas convencionales. Un experto en la técnica conocerá bien reactivos sintéticos convencionales para convertir uno o más grupos hidroxilo de los compuestos de la presente invención en un profármaco deseado, funcionalizado por los sustituyentes de fórmula (XVI) o (XVII) tal y como se ha definido anteriormente.

35 Los profármacos de esta invención se metabolizan in vivo para proporcionar el compuesto de esta invención. Además, los profármacos pueden convertirse en los compuestos de la presente invención por métodos químicos o bioquímicos en un entorno *ex vivo*. Por ejemplo, los profármacos pueden convertirse lentamente en los compuestos de la presente invención cuando se ponen en un reservorio de parche transdérmico con un reactivo enzimático o químico adecuado.

40 Los compuestos de la invención son útiles para inhibir la proteasa retroviral, en particular la proteasa de HIV, in vitro o in vivo (especialmente en mamíferos y en particular en los seres humanos). Los compuestos de la presente invención también son útiles para la inhibición de retrovirus in vivo, especialmente el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Los compuestos de la presente invención también son útiles para el tratamiento o profilaxis de enfermedades causadas por retrovirus, especialmente el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida o una infección por VIH es un ser humano u otro mamífero.

45 La dosis diaria total administrada a un ser humano u otro huésped mamífero en dosis únicas o divididas puede ser en cantidades, por ejemplo, de 0,001 a 300 mg/kg de peso corporal diariamente y más habitualmente 0,1 a 20 mg/kg de peso corporal diariamente. Las composiciones de dosificación unitaria pueden contener cantidades de submúltiplos de éstas tales que compongan la dosis diaria.

50 La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con los materiales vehiculares para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del huésped tratado y del modo particular de administración.

Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de varios factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, salud general,

sexo, dieta, tiempo de la administración, ruta de la administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos y de la gravedad de la enfermedad particular sometida a terapia.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse oralmente, parenteralmente, sublingualmente, por pulverización por inhalación, rectalmente o tópicamente en formulaciones de dosificación unitaria que contienen transportadores, adyuvantes y vehículos no tóxicos convencionales farmacéuticamente aceptables según se desee. La administración tópica también puede implicar el uso de administración transdérmica tal como parches transdérmicos o dispositivos de iontoforesis. El término parenteral tal y como se usa en la presente memoria incluye inyecciones subcutáneas, inyección intravenosa, intramuscular, intrasternal o técnicas de infusión.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones inyectables estériles acuosas u oleaginosas pueden formularse según la técnica conocida usando agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una disolución en 1,3-propanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, disolución de Ringer y disolución isotónica de cloruro de sodio. Además, aceites estériles fijados se emplean convencionalmente como un disolvente o medio de suspensión. Para este propósito puede emplearse cualquier aceite fijado blando incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran un uso en la preparación de inyectables.

Los supositorios para la administración rectal del fármaco pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado tal como manteca de cacao y polietilén glicoles que son sólidos a temperaturas habituales pero líquidos a la temperatura rectal y, por lo tanto, se fundirán en el recto y liberarán el fármaco.

Las formas de dosificación sólidas para administración oral pueden incluir cápsulas, comprimidos, pastillas, polvos y gránulos. En dichas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas de dosificación también pueden comprender, como en la práctica normal, sustancias adicionales distintas de los diluyentes inertes, por ejemplo agentes lubricantes tales como estearato de magnesio. En el caso de las cápsulas, comprimidos y pastillas, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponadores. Los comprimidos y pastillas pueden prepararse adicionalmente con recubrimientos entéricos.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral pueden incluir emulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica, tal como agua. Dichas composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, y agentes edulcorantes, saporíferos y perfumantes.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en la forma de liposomas. Como se conoce en la técnica, los liposomas se derivan generalmente de fosfolípidos u otras sustancias lipídicas. Los liposomas están formados por cristales mono o multi lamelares líquidos hidratados que se dispersan en un medio acuoso. Puede usarse cualquier lípido no tóxico, fisiológicamente aceptable y metabolizable capaz de formar liposomas. Las presentes composiciones en forma de liposoma pueden contener, además del compuesto de la presente invención, estabilizantes, conservantes, excipientes y semejantes. Los lípidos preferidos son los fosfolípidos y fosfatidil colinas (lecitinas), tanto naturales como sintéticos.

Los métodos para formar liposomas son conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volume XIV, Academic Press, Nueva York, N.Y. (1976), p. 33.

Aunque el compuesto de la invención puede administrarse como el único agente farmacéutico activo, también puede usarse en combinación con uno o más inmunomoduladores, agentes antivirales, otros agentes antiinfecciosos o vacunas. Otros agentes antivirales que se pueden administrar en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen AL-721, interferón beta, polimanoacetato, inhibidores de la transcriptasa inversa (por ejemplo, BCH-189, AzdU, carbovir, ddA, d4C, d4T (estavudina), 3TC (lamivudina) DP-AZT, FLT (fluorotimidina), BCH-189, 5-halo-3'-tia- dideoxicitidina, PMEAs, bis-POMPMEAs, zidovudina (AZT), MSA-300, trovirdina, R82193, L-697,661, BI-RG-587 (nevirapina), abacavir, zalcitabina, didanosina, tenofovir, emtricitabina, amdoxovir, elvucitabina, alovudina, MIV-210, Racivir (\pm -FTC), D-D4FC (Reverset, DPC-817), SPD754, nevirapina, delavirdina, efavirenz, capravirina, emivirina, calanolida A, GW5634, BMS-56190 (DPC-083), DPC-961, MIV-150, TMC-120, y TMC-125 y semejantes), inhibidores de la proteasa retroviral (por ejemplo, inhibidores de la proteasa de VIH tales como ritonavir, lopinavir, saquinavir, amprenavir (VX-478), fosamprenavir, nelfinavir (AG1343), tipranavir, indinavir, atazanavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, GW640385X, SC-52151, BMS 186,318, SC-55389a, BILA 1096 BS, DMP-323, KN1-227, y semejantes), compuestos HEPT, L,697,639, R82150, U-87201E y semejantes), inhibidores de la integrasa de VIH (S-1360, zintevir (AR-177), L-870812 L-870810 y semejantes), inhibidores de TAT (por ejemplo, RO-24-7429 y semejantes), fosfonoformato de trisodio, HPA-23, eflonitina, Péptido T, Reticulosa (nucleofosfoproteína), ansamicina LM 427, trimetrexato, UA001, ribavirina, interferón alfa, oxetanocina, oxetanocina-G, cilobut-G, ciclobut-A, ara-M, BW882C87, foscarnet, BW256U87, BW348U87, L-693,989, BV ara-U, anticuerpos triclonales CMV, FIAC, HOE-602, HPMP, MSL-109, TI-23, trifluridina,

vidarabina, famciclovir, penciclovir, aciclovir, ganciclor, castanosperminem rCD4/CD4-IgG, CD4- PE40, butil-DNJ, hipericina, ácido oxamirístico, sulfato de dextrano y polisulfato de pentosán. Otros agentes que pueden administrarse en combinación con el compuesto de la presente invención incluyen inhibidor de la entrada/fusión de VIH (por ejemplo, enfuvirtida (T-20), T-1249, PRO 2000, PRO 542, PRO 140, AMD-3100, BMS-806, FP21399, GW873140, Schering C (SCH-C), Schering D (SCH-D), TNX-355, UK-427857, y semejantes) e inhibidor de la gemación/maduración de VIH tal como PA-457. Los inmunomoduladores que pueden administrarse en combinación con el compuesto de la presente invención incluyen bropirimina, Ampligen, anticuerpo anti-interferón alfa humano, factor estimulador de colonias, CL246,738, Imreg-1, Imreg-2, dietiditiocarbamato, interleuquina-2, interferón alfa, inosina pranobex, metionina enkefalina, muramil-tripéptido, TP-5, eritropoyetina, naltrexona, factor de necrosis tumoral, interferón beta, interferón gamma, interleuquina-3, interleuquina-4, infusión de CD8+ autólogo, inmunoglobulina de interferón alfa, IGF-1, anti- Leu-3A, autovacunación, bioestimulación, fotoforesis extracorpórea, ciclosporina, rapamicina, FK-565, FK-506, G-CSF, GM-CSF, hipertermia, isopinosina, IVIG, HIVIG, inmunoterapia pasiva e hiperinmunización con la vacuna de la polio. Otros agentes antiinfecciosos que pueden administrarse en combinación con el compuesto de la presente invención incluyen isetionato de pentamidina. Cualquier variedad de vacunas de VIH o SIDA (por ejemplo, gp120 (recombinante), Env 2-3 (gp120), HIVAC-1e (gp120), gp160 (recombinante), VaxSyn HIV-1 (gp160), Inmuno-Ag (gp 160), HGP-30, HIV- Immunogen, p24 (recombinante), VaxSyn HIV-1 (p24)) puede usarse en combinación con el compuesto de la presente invención.

Otros agentes que pueden usarse en combinación con el compuesto de esta invención son ansamicina LM 427, ácido apurínico, ABPP, AI-721, carrisina, AS-101, avarol, azimexon, colchicina, compuesto Q, CS-85, N- acetil cisteína, (2-oxotiazolidina-4-carboxilato), D-penicilamina, difenilhidantoína, EL-10, eritropoyetina, ácido fusídico, glucano, HPA-23, hormona de crecimiento humana, hidroxcloroquina, iscador, L-ofloxacin u otros antibióticos quinolona, lentinano, carbonato de litio, MM-1, monolaurina, MTP-PE, naltrexona, neurotropina, ozono, PAI, panax ginseng, pentofilina, pentoxifilina, Péptido T, extracto de cono de pino, polimanoacetato, reticulosa, retrogen, ribavirin, ribozimas, RS-47, Sdc-28, silicotungstato, THA, factor tímico humoral, timopentina, fracción 5 de timosina, timosina alfa uno, timoestimulina, UA001, uridina, vitamina B 12 y wobemugos.

Otros agentes que pueden usarse en combinación con el compuesto de esta invención son antifúngicos tales como amfotericina B, clotrimazol, flucitosina, fluconazol, itraconazol, ketoconazol y nistatina y semejantes.

Otros agentes que pueden usarse en combinación con el compuesto de esta invención son antibacterianos tales como sulfato de amikacina, azitromicina, ciprofloxacina, tosufloxacina, claritromicina, clofazimina, etambutol, isoniazid, pirazinamida, rifabutina, rifampina, estreptomina y TLC G-65 y semejantes.

Otros agentes que pueden usarse en combinación con el compuesto de esta invención son antineoplásicos tales como interferón alfa, COMP (ciclofosfamida, vincristina, metotrexato y prednisona), etopósido, mBACOD (metotrexato, bleomicina, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina y dexametasona), PRO-MACE/MOPP (prednisona, metotrexato (c/rescate con leucovina), doxorubicina, ciclofosfamida, taxol, etopósido/mecloretamina, vincristina, prednisona y procarbazona), vincristina, vinblastina, angiinhibinas, polisulfato de pentosán, factor de plaquetas 4 y SP-PG y semejantes.

Otros agentes que pueden usarse en combinación con el compuesto de esta invención son fármacos para tratar enfermedades neurológicas tales como péptido T, ritalina, litio, elavil, fenitoína, carbamazepina, mexitetina, heparina y citosina arabinósido y semejantes.

Otros agentes que pueden usarse en combinación con el compuesto de esta invención son antiprotozoos tales como albendazol, azitromicina, claritromicina, clindamicina, corticoesteroides, dapsona, DIMP, eflornitina, 566C80, fansidar, furazolidona, L,671,329, letrazuril, metronidazol, paromicina, pefloxacin, pentamidina, piritrexim, primaquina, pirimetamina, somatostatina, espiamicina, sulfadiazina, trimetoprim, TMP/SMX, trimetrexato y WR 6026 y semejantes.

Por ejemplo, un compuesto o combinación de compuestos de esta invención, o una forma de sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable e éste, puede administrarse en combinación con ritonavir o su forma de sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de éste. Dicha combinación es especialmente útil para inhibir la proteasa de VIH en un ser humano. Dicha combinación también es especialmente útil para inhibir o tratar una infección por VIH en un ser humano. Cuando se usa en una combinación como ésta el compuesto de esta invención (o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de éste) y ritonavir (o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de éste) pueden administrarse como agentes separados al mismo tiempo o en tiempos diferentes o pueden formularse como una única composición farmacéutica que comprende ambos ingredientes activos, o como composiciones farmacéuticas separadas comprendiendo cada una un ingrediente activo y las composiciones farmacéuticas pueden administrarse al mismo tiempo o en tiempos diferentes.

Cuando se administra en combinación con un compuesto, o combinación de compuestos de esta invención (o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de éste), el ritonavir (o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de éste) causa una mejora en la farmacocinética (es decir, incrementa la vida media, incrementa el tiempo del pico en la concentración plasmática, incrementa los niveles sanguíneos) del compuesto de esta invención.

Otra combinación puede comprender un compuesto, o combinación de compuestos de la presente invención con ritonavir y uno o más inhibidores de la transcriptasa inversa (por ejemplo, lamivudina, estavudina, zidovudina, abacavir, zalcitabina, didanosina, tenofovir, emtricitabina, amdoxovir, elvucitabina, alovudina, MIV-210, Racivir (\pm -FTC), D-D4FC (Reverset, DPC-817), SPD754, nevirapina, delavirdina, efavirenz, capravirina, emivirina, calanolida A; GW5634, BMS-56190 (DPC-083), DPC-961, MIV-150 TMC-120, TMC-125 y semejantes). Otra combinación más puede comprender un compuesto, o combinación de compuestos de la presente invención, con ritonavir y uno o más inhibidores de la entrada/fusión de VIH. Dichas combinaciones son útiles para inhibir o tratar una infección por VIH en un ser humano. Cuando se usa en una combinación como ésta el compuesto o combinación de compuestos de la presente invención y ritonavir y uno o más inhibidores de la transcriptasa inversa de o inhibidores de la entrada/fusión de VIH pueden administrarse como agentes separados al mismo tiempo o en tiempos diferentes o pueden formularse como una única composición farmacéutica que comprende dos o más de los compuestos, o formularse como composiciones farmacéuticas separadas comprendiendo cada una uno o más de los ingredientes activos y las composiciones farmacéuticas pueden administrarse al mismo tiempo o en tiempos diferentes.

Se entenderá que los agentes que pueden combinarse con el compuesto de la presente invención para la inhibición, tratamiento o profilaxis de SIDA o una infección por VIH no están limitados a los listados anteriormente, sino que incluyen en principio cualesquiera agentes útiles para el tratamiento o profilaxis de SIDA o una infección por VIH.

Cuando se administran como una combinación, los agentes terapéuticos pueden formularse como composiciones separadas que se administran al mismo tiempo o en tiempos diferentes, o los agentes terapéuticos pueden administrarse como una única composición.

Actividad Antiviral

Determinación de la Actividad frente a VIH de tipo salvaje o las Variantes de Propagación

Se infectaron células MT4 con 0,003 de multiplicidad de infección (MOI) de VIH-1 de tipo salvaje o las variantes mutantes de propagación a 1×10^6 células/mL durante 1 h, se lavaron dos veces para eliminar los virus no absorbidos y se resuspendieron a 1×10^5 células/mL de medio, se sembraron en una placa de 96 pocillos a 100 μ L/pocillo y se trataron con un volumen igual de disolución de inhibidor en una serie de diluciones de medio log en medio RPMI 1640 (Rosewell Park Memorial Institute) (Gibco) que contenía 10% de suero fetal bovino (FBS), en triplicado. La concentración final de DMSO en todos los pocillos fue 0,5%. El cultivo de virus control se trató de manera idéntica excepto en que no se añadió inhibidor al medio. El control de células se incubó en ausencia de inhibidor o virus. Las placas se incubaron durante 5 días en un incubador con CO₂ a 37°C. En el día 5, se añadió a cada pocillo una disolución madre de bromuro de 3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazolio (MTT) (4 mg/mL en PBS, Sigma cat. # M 5655) a 25 μ L por pocillo. Las placas se incubaron más durante 4 horas y se trataron con 20% de dodecil sulfato de sodio (SDS) más 0,02 N HCl a 50 μ L por pocillo para lisar las células. Después de una incubación toda la noche, se midió la densidad óptica (D.O.) leyendo las placas a las longitudes de onda 570/650 nm en un lector de placas de microtitulación Bio-Tek. Se calculó la reducción del porcentaje de efecto citopático (CPE) a partir de la fórmula siguiente:

$$\frac{((D.O. \text{ pocillo de ensayo} - D.O. \text{ pocillo control infectado}) / (D.O. \text{ pocillo control no infectado} - D.O. \text{ pocillo control infectado})) \times 100}$$

Se determinaron los valores CE₅₀ a partir de la representación de log (Fa/Fu) frente a log (concentración del compuesto) usando la ecuación de la mediana del efecto (Chou, 1975, Proc. Int. Cong. Pharmacol. 6a p. 619) en el que Fa es la fracción inhibida por el compuesto y Fu es la fracción no inhibida (1-Fa).

Cuando se ensayaron con el método anterior, los compuestos de la presente invención presentaron CE₅₀ en el intervalo de 0,7nM a >3,2 μ M.

Determinación de la Actividad anti-VIH en Presencia de Suero Humano

El ensayo antiviral anterior se realizó en placas de cultivo de tejidos de 96 pocillos que contenían 50% de suero humano (HS) (Sigma) más 10% FBS (Gibco/BRL, Grand Island, NY). Los compuestos se disolvieron en DMSO, se diluyeron a concentraciones de mitad log en DMSO y se transfirieron a medio sin suero a cuatro veces la concentración final. Estas disoluciones se añadieron a placas de 96 pocillos a 50 μ L por pocillo, en triplicado. Las células se infectaron separadamente con 0,003 MOI de VIH-1 a 1×10^6 células/mL durante 1 hora, se lavaron dos veces para eliminar los virus no adsorbidos y se resuspendieron a 2×10^5 células/mL de medio sin suero. La suspensión celular (50 μ L) se sembró a 1×10^4 células por pocillo. Se incluyeron células no infectadas como control. La concentración final de DMSO en todos los pocillos fue 0,5% incluyendo los pocillos control no infectados e infectados. Los cultivos se incubaron durante 5 días en un incubador con CO₂ a 37°C. Se midieron los valores CE₅₀ usando captación de MTT como se ha descrito anteriormente.

Cuando se ensayaron con el método anterior, los compuestos de la presente invención presentaron CE₅₀ en el intervalo de 5nM a >3,2 μ M.

Generación de VIH-1 Resistente a ABT-378/r (A17) por Propagación *In Vitro*

Se infectaron células MT4 (2×10^6) con pNL4-3 a una MOI de 0,03 durante 2h, se lavaron y se cultivaron en presencia de ABT-378 y ritonavir a una proporción de concentración de 5:1. La concentración de ABT-378 y ritonavir usada en la propagación inicial fue 1 nM y 0,2 nM respectivamente. La replicación viral se monitorizó por determinación de los niveles del antígeno p24 en el sobrenadante del cultivo (Abbott Laboratories), así como por observación de cualquier efecto citopático (CPE) presente en los cultivos. Cuando los niveles del antígeno p24 fueron positivos, el sobrenadante viral se recogió para la propagación siguiente. Después de cada propagación, las concentraciones de fármaco en la propagación posterior se incrementaron gradualmente. Después de 5 meses de selección puede usarse 1,5 μ M de ABT-378 en la propagación final. El virus A17 se generó después de 17 propagaciones de pNL4-3 en presencia de ABT-378 y ritonavir a una proporción de concentración de 5:1.

Cuando se ensayaron con el método anterior, los compuestos de la presente invención inhibieron el virus A17 con CE_{50} en el intervalo de 0,3nM a $>3,2 \mu$ M.

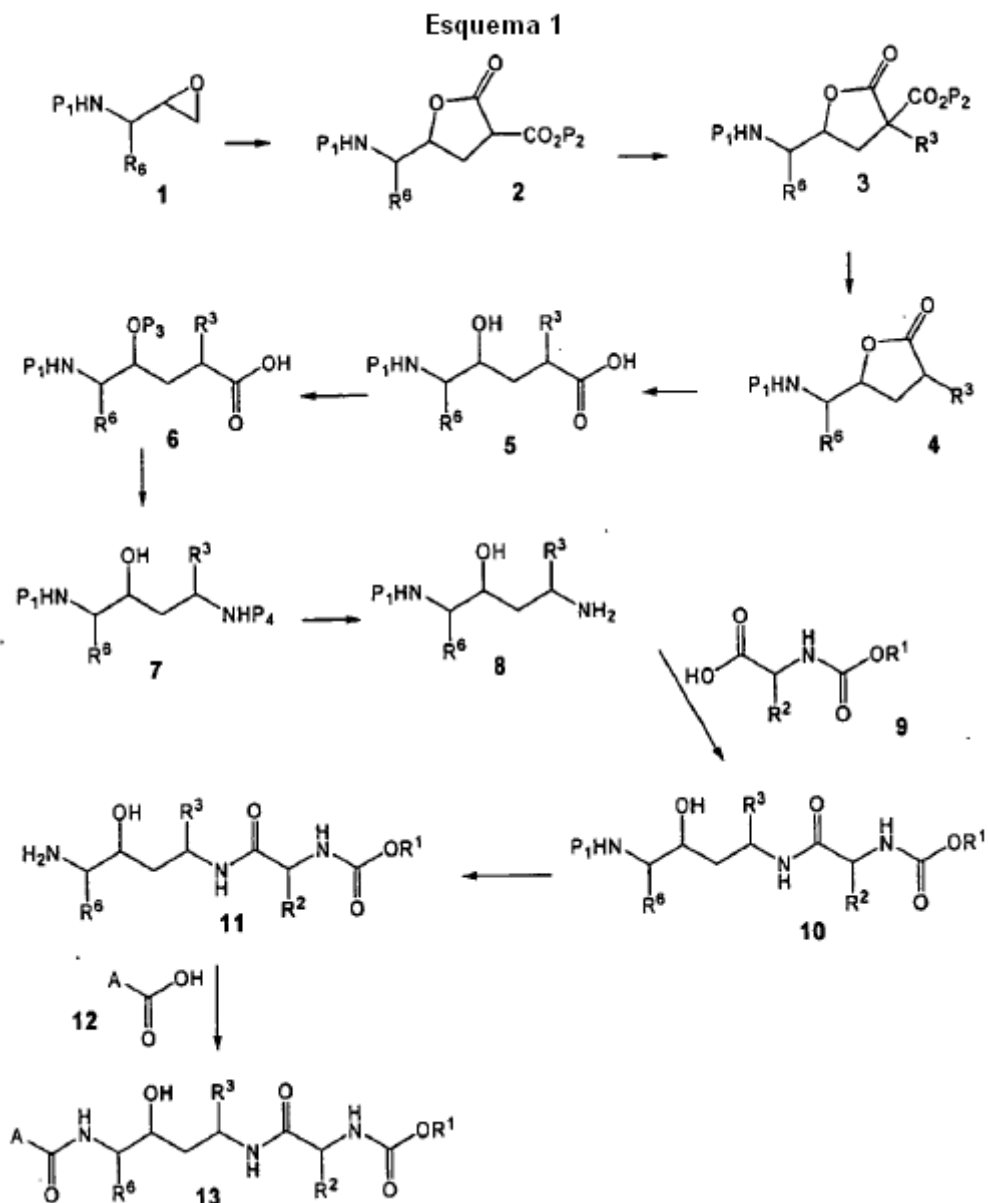
Métodos Sintéticos

Las abreviaturas que se han usado en las descripciones de los esquemas y los ejemplos siguientes son: DMF es N,N-dimetilformamida, DMSO es dimetilsulfóxido, THF es tetrahidrofurano, NMMO es 4-metilmorfolina N-óxido, HOBT es hidrato de 1-hidroxibenzotriazol, DCC es 1,3-diciclohexilcarbodiimida, EDAC es hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, DMAP es 4-(dimetilamino)piridina, TFA es ácido trifluoroacético, DEPBT es 3-(dietoxifosforilo)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona, DPPA es difenilfosforil azida, NMM es N-metilmorfolina, DIBAL es hidruro de diisobutil aluminio, EtOAc es acetato de etilo y TBAF es fluoruro de tetrabutil amonio.

Los compuestos y procesos de la presente invención se entenderán mejor en conexión con los esquemas sintéticos siguientes que ilustran los métodos mediante los cuales pueden prepararse los compuestos de la invención. Los materiales de partida pueden obtenerse a partir de fuentes comerciales o pueden prepararse por métodos bien establecidos de la bibliografía conocidos para los expertos en la técnica. Los grupos A, X, Y, L, B, R^A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R₁₀₄, R₁₀₅, R₁₀₆, R₁₀₇, R₁₀₈, R_a, R_b, R_c, Z₁, Z₂, M, M', m, > m', m'', t, r y n son tal y como se han definido anteriormente a no ser que se indique otra cosa a continuación.

Se pretende que esta invención englobe los compuestos que tienen la fórmula (II), cuando se preparan por procesos sintéticos o por procesos metabólicos. La preparación de los compuestos de la invención por procesos metabólicos incluye aquellos que se producen en el cuerpo humano o animal (in vivo) o procesos que se producen *in vitro*.

Los compuestos de la invención o los compuestos de los ejemplos comparativos pueden prepararse según los métodos descritos en los Esquemas 1-8 como se muestra a continuación.



Los compuestos de fórmula (1) en los que P₁ es un grupo protector de N, por ejemplo 1-terc-butiloxycarbonilo o benciloxycarbonilo, pueden tratarse con un malonato de dialquilo y una base en un disolvente alcohólico tal como, pero sin estar limitados a, metanol o etanol, a una temperatura de aproximadamente -15°C a aproximadamente 30°C para proporcionar los compuestos de fórmula (2), en los que P₂ es un grupo protector de carboxilo, por ejemplo etilo, metilo, bencilo, terc-butilo, y semejantes. Los ejemplos de malonato de dialquilo son, pero sin estar limitados a, malonato de dietilo, malonato de dimetilo o malonato de dibencilo. Los ejemplos de la base incluyen, pero sin estar limitados a, metóxido de sodio, etóxido de sodio y terc-butóxido de sodio.

Los compuestos de fórmula (2) pueden aislarse o hacerse reaccionar in-situ con un agente alquilante de fórmula R³X, en el que X es F, Br, Cl o I, y semejantes, en presencia de una base, en un disolvente tal como etanol, metanol, THF, dioxano, DMF, o mezclas de éstos, a una temperatura de aproximadamente 25°C a aproximadamente 80°C, para proporcionar los compuestos de fórmula (3). Los ejemplos de la base incluyen, pero sin estar limitados a, metóxido de sodio, etóxido de sodio y terc-butóxido de sodio, NaNH₂, bis(trimetilsilil)amida de litio y diisopropilamida de litio.

Los compuestos de fórmula (3) pueden convertirse en compuestos de fórmula (4) (a) haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (3) con una base, en un disolvente tal como, pero sin estar limitado a, THF, DMF, metanol, etanol o agua, y mezclas de éstos, a una temperatura de aproximadamente 25°C a aproximadamente 100°C, y (b) calentando el producto de la etapa (a) a reflujo en un disolvente con alto punto de ebullición tal como, pero sin estar limitado a, benceno, tolueno, xileno, DMF o ácido acético. Los ejemplos de la base incluyen, pero no están limitados a, hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y carbonato de potasio.

La transformación de los compuestos de fórmula (4) en compuestos de fórmula (6), en los que P₃ es un grupo protector de hidroxilo (por ejemplo, terc-butildimetilsililo) puede conseguirse en una etapa o varias etapas (a) poniendo en contacto los compuestos de fórmula (4) con una primera base en un disolvente tal como, pero sin limitarse a, N-metilpirrolidiona, DMF, THF, dioxano a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 50°C, y (b) poniendo en contacto el producto de la etapa (a) con un agente de siliación y una segunda base en un disolvente inerte tal como, pero sin limitarse a, acetato de etilo, THF, diclorometano, DMF, NMP, acetonitrilo, acetato de isopropilo o tolueno, y semejantes, a una temperatura de aproximadamente -10°C a aproximadamente 60°C. Los ejemplos de la primera base incluyen, pero no están limitados a, bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio, hidróxido de litio, hidróxido de potasio, y semejantes, opcionalmente en presencia de 4-N,N-(dimetilamino)piridina (DMAP). Los ejemplos de la segunda base incluyen, pero no están limitados a, bases de amina orgánicas tales como imidazol, 1-metilimidazol, 2-metilimidazol, 2-isopropilimidazol, 4-metilimidazol, 4-nitroimidazol, piridina, N,N-dimetilaminopiridina, 2,6-lutidina, 1,2,4-triazol, pirrol, 3-metilpirrol, trietilamina o N-metilmorfolina y semejantes. Los ejemplos del agente de siliación incluyen, pero no están limitados a, cloruro de trimetilsililo, triflato de trimetilsililo, cloruro de terc-butildimetilsililo y triflato de terc-butildimetilsililo.

Los compuestos de fórmula (6) pueden convertirse en compuestos de fórmula (7), en los que P₄ es un grupo protector de N (por ejemplo benciloxi carbonilo), en una etapa o varias etapas, (a) tratando los compuestos de fórmula (6) con difenilfosforil azida y una base tal como, pero sin limitarse a, trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, y semejantes en un disolvente, o mezcla de disolventes, tal como xileno, tolueno, benceno o DMF, y semejantes, a una temperatura de aproximadamente 80°C a aproximadamente 150°C, (b) tratando el producto de la etapa (a) con un alcohol a una temperatura de aproximadamente 80°C a aproximadamente 150°C, en un disolvente, en un disolvente, o mezcla de disolventes, tal como xileno, tolueno, benceno o DMF, y semejantes, y (c) tratando el producto de la etapa (b) con un agente de desililación en un disolvente, o mezcla de disolventes, tales como THF, DMF, acetato de etilo, diclorometano, acetona, acetonitrilo, metanol o éter dietílico, y semejantes, a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 50°C. Los ejemplos del alcohol incluyen, pero no están limitados a, alcohol terc-butílico y alcohol bencílico. Los ejemplos de agente de desililación incluyen, pero no están limitados a, fluoruro de tetrabutilamonio, ácido acético, ácido fórmico, HCl, HF y ácido cítrico.

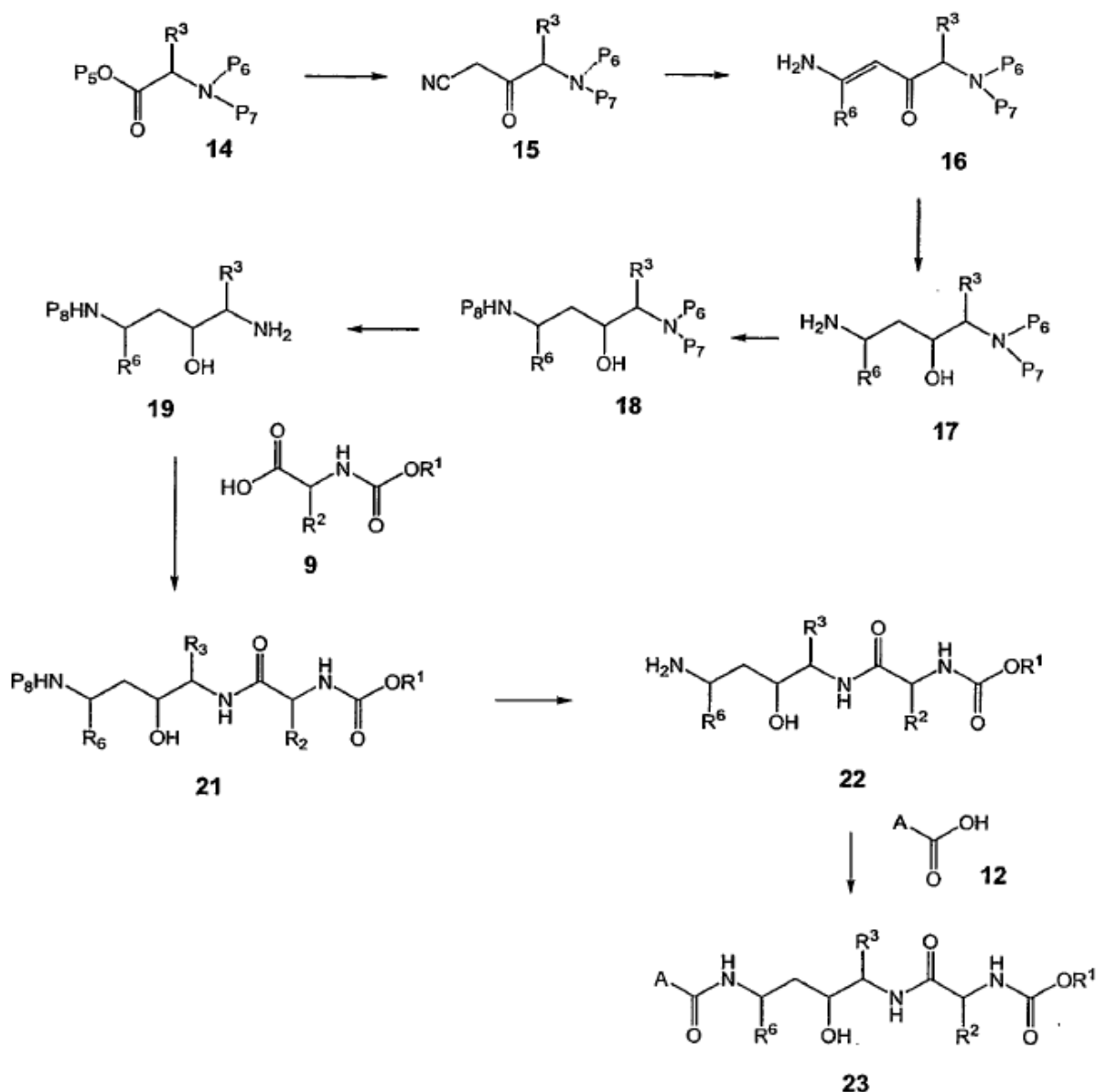
La eliminación del grupo benciloxi carbonilo P₄ de (7) (por ejemplo, usando hidrógeno y un catalizador de hidrogenación o Pd/C y una sal de ácido fórmico (por ejemplo, formato de amonio y semejantes) o Pd/C y ácido fórmico y semejantes) proporciona (8). Los ejemplos del catalizador de hidrogenación incluyen, pero no están limitados a, Pd/C, níquel de Raney, platino metal y sus óxidos.

Los compuestos de fórmula (8) se hacen reaccionar con ácidos carboxílicos de fórmula (9) y un agente de activación, opcionalmente en presencia de 1-Hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAT), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) ó 3-hidroxi-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona (HOBT), y opcionalmente en presencia de una base inorgánica (por ejemplo, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de potasio, carbonato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, y semejantes) en un disolvente inerte (por ejemplo, 1:1 acetato de etilo/agua o acetato de isopropilo/agua o tolueno/agua o THF/agua y semejantes) a aproximadamente temperatura ambiente o una base amina orgánica (por ejemplo, imidazol, 1-metilimidazol, 2-metilimidazol, 2-isopropilimidazol, 4-metilimidazol, 4-nitroimidazol, piridina, 4-(dimetilamino)piridina, 1,2,4-triazol, pirrol, 3-metilpirrol, trietilamina o N-metilmorfolina y semejantes) en un disolvente inerte (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, THF, tolueno, acetonitrilo, DMF, diclorometano y semejantes) a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 50°C para proporcionar el compuesto (10). Los ejemplos de agente de activación incluyen, pero no están limitados a, 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1,3-diisopropilcarbodiimida, hidrocioruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDAC), DEPBT (3-(dietoxifosforilo)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-is-pirrolidino-fosfonio (PyBOP), y 1,3-di-terc-butylcarbodiimida. Alternativamente, puede hacerse reaccionar con (8) una sal o un derivado éster activado del ácido (9) (por ejemplo, el cloruro de ácido, preparado por reacción del ácido carboxílico con cloruro de tionilo en acetato de etilo o THF o cloruro de oxalilo en tolueno/DMF).

La eliminación del grupo terc-butoxicarbonilo puede conseguirse tratando los compuestos de fórmula (10) con un ácido (por ejemplo, ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico, ácido metanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido sulfúrico, cloruro de aluminio y semejantes) en un disolvente inerte (por ejemplo, dioxano, diclorometano, cloroformo, metanol, THF, acetonitrilo y semejantes) a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente temperatura ambiente, para proporcionar (11).

Los compuestos de fórmula (11) pueden hacerse reaccionar con los ácidos de fórmula (12), o sus sales, usando las condiciones para la transformación de (8) en (10), para proporcionar los compuestos de fórmula (13).

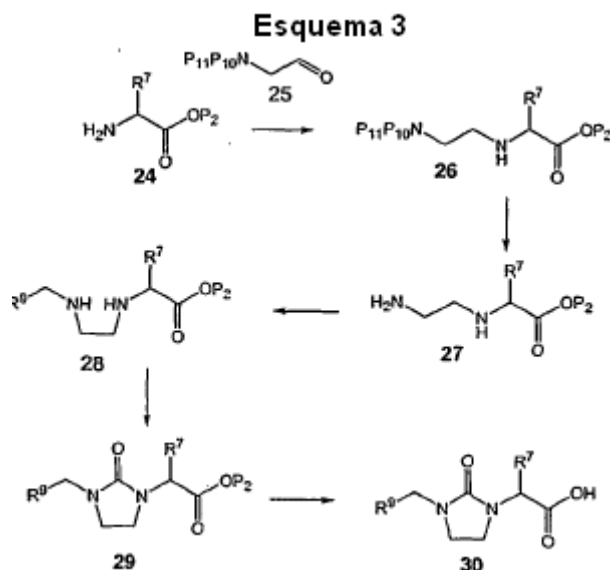
Esquema 2



Los aminoácidos protegidos de fórmula (14), en los que P₅ es alquilo inferior, P₆ y P₇ son grupos protectores de N (preferiblemente, P₆ y P₇ son bencilo) se hacen reaccionar con sodioacetonitrilo (formado in-situ a partir de acetonitrilo y una base tal como NaNH₂) o litioacetonitrilo (formado in-situ a partir de acetonitrilo y una base tal como bis(trimetilsilil)amida de litio, o diisopropilamida de litio, y semejantes) en un disolvente, o mezclas de disolventes, tal como acetonitrilo o THF, y semejantes, a una temperatura de aproximadamente -40°C para proporcionar cetonitrilo (15). La adición de un reactivo organometálico de fórmula R⁶MX, en el que M es un metal tal como magnesio y X es Cl, Br o I, en un disolvente inerte tal como, pero no limitado a, diclorometano, THF, éter dietílico, éter terc-butil metílico, a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente temperatura ambiente. Los ejemplos de reactivo organometálico incluyen, pero no están limitados a, cloruro de bencil magnesio y bromuro de metilmagnesio. La reducción de (16) a compuestos de fórmula (17) puede conseguirse por reacción con un agente reductor en un disolvente inerte, o mezclas de disolventes, tales como acetato de etilo, THF, diclorometano, acetato de etilo, éter dietílico y semejantes, a una temperatura de aproximadamente -10°C a aproximadamente temperatura ambiente. Los ejemplos de agentes reductores incluyen, pero no están limitados a, hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo, Pd/C, níquel de Raney, platino metanol o sus óxidos y semejantes), hidruros metálicos tales como hidruro de litio aluminio y borohidruro de sodio. El grupo amino puede protegerse posteriormente para proporcionar el compuesto (18), en el que P₈ es terc-butoxicarbonilo, por condiciones que son muy conocidas en la técnica.

La N-desbencilación de los compuestos de fórmula (18) en los que P₆ y P₇ son bencilo para proporcionar los compuestos de fórmula (19) puede conseguirse usando las condiciones para la transformación de los compuestos de fórmula (7) en compuestos de fórmula (8).

La conversión de los compuestos de fórmula (19) en compuestos de fórmula (23) puede conseguirse usando las condiciones para la transformación de los compuestos de fórmula (8) en compuestos de fórmula (13)



5 Los ésteres de aminoácidos de fórmula (24), en los que P₂ es alquilo inferior (por ejemplo, metilo, etilo, terc-butilo y semejantes) pueden tratarse con un aldehído protegido adecuadamente de fórmula (25) (por ejemplo, P₁₀ y P₁₁ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo ftalimido) en presencia de un agente reductor, opcionalmente bajo condiciones ácidas (por ejemplo, en presencia de ácido acético o ácido clorhídrico) en un disolvente inerte, o mezcla de disolventes, tales como sulfóxido de metilo, metanol, diclorometano, y semejantes, a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 50°C, para proporcionar los compuestos de fórmula (26). Los ejemplos de agente reductor incluyen, pero no están limitados a, triacetoxiborohidruro de sodio, borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio y BH₃-piridina.

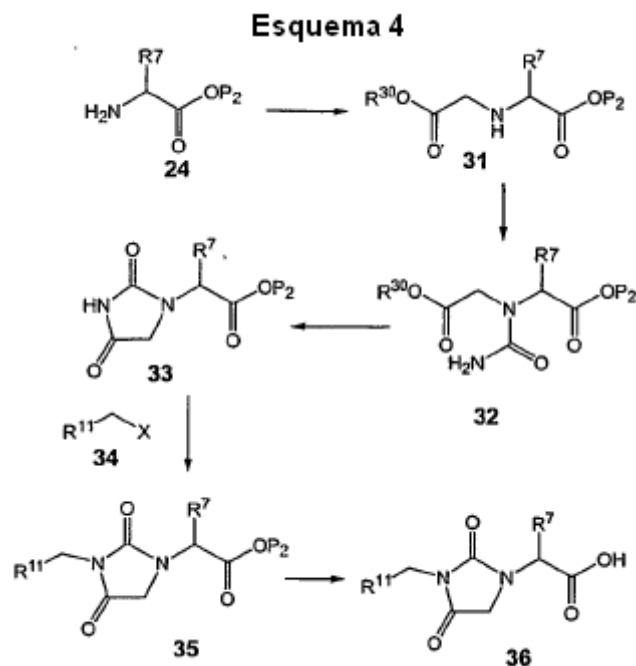
10 La eliminación del grupo ftalimido puede conseguirse por tratamiento con hidrazina en un disolvente adecuado tal como etanol y semejantes, a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 100°C, para proporcionar los compuestos de fórmula (27).

15 Los compuestos de fórmula (27) pueden convertirse en compuestos de fórmula (28) (a) tratando los compuestos de fórmula (27) con un aldehído que tiene la fórmula R⁹CHO, opcionalmente en presencia de un agente de secado (por ejemplo, sulfato de magnesio, gel de sílice y semejantes) en un disolvente inerte, o mezcla de disolventes, tales como diclorometano, benceno, tolueno, metanol, etanol, sulfóxido de metilo, y semejantes, a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 100°C, y (b) haciendo reaccionar el producto de la etapa (a) con un agente reductor a aproximadamente temperatura ambiente. Los ejemplos de agente reductor incluyen, pero no están limitados a, triacetoxiborohidruro de sodio, borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio y BH₃-piridina.

20 La diamina de fórmula (28) puede tratarse con un agente de carbonilación en un disolvente inerte, o mezcla de disolventes, tales como diclorometano, 1,2 dicloroetano, tolueno, acetonitrilo, y semejantes, a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 100°C, para proporcionar los compuestos de fórmula (29). Los ejemplos de agentes de carbonilación incluyen, pero no están limitados a, carbonato de 4-nitrofenilo, fosfeno, difosgeno, trifosgeno, carbonil diimidazol y carbonato de disuccinimidilo.

25 La conversión de los compuestos de fórmula (29) en los ácidos correspondientes que tienen la fórmula (30) puede conseguirse por hidrólisis ácida (por ejemplo ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido toluenosulfónico, ácido fórmico, ácido clorhídrico y semejantes) o hidrólisis básica (por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, carbonato de cesio y semejantes) en un disolvente, o mezcla de disolventes tales como DMF, tolueno, benceno, diclorometano, acetato de etilo, agua, metanol y semejantes, a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C.

30



Los ésteres de aminoácido que tienen la fórmula (24), en los que P_2 es alquilo inferior (por ejemplo, metilo, etilo, terc-butilo y semejantes) pueden tratarse con compuestos de fórmula $\text{R}^{30}\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{X}$, en los que R^{30} es alquilo inferior y X es Br, Cl, o I, en un disolvente inerte, o mezcla de disolventes, tales como DMF, diclorometano, 1,2-dicloroetano, acetonitrilo, tolueno, benceno, éter dietílico y semejantes, a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 50°C , para proporcionar (31).

Los compuestos de fórmula (31) pueden convertirse en compuestos de fórmula (32) (a) tratando con compuestos de fórmula XSO_2NCO (por ejemplo, isocianato de clorosulfonilo), en los que X es Br, Cl, o I, en un disolvente inerte, o mezcla de disolventes, tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, dioxano, tolueno, DMF, THF, éter dietílico y semejantes, a una temperatura de aproximadamente -10°C a aproximadamente temperatura ambiente, y (b) tratando el producto de la etapa (a) con agua a aproximadamente temperatura ambiente. Alternativamente, (31) puede hacerse reaccionar con un agente de carbonilación tal como, pero no limitado a, carbonato de 4-nitrofenilo, fosgeno, difosgeno, trifosgeno, carbonil diimidazol, carbonato de disuccinimidilo, seguido de reacción con amoníaco.

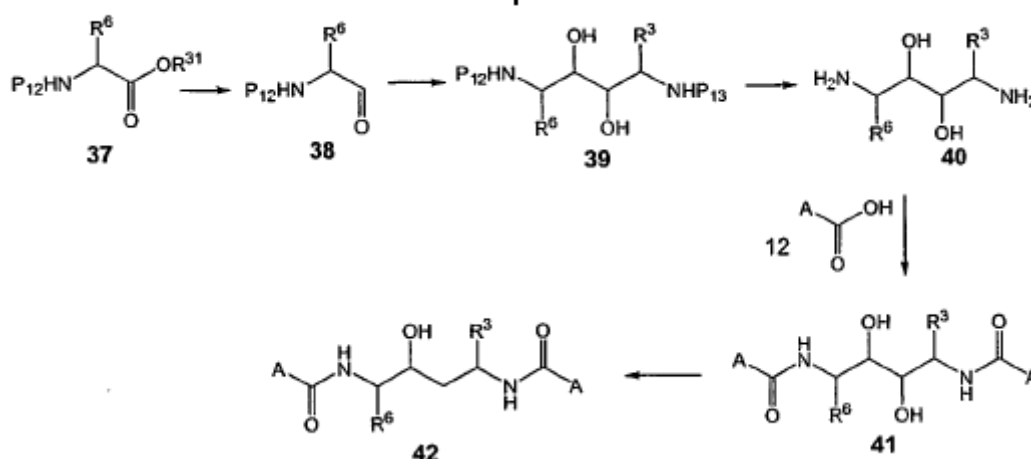
La ciclación de los compuestos de fórmula (32) para proporcionar los compuestos de fórmula (33) puede conseguirse tratando con una base amina orgánica tal como trietilamina, diisopropilamina, imidazol, piridina, N-metilmorfolina y semejantes, o una base inorgánica tal como bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de cesio y semejantes, en un disolvente inerte, o mezcla de disolventes, tales como metanol, etanol, DMF, dioxano, xileno, THF y semejantes, a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 100°C .

Las imidas de fórmula (33) pueden convertirse en compuestos de fórmula (35) (a) desprotonando con una base en un disolvente inerte, o mezcla de disolventes, tales como DMF, THF, éter dietílico, éter terc-butil metílico, y semejantes, a una temperatura de aproximadamente -78°C a aproximadamente 0°C , y (b) tratando el producto de la etapa (a) con un haluro de alquilo de fórmula (34), en el que X es Cl, Br o I, a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 100°C . Los ejemplos de la base incluyen, pero no están limitados a, hidruro de sodio, hidruro de potasio, diisopropil amida de litio, bis(trimetilsilil)amida de litio.

Alternativamente, los compuestos de fórmula (33) pueden convertirse en compuestos de fórmula (35) tratando con un alcohol que tiene la fórmula $\text{R}^{11}\text{CH}_2\text{OH}$, en presencia de trifenilfosfina y azodicarboxilato de dietilo, en un disolvente inerte tal como diclorometano, THF, dioxano o DMF, a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 25°C .

La conversión de los compuestos de fórmula (35) en compuestos de fórmula (36) puede conseguirse usando las condiciones para la transformación de los compuestos de fórmula (29) en compuestos de fórmula (30)

Esquema 5



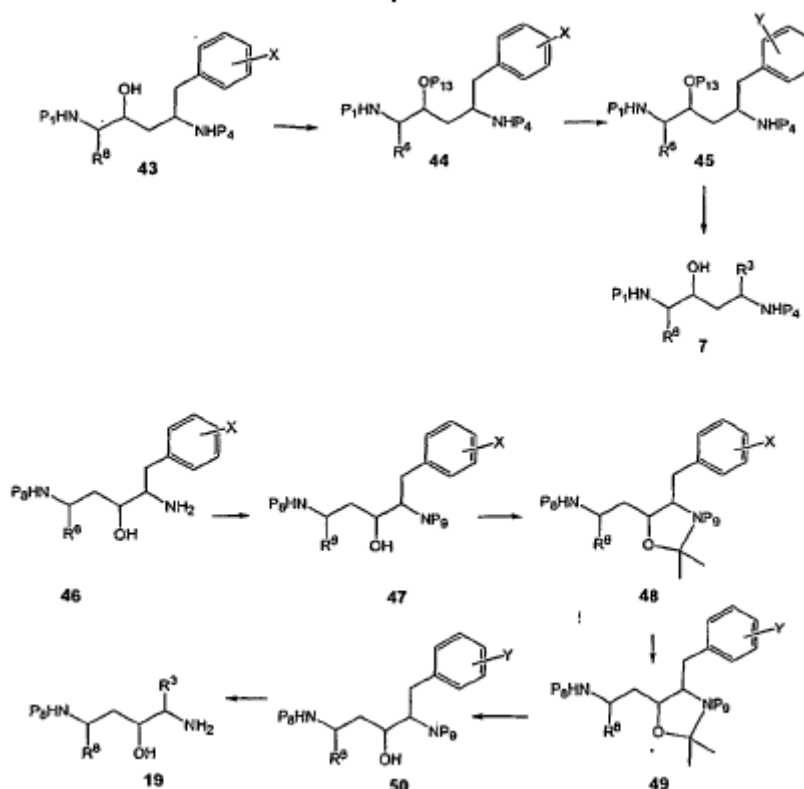
Los aminoácidos protegidos de fórmula (37), en los que P_{12} es un grupo protector de N (por ejemplo, benciloxicarbonilo, bencilo, terc-butiloxicarbonilo, y semejantes) y R^{31} es hidrógeno o alquilo inferior (por ejemplo, metilo, etilo y semejantes) puede convertirse en compuestos de fórmula (38) (a) tratando con un agente reductor en un disolvente inerte tal como diclorometano, éter dietílico, THF, éter terc-butil metílico, y semejantes, a una temperatura de aproximadamente -78°C a aproximadamente temperatura ambiente, y (b) tratando el producto de la etapa (a) con un agente oxidante en un disolvente inerte, tal como diclorometano, éter dietílico, THF, éter terc-butil metílico, y semejantes, a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente temperatura ambiente. Los ejemplos del agente reductor incluyen, pero no están limitados a, hidruro de litio aluminio, borohidruro de litio, borohidruro de sodio e hidruro de diisobutilaluminio. Los ejemplos del agente oxidante incluyen, pero no están limitados a, cloruro de oxalilo/sulfóxido de metilo/trietilamina, reactivo de Jones, reactivos Cr(VI) tales como clorocromato de piridinio, $\text{SO}_3/\text{piridina}$, MnO_2 y KMnO_4 .

Los compuestos de fórmula (38) pueden condensarse consigo mismos, o un aldehído de fórmula $\text{P}_{13}\text{N}(\text{H})\text{CH}(\text{R}^3)\text{CHO}$ (preparado a partir de los ácidos carboxílicos o ésteres correspondientes usando las condiciones para la transformación de (37) en (38)), en el que P_{13} es un grupo protector de N, y puede ser el mismo o diferente de P_{12} , para proporcionar un diol que tiene la fórmula (39). La transformación puede conseguirse con complejo de cloruro de vanadio(III)-THF y cinc a aproximadamente temperatura ambiente en un disolvente inerte, tal como diclorometano, THF, éter dietílico, 1,2-dicloroetano, y semejantes.

La N-desprotección de los compuestos de fórmula (39) puede realizarse en varias etapas (si P_{12} es diferente de P_{13}) o en una etapa (si P_{12} es el mismo que P_{13}) usando las condiciones para la transformación de (7) en (8), si los grupos protectores de N son bencilo o terc-benciloxicarbonilo, o usando las condiciones para la transformación de (10) en (11), si los grupos protectores de N son terc-butiloxicarbonilo.

Los compuestos de fórmula (41) pueden prepararse a partir de (40) y los ácidos carboxílicos de fórmula (12), o su sal, usando condiciones estándar de acoplamiento peptídico (véanse las condiciones para la transformación de (8) en (10)). Los compuestos de fórmula (41) pueden convertirse en compuestos de fórmula (42) (a) tratando con un agente de tiocarbonilación en un disolvente inerte tal como THF, diclorometano, 1,2-dicloroetano, éter dietílico, tolueno, xileno, y semejantes, a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 100°C , y (b) tratando los productos de la etapa (b) con hidruro de tributilestaño y 2,2' azobisisobutironitrilo en un disolvente inerte, tal como THF, diclorometano, 1,2-dicloroetano, éter dietílico, tolueno, xileno, y semejantes, a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 150°C . Los ejemplos de agente de tiocarbonilación incluyen, pero no están limitados a, tiocarbonildiimidazol, y tiofosgeno/4-(dimetilamino)piridina.

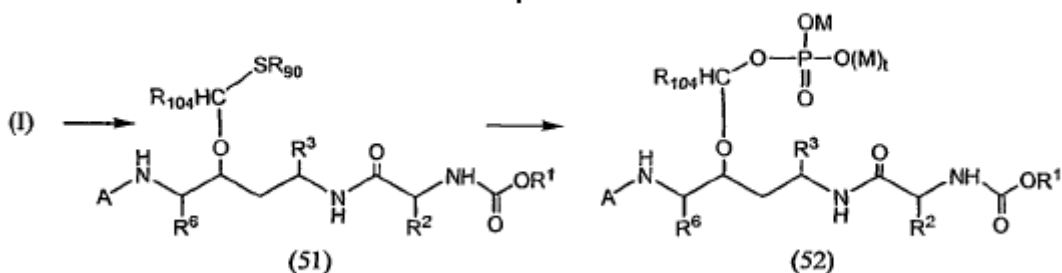
Esquema 6



Los compuestos de fórmula (43) en los que X es Br, I, Cl o triflato pueden convertirse en compuestos de fórmula (44), en los que P₁₃ es un grupo protector de hidroxilo (por ejemplo, trialquil sililo, metoximetilo, y semejantes) usando las condiciones para la transformación de (5) en (6). El tratamiento de los compuestos de fórmula (44) con los compuestos de fórmula Y-X¹, en los que Y es arilo o heteroarilo, y X¹ es Br, I, Cl, B(OH)₂, o Sn(alquilo inferior)₃, y un catalizador de paladio, opcionalmente en presencia de una base (por ejemplo, carbonato de cesio, trietilamina, y semejantes), y opcionalmente en presencia de CuI, proporciona los compuestos de fórmula (45). Los ejemplos del catalizador de paladio incluyen, pero no están limitados a, tetraquis(trifenilfosfina)Pd(0), diclorobis(trifenilfosfina)Pd(II), Pd sobre carbón, Pd(OAc)₂, tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), o cualquiera de los anteriores con ligandos de fosfina adicionales tales como 2-(dodiclohexilfosfina)bifenilo ó 2-(di-terc-butilfosfina)bifenilo. Los compuestos de fórmula (45) pueden convertirse en compuestos de fórmula (7), en los que R³ es arilalquilo y en los que el resto arilo del arilalquilo está sustituido con arilo o heteroarilo, por tratamiento con un agente de desililación tal como, pero no limitado a, fluoruro de tetrabutil amonio, ácido acético, ácido fórmico, HCl, HF y ácido cítrico en un disolvente, o mezcla de disolventes, tales como THF, DMF, acetato de etilo, diclorometano, acetona, acetonitrilo, metanol o éter dietílico, y semejantes a una temperatura de aproximadamente 25°C a aproximadamente 50°C.

Los compuestos de fórmula (47) en los que P₉ es terc-benciloxycarbonilo, pueden obtenerse a partir de los compuestos de fórmula (46) usando condiciones muy conocidas en la técnica. Los compuestos de fórmula (47) pueden convertirse en compuestos de fórmula (48) por tratamiento con exceso de 2,2-dimetoxipropano en presencia de un ácido (por ejemplo, ácido toluenosulfónico, ácido acético, ácido sulfúrico y semejantes) a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente temperatura ambiente, opcionalmente en presencia de un disolvente inerte tal como diclorometano, tolueno, benceno, acetona, y semejantes. La transformación de (48) en compuestos de fórmula (49), en los que Y es arilo o heteroarilo, puede conseguirse por las condiciones para la conversión de (44) en (45). Los compuestos de fórmula (49) pueden convertirse en compuestos de fórmula (50) por hidrólisis ácida (por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido toluenosulfónico, ácido fórmico, ácido clorhídrico y semejantes) en un disolvente, o mezcla de disolventes, tales como agua, metanol, alcohol isopropílico, etanol, diclorometano, THF, acetonitrilo, tolueno, benceno, 1,2-dicloroetano, acetato de etilo, y semejantes, a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 100°C. Los compuestos de fórmula (50) pueden desprotegerse empleando las condiciones para la conversión de (7) en (8) como se ilustra en el esquema 1, para proporcionar los compuestos de fórmula (19) en los que R³ es arilalquilo y en los que el resto arilo del arilalquilo está sustituido con arilo o heteroarilo.

Esquema 7

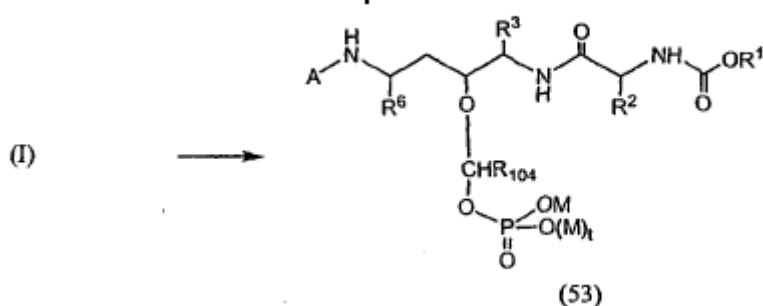


Los compuestos de fórmula (I) en los que R^4 es H y R^5 es OR^{16} en el que R^{16} es H pueden convertirse en compuestos de fórmula (52) en los que t es 1, y cada M es independientemente hidrógeno, alquilo o bencilo, y en los que los dos M pueden ser el mismo o diferentes, a través de la siguiente reacción en dos etapas: (a) hacer reaccionar el material de partida con un sulfuro de alquilo que tiene la fórmula $H-CHR_{104}-SR_{90}$, en el que R_{90} es alquilo, un agente oxidante, y con o sin una base en un disolvente para proporcionar los compuestos de fórmula (51), y (b) hacer reaccionar los compuestos de fórmula (51) con ácido fosfórico para proporcionar los compuestos de fórmula (52) en los que los dos M son hidrógeno, o con el monoéster o diéster del ácido fosfórico correspondiente para proporcionar los compuestos de fórmula (52) en los que uno o los dos M son alquilo o bencilo y el otro es hidrógeno y en los que los dos M pueden ser el mismo o diferentes.

La etapa (a) puede realizarse en un disolvente tal como, pero no está limitado a, acetonitrilo o tetrahidrofurano, a una temperatura de aproximadamente $-10^{\circ}C$ a aproximadamente $50^{\circ}C$. Los ejemplos de sulfuros de alquilo incluyen, pero no están limitados a, sulfuro de metilo, sulfuro de etilo, sulfuro de butilo y sulfuro de t-butil metilo. Los ejemplos de agentes oxidantes adecuados incluyen, pero no están limitados a, peróxido de benzoilo, N-clorosuccinimida y N-cloro-N-metilacetamida. Los ejemplos de bases incluyen, pero no están limitados a, trietilamina, diisopropiletilamina, tributilamina, morfolina y 1-metilimidazol. Alternativamente, los tioéteres de fórmula (51) pueden prepararse a partir de un sulfóxido de alquilo, tal como dimetil sulfóxido, y un anhídrido de ácido tal como anhídrido acético en un disolvente tal como acetonitrilo, ácido acético o dimetil sulfóxido a una temperatura de aproximadamente $20^{\circ}C$ a aproximadamente $50^{\circ}C$. Los compuestos de fórmula (51) también pueden prepararse por tratamiento de los compuestos de fórmula (I) en los que R^4 es H y R^5 es OH, con un sulfuro de haloalquil alquilo que tiene la fórmula $X-CHR_{104}-SR_{90}$, en el que X es Cl, Br, F o I, en presencia de una base en un disolvente y opcionalmente en presencia de una sal de plata tal como $AgNO_3$. Un ejemplo de un sulfuro de haloalquil alquilo adecuado incluye, pero no está limitado a, sulfuro de clorometil metilo. Los ejemplos de bases adecuadas incluyen, pero no están limitados a, hidruros metálicos (por ejemplo, hidruro de sodio y semejantes), bis(trimetilsilil)amida de litio, bis(trimetilsilil)amida de sodio, y bis(trimetilsilil)amida de potasio. La reacción puede realizarse en un disolvente tal como, pero no limitado a, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida o éter dietílico a una temperatura de aproximadamente $-78^{\circ}C$ a aproximadamente la temperatura de reflujo del disolvente empleado.

La etapa (b) se realiza generalmente poniendo en contacto los compuestos de fórmula (51) con el reactivo 1, y con o sin un reactivo de deshidratación, en un disolvente. Los ejemplos de reactivos 1 incluyen, pero no están limitados a, N-yodosuccinimida, N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, triflato de yodonio dicolidina, yoduro de metilo, $AgNO_3$ y cloruro de trimetilsililo. Los ejemplos de agentes de deshidratación incluyen, pero no están limitados a, tamices moleculares, sulfato de magnesio, Na_2SO_4 , y K_2CO_3 . La reacción puede realizarse en un disolvente tal como, pero no limitado a, acetato de etilo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida o acetonitrilo a una temperatura de aproximadamente $-40^{\circ}C$ a aproximadamente temperatura ambiente.

Esquema 8



Usando una metodología similar, los compuestos de fórmula (I) en los que R^4 es OH y R^5 es H pueden transformarse en compuestos de fórmula (53) en los que t es 1, y cada M es independientemente hidrógeno, alquilo o bencilo, y en los que los dos M pueden ser el mismo o diferentes.

Los compuestos de fórmula (I) en los que R¹⁵ tiene la fórmula (XVI), Z₁ es O, Z₂ es O, W es P, Q es O, t es 1, y al menos un M es hidrógeno y el otro es hidrógeno, alquilo o bencilo, pueden convertirse en las sales mono o dibásicas correspondientes en las que (a) t es 1, uno de los M es un catión monovalente (por ejemplo, sodio, potasio, amonio, trietilamonio y semejantes), y el otro es hidrógeno, alquilo o bencilo, o los dos M son cationes monovalentes (por ejemplo, sodio, potasio, amonio, trietilamonio y semejantes) y los dos M pueden ser el mismo o diferentes, o (b) t es 0, M es un catión monovalente o divalente, (por ejemplo, calcio, bario, magnesio y semejantes) haciendo reaccionar con aproximadamente la mitad, uno o dos equivalentes de varias bases inorgánicas u orgánicas, bien in situ o después del aislamiento del compuesto de fórmula (I) en el que R¹⁵ tiene la fórmula (XVI), Z₁ es O, Z₂ es O, W es P, Q es O, t es 1, y al menos un M es hidrógeno y el otro es hidrógeno, alquilo o bencilo, de las mezclas de reacción. Se entiende que cuando t es 0, el oxígeno que está adyacente a (M)_t es una especie cargada y que el contraión puede estar localizado en otro lugar en la misma molécula o la carga negativa neta está equilibrada por otra molécula del compuesto de fórmula (I) que presenta una carga neta de -1. Las sales pueden obtenerse a través de una reacción de una etapa o de varias etapas a partir de los compuestos de fórmula (I) en los que R¹⁵ tiene la fórmula (XVI), Z₁ es O, Z₂ es O, W es P, Q es O, t es 1, y al menos un M es hidrógeno y el otro es hidrógeno, alquilo o bencilo. La reacción puede realizarse en un medio de disolvente acuoso o en un disolvente orgánico adecuado tal como metanol o etanol. Típicamente, la reacción se realiza a una temperatura de aproximadamente -10°C a aproximadamente 70°C durante aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 48 horas. Después de la evaporación del disolvente, la sal de sólido deseada se obtiene con o sin purificación adicional tal como cromatografía.

La presente invención se describirá ahora en conexión con determinadas realizaciones preferidas que no se pretende que limiten su alcance. Por el contrario, la presente invención cubre todas las alternativas, modificaciones y equivalentes como pueden incluirse en el alcance de las reivindicaciones. Así, los ejemplos siguientes, que incluyen realizaciones preferidas, ilustrarán la práctica preferida de la presente invención, entendiéndose que los ejemplos sólo tienen el propósito de ilustrar determinadas realizaciones preferidas y que se presentan para proporcionar lo que se piensa que es la descripción más útil y de más fácil comprensión de sus procedimientos y aspectos conceptuales.

Los compuestos de la invención se nombraron por ACD/ChemSketch versión 4.01 (desarrollado por Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, ON, Canadá) o se proporcionaron nombres consistentes con la nomenclatura ACD.

En los ejemplos siguientes, los compuestos de los Ejemplos 1, 2, 25, 30-33, 54, 55, 58, 61, 62, 87, 90, 92, 95, 103, 104, 116, 120, 121, 133, 142, 146-154, 156, 167-181, 183, 184, 202-204, 207 y 208 son compuestos de la invención. Otros ejemplos son ejemplos comparativos o se refieren a intermedios.

Ejemplo 1

(1S,4R,6S,7S,10S)-7-bencil-1,10-diterc-butil-6-hidroxi-2,9,12-trioxo-4-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo

Ejemplo 1A

(1S)-1-((2S)-5-oxo-4-[4-(2-piridinil)bencil]tetrahydro-2-furanil)-2-feniletílcarbamato de terc-butilo

Una disolución de (1S)-1-[(2R)-oxiran-2-il]-2-feniletílcarbamato de terc-butilo (10,0 g, 38,0 mmoles) y malonato de dietilo (5,8 ml, 38,2 mmoles) en etanol (30 mL) a 0°C se trató con etóxido de sodio (17 mL, 21% en etanol) durante 10 minutos. La reacción se calentó hasta 25°C y se agitó durante 2 horas, se trató con malonato de dietilo adicional (0,58 mL, 3,4 mmoles) y se agitó durante 1 hora. La reacción se enfrió hasta 0°C y se añadió 2-[4-(bromometil)fenil]piridina sólida (9,43 g, 38,0 mmoles) en cuatro incrementos durante 10 minutos. A esta suspensión, se añadió etanol (20 mL) y la mezcla se agitó a 25°C durante 16 hOR_s. La mezcla de reacción se trató con disolución de LiOH monohidrato (4,6 g, 109,6 mmoles) en agua (30 mL), se agitó a 25°C durante 16 horas, se enfrió hasta 0°C, se ajustó a pH 5 por adición de 4N HCl y se repartió entre diclorometano y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Una disolución del concentrado en tolueno (100 mL) se calentó a reflujo durante 16 horas, se enfrió hasta 25°C y se concentró para rendir el compuesto del título (21,4 g).

Ejemplo 1B

Ácido (4S,5S)-5-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-6-fenil-2-[4-(2-piridinil)bencil]hexanoico

Una disolución del producto del Ejemplo 1A (21,4 g) en dioxano (100 mL) se trató con disolución de hidróxido de sodio (57 mL, 1N), se agitó a 25°C durante 30 minutos y se concentró. El concentrado se enfrió hasta 0°C y se acidificó hasta pH 5 con 4N HCl. La mezcla se repartió entre diclorometano y agua y la capa de la fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Una disolución del residuo en N,N-dimetilformamida (100 mL) se trató con imidazol (21 g, 308,5 mmoles) y cloruro de t-butildimetilsililo (23 g, 152,6 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se concentró. El residuo se combinó con hielo y se acidificó con 4N HCl hasta pH 3. Se añadió acetato de etilo (50 mL) para permitir la agitación durante la acidificación. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con disolución salina concentrada, se

secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 20%-100% acetato de etilo en cloroformo, seguido de elución con 5% metanol en acetato de etilo para proporcionar el producto del título (11,3 g, rendimiento 49%).

Ejemplo 1C

5 (1S,3S,4S)-4-[(Terc-butoxicarbonil)amino]-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentilcarbamato de bencilo

Una disolución del producto del Ejemplo 1B (11,3 g, 18,7 mmoles) en tolueno (190 mL) se trató con DPPA (8,1 mL, 37,6 mmoles) y trietilamina (5,2 mL, 37,3 mmoles), se calentó a reflujo durante 2 horas, se trató con alcohol bencilico (5,8 mL, 56,0 mmoles), se calentó a reflujo durante 16 horas adicionales, se enfrió hasta 25°C y se concentró. El residuo se trató con una disolución de TBAF en THF (94 mL, 1N), se agitó a 25°C durante 40 horas y se concentró. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 50% acetato de etilo en cloroformo para proporcionar 4,2 g (rendimiento 38%) del producto con menor R_f por TLC (35% acetato de etilo en diclorometano).

10

Ejemplo 1D

15 (1R,3S,4S)-4-[(Terc-butoxicarbonil)amino]-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentilcarbamato de bencilo

Una disolución del producto del Ejemplo 1B (11,3 g, 18,7 mmoles) en tolueno (190 mL) se trató con DPPA (8,1 mL, 37,6 mmoles) y trietilamina (5,2 mL, 37,3 mmoles), se calentó a reflujo durante 2 horas, se trató con alcohol bencilico (5,8 mL, 56,0 mmoles), se calentó a reflujo durante 16 horas adicionales, se enfrió hasta 25°C y se concentró. El residuo se trató con una disolución de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (94 mL, 1N), se agitó a 25°C durante 40 horas y se concentró. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 50% acetato de etilo en cloroformo para proporcionar 2,6 g (rendimiento 23%) del producto con mayor R_f por TLC (35% acetato de etilo en diclorometano).

20

Ejemplo 1E

25 (1S,2S,4R)-4-amino-1-bencil-2-hidroxi-5-[4-(2-piridinil)fenil]pentilcarbamato de terc-butilo

Una disolución del producto del Ejemplo 1D (2,6 g, 4,4 mmoles) en una mezcla de metanol (22 mL) y acetato de etilo (22 mL) se trató con Pd(OH)₂ en carbón (0,8 g, 20% Pd en peso) y disolución de HCl (1,0 mL, 4N en dioxano), se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (presión de balón) a 25°C durante 16 horas, se filtró a través de celite®, se lavó con metanol y se concentró para proporcionar el producto del título (1,7 g) como la sal hidrocloruro.

30

Ejemplo 1F

ácido (2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoico

Una disolución de L-terc-Leucina (25 g, 190,58 mmoles) en una mezcla de dioxano (100 mL) y disolución acuosa de NaOH (315 mL, 2N) se trató gota a gota con clorofornato de metilo (29,3 mL, 379,19 mmoles), manteniendo la temperatura interna por debajo de 50°C. La mezcla se calentó hasta 60°C y se agitó durante 18 horas, se enfrió hasta 25°C y se extrajo con diclorometano. La fase acuosa se enfrió hasta 0°C y el pH se ajustó hasta aproximadamente 1-2 con HCl concentrado. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con disolución salina concentrada, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. Una disolución del concentrado en éter se trató con hexanos para rendir el producto cristalino (33,22 g, rendimiento 92%), que se recogió por filtración.

35

40

Ejemplo 1 G

(1S,2S,4R)-1-bencil-2-hidroxi-4-(((2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoil)amino)-5-[4-(2-piridinil)fenil]pentilcarbamato de terc-butilo

Una disolución del producto del Ejemplo 1E (1,7 g) en THF (33 mL) se trató con el producto del Ejemplo 1F (0,81 g, 4,3 mmoles), DEPBT (1,5 g, 5,0 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (2,9 mL, 16,6 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano para proporcionar el compuesto del título (1,55 g, rendimiento 74%).

45

50 Ejemplo 1H

(1S)-1-(((1R,3S,4S)-4-amino-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil)amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución del producto del Ejemplo 1G (1,55 g, 2,45 mmoles) en diclorometano (12,5 mL) se trató con ácido trifluoroacético (12,5 mL), se agitó a 25°C durante 1 hora y se concentró. El concentrado se repartió entre acetato de etilo y disolución saturada de NaHCO₃. El extracto de la fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (1,4 g) que se usó sin más purificación.

Ejemplo 1I

(1S,4R,6S,7S,10S)-7-bencil-1,10-diterc-butil-6-hidroxi-2,9,12-trioxo-4-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo

Una disolución del producto del Ejemplo 1H (0,18 g, 0,33 mmoles) en THF (3,3 mL) se trató con el producto del Ejemplo 1F (0,11 g, 0,60 mmoles), DEPBT (0,15 g, 0,50 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,29 mL, 1,66 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0%-75% acetato de etilo en cloroformo para proporcionar el producto del título (0,19 g, rendimiento 81%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,75 (s, 9 H), 0,78 (s, 9 H), 1,28 (m, 2 H), 1,55 (m, 1 H), 2,70 (m, 4 H), 3,55 (d, J=11,77 Hz, 6 H), 3,85 (m, 3 H), 4,15 (m, 1 H), 4,80 (d, J=5,15 Hz, 1 H), 6,75 (d, J=9,19 Hz, 1 H), 6,86 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 7,13 (m, 5 H), 7,22 (d, J=8,46 Hz, 2 H), 7,32 (m, 1 H), 7,52 (d, J=8,82 Hz, 1H), 7,88 (m, 5 H), 8,64 (d, J=4,41 Hz, 1H).

Ejemplo 2

(1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-diterc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo

Método A

Ejemplo 2A

(1S,2S,4S)-4-amino-1-bencil-2-hidroxi-5-[4-(2-piridinil)fenil]pentilcarbamato de terc-butilo

Una disolución del producto del Ejemplo 1C (4,2 g, 7,0 mmoles) en una mezcla de metanol (35 mL) y acetato de etilo (35 mL) se trató con Pd(OH)₂ en carbón (1,4 g, 20% Pd en peso) y disolución de HCl (1,8 mL, 4N en dioxano), y la reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (presión de balón) durante 16 horas a 25°C. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite®, se lavó con metanol y se concentró para proporcionar el compuesto del título como la sal hidrocloreto (3,7 g).

Ejemplo 2B

(1S,2S,4S)-1-bencil-2-hidroxi-4-(((2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoil)amino)-5-[4-(2-piridinil)fenil]pentilcarbamato de terc-butilo

Una disolución del producto del Ejemplo 2A (3,7 g, 7,4) en THF (75 mL) se trató con el producto del Ejemplo 1F (1,39 g, 7,4 mmoles), DEPBT (3,3 g, 11,0 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (6,4 mL, 36,7 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 33%-100% acetato de etilo en cloroformo para proporcionar el compuesto del título (3,5 g, rendimiento 75%).

Ejemplo 2C

(1S)-1-[[[(1S,3S,4S)-4-amino-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil]amino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución del producto del Ejemplo 2B (3,5 g, 5,5 mmoles) en diclorometano (40 mL) se trató con ácido trifluoroacético (20 mL), se agitó a 25°C durante 1 hora y se concentró. El concentrado se repartió entre acetato de etilo y disolución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para rendir el producto crudo (3,19 g).

Ejemplo 2D

(1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-diterc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo

Una disolución del producto del Ejemplo 2C (1,6 g, 3,0 mmoles) en THF (30 mL) se trató con el producto del Ejemplo 1F (0,57 g, 3,0 mmoles), DEPBT (1,35 g, 4,5 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (2,6 mL, 14,9 mmoles), se agitó a 25°C durante 3 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 50% acetato de etilo en cloroformo, seguido de 5% metanol en cloroformo para proporcionar el compuesto del título (1,59 g,

rendimiento 75%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,79 (s, 9 H), 0,82 (s, 9 H), 1,51 (m, 2 H), 2,51 (m, 1 H), 2,72 (m, 3 H), 3,49 (s, 3 H), 3,55 (s, 3 H), 3,63 (m, 1H), 3,82 (d, J=9,93 Hz, 1 H), 3,90 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 4,04 (m, 2 H), 4,86 (d, J=5,88 Hz, 1H), 6,60 (d, J=9,93 Hz, 1 H), 6,78 (d, J=9,19 Hz, 1 H), 7,16 (m, 7 H), 7,31 (m, 1 H), 7,54 (d, J=8,46 Hz, 1 H), 7,83 (m, 5 H), 8,63 (d, J=4,78 Hz, 1 H).

5 Método B

Una mezcla de ácido (2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3,3-dimetil-butanoico (4,5 g, 23,7 mmoles), HBTU (9,0 g, 23,7 mmoles) y diisopropiletilamina (11,8 mL, 67,5 mmoles) en acetato de etilo (120 mL) y acetonitrilo (24 mL) se agitó a 25°C durante 1 hora, se trató con el producto del Ejemplo 111-14 (12,1 g, 22,5 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con acetato de etilo (90 mL). El sólido blanco aislado se disolvió en acetonitrilo (150 mL) a 70°C. Después de mezclar a 70°C durante 1 hora, la disolución se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas y se filtró. El sólido aislado se lavó con acetonitrilo (80 mL) y se secó para rendir el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 91%. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ ppm 0,79 (s, 9H), 0,81(s, 9H), 1,52(m, 2H), 2,51 (m, 1H), 2,72 (m, 3H), 3,48 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 3,63 (m, 1H), 3,81 (d, J=8 Hz, 1H), 3,89 (d, J=8 Hz, 1H), 4,00-4,20 (m, 2H), 4,85 (d, J= 8 Hz, 1H), 6,58 (d, J= 8 Hz, 1H), 6,76 (d, J=8 Hz, 1H), 7,10-7,18 (m, 7H), 7,30 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,81-7,87 (m, 5H), 8,60-8,62 (d, J=8Hz, 1H).

Método C

Ejemplo 2-1

(2S)-5-amino-2-(dibencilamino)-1-fenil-6-(4-piridin-2-ilfenil)hex-4-en-3-ona

20 Parte I Se trató terc-butóxido de potasio (26,5 g, 1,6 equivalentes) en tetrahidrofurano (250 mL) bajo N₂ a aproximadamente -17°C con 2-(p-tolil)piridina (25 g, 1 equivalente), se agitó a -17°C durante aproximadamente 10 minutos, y se trató gota a gota con n-butil litio (2,5 M en hexano, 94,5mL 1,6 equivalentes), manteniendo la temperatura interna a aproximadamente < -13°C. Después de terminar la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora.

25 Parte II Una disolución de 4S-4-dibencilamino-3-oxo-5-fenil-pentanitrilo (50 g, 0,92 equivalentes) disponible comercialmente en tetrahidrofurano (250 mL) se enfrió hasta aproximadamente 2°C, se trató con cloruro de terc-butil magnesio (143 mL), se agitó a aproximadamente 2°C durante 30 minutos, se trató con la disolución de la Parte I a aproximadamente 2°C y se agitó a aproximadamente 25°C toda la noche. La mezcla de reacción se paró con disolución saturada de NH₄Cl a 5°C y se diluyó con 250mL de acetato de etilo. La capa orgánica aislada se lavó con NH₄Cl acuoso y disolución salina concentrada. Rendimiento del ensayo: 57,4g. Rendimiento: 78,7%. La capa orgánica aislada se concentró para rendir el compuesto del título crudo.

Ejemplo 2-2

(2S,3S,5S)-5-amino-2-(dibencilamino)-1-fenil-6-(4-piridin-2-ilfenil)hexan-3-ol

35 A un matraz de 1L de fondo redondo con cubierta se añadieron 27,5g (1 eq) del producto del Ejemplo 2-1, 300 mL de dimetilacetamida y 30 mL de alcohol isopropílico. La disolución de la reacción se enfrió hasta aproximadamente -16°C y se trató con 33 mL (10 eq) de ácido metanosulfónico lentamente (La reacción fue exotérmica, la temperatura se elevó hasta 9°C). La mezcla se enfrió hasta aproximadamente -16°C y se trató con 54,1 g (5 equivalentes) de triacetoxilborohidruro de sodio. Mezclado a -16°C durante aproximadamente 2 horas 30 minutos, el HPLC mostró que se completó la primera reducción. Se añadieron lentamente 67,9 mL (10 equivalentes) de trietanolamina (exotérmica). La mezcla se agitó a aproximadamente -16°C durante 1 hora. Se añadieron 7,7 g de borohidruro de sodio en 7 partes. La mezcla de reacción se agitó a -16°C hasta que la reducción terminó como se indica por HPLC (Columna:YMC QDS-AQ 15cm, caudal 1ml/1min, Sistema de gradiente: 0-15min, 80% 0,03M HK₂PO₄/20% CH₃CN/ a 20% 0,03M HK₂PO₄/80% CH₃CN, 15-20 mantenido a 20% 0,03M HK₂PO₄/80% CH₃CN, 20-21 min, 20% 0,03M HK₂PO₄/80% CH₃CN a 80% 0,03M HK₂PO₄/20% CH₃CN, 21-23 min, mantenido a 80% 0,03M HK₂PO₄/20% CH₃CN), se trató con 100 mL de agua, se agitó a temperatura ambiente toda la noche y se diluyó con 300 mL de diclorometano en la mezcla de reacción. La capa aislada de diclorometano (Ensayo: 23g, rendimiento: 83,5%. ds: 95% medido por HPLC (Columna:YMC QDS-AQ 15cm, caudal 1ml/1min, Sistema de gradiente: 0-15min, 80% 0,03M HK₂PO₄/20% CH₃CN/ a 20% 0,03M HK₂PO₄/80% CH₃CN, 15-20 mantenido a 20% 0,03M HK₂PO₄/80% CH₃CN, 20-21 min, 20% 0,03M HK₂PO₄/80% CH₃CN, 20-21 min, 20% 0,03M HK₂PO₄/80% CH₃CN a 80% 0,03M HK₂PO₄/20% CH₃CN, 21-23 min, mantenido a 80% 0,03M HK₂PO₄/20% CH₃CN) se extrajo con disolución al 0,3% de H₃PO₄ (3x200 mL). El pH de la capa acuosa aislada se ajustó a 6-7 con carbonato de sodio. La disolución resultante se extrajo con diclorometano (2X300 ml). Las capas de diclorometano aisladas combinadas se lavaron con 200mL de 5 % KH₂PO₄ acuoso, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo resultante se disolvió en 100 mL de acetato de isopropilo y se lavó secuencialmente con 100 mL de 5% KH₂PO₄ y disolución salina concentrada. La disolución de acetato de isopropilo se concentró y se obtuvieron 21,2 g del compuesto del título como una espuma amarilla.

Ejemplo 2-3

(2S,3S,5S)-2,5-diamino-1-fenil-6-(4-piridin-2-ilfenil)hexan-3-ol

Una disolución del producto del Ejemplo 2-2 (3,8 g) en metanol (65 mL) en un matraz de fondo redondo de tres bocas equipado con un condensador se purgó con nitrógeno, se trató con agua (5 mL), formato de amonio (2,5 g) y Pd/C (1,0 g), y se agitó bajo nitrógeno a 60°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró y se concentró. Una disolución del residuo en diclorometano (100 mL) se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (3×50 mL). La capa de diclorometano aislada se concentró para rendir 3,3 g del producto crudo.

Ejemplo 2-4 (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-diterc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo

Una mezcla de ácido (2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3,3-dimetil-butanoico (2,6 g, 2,05 equivalentes), hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (5,1 g, 2,05eq), diisopropiletilamina (6,9 mL, 6 equivalentes) en acetato de etilo (30 mL) y acetonitrilo (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas hasta que la suspensión se volvió una disolución transparente, se trató con una disolución del producto del Ejemplo 2-3 (3,3 g) en acetato de etilo (10 mL), se agitó a temperatura ambiente toda la noche y se filtró. El sólido blanco aislado se disolvió en acetonitrilo (45 mL) a 75°C. Después de mezclar a 75°C durante 1 hora, la disolución se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas y se filtró. El sólido aislado se lavó con acetonitrilo (30 mL) y se secó para rendir el compuesto del título como un sólido blanco. Potencia: 96%. Rendimiento en dos etapas: 70%. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ ppm 0,79 (s, 9H), 0,81(s, 9H), 1,52(m, 2H), 2,51 (m, 1H), 2,72 (m, 3H), 3,48 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 3,63 (m, 1H), 3,81 (d, J=8 Hz, 1H), 3,89 (d, J=8 Hz, 1H), 4,00-4,20 (m, 2H), 4,85 (d, J= 8 Hz, 1H), 6,58 (d, J= 8 Hz, 1H), 6,76 (d, J=8 Hz, 1H), 7,10-7,18 (m, 7H), 7,30 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,81-7,87 (m, 5H), 8,60-8,62 (d, J=8Hz, 1H).

Ejemplo 3

(1S)-1-[[[(1S,3S,4S)-1-bencil-3-hidroxi-4-[[[(2S)-3-metil-2-(2-oxo-3-[[2-(2-piridinil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-1-imidazolidinil)pentanoil]amino]-5-fenilpentil]amino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Ejemplo 3A

(1S,2S,4S)-1-bencil-2-hidroxi-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-5-fenilpentilcarbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo

Una disolución del producto del Ejemplo 126 (1,0 g, 2,0 mmoles) en una mezcla de dioxano (15 mL) y agua (5 mL) se trató con bicarbonato de sodio (0,37 g, 4,4 mmoles) y N-(9-fluorenilmetiloxycarbonilo)-succinimida (0,74 g, 2,2 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución diluida de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (1,37 g) que se usó sin más purificación.

Ejemplo 3B

(1S,2S,4S)-4-amino-1-bencil-2-hidroxi-5-fenilpentilcarbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 3A (0,92 g, 1,5 mmoles) en dioxano (5 mL) se trató con disolución de HCl (15 mL, 4 N en dioxano) a 0°C, se agitó a 25°C durante 1 hora y se concentró. El residuo se trituró con hexanos para proporcionar el compuesto del título como la sal hidrocioruro (0,82 g).

Ejemplo 3C

(1S)-1-[[[(1S,3S,4S)-1-bencil-4-[[[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]amino]-3-hidroxi-5-fenilpentil]amino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución del producto del Ejemplo 3B (0,150 g, 0,276 mmoles) en DMF (3 mL) se trató con el producto del Ejemplo 1F (0,052 g, 0,275 mmoles), EDAC (0,080 g, 0,417 mmoles), HOBT (0,055, 0,407 mmoles) y NMM (0,090 mL, 0,819 mmoles) a 0°C, se agitó a 25°C durante 2 horas y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con 10% ácido cítrico, bicarbonato de sodio diluido y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía en fase reversa en una columna C18, eluyendo con un gradiente empezando con 5%-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA) para proporcionar el compuesto del título (0,130 g, rendimiento 70%).

Ejemplo 3D

(1S)-1-[[[(1S,3S,4S)-4-amino-1-bencil-3-hidroxi-5-fenilpentil]amino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución del producto del Ejemplo 3C (0,130 g, 0,192 mmoles) en DMF (6 mL) se trató con dietilamina (1,5 mL), se agitó a 25°C durante 1 hora y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con un gradiente empezando con acetato de etilo y terminando con metanol para proporcionar el compuesto del título (0,52 g, rendimiento 60%).

Ejemplo 3E

(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)acetaldehído

5 Una disolución de ftalimidoacetaldehído dietil acetal (39,6 g, 150,4 mmoles) en una mezcla de THF (80 mL) y HCl acuoso (50 mL, 10%) se calentó a 75°C durante 5 horas, se enfrió hasta 25°C y se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ semi saturado. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (36,81 g) que se usó sin más purificación.

Ejemplo 3F

(2S,3S)-2-[[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]amino]-3-metilpentanoato de terc-butilo

10 Una disolución del producto del Ejemplo 3E (36,81 g) en metanol (50 mL) se trató con hidrocloreuro de éster terc-butílico de L-iso-leucina (30 g, 134 mmoles), cianoborohidruro de sodio (16,9 g, 268 mmoles) y ácido acético (4,6 ml, 80,4 mmoles), se agitó a 25°C durante 3 horas y se concentró. El concentrado se repartió entre diclorometano y NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con un gradiente empezando con 10%-66% acetato de etilo en hexanos para proporcionar el compuesto del título (28,44 g, rendimiento 59%).

Ejemplo 3G

(2S,3S)-2-[(2-aminoetil)amino]-3-metilpentanoato de terc-butilo

20 Una disolución del producto del Ejemplo 3F (28,44 g, 78,9 mmoles) en etanol (400 mL) se trató con hidrato de hidrazina (25 mL, 789 mmoles), se agitó a 70°C durante 2 horas y se enfrió hasta 25°C. El precipitado sólido se disolvió por adición de disolución acuosa de NaOH (200 mL, 1 N). La reacción se repartió entre diclorometano y agua. La acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (15,4 g, rendimiento 85%) que se usó sin más purificación.

Ejemplo 3H

25 2-piridinacarbotioamida

Una disolución de piridina-2-carboxamida (3,1 g, 25,4 mmoles) en tolueno (25 mL) se trató con reactivo de Laweson (5,1 g, 12,6 mmoles), se calentó a 85°C durante 64 horas, se enfrió hasta 25°C y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título, que se usó sin más purificación.

30 Ejemplo 3I

2-(2-piridinil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

35 Una disolución del producto del Ejemplo 3H (25,4 mmoles) en etanol (50 mL) se trató con bromopiruvato de etilo (3 mL, 23,9 mmoles) y tamices moleculares (10 g, 3 A), se calentó a reflujo durante 16 horas, se enfrió hasta 25°C, se filtró y se concentró. El concentrado se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ saturado y la fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-25% acetato de etilo en diclorometano para proporcionar el compuesto del título (1,98 g, rendimiento 33%).

Ejemplo 3J

2-(2-piridinil)-1,3-tiazol-4-carbaldehído

40 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 3I (0,91 g, 3,9 mmoles) en diclorometano (13 mL) se trató gota a gota con DIBAL (7,4 mL, 1 M en diclorometano) a -78°C, se agitó a -78°C durante 1 hora, se trató con ácido acético (0,8 mL) y se calentó hasta 25°C. Se añadió una disolución acuosa 10% de tartrato de sodio potasio y la mezcla se agitó vigorosamente durante 1 hora. La mezcla de reacción se repartió entre cloroformo y agua y la fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró.

45 El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-10% acetato de etilo en diclorometano para proporcionar el compuesto del título (0,39 g, rendimiento 53%).

Ejemplo 3K

(2S,3S)-3-metil-2-(2-oxo-3-[[2-(2-piridinil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-1-imidazolidinil)pentanoato de terc-butilo

50 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 3G (0,30 g, 1,30 mmoles) en una mezcla de benceno (3 mL) y etanol (3 mL) se trató con el producto del Ejemplo 3J (0,25 g, 1,31 mmoles), se calentó a 70°C durante 16 horas, se enfrió hasta 25°C, se trató con borohidruro de sodio (0,15 g, 3,97 mmoles), se agitó a 25°C durante 3

horas, se paró con disolución de bicarbonato de sodio y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Una disolución del residuo (1,3 mmoles) en 1,2-dicloroetano (50 mL) se trató con carbonato de bis(4-nitrofenilo) (0,425 g, 1,40 mmoles) y trietilamina (0,225 ml, 1,83 mmoles), se calentó a 70°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-35% acetato de etilo en diclorometano para proporcionar el compuesto del título (0,214 g, rendimiento 38%).

Ejemplo 3L

trifluoroacetato del ácido (2S,3S)-3-metil-2-(2-oxo-3-[[2-(2-piridinil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-1-imidazolidinil)pentanoico

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 3K (0,214 g, 0,50 mmoles) en diclorometano (2 mL) se trató con ácido trifluoroacético (2 mL), se agitó a 25°C durante 1 hora y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-15% metanol en diclorometano para proporcionar el compuesto del título (0,24 g) como la sal del ácido trifluoroacético.

Ejemplo 3M

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-1-bencil-3-hidroxi-4-(((2S)-3-metil-2-(2-oxo-3-[[2-(2-piridinil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-1-imidazolidinil)pentanoil]amino)-5-fenilpentil]amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 3D (0,025 g, 0,055 mmoles) en DMF (0,5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 3L (0,021 g, 0,056 mmoles), EDAC (0,020 g, 0,104 mmoles), HOBt (0,015g, 0,111 mmoles) y NMM (0,020 mL, 0,182 mmoles) a 0°C, se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con 10% ácido cítrico, bicarbonato de sodio diluido y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en fase reversa en una columna C18, eluyendo con 5-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA) para proporcionar el compuesto del título (0,028 g, rendimiento 63%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,79 (m, 15 H), 0,95 (m, 1 H), 1,29 (m, 1 H), 1,49 (m, 2 H), 1,80 (m, 1 H), 2,68 (m, 4 H), 3,03 (m, 1 H), 3,17 (m, 2 H), 3,55 (s, 3 H), 3,63 (m, 3 H), 3,94 (d, J=11,03 Hz, 2 H), 4,12 (m, 2 H), 4,47 (m, 2 H), 6,62 (d, J=9,93 Hz, 1 H), 7,07 (m, 10 H), 7,25 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 7,48 (m, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,75 (d, J=8,46 Hz, 1H), 7,93 (m, 1H), 8,10 (d, J=8,09 Hz, 1 H), 8,62 (d, J=4,04 Hz, 1 H).

Ejemplo 4

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-1-bencil-3-hidroxi-4-(((2S)-3-metil-2-[2-oxo-3-(4-quinolinilmetil)-1-imidazolidinil]pentanoil]amino)-5-fenilpentil] amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Ejemplo 4A

trifluoroacetato del ácido (2S,3S)-3-metil-2-[2-oxo-3-(4-quinolinilmetil)-1-imidazolidinil]pentanoico

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 3G (2,0 g, 8,69 mmoles) en una mezcla de benceno (40 mL) y etanol (40 mL) se trató con 4-quinolinacarboxaldehído (1,4 g, 8,91 mmoles), se calentó a 70°C durante 2 horas, se enfrió hasta 25°C, se trató con borohidruro de sodio (1,0 g, 26,75 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas, se paró con disolución de bicarbonato de sodio y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Una disolución del residuo (8,69 mmoles) en 1,2-dicloroetano (300 mL) se trató con carbonato de bis(4-nitrofenilo) (3,0 g, 9,86 mmoles), se calentó a 70°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Una disolución del residuo (8,69 mmoles) en diclorometano (40 mL) se trató con ácido trifluoroacético (40 mL), se agitó a 25°C durante 1 hora y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-5% metanol en diclorometano. Una segunda purificación usando cromatografía en fase reversa en una columna C18, eluyendo con 5-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA) rindió el compuesto del título (1,91 g, rendimiento 48%).

Ejemplo 4B

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-1-bencil-3-hidroxi-4-(((2S)-3-metil-2-[2-oxo-3-(4-quinolinilmetil)-1-imidazolidinil]pentanoil]amino)-5-fenilpentil] amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 3D (0,078 g, 0,171 mmoles) en DMF (0,5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 4A (0,070 g, 0,205 mmoles), EDAC (0,050 g, 0,261 mmoles), HOBt (0,035g, 0,259 mmoles) y NMM (0,060 mL, 0,546 mmoles) a 0°C, se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con 10% ácido cítrico, bicarbonato de sodio diluido y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en fase reversa en una columna C18, eluyendo con 5-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA) para proporcionar el compuesto del título (0,030 g, rendimiento 23%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,79 (m, 15 H), 1,00 (m, 1

H), 1,25 (m, 1H), 1,51 (m, 2 H), 1,82 (m, 1 H), 2,64 (m, 5 H), 3,02 (m, 3 H), 3,55 (s, 3 H), 3,63 (m, 1 H), 3,82 (d, J=9,93 Hz, 1 H), 3,99 (d, J=11,03 Hz, 1H), 4,13 (m, 2 H), 4,64 (d, J=7,72 Hz, 1 H), 4,80 (m, 2 H), 6,62 (d, J=9,93 Hz, 1 H), 6,98 (m, 5 H), 7,14 (m, 5 H), 7,32 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 7,41 (d, J=4,41 Hz, 1 H), 7,62 (t, J=7,54 Hz, 1 H), 7,76 (m, 2 H), 8,06 (d, J=7,72 Hz, 1 H), 8,30 (d, J=8,46 Hz, 1 H), 8,88 (d, J=4,41 Hz, 1 H).

5 Ejemplo 5

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-1-bencil-3-hidroxi-4-((2S)-3-metil-2-[2-oxo-3-(4-quinolinilmetil)-1-imidazolidinil]pentanoil)amino)-5-fenilpentil)amino]carbonil)-2-metilbutilcarbamato de metilo

Ejemplo 5A

ácido (2S,3S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilpentanoico

- 10 Una disolución de L-iso-Leucina (7,43 g, 56,6 mmoles) en una mezcla de dioxano (28 mL) y disolución acuosa de NaOH (93,5 mL, 2N) se trató con cloroformato de metilo (8,75 mL, 113,3 mmoles) gota a gota, no dejando que la temperatura interna se eleve por encima de 50°C. La mezcla se calentó hasta 60°C y se agitó durante 18 horas, se enfrió hasta 25°C y se extrajo con diclorometano. La fase acuosa se enfrió hasta 0°C y su pH se ajustó hasta 1-2 con HCl (4 N). La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua y la fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el producto crudo (10 g).

Ejemplo 5B

(1S,2S)-1-(((1S,3S,4S)-1-bencil-4-((9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil)amino)-3-hidroxi-5-fenilpentil)amino]carbonil)-2-metilbutilcarbamato de metilo

- 20 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 3B (0,150 g, 0,276 mmoles) en DMF (3 mL) se trató con el producto del Ejemplo 5A (0,063 g, 0,333 mmoles), EDAC (0,080 g, 0,417 mmoles), HOBT (0,055g, 0,407 mmoles) y NMM (0,090 mL, 0,819 mmoles) a 0°C, se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con 10% ácido cítrico, disolución diluida de bicarbonato de sodio y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía en fase reversa en una columna C18, eluyendo con 5%-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA) para proporcionar el compuesto del título (0,107 g, rendimiento 57%).

Ejemplo 5C

(1S,2S)-1-(((1S,3S,4S)-4-amino-1-bencil-3-hidroxi-5-fenilpentil)amino]carbonil)-2-metilbutilcarbamato de metilo

- 30 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 5B (0,107 g, 0,158 mmoles) en DMF (6 mL) se trató con dietilamina (1,5 mL), se agitó a 25°C durante 1 hora y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título, que se usó sin más purificación.

Ejemplo 5D

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-1-bencil-3-hidroxi-4-((2S)-3-metil-2-[2-oxo-3-(4-quinolinilmetil)-1-imidazolidinil]pentanoil)amino)-5-fenilpentil)amino]carbonil)-2-metilbutilcarbamato de metilo

- 35 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 5C (0,078 g, 0,171 mmoles) en DMF (0,5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 4A (0,070 g, 0,205 mmoles), EDAC (0,050 g, 0,261 mmoles), HOBT (0,035g, 0,259 mmoles) y NMM (0,060 mL, 0,546 mmoles) a 0°C, se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con 10% ácido cítrico, bicarbonato de sodio diluido y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en fase reversa en una columna C18, eluyendo con 5-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA) para proporcionar el compuesto del título (0,030 g, rendimiento 23%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,76 (m, 12 H), 1,00 (m, 2 H), 1,29 (m, 2 H), 1,49 (m, 3 H), 1,81 (m, 1 H), 2,65 (m, 5 H), 3,01 (m, 3 H), 3,54 (s, 3 H), 3,61 (m, 1 H), 3,75 (t, J=8,82 Hz, 1 H), 3,99 (d, J=11,03 Hz, 1 H), 4,13 (m, 2 H), 4,62 (d, J=7,35 Hz, 1 H), 4,80 (m, 2 H), 6,89 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 6,98 (m, 5 H), 7,15 (m, 5 H), 7,32 (d, J=9,93 Hz, 1 H), 7,41 (d, J=4,41 Hz, 1 H), 7,66 (m, 2 H), 7,77 (t, J=6,99 Hz, 1 H), 8,06 (d, J=7,72 Hz, 1 H), 8,30 (d, J=8,09 Hz, 1 H), 8,88 (d, J=4,41 Hz, 1 H).

Ejemplo 6

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-1-bencil-3-hidroxi-4-(((2S)-2-(3-[[2-(metoximetil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3,3-dimetilbutanoil)amino)-5-fenilpentil)amino]carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Ejemplo 6A

- 50 (1S,3S,4S)-4-amino-1-bencil-3-hidroxi-5-fenilpentilcarbamato de terc-butilo

El producto del Ejemplo 126 (20 g, 39,8 mmoles) se repartió entre acetato de etilo y disolución saturada de NaHCO₃ con agitación durante 30 minutos. La amina sólida blanca se recogió por filtración y la acuosa se extrajo

dos veces con partes de acetato de etilo. El material sólido recogido se disolvió en acetato de etilo caliente y esta disolución se combinó con los extractos de la fase orgánica, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar la amina libre (14,15 g).

Ejemplo 6B

5 2-metoxietanotioamida

Una disolución que contiene cloruro de metoxiacetilo (10 g, 92,15 mmoles) y acetato de amonio (7,1 g, 92,11 mmoles) en acetona (250 mL) se agitó a 25°C durante 16 horas, se trató con pentasulfuro fosforoso (4,1 g, 9,22 mmoles), se agitó a 25°C durante 64 horas, se concentró y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (7,0 g, rendimiento 72%) que se usó sin más purificación.

Ejemplo 6C

2-(metoximetil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 6B (7 g, 66,6 mmoles) en acetona (270 mL) se trató con bromopiruvato de etilo (8,4 mL, 66,6 mmoles) y sulfato de magnesio (7,9 g, 66,6 mmoles), se calentó a reflujo durante 16 horas, se enfrió hasta 25°C, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con cloroformo para proporcionar el compuesto del título (7,6 g, rendimiento 57%).

Ejemplo 6D

2-(metoximetil)-1,3-tiazol-4-carbaldehído

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 6C (7,4 g, 36,8 mmoles) en diclorometano (40 mL) se trató con DIBAL (73,6 mL, 1 M en diclorometano) gota a gota a -78°C durante 2 horas, se agitó a -78°C durante 2 horas, se trató con ácido acético (10 mL) a -78°C y se calentó hasta 25°C. Se añadió una disolución acuosa 10% de tartrato de sodio potasio y la mezcla se agitó vigorosamente durante 1 hora. La mezcla de reacción se repartió entre cloroformo y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano para proporcionar el compuesto del título (5,78 g, rendimiento 71%).

Ejemplo 6E

(2S)-2-[[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]amino]-3,3-dimetilbutanoato de terc-butilo

Una disolución del producto del Ejemplo 3E (9,34 g, 49,4 mmoles) en metanol (33 mL) se trató con hidrocloreto de éster terc-butílico de L-terc-leucina (10 g, 44,9 mmoles), cianoborohidruro de sodio (5,6 g, 89,8 mmoles) y ácido acético (1,5 ml, 26,2 mmoles), se agitó a 25°C durante 4 horas y se repartió entre cloroformo y NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice, eluyendo en primer lugar con 66% cloroformo en hexanos y después con 33% acetato de etilo en cloroformo para proporcionar el compuesto del título (10,5 g, rendimiento 59%).

35 Ejemplo 6F

(2S)-2-[(2-aminoetil)amino]-3,3-dimetilbutanoato de terc-butilo

Una disolución del producto del Ejemplo 6E (10,5 g, 29,1 mmoles) en etanol (290 mL) se trató con hidrato de hidrazina (9 mL, 290 mmoles), se calentó a 70°C durante 2 horas y se enfrió hasta 25°C. El precipitado sólido se disolvió por adición de disolución acuosa de NaOH (150 mL, 1 N). La mezcla de reacción se repartió entre cloroformo y agua y la acuosa se extrajo tres veces con cloroformo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar la diamina (7,0 g, cuantitativo) que se usó sin más purificación.

Ejemplo 6G

(2S)-2-(3-[[2-(metoximetil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3,3-dimetilbutanoato de terc-butilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 6F (1,0 g, 4,34 mmoles) en una mezcla de benceno (12 mL) y etanol (12 mL) se trató con el producto del Ejemplo 6D (0,682 g, 4,34 mmoles), se calentó a 50°C durante 1,5 horas, se enfrió hasta 25°C, se trató con borohidruro de sodio (0,329 g, 8,68 mmoles), se agitó a 25°C durante 1,5 horas, se paró con disolución de bicarbonato de sodio y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Una disolución del residuo (4,34 mmoles) en tolueno (25 mL) se trató con carbonato de bis(4-nitrofenilo) (1,58 g, 5,21 mmoles), se calentó a 60°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (1,28 g, rendimiento 74%) que se usó sin más purificación.

Ejemplo 6H

trifluoroacetato del ácido (2S)-2-(3-[[2-(metoximetil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3,3-dimetilbutanoico

5 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 6G (1,28 g, 3,2 mmoles) en diclorometano (10 mL) se trató con ácido trifluoroacético (5 mL), se agitó a 25°C durante 4 horas y se concentró. El residuo se cromatógrafió en gel de sílice eluyendo con 0-5% metanol en diclorometano para proporcionar el compuesto del título (1,2 g) como la sal del ácido trifluoroacético.

Ejemplo 6I

10 (1S,3S,4S)-1-bencil-3-hidroxi-4-[[[(2S)-2-(3-[[2-(metoximetil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3,3-dimetilbutanoil]amino]-5-fenilpentil]carbamato de terc-butilo

15 Una disolución del producto del Ejemplo 6A (0,034 g, 0,089 mmoles) en THF (0,9 mL) se trató con el producto del Ejemplo 6H (0,035 g, 0,103 mmoles), DEPBT (0,040 g, 0,134 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,075 mL, 0,431 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en fase reversa usando una columna C18, eluyendo con 5-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA) para proporcionar el compuesto del título (0,047 g, rendimiento 75%).

Ejemplo 6J

20 (1S)-1-[[[(1S,3S,4S)-1-bencil-3-hidroxi-4-[[[(2S)-2-(3-[[2-(metoximetil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3,3-dimetilbutanoil]amino]-5-fenilpentil]amino]carbonil]-2,2-dimetilpropil]carbamato de metilo

25 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 6I (0,047 g, 0,066 mmoles) en diclorometano (1 mL) se trató con ácido trifluoroacético (1 mL), se agitó a 25°C durante 1 hora, se concentró y se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Una disolución del residuo (0,030 g, 0,049 mmoles) en DMF (0,5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 1F (0,010 g, 0,053 mmoles), EDAC (0,020 g, 0,104 mmoles), HOBt (0,015g, 0,111 mmoles) y NMM (0,016 mL, 0,146 mmoles) a 0°C, se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con 10% ácido cítrico, bicarbonato de sodio diluido y disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en fase reversa en una columna C18, eluyendo con 5-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA) para proporcionar el compuesto del título (0,031 g, rendimiento 79%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,82 (s, 9 H), 0,89 (s, 9 H), 1,25 (m, 1 H), 1,50 (m, 2 H), 2,37 (m, 1 H), 2,65 (d, J=7,35 Hz, 2 H), 2,73 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 3,02 (m, 2 H), 3,19 (m, 1 H), 3,38 (s, 3 H), 3,55 (s, 3 H), 3,85 (m, 3 H), 4,08 (m, 3 H), 4,38 (m, 2 H), 4,68 (s, 2 H), 6,61 (d, J=9,93 Hz, 1 H), 7,08 (m, 10 H), 7,43 (m, 2 H), 7,74 (d, J=8,46 Hz, 1 H).

Ejemplo 7

35 (1S)-1-[[[(1S,3S,4S)-1-bencil-3-hidroxi-4-[[[(2S)-3-metil-2-{3-[[6-metil-2-piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]pentanoil]amino]-5-fenilpentil]amino]carbonil]-2,2-dimetilpropil]carbamato de metilo

Ejemplo 7A

(2S,3S)-3-metil-2-{3-[[6-metil-2-piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]pentanoato de terc-butilo

40 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 3G (6,18 g, 26,9 mmoles) en diclorometano (160 mL) se trató con 6-metil-2-piridinacarboxaldehído (3,25 g, 26,8 mmoles) y sulfato de magnesio (16,3 g, 135,4 mmoles), se agitó a 25°C durante 18 horas, se filtró y se concentró. Una disolución del residuo en metanol (160 mL) se trató con borohidruro de sodio (1,2 g, 31,7 mmoles), se agitó a 25°C durante 1 hora, se paró con agua, se agitó durante 15 minutos y después se evaporó el disolvente. El concentrado se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ saturado y la fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Una disolución del residuo (9,1 g, 26,8 mmoles) en 1,2-dicloroetano (550 mL) se trató con carbonato de N,N-disuccinimidilo (8,24 g, 32,2 mmoles) y trietilamina (3,7 mL, 26,5 mmoles), se agitó a 25°C durante 68 horas, se repartió con 10% Na₂CO₃, y la fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatógrafió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/dicloroformo para proporcionar el compuesto del título (6,15 g, rendimiento 63%).

Ejemplo 7B

ácido (2S,3S)-3-metil-2-{3-[[6-metil-2-piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]pentanoico

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 7A (6,15 g, 17,0 mmoles) en diclorometano (150 mL) se trató con ácido trifluoroacético (50 mL), se agitó a 25°C durante 2 horas y se concentró. El residuo se purificó por

cromatografía en fase reversa en una columna C18, eluyendo con 5-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA) para proporcionar el compuesto del título (6,0 g, rendimiento 84%) como la sal del ácido trifluoroacético.

Ejemplo 7C

5 (1S,3S,4S)-1-bencil-3-hidroxi-4-(((2S,3S)-3-metil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanoil)amino)-5-fenilpentilcarbamato de terc-butilo

10 Una disolución del producto del Ejemplo 6A (0,046 g, 0,119 mmoles) en THF (0,9 mL) se trató con el producto del Ejemplo 7B (0,050 g, 0,119 mmoles), EDAC (0,035 g, 0,183 mmoles), HOBT (0,025g, 0,185 mmoles) y NMM (0,040 mL, 0,364 mmoles) a 0°C, se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con 10% ácido cítrico, disolución diluida de bicarbonato de sodio y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en fase reversa en una columna C18, eluyendo con 5-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA) para proporcionar el compuesto del título (0,080 g, rendimiento 100%).

Ejemplo 7D

15 (1S)-1-(((1S,3S,4S)-1-bencil-3-hidroxi-4-(((2S)-3-metil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanoil)amino)-5-fenilpentil)amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

20 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 7C (0,080 g, 0,119 mmoles) en diclorometano (1 mL) se trató con ácido trifluoroacético (1 mL), se agitó a 25°C durante 1 hora y se concentró. El concentrado se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Una disolución del residuo (0,056 g, 0,098 mmoles) en DMF (1 mL) se trató con el producto del Ejemplo 1F (0,020 g, 0,106 mmoles), EDAC (0,030 g, 0,156 mmoles), HOBT (0,020g, 0,148 mmoles) y NMM (0,030 mL, 0,273 mmoles) a 0°C, se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con 10% ácido cítrico, bicarbonato de sodio diluido y disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en fase reversa en una columna C18, eluyendo con 5-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA) para proporcionar el compuesto del título (0,049 g, rendimiento 67%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, δ ppm 0,79 (m, 15 H), 0,93 (m, 2 H), 1,31 (m, 1 H), 1,50 (m, 2 H), 1,52 (m, 1 H), 2,45 (s, 3 H), 2,67 (m, 4 H), 3,06 (m, 3 H), 3,55 (s, 3 H), 3,64 (m, 1 H), 3,82 (d, J=9,93 Hz, 1 H), 3,93 (d, J=11,03 Hz, 1 H), 4,13 (m, 2 H), 4,35 (s, 2 H), 4,64 (d, J=7,35 Hz, 1 H), 6,62 (d, J=9,93 Hz, 1 H), 7,02 (d, J=7,72 Hz, 1 H), 7,13 (m, 11 H), 7,26 (d, J=9,93 Hz, 1 H), 7,66 (t, J=7,72 Hz, 1 H), 7,75 (d, J=8,46 Hz, 1 H).

30 Ejemplo 8

(1S)-1-(((1S,2S,4S)-1-bencil-2-hidroxi-4-(((2S)-3-metil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanoil)amino)-5-fenilpentil)amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Ejemplo 8A

35 (1S)-1-(((1S,2S,4S)-1-bencil-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-hidroxi-5-fenilpentil)amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

40 Una disolución del producto del Ejemplo 1F (7,0 g, 37,0 mmoles), EDAC (8,5 g, 44,3 mmoles), HOBT (6,0 g, 44,4 mmoles), y NMM (8,0 mL, 72,8 mmoles) en DMF (30 mL) se agitó a 25°C durante 1 hOR_a, se trató con una disolución del producto del Ejemplo 6A (14,15 g, 36,8 mmoles) en DMF (30 mL), se agitó a 25°C durante 16 horas, se concentró y se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado y disolución salina concentrada y se concentró. Se dejó que la disolución del residuo en metanol caliente (20 mL) y agua (10 mL) se enfriara y se dejó durante 16 horas. Los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron varias veces con hexanos, seguido de secado en vacío para proporcionar el compuesto del título (16,97 g, rendimiento 77%).

Ejemplo 8B

45 (1S)-1-(((1S,2S,4S)-4-amino-1-bencil-2-hidroxi-5-fenilpentil)amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 8A (16,97 g, 30,6 mmoles) en THF (150 mL) se trató con disolución de HCl (50 mL, 4 N en dioxano), se agitó a 60°C durante 2 horas, se enfrió y se ajustó a pH 8 con disolución al 10% de NaOH. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua y la fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se concentró para proporcionar el compuesto del título (13,74 g).

50 Ejemplo 8C

(1S)-1-(((1S,2S,4S)-1-bencil-2-hidroxi-4-(((2S)-3-metil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanoil)amino)-5-fenilpentil)amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 8B (5,67 g, 12.5 mmoles) en THF (124 mL) se trató con el producto del Ejemplo 7B (3,8 g, 12,5 mmoles), DEPBT (5,59 g, 18,7 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (10,8 mL, 62,0 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con un gradiente empezando diclorometano y terminando con acetona para proporcionar el compuesto del título (4,42 g, rendimiento 48%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,68 (d, J=6,25 Hz, 3 H), 0,82 (m, 14 H), 0,92 (m, 1 H), 1,30 (m, 1 H), 1,50 (m, 2 H), 1,79 (m, 1 H), 2,43 (m, 3 H), 2,68 (m, 3 H), 2,89 (m, 1 H), 3,10 (m, 3 H), 3,57 (m, 3 H), 3,89 (m, 2 H), 4,13 (m, 2 H), 4,34 (s, 2 H), 4,79 (d, J=5,52 Hz, 1 H), 6,80 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 7,11 (m, 12 H), 7,50 (d, J=8,82 Hz, 1 H), 7,66 (t, J=7,54 Hz, 1 H), 7,83 (d, J=9,19 Hz, 1 H).

Ejemplo 9

(1S)-1-(((1S,2S,4S)-1-bencil-2-hidroxi-4-(((2S)-3-metil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanoil)amino]-5-fenilpentil) amino)carbonil]-2-metilbutilcarbamato de metilo

Ejemplo 9A

(1S,2S)-1-(((1S,2S,4S)-1-bencil-4-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-hidroxi-5-fenilpentil)amino)carbonil]-2-metilbutilcarbamato de metilo

Una disolución del producto del Ejemplo 6A (0,50 g, 1.30 mmoles) en THF (13 mL) se trató con el producto del Ejemplo 5A (0,30 g, 1,59 mmoles), DEPBT (0,45 g, 1,50 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (1,1 mL, 6,31 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título, usado sin más purificación.

Ejemplo 9B

(1S,2S)-1-(((1S,2S,4S)-4-amino-1-bencil-2-hidroxi-5-fenilpentil)amino)carbonil]-2-metilbutilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto crudo del Ejemplo 9A en THF (150 mL) se trató con una disolución de HCl (5 mL, 4 N en dioxano) y la mezcla se calentó a 60°C durante 2 horas, se enfrió hasta 25°C y se concentró. El concentrado se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,36 g, rendimiento 61%).

Ejemplo 9C

(1S)-1-(((1S,2S,4S)-1-bencil-2-hidroxi-4-(((2S)-3-metil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanoil)amino]-5-fenilpentil) amino)carbonil]-2-metilbutilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 9B (0,36 g, 0.79 mmoles) en THF (8 mL) se trató con el producto del Ejemplo 7B (0,33 g, 0,79 mmoles), DEPBT (0,355 g, 1,19 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,70 mL, 4,02 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-50% acetona/diclorometano para proporcionar el compuesto del título (0,264 g, rendimiento 45%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,75 (m, 12 H), 0,94 (m, 2 H), 1,29 (m, 2 H), 1,46 (m, 2 H), 1,62 (m, 1 H), 1,80 (m, 1 H), 2,43 (m, 4 H), 2,68 (m, 3 H), 2,88 (m, 1 H), 3,08 (m, 3 H), 3,56 (m, 4 H), 3,84 (m, 2 H), 4,15 (m, 2 H), 4,34 (s, 2 H), 4,84 (d, J=5,88 Hz, 1 H), 7,03 (m, 7 H), 7,15 (m, 6 H), 7,39 (d, J=9,19 Hz, 1 H), 7,66 (t, J=7,72 Hz, 1 H), 7,83 (d, J=8,82 Hz, 1 H).

Ejemplo 10

(1S)-1-(((1S,2S,4S)-1-bencil-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino]-2-hidroxi-5-fenilpentil) amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Ejemplo 10A

(2S)-3,3-dimetil-2-[(2-(((6-metil-2-piridinil)metil)amino)etil)amino]butanoato de terc-butilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 6F (2,0 g, 8,68 mmoles) en diclorometano (40 mL) se trató con 6-metil-2-piridinacarboxaldehído (1,04 g, 8,59 mmoles) y sulfato de magnesio (6,0 g, 49,85 mmoles), se agitó a 25°C durante 4 horas, se filtró y se concentró. Una disolución del residuo en metanol (40 mL) a 0°C se trató con borohidruro de sodio (0,5 g, 13,22 mmoles), se agitó a 25°C durante 1,5 horas y se concentró. El concentrado se repartió entre diclorometano y agua y la acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 10% metanol en cloroformo para proporcionar el compuesto del título (2,48 g, rendimiento 85%).

Ejemplo 10B

(2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoato de terc-butilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 10A (1,76 g, 5,25 mmoles) en 1,2-dicloroetano (210 mL) se trató con carbonato de N,N-disuccinimidilo (1,61 g, 6,28 mmoles) y trietilamina (0,75 mL, 5,38 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió con 10% Na₂CO₃. La fase acuosa se extrajo con diclorometano adicional. La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-25% éter terc-butil metílico/diclorometano para proporcionar el compuesto del título (1,33 g, rendimiento 70%).

Ejemplo 10C

10 ácido (2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoico

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 10B (1,33 g, 3,68 mmoles) en diclorometano (20 mL) se trató con ácido trifluoroacético (20 mL), se agitó a 25°C durante 2 horas y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en fase reversa en una columna C18, eluyendo con 0-100% acetonitrilo/agua (0,1% TFA) para proporcionar el compuesto del título (1,44 g, rendimiento 94%) como la sal del ácido trifluoroacético.

15 Ejemplo 10D

ácido (2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoico

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 10B (10 g, 27,7 mmoles) en diclorometano (100 ml) a -5°C se trató lentamente con una disolución de HCl en dioxano (200 mL, 4 N), se agitó a 40°C durante 6 horas, se agitó a 25°C durante 16 horas y se concentró para proporcionar el compuesto del título como una sal hidrocioruro (10 g, cuantitativo).

Ejemplo 10E

(1S)-1-[(1S,2S,4S)-1-bencil-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino)-2-hidroxi-5-fenilpentil]amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 8B (1,36 g, 2,99 mmoles) en THF (30 mL) se trató con el producto del Ejemplo 10D (1,25 g, 2,98 mmoles), DEPBT (1,34 g, 4,48 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (2,6 mL, 14,9 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de elución con 5% metanol en acetato de etilo. El material obtenido después de concentrar todas las fracciones deseadas se re-cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-50% acetona/diclorometano para proporcionar el compuesto del título (1,57 g, rendimiento 71%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,84 (s, 9 H), 0,87 (s, 9 H), 1,51 (m, 2 H), 2,41 (m, 5 H), 2,65 (dd, J=13,05, 2,76 Hz, 1 H), 2,72 (d, J=7,3 5 Hz, 2 H), 2,97 (m, 1 H), 3,08 (q, J=8,58 Hz, 1 H), 3,24 (m, 1 H), 3,58 (m, 3 H), 3,91 (d, J=9,19 Hz, 1 H), 3,97 (s, 1 H), 4,16 (m, 2 H), 4,34 (d, J=2,94 Hz, 2 H), 4,80 (d, J=5,52 Hz, 1 H), 6,81 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 7,07 (m, 6 H), 7,16 (m, 7 H), 7,50 (d, J=9,19 Hz, 1 H), 7,68 (t, J=7,72 Hz, 1 H), 7,89 (d, J=9,19 Hz, 1 H).

Ejemplo 11

(1S)-1-[(1S,2S,4S)-1-bencil-2-hidroxi-4-(((2S)-3-metil-2-{3-[(2-metil-1,3-tiazol-5-il)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanoil)amino)-5-fenilpentil]amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de etilo

40 Ejemplo 11A

(1S,2S,4S)-4-amino-1-bencil-2-hidroxi-5-fenilpentilcarbamato de terc-butilo

Una disolución del producto del Ejemplo 127 (5 g, 17,6 mmoles) en tolueno (70 mL) se trató con ácido fenil borónico (2,14 g, 17,6 mmoles), se agitó a reflujo hasta que la cantidad teórica de agua (0,317 mL) se recogió en una trampa Dean-Stark. La mezcla de reacción se enfrió hasta 25°C y se concentró a sequedad, se trató con diclorometano (70 mL) y dicarbonato de di-terc-butilo (4,0 mL, 17,6 mmoles), se agitó a 25°C durante 18 horas, se trató con disolución de hidróxido de sodio (35 mL, 1 N), y se agitó durante 10 minutos. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con isopropil amina en diclorometano para proporcionar el compuesto del título (2,23 g, rendimiento 33%).

50 Ejemplo 11B

2-metil-1,3-tiazol-4-carbaldehído

Una disolución de 2-metil-4-tiazol-5-carboxilato de etilo (1,00 g, 5,8 mmoles) en tolueno (18 mL) a -78°C se trató gota a gota con una disolución de hidruro de diisobutil aluminio en diclorometano (11,1 mL, 1 M) durante 30 minutos, se agitó a -78°C durante 4 horas, se paró con ácido acético (0,46 mL), se calentó hasta 25°C y se concentró. El concentrado se trató con diclorometano y sal de Rochelle, se agitó vigorosamente hasta que se formó una disolución transparente de dos fases (aproximadamente 10 minutos). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con 10% NaHCO₃, disolución salina concentrada, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 14% acetato de etilo en hexanos para proporcionar el compuesto del título (0,28 g, rendimiento 38%).

Ejemplo 11C

(2S,3S)-3-metil-2-{3-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanoato de terc-butilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 3G (1,81 g, 7,9 mmoles) en una mezcla de benceno (8 mL) y metanol (8 mL) se trató con el producto del Ejemplo 11B (1,0 g, 7,9 mmoles), se agitó a 50°C durante 1 hOR_a, se enfrió hasta 25°C y se trató con borohidruro de sodio (0,60 g, 15,7 mmoles), se agitó a 25°C durante 1 hOR_a, se paró con disolución de bicarbonato de sodio y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Una disolución del residuo (7,9 mmoles) en tolueno (16 mL) se trató con carbonato de bis(4-nitrofenilo) (2,87 g, 9,4 mmoles), se agitó a reflujo durante 16 horas, se enfrió hasta 25°C y se repartió entre acetato de etilo y 10% K₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 1% metanol en cloroformo para proporcionar el compuesto del título (2,0 g, rendimiento 69%).

Ejemplo 11D

ácido (2S,3S)-3-metil-2-{3-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanoico

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 11C (2,0 g, 5,4 mmoles) en diclorometano (14 mL) se trató con ácido trifluoroacético (7 mL), se agitó a 25°C durante 3 horas y se concentró para proporcionar el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético.

Ejemplo 11E

(1S,2S,4S)-1-bencil-2-hidroxi-4-(((2S,3S)-3-metil-2-{3-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanoil)amino)-5-fenilpentilcarbamato de terc-butilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 11A (0,42 g, 1,09 mmoles) en THF (5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 11D (0,34 g, 1,09 mmoles), DEPBT (0,65 g, 2,2 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,57 mL, 3,3 mmoles), se agitó a 25°C durante 4 horas y se repartió entre diclorometano y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 2% metanol en cloroformo para proporcionar el compuesto del título (0,27 g, rendimiento 36%).

Ejemplo 11F

(2S,3S)-N-[(1S,3S,4S)-4-amino-1-bencil-3-hidroxi-5-fenilpentil]-3-metil-2-{3-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanamida

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 11E (0,27 g, 0,4 mmoles) en THF (4 mL) se trató con una disolución de HCl (0,70 mL, 4 N en dioxano), se calentó a 60°C durante 3 horas, se enfrió hasta 25°C y se concentró para proporcionar el compuesto del título como la sal hidrocioruro.

Ejemplo 11G

(1S)-1-(((1S,2S,4S)-1-bencil-2-hidroxi-4-(((2S,3S)-3-metil-2-{3-[(2-metil-1,3-tiazol-5-il)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanoil)amino)-5-fenilpentil)amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 11F (0,23 g, 0,4 mmoles) en THF (5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 1F (0,08 g, 0,4 mmoles), DEPBT (0,24 g, 0,8 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,21 mL, 1,2 mmoles), se agitó a 25°C durante 64 horas y se repartió entre cloroformo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 2% metanol en cloroformo para proporcionar el compuesto del título (0,13 g, rendimiento 44%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ ppm 0,77 (d, J=6,25 Hz, 3 H), 0,85 (t, J=7,35 Hz, 4 H), 0,92 (s, 10 H), 1,00 (m, 1 H), 1,41 (m, 1 H), 2,01 (m, 1 H), 2,68 (s, 3 H), 2,71 (d, J=7,35 Hz, 2 H), 2,82 (dd, J=7,35, 1,84 Hz, 2 H), 3,00 (m, 1 H), 3,17 (m, 3 H), 3,66 (m, 6

H), 3,77 (d, J=8,82 Hz, 1 H), 3,94 (s, 1 H), 4,07 (m, 2 H), 4,40 (s, 2 H), 5,23 (s, 1 H), 6,05 (d, J=9,19 Hz, 1 H), 6,48 (d, J=8,46 Hz, 1 H), 6,91 (s, 1 H), 7,15 (m, 11 H).

Ejemplo 12

5 (1S)-1-(((1S,2S,4S)-1-bencil-2-hidroxi-4-(((2S)-3-metil-2-(2-oxo-3-((2-(3-piridinil)-1,3-tiazol-4-il)metil)-1-imidazolidinil)pentanoil)amino)-5-fenilpentil)amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

10 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 8B (0,275 g, 0,56 mmoles) en THF (6 mL) se trató con el producto del Ejemplo 3L (0,227 g, 0,61 mmoles), DEPBT (0,275 g, 0,92 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,55 mL, 3,16 mmoles), se agitó a 25°C durante 64 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de elución con 5% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,378 g, rendimiento 77%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,67 (d, J=6,62 Hz, 3 H), 0,80 (m, 14 H), 0,94 (m, 1 H), 1,29 (m, 1 H), 1,49 (m, 2 H), 1,78 (m, 1 H), 2,42 (m, 1 H), 2,68 (m, 3 H), 2,86 (m, 1 H), 3,13 (m, 4 H), 3,58 (m, 4 H), 3,89 (m, 2 H), 4,12 (m, 2 H), 4,47 (s, 2 H), 4,79 (d, J=5,52 Hz, 1 H), 6,80 (d, J=9,19 Hz, 1 H), 7,07 (m, 7 H), 7,52 (m, 2 H), 7,57 (s, 1 H), 7,82 (d, J=8,82 Hz, 1 H), 8,29 (m, 1 H), 8,66 (dd, J=4,78, 1,84 Hz, 1 H), 9,13 (d, J=1,47 Hz, 1 H).

Ejemplo 13

(1S)-1-(((1S,2S,4S)-1-bencil-2-hidroxi-4-(((2S)-3-metil-2-{3-[(6-metil-3-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)pentanoil)amino)-5-fenilpentil)amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

20 Ejemplo 13A

6-metilnicotinaldehído

25 Una disolución de 6-metilnicotinato de metilo (0,5 g, 3,3 mmoles) en THF (16 mL) a 0°C se trató gota a gota con hidruro de litio aluminio en THF (6,6 mL, 1 M), se agitó a 0°C durante 1,5 horas, se trató con acetato de etilo (3 mL), y se agitó a 25°C. La reacción se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ saturado y la fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Una disolución del residuo (0,395 g) en diclorometano (16 mL) se trató con MnO₂ (2 g), se agitó a 25°C durante 68 horas y se filtró a través de celite® para proporcionar el compuesto del título (0,326 g, rendimiento 80%), que se usó sin más purificación.

Ejemplo 13B

30 (2S,3S)-3-metil-2-{3-[(6-metil-3-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanoato de terc-butilo

35 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 3G (0,55 g, 2,39 mmoles) en una mezcla de benceno (6 mL) y etanol (6 mL) se trató con el producto del Ejemplo 13A (0,265 g, 2,19 mmoles), se agitó a 70°C durante 2 horas, se enfrió hasta 25°C, se trató con borohidruro de sodio (0,25 g, 6,61 mmoles), se agitó a 25°C durante 3 horas y se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Una disolución del residuo (2,19 mmoles) en 1,2-dicloroetano (90 mL) se trató con carbonato de N,N-disuccinimidilo (0,675 g, 2,63 mmoles) y trietilamina (0,30 mL, 2,15 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió con 10% Na₂CO₃. La fase acuosa se extrajo con diclorometano adicional. La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano para proporcionar el compuesto del título (0,392 g, rendimiento 49%).

Ejemplo 13C

ácido (2S,3S)-3-metil-2-{3-[(6-metil-3-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanoico

45 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 13B (0,39 g, 1,08 mmoles) en diclorometano (5 mL) se trató con ácido trifluoroacético (5 mL), se agitó a 25°C durante 2 horas y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía en fase reversa en una columna C18, eluyendo con 0-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA) para proporcionar el compuesto del título (0,536 g, cuantitativo) como la sal del ácido trifluoroacético.

Ejemplo 13D

(1S)-1-(((1S,2S,4S)-1-bencil-2-hidroxi-4-(((2S)-3-metil-2-{3-[(6-metil-3-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)pentanoil)amino)-5-fenilpentil)amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

50 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 8B (0,29 g, 0,64 mmoles) en THF (6 mL) se trató con el producto del Ejemplo 13C (0,27 g, 0,64 mmoles), DEPBT (0,300 g, 1,00 mmol), y N,N-diisopropiletilamina (0,60 mL, 3,44 mmoles), se agitó a 25°C durante 2 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se

secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de elución con 5% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,345 g, rendimiento 73%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,67 (d, J=6,25 Hz, 3 H), 0,85 (m, 13 H), 1,21 (m, 1 H), 1,49 (m, 2 H), 1,77 (m, 1 H), 2,41 (m, 4 H), 2,68 (m, 3 H), 2,84 (m, 1 H), 2,93 (m, 1 H), 3,01 (m, 2 H), 3,57 (m, 3 H), 3,89 (m, 3 H), 4,11 (m, 2 H), 4,28 (s, 2 H), 4,79 (d, J=5,52 Hz, 1 H), 6,80 (d, J=9,93 Hz, 1 H), 7,03 (s, 5 H), 7,17 (m, 6 H), 7,52 (m, 2 H), 7,83 (d, J=8,82 Hz, 1 H), 8,35 (d, J=2,21 Hz, 1 H).

Ejemplo 14

(1S)-1-(((1S,2S,4S)-1-bencil-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil})butanoil)amino]-2-hidroxi-5-fenilpentil)amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

10 Ejemplo 14A

(2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoato de terc-butilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 6F (0,82 g, 3,5 mmoles) en una mezcla de benceno (12 mL) y metanol (12 mL) se trató con el producto del Ejemplo 11B (0,45 g, 3,5 mmoles), se calentó a 50°C durante 1 hora, se enfrió hasta 25°C y se trató con borohidruro de sodio (0,27 g, 7,1 mmoles), se agitó a 25°C durante 1 hora, se paró con disolución de bicarbonato de sodio y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Una disolución que contiene el residuo (3,5 mmoles) en tolueno (20 mL) se trató con carbonato de bis(4-nitrofenilo) (1,29 g, 4,2 mmoles), se calentó a reflujo durante 16 horas, se enfrió hasta 25°C y se repartió entre acetato de etilo y 10% K₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título, que se usó sin más purificación.

20

Ejemplo 14B

ácido (2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoico

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 14A (3,5 mmoles) en diclorometano (4 mL) se trató con ácido trifluoroacético (3 mL), se agitó a 25°C durante 3 horas y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 2% metanol en cloroformo para proporcionar el compuesto del título como la sal del ácido trifluoroacético (0,88 g, rendimiento 80%).

25

Ejemplo 14C

(1S,2S,4S)-1-bencil-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino)-2-hidroxi-5-fenilpentilcarbamato de terc-butilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 11A (0,37 g, 1,0 mmol) en THF (5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 14B (0,30 g, 1,0 mmol), DEPBT (0,58 g, 1,9 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,57 mL, 3,3 mmoles), se agitó a 25°C durante 4 horas y se repartió entre diclorometano y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 2% metanol en cloroformo para proporcionar el compuesto del título (0,63 g, rendimiento 97%).

35

Ejemplo 14D

(2S)-N-[(1S,3S,4S)-4-amino-1-bencil-3-hidroxi-5-fenilpentil]-3,3-dimetil-2-{3-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanamida

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 14C (0,63 g, 0,9 mmoles) en THF (5 mL) se trató con una disolución de HCl (0,16 mL, 4 N en dioxano), se calentó a 60°C durante 3 horas, se enfrió hasta 25°C y se concentró. El residuo se trató con etanol (10 mL) y se concentró. Este proceso se repitió una vez adicional para proporcionar el compuesto del título como la sal hidrocioruro.

40

Ejemplo 14E

(1S)-1-(((1S,2S,4S)-1-bencil-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino)-2-hidroxi-5-fenilpentil)amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

45

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 14D (0,9 mmoles) en THF (5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 1F (0,176 g, 0,9 mmoles), DEPBT (0,556 g, 1,86 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,486 mL, 2,79 mmoles), se agitó a 25°C durante 48 horas y se repartió entre diclorometano y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 2% metanol en cloroformo para proporcionar el compuesto del título (0,31 g, rendimiento 44%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ ppm 0,94 (s, 9 H), 1,00 (s, 9 H), 2,74 (m, 9 H), 3,13 (m, 2 H), 3,40 (m, 1 H), 3,63 (m, 1 H), 3,68 (s, 3 H), 3,78 (d,

50

J=9,19 Hz, 1 H), 3,83 (d, J=4,04 Hz, 1 H), 3,96 (s, 1 H), 4,10 (m, 2 H), 4,44 (d, J=2,21 Hz, 2 H), 5,27 (d, J=8,46 Hz, 1 H), 6,05 (d, J=9,19 Hz, 1 H), 6,14 (d, J=9,19 Hz, 1 H), 6,93 (s, 1 H), 7,16 (m, 11 H).

Ejemplo 15

5 (1S)-1-(((1S,2S,4S)-1-bencil-2-hidroxi-4-(((2S)-3-metil-2-{3-[(2-metil-3-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanoil)amino)-5-fenilpentil)amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Ejemplo 15A

2-metilnicotinaldehído

10 Una disolución de 2-metilnicotinato de metilo (0,5 g, 3,3 mmoles) en THF (16 mL) a 0°C se trató con gota a gota hidruro de litio aluminio en THF (6,6 mL, 1 M), se agitó a 0°C durante 1,5 horas, se trató con acetato de etilo (3 mL), se calentó hasta 25°C y se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Una disolución del residuo (0,391 g) en diclorometano (16 mL) se trató con MnO₂ (2 g), se agitó a 25°C durante 68 horas, se filtró a través de celite® y el disolvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título (0,303 g, rendimiento 75%), que se usó sin más purificación.

15 Ejemplo 15B

(2S,3S)-3-metil-2-{3-[(2-metil-3-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanoato de terc-butilo

20 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 3G (2,4 g, 10,43 mmoles) en diclorometano (24 mL) se trató con el producto del Ejemplo 15A (1,3 g, 10,74 mmoles) y MgSO₄ (4,6 g, 38,21 mmoles), se agitó a 25°C durante 2,5 horas, se filtró y se concentró. Una disolución del residuo en metanol (24 mL) a 0°C se trató con borohidruro de sodio (0,5 g, 13,2 mmoles) y se agitó a 25°C durante 3 horas. El disolvente se concentró y la reacción se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ saturado y la fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Una disolución del residuo (3,4 g) en 1,2-dicloroetano (30 mL) se trató con carbonato de bis(4-nitrofenilo) (3,8 g, 12,5 mmoles), se calentó a 60°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatógrafió en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (2,31 g, rendimiento 60%).

Ejemplo 15C

ácido (2S,3S)-3-metil-2-{3-[(2-metil-3-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanoico

30 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 15B (2,3 g, 6,37 mmoles) en diclorometano (15 mL) se trató con ácido trifluoroacético (15 mL), se agitó a 25°C durante 5,5 horas y se concentró para proporcionar el compuesto del título (3,42 g) como la sal del ácido trifluoroacético, que se usó sin más purificación.

Ejemplo 15D

(1S)-1-(((1S,2S,4S)-1-bencil-2-hidroxi-4-(((2S)-3-metil-2-{3-[(2-metil-3-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanoil)amino)-5-fenilpentil)amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

35 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 8B (2,0 g, 4,40 mmoles) en DMF (10 mL) se trató con el producto del Ejemplo 15C (1,34 g, 4,39 mmoles), EDAC (1,01 g, 5,27 mmoles), HOBT (0,7 g, 5,19 mmoles), y NMM (0,96 mL, 8,72 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas, se trató con el Ejemplo 15C (0,13 g), EDAC (0,5 g), HOBT (0,35 g), NMM (1 mL) y DMF (5 mL), se agitó durante 64 horas a 25°C y se concentró. El concentrado se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatógrafió en gel de sílice eluyendo con 0-4% metanol/diclorometano para proporcionar el compuesto del título (1,76 g, rendimiento 54%).
 40 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,68 (d, J=6,62 Hz, 3 H), 0,81 (m, 15 H), 1,26 (m, 1 H), 1,49 (m, 2 H), 1,78 (m, 1 H), 2,45 (m, 5 H), 2,70 (m, 3 H), 2,90 (m, 2 H), 3,04 (m, 2 H), 3,59 (m, 4 H), 3,87 (m, 2 H), 4,13 (m, 2 H), 4,31 (s, 2 H), 4,79 (d, J=5,52 Hz, 1 H), 6,80 (d, J=9,19 Hz, 1 H), 7,05 (s, 3 H), 7,19 (m, 5 H), 7,51 (m, 2 H), 7,86 (d, J=8,82 Hz, 1 H), 8,36 (d, J=3,68 Hz, 1 H).

Ejemplo 16

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil)amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

50 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 2C (1,0 g, 1,88 mmoles) en THF (19 mL) se trató con el producto del Ejemplo 10B (0,83 g, 1,98 mmoles), DEPBT (0,84 g, 2,8 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (1,6 mL, 9,2 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre una mezcla de diclorometano y acetato de etilo (2:1, respectivamente) y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se

5 cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de elución con 0-5% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (1,15 g, rendimiento 75%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,83 (s, 9 H), 0,90 (s, 9 H), 1,55 (m, 2 H), 2,38 (q, J=9,44 Hz, 1 H), 2,46 (s, 3 H), 2,57 (m, 1 H), 2,67 (d, J=7,35 Hz, 2 H), 2,79 (m, 1 H), 2,97 (m, 1 H), 3,09 (q, J=8,95 Hz, 1 H), 3,21 (m, 1 H), 3,50 (s, 3 H), 3,67 (m, 1 H), 3,85 (d, J=9,93 Hz, 1 H), 4,12 (m, 3 H), 4,35 (m, 2 H), 4,54 (d, J=7,72 Hz, 1 H), 6,63 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 7,09 (m, 7 H), 7,22 (d, J=8,09 Hz, 2 H), 7,31 (m, 1 H), 7,49 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 7,69 (t, J=7,54 Hz, 1 H), 7,86 (m, 5 H), 8,63 (d, J=4,78 Hz, 1 H).

Ejemplo 17

10 (1S)-1-[[[(1S,2S,4S)-1-bencil-2-hidroxi-4-[[[(2S)-2-(3-[[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3,3-dimetilbutanoil]amino]-5-fenilpentil]amino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Ejemplo 17A

6-(hidroximetil)-2-piridinacarboxilato de metilo

15 Una suspensión de dicarboxilato de dimetil 2,6-piridina (50 g, 0,25 moles) en metanol (400 mL) y tetrahidrofurano (150 mL) se calentó para disolver y mientras la disolución todavía estaba caliente, se trató en partes con borohidruro de sodio (9,1 g, 0,24 moles). La mezcla se agitó 1 hOR_a después de la adición, se enfrió hasta 25°C, se paró con 10% ácido cítrico (80 mL), se agitó durante 15 minutos, se filtró y se concentró. Una disolución del concentrado en diclorometano se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se dejó una disolución del residuo en acetato de etilo caliente durante 16 horas a 25°C. El precipitado resultante (23 g) se recogió por filtración. El licor madre se concentró y el sólido resultante se purificó por cromatografía flash en gel de sílice eluyendo con 10% metanol en diclorometano para proporcionar el sólido blanco crudo (24 g). El sólido se cristalizó en acetato de etilo para proporcionar un rendimiento total del compuesto del título (36 g, rendimiento 84%).

Ejemplo 17B

6-formil-2-piridinacarboxilato de metilo

25 Una disolución del producto del Ejemplo 17A (8 g, 48 mmoles) en diclorometano (200 mL) se trató con dióxido de manganeso electrolítico (41,67 g, 0,48 moles). La mezcla se agitó durante 4 días a 25°C y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 5% metanol en diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (6,9 g, rendimiento 87%).

30 Ejemplo 17C

6-[[2-[[[(1S)-1-(terc-butoxicarbonil)-2,2-dimetilpropil]amino]etil]amino]metil]-2-piridinacarboxilato de metilo

35 Una suspensión que contiene el producto del Ejemplo 17B (6 g, 36,4 mmoles), el producto del Ejemplo 6F (8,37 g, 36,4 mmoles), y sulfato de magnesio (21,9 g, 0,18 moles) en diclorometano (80 mL) se agitó a 25°C durante 4 horas, se filtró y se concentró. Una disolución del residuo en metanol (80 mL) se trató con borohidruro de sodio (1,58 g, 41,9 mmoles) a 0°C, se agitó 0,5 horas a 0°C, se paró con acetona (2 mL), se concentró, se trató con 1M bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró y el residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 8% metanol en diclorometano para proporcionar el compuesto del título (10,27 g).

Ejemplo 17D

40 6-[[3-[[[(1S)-1-(terc-butoxicarbonil)-2,2-dimetilpropil]-2-oxo-1-imidazolidinil]metil]-2-piridinacarboxilato de metilo

45 Una disolución del producto del Ejemplo 17C (10,27 g, 27,1 mmoles), carbonato de bis(4-nitrofenilo) (8,24 g, 27,1 mmoles) en tolueno (100 mL), se calentó a 100°C durante 16 horas, se enfrió hasta 25°C, se trató con 1M bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa de la fase orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice eluyendo con 60% acetato de etilo en hexano para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (9,44 g, rendimiento 64%).

Ejemplo 17E

(2S)-2-(3-[[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3,3-dimetilbutanoato de terc-butilo

50 Una disolución del producto del Ejemplo 17D (9 g, 22,2 mmoles) en tetrahidrofurano (200 mL) a 0°C se trató con una disolución de bromuro de metilmagnesio en éter dietílico (3M, 37 mL, 111 mmoles), se agitó durante 1,5 horas a 0°C, se paró con 10% ácido cítrico (20 mL), y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice eluyendo con 20-70% acetato de etilo en hexano para proporcionar el compuesto del título (7,2 g, rendimiento 80%).

Ejemplo 17F

ácido (2S)-2-(3-[[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3,3-dimetilbutanoico

El producto del Ejemplo 17E (7,2 g, 17,8 mmoles) a 25°C se trató con 90% ácido trifluoroacético en agua (30 mL). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 3 horas y se concentró. Una disolución del residuo en agua (2 mL) se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 5% metanol/diclorometano para proporcionar el compuesto del título como la sal del ácido trifluoroacético (7,4 g, rendimiento 89,9%).

Ejemplo 17G

(1S)-1-[[[(1S,2S,4S)-1-bencil-2-hidroxi-4-[[[(2S)-2-(3-[[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3,3-dimetilbutanoil]amino]-5-fenilpentil]amino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 8B (1,7 g, 3,73 mmoles) en THF (25 mL) se trató con el producto del Ejemplo 17F (1,8 g, 3,88 mmoles), DEPBT (2,32 g, 7,46 mmoles), y trietilamina (1,35 mL, 9,32 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas, se paró con disolución de bicarbonato de sodio (1M) y se extrajo con acetato de etilo. La capa de la fase orgánica se decantó y se concentró. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice eluyendo con 2% metanol/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (1,73 g, rendimiento 57%). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,91 (s, 9 H), 0,95 (s, 9 H), 1,24 (m, 1 H), 1,35 (m, 2 H), 1,53 (s, 6 H), 1,66 (m, 1 H), 2,01 (s, 1 H), 2,42 (m, 1 H), 2,87 (m, 2 H), 3,08 (m, 1 H), 3,24 (m, 1 H), 3,66 (s, 2 H), 3,76 (m, 1 H), 3,92 (s, 1 H), 3,98 (s, 1 H), 4,09 (m, 1 H), 4,25 (dd, J=8,64, 7,17 Hz, 1 H), 4,36 (m, J=8,82 Hz, 1 H), 4,43 (s, 1 H), 4,58 (s, 1 H), 4,63 (s, 1 H), 7,14 (m, 11 H), 7,53 (d, J=6,99 Hz, 1 H), 7,77 (t, J=7,91 Hz, 1 H).

Ejemplo 18

(1S)-1-[[[(1S,3S,4S)-3-hidroxi-4-[[[(2S)-3-metil-2-{3-[[6-metil-2-piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]pentanoil]amino]-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil] amino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 2C (0,01 g, 0,019 mmoles) en THF (0,2 mL) se trató con el producto del Ejemplo 7B (0,009 g, 0,021 mmoles), DEPBT (0,009 g, 0,030 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,016 mL, 0,092 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre una mezcla de diclorometano, acetato de etilo (2:1, respectivamente) y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en fase reversa en una columna C18, eluyendo con un gradiente empezando con 5-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA). El producto se repartió entre una mezcla de diclorometano y acetato de etilo (2:1, respectivamente) y disolución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,0076 g, rendimiento 51%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,82 (m, 18 H), 1,31 (m, 3 H), 1,52 (m, 2 H), 1,80 (m, 1 H), 2,45 (s, 3 H), 2,67 (m, 4 H), 3,09 (m, 4 H), 3,50 (s, 1 H), 3,66 (m, 1 H), 3,84 (d, J=9,93 Hz, 1 H), 3,93 (d, J=11,03 Hz, 1 H), 4,14 (m, 1 H), 4,35 (s, 1 H), 4,67 (d, J=7,35 Hz, 1 H), 6,64 (d, J=9,93 Hz, 1 H), 7,21 (m, 12 H), 7,66 (t, J=7,72 Hz, 1 H), 7,86 (m, 4 H), 8,63 (d, J=4,78 Hz, 1 H).

Ejemplo 19

(1S)-1-[[[(1S,2S,4S)-1-bencil-4-[[[(2S)-3,3-dimetil-2-(2-oxo-3-[[2-(3-piridinil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-1-imidazolidinil]butanoil]amino]-2-hidroxi-5-fenilpentil]amino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Ejemplo 19A

2-(3-piridinil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Una disolución que contiene tionicotinamida (30 g, 217,1 mmoles) en etanol (540 mL) se trató con bromopiruvato de etilo (30,3 mL, 241,4 mmoles), se calentó a 70°C durante 3 horas, se enfrió hasta 25°C, se concentró y se repartió entre cloroformo y NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice, eluyendo con cloroformo y después con 15% metanol en cloroformo que contiene 1% hidróxido de amonio para proporcionar el producto (36,3 g, rendimiento 71%).

Ejemplo 19B

2-(3-piridinil)-1,3-tiazol-4-carbaldehído

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 19A (20 g, 85,5 mmoles) en diclorometano (340 mL) se trató gota a gota con DIBAL (86 mL, 1 M en diclorometano) a -78°C, se agitó a -78 °C durante 2 horas, se trató con DIBAL (43 mL, 1 M en diclorometano), se agitó a -78°C durante 1 hOR_a, se trató con metanol (20 mL) a -78°C, se calentó hasta 25°C, se trató con diclorometano (250 mL), tartrato de sodio potasio acuoso saturado (350 mL), y tampón de pH 7 (300 mL), se agitó vigorosamente con un agitador mecánico durante 16 horas y se filtró a través de celite®. La fase acuosa se lavó con cloroformo y la fase orgánica combinada se lavó con disolución salina

concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-4% metanol/cloroformo para proporcionar el compuesto del título (11,61 g, rendimiento 71%).

Ejemplo 19C

(2S)-3,3-dimetil-2-(2-oxo-3-[[2-(3-piridinil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-1-imidazolidinil)butanoato de terc-butilo

5 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 6F (0,855 g, 3,72 mmoles) en una mezcla de benceno (10 mL) y etanol (10 mL) se trató con el producto del Ejemplo 19B (0,70 g, 3,72 mmoles), se calentó a 70°C durante 1 hOR_a, se enfrió hasta 25°C y se trató con borohidruro de sodio (0,422 g, 11,16 mmoles), se agitó a 25°C durante 2 horas, se paró con disolución de bicarbonato de sodio y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Una disolución del residuo (3,72 mmoles) en tolueno (85 mL) se trató con carbonato de bis(4-nitrofenilo) (1,36 g, 4,47 mmoles), se calentó a 100°C durante 24 horas, se enfrió hasta 25°C y se repartió entre acetato de etilo y 10% K₂CO₃. La fase orgánica se lavó varias veces con 10% K₂CO₃ y con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 40% cloroformo en hexanos para proporcionar el compuesto del título (0,61 g, rendimiento 39%).

15 Ejemplo 19D

ácido (2S)-3,3-dimetil-2-(2-oxo-3-[[2-(3-piridinil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-1-imidazolidinil)butanoico

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 19C (0,61 g, 1,42 mmoles) en diclorometano (7 mL) se trató con ácido trifluoroacético (4 mL), se agitó a 25°C durante 1 hOR_a, se concentró y se formó un azeótropo varias veces con tolueno para proporcionar el compuesto del título como la sal del ácido trifluoroacético, que se usó sin más purificación.

20

Ejemplo 19E

(1S)-1-(((1S,2S,4S)-1-bencil-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-(2-oxo-3-[[2-(3-piridinil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-1-imidazolidinil)butanoil]amino)-2-hidroxi-5-fenilpentil)amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

25 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 8B (1,4 g, 3,08 mmoles) en THF (30 mL) se trató con el producto del Ejemplo 19D (1,5 g, 3,07 mmoles), DEPBT (1,4 g, 4,68 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (2,75 mL, 15,78 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre diclorometano y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de 0-5% metanol en acetato de etilo. El producto se purificó por cromatografía en fase reversa en una columna C18, eluyendo con un gradiente empezando con 5-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA). El producto se repartió entre diclorometano y disolución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (1,49 g, rendimiento 60%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,84 (s, 9 H), 0,86 (s, 9 H), 1,49 (m, 2 H), 2,39 (m, 2 H), 2,62 (m, 1 H), 2,72 (d, J=6,99 Hz, 2 H), 3,16 (m, 3 H), 3,57 (m, 4 H), 3,91 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 3,98 (s, 1 H), 4,17 (m, 2 H), 4,48 (m, 2 H), 4,80 (d, J=5,52 Hz, 1 H), 6,81 (d, J=9,19 Hz, 1 H), 6,94 (m, 1 H), 7,04 (m, 4 H), 7,15 (m, 5 H), 7,52 (m, 2 H), 7,59 (s, 1 H), 7,88 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 8,30 (m, 1 H), 8,66 (dd, J=4,78, 1,47 Hz, 1 H), 9,14 (d, J=1,47 Hz, 1 H).

30

35

Ejemplo 20

(1S)-1-(((1S,2S,4S)-1-bencil-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-[2-oxo-3-(3-piridinilmetil)-1-imidazolidinil]butanoil)amino)-2-hidroxi-5-fenilpentil]amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

40

Ejemplo 20A

ácido (2S)-3,3-dimetil-2-[2-oxo-3-(3-piridinilmetil)-1-imidazolidinil]butanoico

45 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 6F (0,10 g, 0,43 mmoles) en una mezcla de benceno (1,6 mL) y metanol (1,66 mL) se trató con piridina-3-carboxaldehído (0,041 g, 0,43 mmoles), se agitó a 50°C durante 18 horas, se enfrió hasta 25°C, se trató con borohidruro de sodio (0,033 g, 0,87 mmoles), se agitó a 25°C durante 1 hOR_a, se paró con NaHCO₃ saturado, se agitó durante 1 hOR_a y se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Una disolución del residuo (0,127 g, 0,40 mmoles) en 1,2-dicloroetano (7 mL) se trató con carbonato de N,N-disuccinimidilo (0,134 g, 0,52 mmoles) y trietilamina (0,07 mL, 0,50 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas, se diluyó con cloroformo y se repartió con 10% Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Una disolución del residuo (0,146 g) en diclorometano (2 mL) se trató con ácido trifluoroacético (2 mL), se agitó a 25°C durante 2 horas, se concentró y se formó un azeótropo con tolueno varias veces para proporcionar el compuesto del título (0,252 g) como la sal del ácido trifluoroacético.

50

55 Ejemplo 20B

(1S)-1-(((1S,2S,4S)-1-bencil-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-[2-oxo-3-(3-piridinilmetil)-1-imidazolidinil]butanoil)amino)-2-hidroxi-5-fenilpentil]amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 8B (2,0 g, 4,40 mmoles) en DMF (10 mL) se trató con el producto del Ejemplo 20A (1,78 g, 4,39 mmoles), EDAC (1,01 g, 5,27 mmoles), HOBT (0,7 g, 5,19 mmoles), y NMM (0,96 mL, 8,72 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas, se añadieron ácido adicional (0,17 g), EDAC (0,42 g), HOBT (0,3 g), NMM (0,5 mL) y DMF (5 mL), se agitó 16 horas a 25°C y se concentró. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatógrafió en gel de sílice eluyendo con 3% metanol en diclorometano para proporcionar el compuesto del título (2,0 g, rendimiento 62%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,85 (d, J=1,47 Hz, 18 H), 1,01 (m, 1 H), 1,51 (m, 2 H), 2,39 (m, 2 H), 2,66 (m, 1 H), 2,72 (d, J=6,99 Hz, 2 H), 2,90 (m, 2 H), 3,21 (m, 1 H), 3,58 (m, 3 H), 3,91 (d, J=9,93 Hz, 1 H), 3,96 (s, 1 H), 4,19 (m, 2 H), 4,34 (d, J=2,94 Hz, 2 H), 4,80 (d, J=5,52 Hz, 1 H), 6,81 (d, J=9,93 Hz, 1 H), 7,02 (m, 5 H), 7,14 (m, 5 H), 7,40 (dd, J=8,09,4,78 Hz, 1 H), 7,50 (d, J=9,19 Hz, 1 H), 7,67 (m, 1 H), 7,89 (d, J=9,19 Hz, 1 H), 8,51 (d, J=2,94 Hz, 2 H).

Ejemplo 21

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-3-hidroxi-4-(((2S)-3-metil-2-{3-[(2-metil-3-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanoil)amino)-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil} amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 2C (1,1 g, 2,07 mmoles) en THF (20 mL) se trató con el producto del Ejemplo 15C (0,87 g, 2,07 mmoles), DEPBT (0,93 g, 3,11 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (1,8 mL, 10,33 mmoles), se agitó a 25°C durante 3 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente empezando con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de 0-10% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (1,17 g, rendimiento 69%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,83 (m, 18 H), 1,29 (m, 1 H), 1,53 (m, 2 H), 1,80 (m, 1 H), 2,48 (s, 3 H), 2,72 (m, 3 H), 2,96 (m, 3 H), 3,50 (s, 3 H), 3,65 (m, 1 H), 3,84 (d, J=9,93 Hz, 1 H), 3,94 (d, J=11,03 Hz, 1 H), 4,15 (m, 2 H), 4,32 (s, 2 H), 4,67 (d, J=7,35 Hz, 1 H), 6,64 (d, J=9,93 Hz, 1 H), 7,09 (m, 5 H), 7,22 (m, 3 H), 7,31 (m, 2 H), 7,52 (dd, J=7,72,1,47 Hz, 1 H), 7,86 (m, 5 H), 8,36 (dd, J=4,78, 1,47 Hz, 1 H), 8,63 (d, J=4,41 Hz, 1 H).

Ejemplo 22

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-1-bencil-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenilpentil} amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Ejemplo 22A

(1S,3S,4S)-1-bencil-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenilpentilcarbamato de terc-butilo

Una disolución del producto del Ejemplo 6A (3,0 g, 7,81 mmoles) en THF (80 mL) se trató con el producto del Ejemplo 10D (2,93 g, 8,57 mmoles), DEPBT (3,5 g, 11,71 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (7 mL, 40,19 mmoles) y la mezcla se agitó a 25°C durante 3 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto se usó sin más purificación.

Ejemplo 22B

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-1-bencil-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenilpentil} amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución del producto del Ejemplo 22A (7,81 mmoles) en diclorometano (20 mL) se trató con ácido trifluoroacético (20 mL) y la mezcla se agitó a 25°C durante 1 hOR_a. El disolvente se concentró y la reacción se repartió entre acetato de etilo y 10% Na₂CO₃ y la fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Una disolución del residuo (7,81 mmoles) en THF (80 mL) se trató con el producto del Ejemplo 1F (1,6 g, 8,47 mmoles), DEPBT (3,5 g, 11,71 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (6,8 mL, 39,04 mmoles) y la mezcla se agitó a 25°C durante 5 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente empezando con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de 0-10% metanol en acetato de etilo. El producto se purificó por cromatografía en fase reversa en una columna C18, eluyendo con un gradiente empezando con 5-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA). El producto se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución salina

ES 2 372 179 T3

concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (1,32 g, rendimiento 23%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,82 (s, 9 H), 0,91 (s, 9 H), 1,25 (m, 1 H), 1,51 (m, 2 H), 2,36 (m, 1 H), 2,46 (s, 3 H), 2,70 (m, 3 H), 2,96 (m, 1 H), 3,09 (m, 1 H), 3,23 (m, 1 H), 3,55 (s, 3 H), 3,65 (m, 1 H), 3,83 (d, J=9,93 Hz, 1 H), 4,14 (m, 3 H), 4,35 (m, 2 H), 4,50 (d, J=7,72 Hz, 1 H), 6,64 (d, J=9,93 Hz, 1 H), 7,09 (m, 12 H), 7,47 (d, J=9,19 Hz, 1 H), 7,71 (m, 2 H).

5

Ejemplo 23

(1S)-1-[(1S,2S,4S)-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino]-2-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil]amino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Ejemplo 23A

10 (2S)-3-[4-(benciloxi)fenil]-2-(dibencilamino)propanoato de bencilo

Una suspensión de L-Tirosina (20 g, 110,4 mmoles) en una mezcla de agua y etanol (2:1, respectivamente, 120 mL) se trató con carbonato de potasio (76,3 g, 552,1 mmoles) y cloruro de bencilo (63,5 mL, 551,8 mmoles), y la mezcla se calentó a reflujo durante 68 horas. La reacción se enfrió hasta 25°C, se trató con una mezcla de hexanos y THF (1:1, 500 mL), seguido de agua. La mezcla se repartió y la fase orgánica se lavó dos veces con una mezcla de agua y metanol (2:1, respectivamente) y con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto crudo (53,5 g) se usó sin más purificación.

15

Ejemplo 23B

(4S)-5-[4-(benciloxi)fenil]-4-(dibencilamino)-3-oxopentanonitrilo

Una disolución de bis(trimetilsilil) amida de sodio (1 M en THF, 330 mL) a -45°C, se trató gota a gota con acetonitrilo (18,8 mL, 360 mmoles) y la mezcla se agitó durante 15 minutos a -45°C y se enfrió hasta -78°C, se trató gota a gota con una disolución del producto del Ejemplo 23A (53,5 g, 110 mmoles) en THF (150 mL), se calentó hasta -45°C, se agitó durante 1 hOR_a, se trató con NH₄Cl sólido (40 g), se calentó hasta 5°C, se trató con agua, se calentó hasta 25°C y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La precipitación de etanol proporcionó el producto (19,0 g, rendimiento 36%).

20

25

Ejemplo 23C

(2S)-5-amino-1-[4-(benciloxi)fenil]-2-(dibencilamino)-6-fenil-4-hexen-3-ona

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 23B (19,0 g, 40,1 mmoles) en THF (48 mL) se trató gota a gota con una disolución de bromuro de bencil magnesio (120 mL, 1 M en éter) a 0°C. Se dejó que la mezcla se calentara hasta 25°C y se agitó durante 16 horas. La reacción se enfrió hasta 0°C y se paró con 10% ácido cítrico, seguido de reparto entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el producto crudo (23,2 g) que se usó sin más purificación.

30

Ejemplo 23D

35 (2S,3S,5S)-5-amino-1-[4-(benciloxi)fenil]-2-(dibencilamino)-6-fenil-3-hexanol

(i) Una suspensión de NaBH₄ (6,07 g, 160,4 mmoles) en THF (170 mL) a -10°C se trató con ácido metanosulfónico (26,0 mL, 401,0 mmoles) gota a gota. Después de la adición completa, se añadió una disolución que contiene el producto del Ejemplo 23C (23,2g, 40,1 mmoles) en una mezcla de THF (60 mL) y agua (6 mL) y la mezcla se agitó a -10°C durante 18 horas.

40

(ii) Una suspensión de NaBH₄ (6,07 g, 160,4 mmoles) en THF (170 mL) a 0°C se trató gota a gota con ácido trifluoroacético (15,4 mL, 200,5 mmoles), se agitó a 0°C durante 30 minutos, se trató con la disolución de la etapa (i), se calentó hasta 25°C, se agitó durante 3 horas, se trató con una mezcla de NaBH₄ (6,07 g, 160,4 mmoles) y ácido trifluoroacético (15,4 mL, 200,5 mmoles) preparada como se ha descrito anteriormente, se calentó hasta 25°C y se agitó durante 2 horas. La reacción se enfrió hasta 0°C y se paró cuidadosamente por la adición lenta de disolución de NaOH (300 mL, 3 N), seguido de reparto entre éter terc-butil metílico y agua. La fase orgánica se lavó con disolución de NaOH (0,5 N), disolución de NH₄Cl y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el producto crudo (22,9 g) que se usó sin más purificación.

45

Ejemplo 23E

(1S,3S,4S)-1-bencil-5-[4-(benciloxi)fenil]-4-(dibencilamino)-3-hidroxi-pentilcarbamato de terc-butilo

50

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 23D (22,9 g, 40,1 mmoles) en éter terc-butil metílico (200 mL) se trató con 10% K₂CO₃ (95 mL) y dicarbonato de di-terc-butilo (14,0 g, 64,2 mmoles) y se agitó a 25°C durante 2 horas. La capa de la fase orgánica se lavó con agua y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatógrafió en gel de sílice eluyendo con 20% hexanos en cloroformo y después con 10% acetato de etilo en cloroformo para proporcionar el compuesto del título (12,3 g, rendimiento 46%).

Ejemplo 23F

(1S,3S,4S)-4-amino-1-bencil-3-hidroxi-5-(4-hidroxifenil)pentilcarbamato de terc-butilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 23E (12,3 g, 18,4 mmoles) en THF (169 mL) se trató con 10% Pd sobre carbón (2,5 g) y formato de amonio (6,9 g, 109,4 mmoles) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 horas. Se añadió 10% Pd sobre carbón adicional (1,25 g) y NH₄CO₂H (3,45 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2,5 horas. La reacción se concentró y se repartió entre cloroformo y agua y la disolución se ajustó a pH 10 con disolución de NaHCO₃. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (6,1 g, rendimiento 82%) que se usó sin más purificación.

Ejemplo 23G

(1S,2S,4S)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-5-fenilpentilcarbamato de bencilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 23F (6,1 g, 15,2 mmoles) en THF (150 mL) se trató con N-(benciloxicarboniloxi)succinimida (3,4 g, 13,6 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (3,3 mL, 19,0 mmoles), se agitó a 25°C durante 68 horas y se concentró. El residuo se cromatógrafió en gel de sílice eluyendo con 33% acetato de etilo en cloroformo y después con 10% metanol en cloroformo para proporcionar el compuesto del título (5,1 g, rendimiento 63%).

Ejemplo 23H

4-[(2S,3S,5S)-2-[(benciloxi)carbonil]amino]-5-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-hidroxi-6-fenilhexil]fenil trifluorometanosulfonato

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 23G (5,1 g, 9,6 mmoles) en diclorometano (50 mL) se trató con N-Feniltrifluorometanosulfonimida (4,1 g, 11,5 mmoles) y DMAP (1,4 g, 11,5 mmoles), se calentó a reflujo durante 1 hOR_a, se enfrió hasta 25°C y se cromatógrafió en gel de sílice eluyendo con 0-50% acetato de etilo/cloroformo para proporcionar el compuesto del título (4,7 g, rendimiento 74%).

Ejemplo 23I

(4S,5S)-5-[(2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-fenilpropil]-2,2-dimetil-4-[4-[(trifluoroacetil)oxi]bencil]-1,3-oxazolidina-3-carboxilato de bencilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 23H (4,7 g, 7,1 mmoles) en 2,2-dimetoxipropano (70 mL) se trató con ácido p-toluenosulfónico monohidrato (0,067 g, 0,35 mmoles) y la mezcla se agitó a 25°C durante 1 hOR_a. Se añadió trietilamina (0,3 mL, 2,15 mmoles) y la reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (4,83 g, rendimiento 97%) que se usó sin más purificación.

Ejemplo 23J

(1S,2S,4S)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentilcarbamato de bencilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 23I (2,65 g, 3,75 mmoles) en DMF (20 mL) se trató con LiCl (1,6 g, 37,74 mmoles), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,5 g, 0,71 mmoles) y 2-tri-n-butilestanilpiridina (2,6 mL, 11,30 mmoles), se calentó a 100°C durante 16 horas, se enfrió y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Una disolución del residuo en THF (30 mL) y HCl acuoso (30 mL, 1 N) se agitó a 50°C durante 48 horas, se enfrió hasta 0°C y se ajustó a pH 8 con disolución 3 N de NaOH. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua y la fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Una disolución del residuo en THF (30 mL) se trató con trietilamina (1 mL, 13,6 mmoles) y dicarbonato de di-terc-butilo (0,82 g, 3,75 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatógrafió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano para proporcionar el compuesto del título (0,568 g, rendimiento 25%).

Ejemplo 23K

(2S)-3-(4-bromofenil)-2-(dibencilamino)propanoato de bencilo

Una suspensión de L-p-bromofenilalanina (5 g, 20,5 mmoles) en una mezcla de agua y etanol (2:1, respectivamente, 20 mL) se trató con carbonato de potasio (9,3 g, 67,3 mmoles) y cloruro de bencilo (7,77 mL, 67,5 mmoles), se calentó a reflujo durante 16 horas, se enfrió hasta 25°C y se trató con una mezcla de hexanos y THF (1:1, 100 mL), seguido de adición de agua. La mezcla se repartió y la fase orgánica se lavó dos veces con una mezcla de agua y metanol (2:1, respectivamente) y con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto crudo (11,23 g) se usó sin más purificación.

5

Ejemplo 23L

(2S)-2-(dibencilamino)-3-[4-(2-piridinil)fenil]propanoato de bencilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 23K (11,0 g, 20,5 mmoles) en DMF (90 mL) se trató con LiCl (8 g, 188,7 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (5 g, 4,3 mmoles) y 2-tri-n-butilestanilpiridina (22 g, 59,8 mmoles), se calentó a 80°C durante 16 horas, se enfrió, se filtró y se concentró. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua y la fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente 0-25% acetato de etilo/hexanos para proporcionar el compuesto del título (7,6 g, rendimiento 72%).

10

15 Ejemplo 23M

4(S)-4-(dibencilamino)-3-oxo-5-[4-(2-piridinil)fenil]pentanonitrilo

Una disolución de bis(trimetilsilil) amida de sodio (1 M en THF, 50 mL) a -45°C, se trató con una disolución de acetonitrilo (2,81 mL, 53,4 mmoles) en THF (10 mL) gota a gota y la mezcla se agitó durante 15 minutos a -45°C y se enfrió hasta -78°C, se trató gota a gota con una disolución del producto del Ejemplo 23L (7,6 g, 14,8 mmoles) en THF (20 mL), se agitó a -45°C durante 1 hOR_a, se trató con NH₄Cl sólido (10 g), se calentó hasta 5°C, seguido de la adición de agua. Se dejó que la mezcla se calentara hasta 25°C y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se trituró con etanol y el sólido resultante se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título (4,3 g, rendimiento 62%).

20

25 Ejemplo 23N

(2S,4E)-5-amino-2-(dibencilamino)-6-fenil-1-[4-(2-piridinil)fenil]-4-hexen-3-ona

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 23M (4,3 g, 9,65 mmoles) en THF (15 mL) se trató gota a gota con una disolución de bromuro de bencil magnesio (30 mL, 1 M en éter) a 0°C, se calentó hasta 25°C, se agitó durante 16 horas, se enfrió hasta 0°C, se paró con 10% ácido cítrico y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el producto crudo (6,18 g) que se usó sin más purificación.

30

Ejemplo 23O

(2S,3S,5S)-5-amino-2-(dibencilamino)-6-fenil-1-[4-(2-piridinil)fenil]-3-hexanol

(i) Una suspensión de NaBH₄ (1,75 g, 46,3 mmoles) en THF (45 mL) a -10°C se trató con ácido metanosulfónico (7,46 mL, 114,9 mmoles) gota a gota. Después de la adición completa, se añadió una disolución que contiene el producto del Ejemplo 23N (6,18g, 9,65 mmoles) en una mezcla de THF (16 mL) y agua (1,6 mL) y la mezcla se agitó a -10°C durante 16 horas.

35

(ii) Una suspensión de NaBH₄ (1,75 g, 46,3 mmoles) en THF (45 mL) a 0°C se trató con ácido trifluoroacético (4,4 mL, 57,1 mmoles) gota a gota, se agitó a 0°C durante 30 minutos, se trató con una disolución de la etapa (i), se calentó hasta 25°C, se agitó durante 16 horas, se trató con una suspensión de NaBH₄ (1,75 g, 46,3 mmoles) y ácido trifluoroacético (4,4 mL, 57,1 mmoles) preparada como se ha descrito anteriormente a 0°C, se calentó hasta 25°C y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se paró cuidadosamente por la adición lenta de disolución de NaOH (65 mL, 3 N), seguido de reparto entre éter terc-butil metílico y agua. La fase orgánica se lavó con disolución de NaOH (0,5 N), disolución de NH₄Cl y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el producto crudo, que se usó sin más purificación.

40

45

Ejemplo 23P

(1S,3S,4S)-1-bencil-4-(dibencilamino)-3-hidroxi-5-[4-(2-piridinil)fenil]pentilcarbamato de terc-butilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 23O (9,65 mmoles) en éter terc-butil metílico (50 mL) se trató con 10% K₂CO₃ (23 mL) y dicarbonato de di-terc-butilo (3,5 g, 16,0 mmoles) y la mezcla se agitó a 25°C durante 1 hOR_a. La mezcla de reacción se diluyó con éter terc-butil metílico y la capa de fase orgánica se lavó

50

con agua y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-50% acetato de etilo/hexanos para proporcionar el compuesto del título (2,7 g, rendimiento 43%).

Ejemplo 23Q

5 (1S,3S,4S)-4-amino-1-bencil-3-hidroxi-5-[4-(2-piridinil)fenil]pentilcarbamato de terc-butilo

Método 1 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 23J (0,568 g, 0,95 mmoles) en una mezcla de acetato de etilo (5 mL) y metanol (5 mL) se trató con Pd(OH)₂ en carbón (0,2 g, 20% Pd en peso) y disolución de HCl (0,25 mL, 4N en dioxano), se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (presión de balón) a 25°C durante 16 horas, se filtró a través de un lecho de celite®, se lavó con una mezcla de 50% acetato de etilo en metanol y se concentró. El residuo se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,442 g) que se usó sin más purificación.

Método 2 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 23P (2,7 g, 4,21 mmoles) en una mezcla de metanol (20 mL) y acetato de etilo (20 mL) se trató con 20% Pd(OH)₂ en carbón (1 g) y una disolución de HCl en dioxano (2 mL, 4N), se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (presión de balón) durante 16 horas a 25°, se calentó hasta 60°C durante 6 horas. La reacción se enfrió y se filtró a través de celite®, y se concentró. El residuo se repartió entre diclorometano y NaHCO₃ semi saturado. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título, que se usó sin más purificación.

Ejemplo 23R

20 (1S,3S,4S)-1-bencil-3-hidroxi-4-(((2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoil)amino)-5-[4-(2-piridinil)fenil]pentilcarbamato de terc-butilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 23Q (0,442 g, 0,95 mmoles) en THF (10 mL) se trató con el producto del Ejemplo 1F (0,20 g, 1,06 mmoles), DEPBT (0,45 g, 1,50 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,85 mL, 4,88 mmoles), se agitó a 25°C durante 1 hOR_a y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-75% acetato de etilo/diclorometano para proporcionar el compuesto del título (0,34 g, rendimiento 56%).

Ejemplo 23S

30 (1S)-1-(((1S,2S,4S)-4-amino-2-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil)amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 23R (0,34 g, 0,54 mmoles) en diclorometano (5 mL) se trató con ácido trifluoroacético (5 mL), se agitó a 25°C durante 1 hOR_a y se concentró. El residuo se repartió entre diclorometano y disolución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto crudo (0,251 g) se usó sin más purificación.

Ejemplo 23T

(1S)-1-(((1S,2S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-[3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]butanoil)amino)-2-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil)amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 23S (0,075 g, 0,14 mmoles) en THF (1,5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 10D (0,073 g, 0,21 mmoles), DEPBT (0,09 g, 0,30 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,125 mL, 0,72 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía en fase reversa en una columna C18, eluyendo con un gradiente empezando con 5-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA). El producto se repartió entre diclorometano y disolución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de 0-10% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,063 g, rendimiento 54%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,83 (s, 9 H), 0,86 (s, 9 H), 1,53 (m, 2 H), 2,39 (m, 1 H), 2,45 (m, 3 H), 2,48 (m, 1 H), 2,66 (d, J=10,66 Hz, 1 H), 2,78 (d, J=6,99 Hz, 2 H), 2,96 (m, 1 H), 3,07 (q, J=8,70 Hz, 1 H), 3,23 (m, 1 H), 3,50 (s, 3 H), 3,62 (m, 1 H), 3,95 (d, J=8,1 Hz, 1H), 3,96 (s, 1 H), 4,19 (m, 2 H), 4,34 (m, 2 H), 4,83 (d, J=5,52 Hz, 1 H), 6,79 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 7,05 (m, 6 H), 7,15 (d, J=7,35 Hz, 1 H), 7,30 (m, 3H), 7,58 (d, J=9,19 Hz, 1H), 7,68 (t, J=7,72 Hz, 1H), 7,86 (m, 5H), 8,63 (d, J=4,78 Hz, 1H).

Ejemplo 24

(1S)-1-(((1S,2S,4S)-1-bencil-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino)-2-hidroxi-5-[4-(2-piridinil)fenil]pentil} amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Ejemplo 24A

5 (1S,2S,4S)-1-bencil-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino)-2-hidroxi-5-[4-(2-piridinil)fenil]pentilcarbamato de terc-butilo

10 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 2A (0,185 g, 0,37 mmoles) en THF (3,5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 10D (0,127 g, 0,37 mmoles), DEPBT (0,167 g, 0,56 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,32 mL, 1,84 mmoles) y la mezcla se agitó a 25°C durante 16 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto se purificó por cromatografía en fase reversa en una columna C18, eluyendo con 5-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA). El producto se repartió entre diclorometano y disolución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-10% metanol/cloroformo para proporcionar el compuesto del título (0,129 g, rendimiento 46%).

Ejemplo 24B

20 (1S)-1-(((1S,2S,4S)-1-bencil-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino)-2-hidroxi-5-[4-(2-piridinil)fenil]pentil} amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

25 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 24A (0,129 g, 0,17 mmoles) en diclorometano (0,8 mL) se trató con ácido trifluoroacético (0,8 mL), se agitó a 25°C durante 1 hOR_a y se concentró. Una disolución del residuo (0,17 mmoles) en THF (1,8 mL) se trató con el producto del Ejemplo 1F (0,033 g, 0,17 mmoles), DEPBT (0,077 g, 0,26 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,30 mL, 1,72 mmoles), se agitó a 25°C durante 18 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-5% metanol/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,057 g, rendimiento 40%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,85 (d, J=1,10 Hz, 18 H), 1,55 (m, 2 H), 2,43 (m, 5 H), 2,72 (m, 4 H), 2,95 (m, 1 H), 3,19 (m, 1 H), 3,58 (m, 4 H), 3,93 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 3,99 (s, 1 H), 4,28 (m, 4 H), 4,84 (d, J=5,52 Hz, 1 H), 6,82 (d, J=9,93 Hz, 1 H), 6,97 (d, J=7,72 Hz, 1 H), 7,16 (m, 8 H), 7,29 (m, 1 H), 7,52 (d, J=8,82 Hz, 1 H), 7,61 (t, J=7,72 Hz, 1 H), 7,79 (m, 4 H), 7,95 (d, J=8,82 Hz, 1 H), 8,61 (d, J=4,78 Hz, 1 H).

Ejemplo 25

35 (1S,4S,5S,7S,10S)-7-bencil-1,10-diterc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-4-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo

40 Una disolución del producto del Ejemplo 23S (0,025 g, 0,047 mmoles) en THF (0,5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 1F (0,010 g, 0,053 mmoles), DEPBT (0,020 g, 0,067 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,040 mL, 0,229 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano para proporcionar el compuesto del título (0,015 g, rendimiento 45%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,77 (s, 9 H), 0,83 (s, 9 H), 1,48 (m, 2 H), 2,74 (m, 3 H), 3,50 (s, 3 H), 3,54 (s, 3 H), 3,64 (m, 1 H), 3,79 (d, J=9,19 Hz, 1 H), 3,93 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 4,09 (m, 2 H), 4,85 (d, J=5,88 Hz, 1 H), 6,60 (d, J=9,93 Hz, 1 H), 6,75 (d, J=9,93 Hz, 1 H), 7,11 (m, 5 H), 7,31 (m, 3 H), 7,59 (d, J=9,19 Hz, 1 H), 7,74 (d, J=8,82 Hz, 1 H), 7,86 (m, 4 H), 8,63 (d, J=4,41 Hz, 1 H).

Ejemplo 26

Mezcla 1:1 de (1S,3S,4S)-1-bencil-3-hidroxi-4-(((2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoil)amino)-5-[4-(2-piridinil)fenil]pentilcarbamato de (3R,3aS,6aR)- y (3S,3aR,6aS)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ilo

Ejemplo 26A

50 Mezcla 1:1 de 4-nitrofenil carbonato de (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ilo y 4-nitrofenil carbonato de (3S,3aR,6aS)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ilo

55 Una disolución de (3S,3aR,6aS)- y (3R,3aS,6aR)-3-hidroxi-4H-hexahidrofuro[2,3-b]furano (preparado como se describe en: Gosh, A.K.; Kincaid, J. F.; Walters, D. E.; Chen, Y.; Chaudhuri, N. C.; Thompson, W. J.; Culberson, C.; Fitzgerald, P. M. D.; Lee, H. Y.; McKee, S. P.; Munson, P. M.; Duong, T. T.; Darke, P. L.; Zuyay, J. A.; Schleif, W. A.; Axel, M. G.; Lin, J.; Huff, J. R. *Journal of Medicinal Chemistry* **1996**, 39, 3278-3290.) (1,5 g, 11,5 mmoles) en diclorometano (40 mL) a 0°C se trató con NMM (1,9 mL, 17,3 mmoles) y cloroformato de 4-nitrofenilo (2,9 g,

14,4 mmoles), se agitó durante 16 horas a 0°C y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 25% acetato de etilo en hexanos para proporcionar el compuesto del título (2,91 g, rendimiento 86%).

Ejemplo 26B

5 (1S,3S,4S)-1-bencil-3-hidroxi-4-(((2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoil)amino)-5-[4-(2-piridinil)fenil]pentilcarbamato de (3R)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ilo y

(1S,3S,4S)-1-bencil-3-hidroxi-4-(((2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoil)amino)-5-[4-(2-piridinil)fenil]pentilcarbamato de (3R,3aR,6aS)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ilo

10 Una disolución del producto del Ejemplo 23S (0,05 g, 0,094 mmoles) en THF (0,5 mL) se trató con trietilamina (0,025 mL, 0,179 mmoles) y el producto del Ejemplo 26A (0,040 g, 0,135 mmoles), se agitó a 25°C durante 2 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano para proporcionar el compuesto del título (0,050 g, rendimiento 77%).

15 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,86 (d, J=4,78 Hz, 9 H), 1,28 (m, 2 H), 1,56 (m, 3 H), 2,62 (m, 2 H), 2,79 (m, 3 H), 3,41 (m, 1H), 3,51 (s, 3 H), 3,58 (m, 1 H), 3,72 (m, 3 H), 3,93 (m, 1 H), 4,18 (m, 1 H), 4,80 (m, 2 H), 5,47 (d, J=4,78 Hz, 1 H), 6,84 (t, J=9,93 Hz, 1 H), 7,16 (m, 6 H), 7,31 (d, J=8,46 Hz, 3 H), 7,59 (d, J=9,19 Hz, 1 H), 7,89 (m, 4 H), 8,63 (d, J=4,78 Hz, 1 H).

Ejemplo 27

20 Mezcla 1:1 de (1S,2S,4S)-1-bencil-2-hidroxi-4-(((2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoil) amino)-5-[4-(2-piridinil)fenil]pentilcarbamato de (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ilo y

(1S,2S,4S)-1-bencil-2-hidroxi-4-(((2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoil)amino)-5-[4-(2-piridinil)fenil]pentilcarbamato de (3R,3aR,6aS)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ilo

25 Una disolución del producto del Ejemplo 2C (0,025 g, 0,047 mmoles) en THF (0,25 mL) se trató con trietilamina (0,013 mL, 0,093 mmoles) y el producto del Ejemplo 26A (0,020 g, 0,067 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano para proporcionar el compuesto del título (0,024 g, rendimiento 74%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,84 (d, J=9,19 Hz, 9 H), 1,44 (m, 5 H), 2,73 (m, 5 H), 3,49 (m, 3 H), 3,73 (m, 6 H), 4,19 (m, 1 H), 4,68 (dd, J=17,65, 6,25 Hz, 1 H), 4,82 (m, 1 H), 5,49 (m, 1 H), 6,70 (t, J=9,74 Hz, 1 H), 6,86 (t, J=8,82 Hz, 1 H), 7,19 (m, 7 H), 7,31 (m, 1 H), 7,88 (m, 5 H), 8,63 (d, J=4,78 Hz, 1 H).

Ejemplo 28

35 (1S)-1-(((1S,2S,4S)-2-hidroxi-4-(((2S)-3-metil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanoil)amino)-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil} amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

40 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 23S (0,025 g, 0,047 mmoles) en THF (0,5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 7B (0,025 g, 0,060 mmoles), DEPBT (0,025 g, 0,084 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,040 mL, 0,230 mmoles), se agitó a 25°C durante 2 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de elución con 0-10% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,021 g, rendimiento 54%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,60 (d, J=6,62 Hz, 3 H), 0,73 (t, J=7,17 Hz, 3 H), 0,87 (m, 10 H), 1,27 (m, 1 H), 1,54 (m, 2 H), 1,75 (m, 1 H), 2,43 (m, 4 H), 2,66 (m, 1 H), 2,77 (d, J=6,99 Hz, 2 H), 2,91 (m, 1 H), 3,12 (m, 3 H), 3,51 (s, 3 H), 3,59 (m, 1 H), 3,85 (d, J=11,03 Hz, 1 H), 3,94 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 4,14 (m, 2 H), 4,33 (s, 2 H), 4,81 (d, J=5,15 Hz, 1 H), 6,80 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 7,07 (m, 7 H), 7,30 (d, J=7,72 Hz, 3 H), 7,58 (d, J=8,82 Hz, 1 H), 7,65 (t, J=7,54 Hz, 1 H), 7,87 (m, 5 H), 8,63 (d, J=4,04 Hz, 1H).

Ejemplo 29

50 (1S)-1-(((1R,3S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil)amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

55 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 1H (0,176 g, 0,33 mmoles) en THF (3,3 mL) se trató con el producto del Ejemplo 10D (0,113 g, 0,33 mmoles), DEPBT (0,148 g, 0,49 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,29 mL, 1,66 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina

concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en fase reversa en una columna C18, eluyendo con un gradiente empezando con 5-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA). El producto se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ saturado y la fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,176 g, rendimiento 65%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,80 (s, 9 H), 0,88 (s, 9 H), 1,29 (m, 2 H), 1,53 (m, 1 H), 2,45 (s, 3 H), 2,66 (m, 3 H), 2,83 (dd, J=13,79, 6,07 Hz, 1 H), 3,03 (m, 2 H), 3,23 (m, 1 H), 3,53 (m, 4 H), 3,84 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 4,01 (m, 2 H), 4,16 (m, 1 H), 4,34 (m, 2 H), 4,44 (d, J=6,99 Hz, 1 H), 6,88 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 7,09 (m, 7 H), 7,24 (d, J=8,09 Hz, 2 H), 7,32 (m, 1 H), 7,54 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 7,67 (t, J=7,72 Hz, 1 H), 7,89 (m, 5 H), 8,64 (d, J=4,04 Hz, 1 H).

10 Ejemplo 30

(1R,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-10-terc-butil-5-hidroxi-1-[1-metil-1-(metilsulfanil)etil]-2,9,12-trioxo-7-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo

Ejemplo 30A

ácido (2R)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metil-3-(metilsulfanil)butanoico

15 Una disolución de L-penicilamina (0,5 g, 3,35 mmoles) en metanol (3,3 mL) a 0°C se trató con disolución acuosa de NaOH (3,7 mL, 1 N) y yoduro de metilo (0,23 mL, 3,69 mmoles), se agitó a 0°C durante 16 horas, se trató con disolución acuosa de NaOH adicional (3,5 mL, 3 N) a 0°C, seguido de clorformato de metilo (0,5 mL, 6,47 mmoles), se calentó hasta 25°C y se agitó durante 3 horas y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,428 g, rendimiento 58%) que se usó sin más purificación.

20

Ejemplo 30B

(1R,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-10-terc-butil-5-hidroxi-1-[1-metil-1-(metilsulfanil)etil]-2,9,12-trioxo-7-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo

25 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 2C (0,10 g, 0,18 mmoles) en THF (2 mL) se trató con el producto del Ejemplo 30A (0,05 g, 0,226 mmoles), DEPBT (0,085 g, 0,28 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,165 mL, 0,947 mmoles), se agitó a 25°C durante 1 hOra y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano para proporcionar el compuesto del título (0,052 g, rendimiento 38%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,80 (s, 9 H), 1,10 (s, 3 H), 1,21 (s, 3 H), 1,54 (m, 2 H), 1,98 (s, 3 H), 2,57 (m, 1 H), 2,75 (m, 3 H), 3,49 (s, 3 H), 3,56 (s, 3 H), 3,64 (m, 1 H), 3,82 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 4,17 (m, 3 H), 4,83 (d, J=5,88 Hz, 1 H), 6,61 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 6,90 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 7,15 (m, 7 H), 7,31 (m, 1 H), 7,84 (m, 6 H), 8,63 (d, J=4,78 Hz, 1 H).

30

Ejemplo 31

35 (1R,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-10-terc-butil-5-hidroxi-1-[1-metil-1-(metilsulfonil)etil]-2,9,12-trioxo-7-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo

40 Una disolución del producto del Ejemplo 30B (0,015 g, 0,020 mmoles) en una mezcla de acetona y agua (3:1, respectivamente, 0,20 mL) y en THF (0,10 mL) se trató con 4-metilmorfolina N-óxido (0,014 g, 0,120 mmoles), y disolución acuosa de OsO₄ (0,033 mL, 4%), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano para proporcionar el compuesto del título (0,013 g, rendimiento 83%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,82 (s, 9 H), 1,14 (s, 3 H), 1,26 (s, 3 H), 1,50 (m, 2 H), 2,57 (m, 1 H), 2,75 (m, 3 H), 2,88 (s, 3 H), 3,50 (s, 3 H), 3,57 (s, 3 H), 3,69 (m, 1 H), 3,83 (d, J=10,30 Hz, 1 H), 4,03 (m, 1 H), 4,16 (m, 1 H), 4,69 (d, J=10,30 Hz, 1 H), 4,89 (d, J=5,52 Hz, 1 H), 6,64 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 7,16 (m, 8 H), 7,31 (m, 1 H), 7,85 (m, 5 H), 8,01 (d, J=9,19 Hz, 1 H), 8,63 (d, J=4,41 Hz, 1 H).

45

Ejemplo 32

(1R,4S,6S,7S,10S)-4-bencil-10-terc-butil-6-hidroxi-1-[1-metil-1-(metilsulfanil)etil]-2,9,12-trioxo-7-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo

50 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 23S (0,025 g, 0,047 mmoles) en THF (0,5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 30A (0,0125 g, 0,056 mmoles), DEPBT (0,021 g, 0,070 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,040 mL, 0,230 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano para proporcionar el compuesto del título (0,024 g, rendimiento 69%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,84 (s, 9 H), 1,08 (s, 3 H), 1,11 (s, 3 H), 1,50 (m, 2 H),

55

ES 2 372 179 T3

1,93 (s, 3 H), 2,45 (m, 1 H), 2,75 (m, 3 H), 3,51 (s, 3 H), 3,56 (s, 3 H), 3,67 (m, 1 H), 3,94 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 4,10 (d, J=10,30 Hz, 3 H), 4,84 (d, J=5,88 Hz, 1 H), 6,79 (dd, J=15,81, 9,93 Hz, 2 H), 7,09 (m, 5 H), 7,30 (d, J=7,35 Hz, 3 H), 7,57 (s, 1 H), 7,87 (m, 5 H), 8,63 (d, J=4,41 Hz, 1 H).

Ejemplo 33

5 (1R,4S,6S,7S,10S)-4-bencil-10-terc-butil-6-hidroxi-1-[1-metil-1-(metilsulfonil)etil]-2,9,12-trioxo-7-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo

10 Una disolución del producto del Ejemplo 32 (0,015 g, 0,020 mmoles) en una mezcla de acetona y agua (3:1, respectivamente, 0,20 mL) y en THF (0,15 mL) se trató con 4-metilmorfolina N-óxido (0,014 g, 0,120 mmoles), y disolución acuosa de OsO₄ (0,030 mL, 4%), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de 0-5% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,012 g, rendimiento 77%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,85 (s, 9 H), 1,05 (s, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 1,50 (m, 2 H), 2,79 (m, 8 H), 3,51 (s, 3 H), 3,56 (s, 3 H), 3,95 (d, J=9,19 Hz, 1 H), 4,08 (m, 2 H), 4,53 (d, J=10,30 Hz, 1 H), 4,88 (d, J=5,88 Hz, 1 H), 6,79 (d, J=9,93 Hz, 1 H), 7,11 (m, 6 H), 7,31 (m, 3 H), 7,62 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 7,86 (m, 4 H), 8,17 (d, J=8,82 Hz, 1 H), 8,63 (d, J=4,41 Hz, 1 H).

Ejemplo 34

20 (1S)-1-(((1S,3S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-(2-oxo-3-[[2-(3-piridinil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-1-imidazolidinil)butanoil]amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil}amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

25 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 2C (0,025 g, 0,047 mmoles) en THF (0,5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 19D (0,030 g, 0,061 mmoles), DEPBT (0,020 g, 0,067 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,040 mL, 0,230 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de 0-5% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,029 g, rendimiento 70%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,83 (s, 9 H), 0,89 (s, 9 H), 1,54 (m, 2 H), 2,34 (m, 1 H), 2,63 (m, 2 H), 2,79 (m, 1 H), 3,16 (m, 4 H), 3,50 (s, 3 H), 3,65 (m, 1 H), 3,85 (d, J=9,93 Hz, 1 H), 4,14 (m, 3 H), 4,50 (m, 3 H), 6,63 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 6,98 (m, 1 H), 7,06 (m, 4 H), 7,22 (d, J=8,09 Hz, 2 H), 7,31 (m, 1 H), 7,52 (m, 2 H), 7,61 (s, 1 H), 7,87 (m, 5 H), 8,31 (m, 1 H), 8,65 (m, 2 H), 9,14 (d, J=1,84 Hz, 1 H).

Ejemplo 35

35 (1S)-1-(((1S,2S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-(2-oxo-3-[[2-(3-piridinil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-1-imidazolidinil)butanoil]amino)-2-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil}amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

40 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 23S (0,025 g, 0,047 mmoles) en THF (0,5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 19D (0,030 g, 0,061 mmoles), DEPBT (0,020 g, 0,067 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,040 mL, 0,230 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de 0-5% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,021 g, rendimiento 50%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,82 (s, 9 H), 0,86 (s, 9 H), 1,53 (m, 2 H), 2,40 (m, 1 H), 2,64 (d, J=13,97 Hz, 1 H), 2,77 (d, J=6,62 Hz, 2 H), 3,15 (m, 4 H), 3,51 (s, 3 H), 3,62 (m, 1 H), 3,96 (m, 2 H), 4,18 (m, 2 H), 4,47 (m, 2 H), 4,82 (d, J=5,52 Hz, 1 H), 6,79 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 6,95 (m, 1 H), 7,03 (m, 4 H), 7,30 (m, 3 H), 7,54 (m, 3 H), 7,87 (m, 5 H), 8,30 (m, 1 H), 8,65 (m, 2 H), 9,14 (d, J=1,47 Hz, 1H).

Ejemplo 36

50 (1S)-1-(((1S,3S,4S)-3-hidroxi-4-(((2S)-3-metil-2-{3-[[6-metil-2-piridinil]metil]-2,4-dioxo-1-imidazolidinil}pentanoil)amino)-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil} amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Ejemplo 36A

(2S,3S)-2-[(2-etoxi-2-oxoetil)amino]-3-metilpentanoato de terc-butilo

55 Una disolución de hidrocloreuro del éster terc-butílico de L-iso-leucina (5 g, 22,34 mmoles) en DMF (30 mL) se trató con trietilamina (3,1 mL, 22,34 mmoles), se agitó durante 1 hOR_a a 25°C, se filtró para eliminar las sales sólidas y el filtrado se trató con trietilamina (9,3 mL, 67,0 mmoles) y bromoacetato de etilo (9,9 mL, 67,0 mmoles), y la reacción se agitó durante 3 horas a 25°C. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua y la

fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (5,7 g, rendimiento 93%) que se usó sin más purificación.

Ejemplo 36B

(2S,3S)-2-[(aminocarbonil)(2-etoxi-2-oxoetil)amino]-3-metilpentanoato de terc-butilo

5 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 36A (5,7 g, 20,9 mmoles) en diclorometano (60 mL) a 0 °C se trató con isocianato de clorosulfonilo (2,7 mL, 31,0 mmoles) y la mezcla se agitó a 0°C durante 16 horas. Se añadió agua (60 mL) a la reacción fría y la mezcla se calentó hasta 25°C y se agitó durante 4 horas. La reacción se repartió entre diclorometano y agua y la fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (6,83 g) que se usó sin más purificación.

Ejemplo 36C

(2S,3S)-2-(2,4-dioxo-1-imidazolidinil)-3-metilpentanoato de terc-butilo

15 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 36B (6,8 g, 20,9 mmoles) en metanol (30 mL) se trató con trietilamina (5,6 mL, 40,2 mmoles), se agitó a 50°C durante 2 horas y se concentró. El residuo se cromatógrafió en gel de sílice eluyendo con 0-30% acetato de etilo/diclorometano para proporcionar el compuesto del título (2,53 g, rendimiento 47%).

Ejemplo 36D

(2S,3S)-3-metil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2,4-dioxo-1-imidazolidinil}pentanoato de terc-butilo

20 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 36C (0,107 g, 0,396 mmoles) en diclorometano (2 mL) a 0 °C se trató con 6-metil-2-piridinametanol (0,053 g, 0,435 mmoles), trifenilfosfina (0,135 g, 0,515 mmoles), seguido de azodicarboxilato de dietilo (0,080 mL, 0,515 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas. Se añadió agua (2 mL) y la reacción se agitó durante 2 horas a 25°C. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y agua y la fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatógrafió en gel de sílice eluyendo con 0-30% acetato de etilo/diclorometano para proporcionar el compuesto del título (0,154 g, rendimiento 94%).

Ejemplo 36E

ácido (2S,3S)-3-metil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2,4-dioxo-1-imidazolidinil}pentanoico

30 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 36D (0,154 g, 0,410 mmoles) en diclorometano (3 mL) se trató con ácido trifluoroacético (3 mL), se agitó a 25°C durante 16 horas y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en fase reversa en una columna C18, eluyendo con un gradiente empezando con 5-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA) para proporcionar el compuesto del título (0,153 g) como la sal del ácido trifluoroacético.

Ejemplo 36F

35 (1S)-1-(((1S,3S,4S)-3-hidroxi-4-(((2S)-3-metil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2,4-dioxo-1-imidazolidinil}pentanoil)amino)-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil} amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

40 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 2C (0,025 g, 0,047 mmoles) en THF (0,5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 36E (0,020 g, 0,061 mmoles), DEPBT (0,021 g, 0,071 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,041 mL, 0,235 mmoles), se agitó a 25°C durante 2 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatógrafió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de 0-10% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,026 g, rendimiento 68%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,76 (m, 18 H), 1,16 (m, 1 H), 1,29 (m, 1 H), 1,52 (m, 1 H), 1,76 (s, 1 H), 2,39 (s, 3 H), 2,68 (m, 4 H), 3,20 (m, 2 H), 3,50 (s, 3 H), 3,83 (m, 2 H), 4,13 (m, 2 H), 4,67 (m, 2 H), 6,66 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 7,07 (m, 7 H), 7,22 (d, J=8,09 Hz, 2 H), 7,31 (m, 1 H), 7,66 (t, J=7,72 Hz, 1 H), 7,86 (m, 6 H), 8,63 (d, J=4,04 Hz, 1 H).

Ejemplo 37

50 (1S)-1-(((1S,2S,4S)-2-hidroxi-4-(((2S)-3-metil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2,4-dioxo-1-imidazolidinil}pentanoil)amino)-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil} amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 23S (0,025 g, 0,047 mmoles) en THF (0,5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 36E (0,020 g, 0,061 mmoles), DEPBT (0,021 g, 0,071 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,041 mL, 0,235 mmoles), se agitó a 25°C durante 2 horas y se repartió entre acetato de

etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de 0-10% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,025 g, rendimiento 64%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,57 (d, J=6,62 Hz, 3 H), 0,71 (t, J=7,17 Hz, 3 H), 0,82 (m, 12 H), 1,26 (m, 1 H), 1,54 (m, 2 H), 1,73 (m, 1 H), 2,33 (m, 4 H), 2,76 (m, 3 H), 3,51 (s, 3 H), 3,59 (m, 1 H), 3,82 (d, J=18,38 Hz, 1 H), 4,01 (m, 2 H), 4,18 (s, 1 H), 4,67 (m, 2 H), 4,87 (d, J=5,15 Hz, 1 H), 6,82 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 7,02 (m, 6 H), 7,12 (d, J=7,72 Hz, 1 H), 7,30 (d, J=8,46 Hz, 3 H), 7,64 (m, 2 H), 7,87 (m, 4 H), 8,09 (d, J=9,19 Hz, 1 H), 8,63 (d, J=4,04 Hz, 1 H).

Ejemplo 38

10 (1S)-1-(((1S,3S,4S)-4-(((2,6-dimetilfenoxi)acetil)amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)encil]pentil)amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

15 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 2C (0,020 g, 0,038 mmoles) en THF (0,4 mL) se trató con ácido 2,6-dimetilfenoxi acético (US 5.914.332, véase el Ejemplo 1H) (0,008 g, 0,044 mmoles), DEPBT (0,017 g, 0,057 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,030 mL, 0,172 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-80% acetato de etilo/cloroformo para proporcionar el compuesto del título (0,021 g, rendimiento 77%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,83 (s, 9 H), 1,52 (m, 2 H), 2,08 (s, 6 H), 2,72 (m, 2 H), 2,80 (m, 2 H), 3,51 (s, 3 H), 3,72 (m, 1 H), 3,85 (d, J=9,19 Hz, 1 H), 4,01 (s, 2 H), 4,22 (m, 2 H), 5,05 (d, J=5,88 Hz, 1 H), 6,71 (d, J=9,93 Hz, 1 H), 6,92 (m, 3 H), 7,26 (m, 8 H), 7,45 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 7,85 (m, 5 H), 8,62 (d, J=4,78 Hz, 1H).

Ejemplo 39

(1S)-1-(((1S,2S,4S)-4-(((2,6-dimetilfenoxi)acetil)amino)-2-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)encil]pentil)amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

25 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 23S (0,020 g, 0,038 mmoles) en THF (0,4 mL) se trató con ácido 2,6-dimetilfenoxi acético (US 5.914.332, véase el Ejemplo 1H) (0,008 g, 0,044 mmoles), DEPBT (0,017 g, 0,057 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,030 mL, 0,172 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-80% acetato de etilo/cloroformo para proporcionar el compuesto del título (0,016 g, rendimiento 61%).

30 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,86 (s, 9 H), 1,63 (m, 2 H), 2,07 (s, 6 H), 2,78 (m, 4 H), 3,51 (s, 3 H), 3,62 (m, 1 H), 3,94 (m, 3 H), 4,25 (m, 2 H), 4,87 (d, J=5,15 Hz, 1H), 6,89 (m, 4 H), 7,19 (m, 5 H), 7,31 (m, 3 H), 7,61 (d, J=8,46 Hz, 1 H), 7,84 (m, 5 H), 8,62 (d, J=4,41 Hz, 1 H).

Ejemplo 40

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-3-hidroxi-4-((2S)-2-[3-(imidazo[1,5-a]piridin-3-ilmetil)-2-oxo-1-imidazolidinil]-3,3-dimetilbutanoil) amino)-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)encil]pentil)amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Ejemplo 40A

imidazo[1,5-a]piridina-3-carbaldehído

40 A imidazo[1,5-a]piridina (2,337 g, 19,78 mmoles) en tetrahidrofurano (40 mL) se añadió n-butil litio (2,5 M en hexano, 15,76 mL, 39,4 mmoles) a -40°C. La mezcla se agitó a -40°C durante 3,5 horas, seguido de la adición de dimetilformamida (3,1 mL, 40 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 25°C toda la noche y se paró con agua. La mezcla se repartió entre diclorometano (80 mL) y agua (15 mL). La capa de la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró en vacío. El material crudo se purificó por cromatografía eluyendo con 0-50% acetato de etilo/diclorometano para proporcionar el compuesto del título (1,78 g, rendimiento 62%).

Ejemplo 40B

(2S)-2-[3-(imidazo[1,5-a]piridin-3-ilmetil)-2-oxo-1-imidazolidinil]-3,3-dimetilbutanoato de terc-butilo

50 Una disolución del producto del Ejemplo 40A (1,809 g, 12,38 mmoles) y el producto del Ejemplo 6F (2,85 g, 12,38 mmoles) en etanol (35 mL) y benceno (35 mL) se trató con tamices moleculares (3 Å, 1,5 g). La mezcla se agitó a 60°C toda la noche y se enfrió hasta 25°C. A la mezcla de reacción se añadió borohidruro de sodio (1,407 g, 37,19 mmoles) y se agitó durante 3 horas a 25°C. La mezcla de reacción se paró con una disolución acuosa de cloruro de amonio saturado a 0°C. La mezcla se repartió entre agua (50 mL) y acetato de etilo (100 mL). La capa de la fase orgánica se separó y se lavó con agua y disolución salina concentrada, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se trató con 1,2-dicloroetano (247 mL), N,N-diisopropiletilamina

55

(2,2 mL, 12,63 mmoles) y carbonato de N,N'-disuccinimidilo (3,823 g, 14,92 mmoles). La disolución se agitó a 25°C toda la noche y se lavó con una disolución de 10% carbonato de sodio (3 x 50 mL) y agua (50 mL). La capa de la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró en vacío. El material crudo se purificó por cromatografía eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano para proporcionar el compuesto del título (3 g, rendimiento 63%).

Ejemplo 40C

ácido (2S)-2-[3-(imidazo[1,5-a]piridin-3-ilmetil)-2-oxo-1-imidazolidinil]-3,3-dimetilbutanoico

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 40B (0,039 g, 0,096 mmoles) en diclorometano (0,5 mL) se trató con ácido trifluoroacético (0,5 mL) y la mezcla se agitó a 25°C durante 2 horas. El disolvente se concentró y se formó un azeótropo con tolueno para proporcionar el compuesto del título como la sal del ácido trifluoroacético, que se usó sin más purificación.

Ejemplo 40D

(1S)-1-[[[(1S,3S,4S)-3-hidroxi-4-((2S)-2-[3-(imidazo[1,5-a]piridin-3-ilmetil)-2-oxo-1-imidazolidinil]-3,3-dimetilbutanoil) amino)-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil]amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 2C (0,021 g, 0,048 mmoles) en THF (0,5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 40C (0,020 g, 0,061 mmoles), DEPBT (0,021 g, 0,071 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,042 mL, 0,235 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en fase reversa en una columna C18, eluyendo con 5-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA). La reacción se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ saturado y la fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,018 g, rendimiento 42%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,83 (s, 9 H), 0,86 (s, 9 H), 1,26 (m, 1 H), 1,53 (m, 2 H), 2,58 (m, 3 H), 2,77 (m, 2 H), 3,03 (m, 2 H), 3,50 (s, 3 H), 3,65 (m, 1 H), 3,84 (d, J=9,93 Hz, 1 H), 4,13 (m, 3 H), 4,52 (m, 2 H), 4,92 (d, J=15,44 Hz, 1 H), 6,64 (t, J=7,54 Hz, 3 H), 6,71 (m, 1 H), 6,83 (m, 4 H), 7,22 (d, J=8,09 Hz, 2 H), 7,31 (m, 1 H), 7,41 (m, 2 H), 7,59 (d, J=9,19 Hz, 1 H), 7,86 (m, 5 H), 8,35 (d, J=7,35 Hz, 1 H), 8,63 (d, J=4,78 Hz, 1 H).

Ejemplo 41

(1S)-1-[[[(1S,2S,4S)-2-hidroxi-4-((2S)-2-[3-(imidazo[1,5-a]piridin-3-ilmetil)-2-oxo-1-imidazolidinil]-3,3-dimetilbutanoil) amino)-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil]amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 23S (0,021 g, 0,048 mmoles) en THF (0,5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 40C (0,020 g, 0,061 mmoles), DEPBT (0,021 g, 0,071 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,042 mL, 0,235 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en fase reversa en una columna C18, eluyendo con 5-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA). La reacción se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ saturado y la fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,019 g, rendimiento 47%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,79 (s, 9 H), 0,86 (s, 9 H), 1,28 (m, 1 H), 1,51 (m, 2 H), 2,09 (m, 1 H), 2,26 (m, 1 H), 2,80 (m, 3 H), 2,97 (m, 1 H), 3,09 (m, 1 H), 3,50 (s, 3 H), 3,61 (m, 1 H), 3,95 (m, 2 H), 4,16 (m, 2 H), 4,52 (d, J=15,44 Hz, 1 H), 4,85 (m, 2 H), 6,65 (m, 3 H), 6,78 (m, 3 H), 6,87 (d, J=6,99 Hz, 2 H), 7,30 (m, 3 H), 7,38 (s, 1 H), 7,58 (d, J=9,19 Hz, 2 H), 7,85 (m, 5 H), 8,33 (d, J=6,99 Hz, 1 H), 8,63 (d, J=4,41 Hz, 1H).

Ejemplo 42

(1S)-1-[[[(1S,3S,4S)-4-((2S)-3,3-dimetil-2-[2-oxo-3-(4-quinolinilmetil)-1-imidazolidinil]butanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil] amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Ejemplo 42A

(2S)-3,3-dimetil-2-[2-oxo-3-(4-quinolinilmetil)-1-imidazolidinil]butanoato de terc-butilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 6F (0,367 g, 1,59 mmoles) en una mezcla de benceno (5 mL) y metanol (5 mL) se trató con 4-quinolinacarboxaldehído (0,25 g, 1,59 mmoles), se calentó a 50°C durante 3 horas, se enfrió hasta 25°C y se trató con borohidruro de sodio (0,12 g, 3,18 mmoles), se agitó a 25°C durante 2 horas, se paró con disolución de bicarbonato de sodio y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Una disolución del concentrado (1,59 mmoles) en tolueno (10 mL) se trató con carbonato de bis(4-nitrofenilo) (0,58 g, 1,9 mmoles), se calentó a 100°C durante 16 horas, se enfrió y se repartió entre acetato de etilo y Na₂CO₃ saturado. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se

concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-20% acetona/diclorometano para proporcionar el compuesto del título (0,355 g, rendimiento 57%).

Ejemplo 42B

ácido (2S)-3,3-dimetil-2-[2-oxo-3-(4-quinolinilmetil)-1-imidazolidinil]butanoico

- 5 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 42A (0,355 g, 0,89 mmoles) en diclorometano (4 mL) se trató con ácido trifluoroacético (4 mL) y la mezcla se agitó a 25°C durante 2 horas. El disolvente se concentró y se formó un azeótropo con tolueno varias veces para proporcionar el producto crudo como la sal del ácido trifluoroacético, que se usó sin más purificación.

Ejemplo 42C

- 10 (1S)-1-(((1S,3S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-[2-oxo-3-(4-quinolinilmetil)-1-imidazolidinil]butanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil) amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

- 15 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 2C (0,025 g, 0,047 mmoles) en THF (0,5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 42B (0,024 g, 0,070 mmoles), DEPBT (0,021 g, 0,070 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,041 mL, 0,235 mmoles) y la mezcla se agitó a 25°C durante 2 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de 0-5% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,027 g, rendimiento 67%). 1H RMN (500 MHz, DMSO-d₆), δppm 0,82(s, 9H), 0,89(s, 9H), 1,55 (m, 2H), 2,27(m, 1H), 2,65-2,60(m, 3H), 2,77(m, 1H), 2,85(m, 1H), 3,03(m, 1 H), 3,17(m, 1H), 3,49(s, 3H), 3,65(m, 1H), 3,84(d, J=8,79Hz, 1H), 4,08(d, J=33,69Hz, 3H), 4,52(d, J=7,81Hz, 1H), 4,79(dd, J=152,34, 15,63Hz, 2H), 6,57(d, J=8,79Hz, 1H), 6,81(t, J=7,32Hz, 2H), 6,90(t, J=7,08Hz, 1H), 6,96(d, J=6,84Hz, 2H), 7,22(d, J=7,81Hz, 2H), 7,29(m, 1H), 7,46-7,42(m, 2H), 7,63(t, J=7,57Hz, 1H), 7,90-7,76(m, 5H), 8,06(d, J=7,81Hz, 1H), 8,31(d, J=8,30Hz, 1H), 8,62(d, J=3,91Hz, 1H), 8,90(d, J=4,39Hz, 1H).
- 20

Ejemplo 43

- 25 (1S)-1-(((1S,2S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-[2-oxo-3-(4-quinolinilmetil)-1-imidazolidinil]butanoil)amino)-2-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil) amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

- 30 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 23S (0,025 g, 0,047 mmoles) en THF (0,5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 42B (0,024 g, 0,070 mmoles), DEPBT (0,021 g, 0,070 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,041 mL, 0,235 mmoles) y la mezcla se agitó a 25°C durante 2 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de 0-5% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,015 g, rendimiento 37%). 1H RMN (500 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,83(s, 9H), 0,85(s, 9H), 1,61-1,50(m, 2H), 2,41-2,31(m, 2H), 2,69-2,59(m, 1H), 2,78(bs, 2H), 2,88(m, 1H), 3,03-2,95(m, 1H), 3,23-3,14(m, 1H), 3,50(s, 3H), 3,61(m, 1H), 3,94(m, 1H), 4,00(s, 1H), 4,18(m, 2H), 4,81(bs, 1H), 4,92-4,64(dd, J=15,63, 126,95Hz, 2H), 6,87-6,73(m, 4H), 6,96(m, 2H), 7,29(m, 3 H), 7,41(bs, 1H), 7,61-7,54(m, 2H), 7,89-7,77(m, 5H), 8,05(d, J=7,81Hz, 1H), 8,29(d, J=7,32Hz, 1H), 8,62(bs, 1H), 8,89(bs, 1H).
- 35

Ejemplo 44

- 40 (1S)-1-(((1S,2S,4S)-2-hidroxi-4-(((2S)-2-(3-[[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridinil]metil) -2-oxo-1-imidazolidinil]-3,3-dimetilbutanoil)amino)-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil) amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

- 45 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 23S (0,025 g, 0,047 mmoles) en THF (0,5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 17F (0,030 g, 0,066 mmoles), DEPBT (0,021 g, 0,070 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,041 mL, 0,235 mmoles) y la mezcla se agitó a 25°C durante 2 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de 0-5% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,026 g, rendimiento 64%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,82 (s, 9 H), 0,86 (s, 9 H), 1,42 (d, J=4,78 Hz, 6 H), 1,55 (m, 2 H), 2,39 (m, 2 H), 2,65 (d, J=13,24 Hz, 1 H), 2,78 (d, J=6,25 Hz, 2 H), 2,98 (m, 1 H), 3,20 (m, 3H), 3,51 (s, 3H), 3,61 (m, 1 H), 3,98 (m, 2 H), 4,19 (m, 2 H), 4,39 (m, 2 H), 4,82 (d, J=5,52 Hz, 1 H), 6,78 (d, J=9,19 Hz, 1 H), 7,06 (m, 6 H), 7,31 (m, 3 H), 7,55 (m, 2 H), 7,76 (t, J=7,72 Hz, 1 H), 7,86 (m, 5 H), 8,63 (d, J=4,04 Hz, 1 H).
- 50

Ejemplo 45

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-3-hidroxi-4-(((2S)-2-(3-[[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridinil]metil) -2-oxo-1-imidazolidinil]-3,3-dimetilbutanoil)amino)-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil) amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 2C (0,025 g, 0,047 mmoles) en THF (0,5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 17F (0,030 g, 0,066 mmoles), DEPBT (0,021 g, 0,070 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,041 mL, 0,235 mmoles) y la mezcla se agitó a 25°C durante 2 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de 0-5% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,035 g, rendimiento 86%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,83 (s, 9 H), 0,90 (s, 9 H), 1,43 (d, J=5,15 Hz, 6 H), 1,53 (m, 2 H), 2,36 (m, 1 H), 2,65 (m, 3 H), 2,79 (m, 1 H), 2,99 (m, 1 H), 3,20 (m, 3 H), 3,50 (s, 3 H), 3,65 (m, 1 H), 3,85 (d, J=9,93 Hz, 1 H), 4,05 (m, 3 H), 4,45 (m, 3 H), 6,63 (d, J=9,93 Hz, 1 H), 7,08 (m, 6 H), 7,22 (d, J=8,09 Hz, 2 H), 7,31 (m, 1 H), 7,46 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 7,54 (d, J=7,72 Hz, 1 H), 7,83 (m, 6 H), 8,64 (d, J=4,78 Hz, 1 H).

Ejemplo 46

(1S)-1-(((1R,3S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2,4-dioxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil)amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Ejemplo 46A

(2S)-2-[(2-etoxi-2-oxoetil)amino]-3,3-dimetilbutanoato de terc-butilo

Una disolución de hidrocloreuro de éster terc-butílico de L-terc-leucina (5 g, 22,34 mmoles) en DMF (25 mL) se trató con trietilamina (3,1 mL, 22,34 mmoles) y la mezcla se agitó durante 1 hOR_a. La reacción se filtró para eliminar las sales sólidas y el filtrado se trató con trietilamina (9,3 mL, 67,0 mmoles) y bromoacetato de etilo (9,9 mL, 67,0 mmoles), y la reacción se agitó durante 3 horas a 25°C. El disolvente se concentró y la reacción se repartió entre diclorometano y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-20% acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título (5,47 g, rendimiento 90%).

Ejemplo 46B

(2S)-2-[(aminocarbonil)(2-etoxi-2-oxoetil)amino]-3,3-dimetilbutanoato de terc-butilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 46A (5,74 g, 20,0 mmoles) en diclorometano (40 mL) a 0 °C se trató con isocianato de clorosulfonilo (2,26 mL, 26,0 mmoles) y la mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas. Se añadió agua (40 mL) a la reacción fría y la mezcla se calentó hasta 25°C y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y agua y la fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título, que se usó sin más purificación.

Ejemplo 46C

(2S)-2-(2,4-dioxo-1-imidazolidinil)-3,3-dimetilbutanoato de terc-butilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 46B (20,0 mmoles) en metanol (30 mL) se trató con trietilamina (5,6 mL, 40,2 mmoles), se agitó a 50°C durante 2 horas y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-30% acetato de etilo/diclorometano para proporcionar el compuesto del título (4,57 g, rendimiento 85%).

Ejemplo 46D

(2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2,4-dioxo-1-imidazolidinil}butanoato de terc-butilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 46C (0,112 g, 0,413 mmoles) en diclorometano (3 mL) a 0°C se trató con 6-metil-2-piridinametanol (0,056 g, 0,454 mmoles), trifenilfosfina (0,141 g, 0,537 mmoles), seguido de azodicarboxilato de dietilo (0,084 mL, 0,537 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas, se trató con agua (3 mL), se agitó durante 2 horas a 25°C y se repartió entre diclorometano y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-30% acetato de etilo/diclorometano para proporcionar el compuesto del título (0,151 g, rendimiento 97%).

Ejemplo 46E

ácido (2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2,4-dioxo-1-imidazolidinil}butanoico

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 46D (0,151 g, 0,403 mmoles) en diclorometano (3 mL) se trató con ácido trifluoroacético (3 mL) y la mezcla se agitó a 25°C durante 16 horas. El disolvente se concentró y el producto se purificó por cromatografía en fase reversa en una columna C18, eluyendo con un gradiente empezando con 5-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA) para proporcionar el compuesto del título (0,141 g, rendimiento 81%) como la sal del ácido trifluoroacético.

Ejemplo 46F

(1S)-1-[[[(1R,3S,4S)-4-[[[(2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2,4-dioxo-1-imidazolidinil]butanoil]amino]-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil]amino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

5 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 1H (0,020 g, 0,038 mmoles) en THF (0,4 mL) se trató con el producto del Ejemplo 46E (0,020 g, 0,046 mmoles), DEPBT (0,017 g, 0,057 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,030 mL, 0,172 mmoles), se agitó a 25°C durante 2 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano para proporcionar el compuesto del título (0,023 g, rendimiento 73%).
 10 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ, ppm 0,82 (s, 9 H), 0,87 (s, 9 H), 1,32 (m, 1 H), 1,53 (t, J=11,40 Hz, 1 H), 2,41 (s, 3 H), 2,63 (m, 3 H), 2,85 (m, 1 H), 3,16 (d, J=118,02 Hz, 1 H), 3,60 (m, 5 H), 3,90 (m, 3 H), 4,19 (m, 1 H), 4,35 (s, 1 H), 4,68 (m, 2 H), 6,90 (d, J=9,93 Hz, 1 H), 7,03 (m, 6 H), 7,16 (d, J=7,72 Hz, 1 H), 7,25 (d, J=8,09 Hz, 2 H), 7,34 (m, 1 H), 7,69 (t, J=7,72 Hz, 1 H), 7,93 (m, 6 H), 8,65 (d, J=4,78 Hz, 1 H).

15

Ejemplo 47

Mezcla 1:1 de (1S,2S,4R)-1-bencil-2-hidroxi-4-[[[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoil]amino]-5-[4-(2-piridinil)fenil]pentil]carbamato de (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ilo y

20 (1S,2S,4R)-1-bencil-2-hidroxi-4-[[[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoil]amino]-5-[4-(2-piridinil)fenil]pentil]carbamato de (3R,3aR,6aS)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ilo

Una disolución del producto del Ejemplo 1H (0,020 g, 0,038 mmoles) en THF (0,25 mL) se trató con N,N-diisopropiletilamina (0,015 mL, 0,086 mmoles) y el producto del Ejemplo 26A (0,017 g, 0,058 mmoles), se agitó a 25°C durante 1 hOR_a y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano para proporcionar el compuesto del título (0,018 g, rendimiento 70%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,76 (d, J=3,31 Hz, 9 H), 1,43 (m, 3 H), 2,68 (m, 5 H), 3,71 (m, 12 H), 4,18 (m, 1 H), 4,85 (m, 1 H), 5,52 (m, 1 H), 6,89 (m, 1 H), 6,99 (m, 1 H), 7,23 (m, 8 H), 7,94 (m, 5 H), 8,65 (d, J=4,78 Hz, 1 H).

25

Ejemplo 48

30 (1S)-1-[[[(1R,3S,4S)-4-[[[(2S)-3,3-dimetil-2-(2-oxo-3-[[2-(3-piridinil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-1-imidazolidinil]butanoil]amino]-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil]amino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 1H (0,020 g, 0,038 mmoles) en THF (0,4 mL) se trató con el producto del Ejemplo 19D (0,022 g, 0,045 mmoles), DEPBT (0,017 g, 0,057 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,030 mL, 0,172 mmoles), se agitó a 25°C durante 2 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de 0-7,5% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,026 g, rendimiento 78%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,80 (s, 9 H), 0,88 (s, 9 H), 1,46 (m, 2 H), 2,44 (d, J=8,82 Hz, 1 H), 2,63 (m, 3 H), 2,83 (m, 1 H), 3,15 (m, 3 H), 3,54 (m, 4 H), 3,84 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 3,93 (m, 1 H), 4,04 (s, 1 H), 4,18 (m, 1 H), 4,46 (m, 3 H), 6,88 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 6,96 (m, 1 H), 7,06 (m, 4 H), 7,24 (d, J=8,46 Hz, 2 H), 7,32 (m, 1 H), 7,53 (m, 2 H), 7,60 (s, 1 H), 7,89 (m, 5 H), 8,29 (m, 1 H), 8,65 (m, 2 H), 9,13 (d, J=1,47 Hz, 1 H).

35

40

Ejemplo 49

45 (1S)-1-[[[(1R,3S,4S)-4-[[[(2,6-dimetilfenoxi)acetil]amino]-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil]amino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 1H (0,020 g, 0,038 mmoles) en THF (0,4 mL) se trató con ácido 2,6-dimetilfenoxi acético (US 5.914.332, véase el Ejemplo 1H) (0,008 g, 0,044 mmoles), DEPBT (0,017 g, 0,057 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,030 mL, 0,172 mmoles), se agitó a 25°C durante 2 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano para proporcionar el compuesto del título (0,019 g, rendimiento 73%).

50

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,76 (s, 9 H), 1,41 (t, J=11,77 Hz, 1 H), 1,58 (m, 1 H), 2,10 (s, 6 H), 2,77 (m, 4 H), 3,57 (s, 3 H), 3,65 (m, 1 H), 3,81 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 4,07 (m, 4 H), 5,02 (d, J=5,52 Hz, 1 H), 6,92 (m, 4 H), 7,25 (m, 8 H), 7,56 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 7,85 (m, 3 H), 7,96 (d, J=8,46 Hz, 2 H), 8,64 (d, J=4,41 Hz, 1 H).

Ejemplo 50

- 5 (1S)-1-[[[(1R,3S,4S)-3-hidroxi-4-[[[(2S)-2-(3-[[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3,3-dimetilbutanoil]amino]-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)encil]pentil] amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbarnato de metilo

Método A

- 10 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 1H (0,72 g, 1,35 mmoles) en THF (12 mL) se trató con el producto del Ejemplo 17F (0,54 g, 1,16 mmoles), DEPBT (0,52 g, 1,74 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (1,0 mL, 5,74 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatógrafió en gel de sílice eluyendo con 50-100% acetato de etilo en cloroformo para proporcionar el compuesto del título (0,84 g, rendimiento 84%).
- 15 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,79 (s, 9 H), 0,87 (s, 9 H), 1,37 (m, 1 H), 1,41 (s, 3 H), 1,43 (s, 3 H), 1,52 (m, 1 H), 2,48 (m, 1H), 2,64 (m, 3 H), 2,83 (dd, J=14,0, 6,6 Hz, 1 H), 3,01 (m, 1 H), 3,15 (m, 1 H), 3,23 (m, 1 H), 3,53 (m, 1 H), 3,56 (s, 3H), 3,83 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 3,93 (m, 1 H), 4,02 (s, 1 H), 4,17 (m, 1 H), 4,39 (m, 3 H), 5,15 (s, 1 H), 6,87 (d, J=10,30 Hz, 1 H), 7,08 (m, 6 H), 7,24 (d, J=8,46 Hz, 2 H), 7,32 (m, 1 H), 7,52 (m, 2 H), 7,75 (t, J=7,72 Hz, 1 H), 7,89 (m, 3 H), 7,95 (d, J=8,46 Hz, 2 H), 8,64 (d, J=4,78 Hz, 1 H).

Método B

- 20 Ejemplo 50-1

6-(hidroximetil)-2-piridina-2-carboxilato de metilo

- 25 Una suspensión de 2,6-piridina-dicarboxilato de dimetilo (100 g, 513 mmoles) en metanol (800 mL) y tetrahidrofurano (300 mL) se calentó para disolver y mientras la disolución todavía estaba caliente, se trató en partes con borohidruro de sodio (18,2 g, 479 mmoles) durante 1 hOR_a. La mezcla se agitó durante 1 hOR_a a temperatura ambiente, se enfrió hasta 0-5°C y se paró con 10% ácido cítrico (160 mL), se agitó durante otros 15 minutos y se filtró. El filtrado se concentró, se disolvió en diclorometano, se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró hasta un sólido blanco. El sólido se calentó para disolver en acetato de etilo (100 mL), se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (44,5 g, rendimiento 56%).
- 30 ¹H RMN (CDCl₃) δ ppm 3,50(s, 1H), 4,00 (s, 3 H), 4,86 (s, 2 H), 7,52 (d, 1 H), 7,85 (t, 1 H), 8,04 (d, 1 H).

Ejemplo 50-2

6-formilpiridina-2-carboxilato de metilo

- 35 A una disolución de 2M cloruro de oxalilo/diclorometano (236 mL, 462 mmoles) en diclorometano (800 mL) a -45°C se añadió lentamente dimetilsulfóxido (48,4 mL, 682 mmoles) manteniendo la temperatura por debajo de -45°C. La mezcla se agitó durante 30 minutos a -45°C después de la adición, y se añadió gota a gota una disolución del producto del Ejemplo 50-1 (46 g, 276 mmoles) en diclorometano (160 mL), se agitó durante 30 minutos a -45°C, se trató con trietilamina (175 mL, 1.256 mmoles), se agitó durante 15 minutos a -45°C, se quitó el baño de nieve carbónica, se agitó a -40 hasta -50C durante 30 minutos y se paró con disolución de tampón fosfato pH 7 (250 mL). La capa inorgánica se separó y se concentró. Este residuo se calentó para disolver en acetato de etilo (100 mL), se enfrió hasta temperatura ambiente, se agitó a temperatura ambiente durante 1-2 horas y 1 hOR_a a 0°C. El precipitado resultante se filtró y se lavó con acetato de etilo frío (100 mL) para proporcionar el compuesto del título (30 g, 69%).
- 40 ¹H RMN (CDCl₃) δ ppm 4,07 (s, 3 H), 8,05 (m, 1 H), 8,16 (m, 1 H), 8,36 (m, 1 H), 10,18 (d, 1 H).

Ejemplo 50-3

- 45 6-[[[2-[[[(1R)-1-(terc-butoxicarbonil)-2,2-dimetilpropil]amino]etil]amino]metil]piridina-2-carboxilato de metilo

- 50 Una suspensión del producto del Ejemplo 50-2 (40 g, 242 mmoles), el producto del Ejemplo 111-3 (64 g, 278 mmoles), y sulfato de magnesio (144 g, 1,2 moles) en diclorometano (600 mL) se agitó a temperatura ambiente toda la noche, se filtró y el filtrado se concentró. El residuo resultante se disolvió en metanol (600 mL) y se trató con borohidruro de sodio (10,56 g, 277 mmoles) a 0°C. La mezcla se agitó durante 0,5 horas a 0°C, se paró con acetona (10 mL), se concentró, se trató con acetato de etilo (1 L), y se lavó con NaHCO₃ (2x 200 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el producto crudo (113 g). El residuo se cromatógrafió en gel de sílice (750 g), se eluyó con 4 L de 30% acetato de etilo en hexano, 4 L de 50% acetato de etilo en hexano y 8 L de 10% metanol en diclorometano para rendir el compuesto del título (85gm, rendimiento 92,5%).
- 55 ¹H RMN (CDCl₃): δ ppm 0,96 (s, 9 H), 1,47 (s, 9 H), 2,54 (m, 1 H), 2,76 (m, 4 H), 3,99 (s, 3 H), 4,02 (d, 2 H), 7,62 (d, 1 H), 7,80 (t, 1 H), 7,99 (d, 1 H).

Ejemplo 50-4

6-({3-[(1S)-1-(terc-butoxicarbonil)-2,2-dimetilpropil]-2-oxoimidazolidinil-1-il}metil)piridina-2-carboxilato de metilo

Una disolución del producto del Ejemplo 50-3 (92 g, 243 mmoles), carbonato de disuccinimidilo (78 g, 304 mmoles), y trietilamina (41 mL, 294 mmoles) en 1,2-dicloroetano (1,8 L) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se diluyó con dicloroetano (200 mL), se lavó con NaHCO₃ saturado (2x 500 mL), y disolución salina concentrada (200 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se trituró con hexano (550 mL) y acetato de etilo (50 mL) a temperatura ambiente durante dos horas para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (85gm, rendimiento 98%). 1H RMN (CDCl₃): δ ppm 1,10 (s, 9 H), 1,48 (s, 9 H), 3,34 (m, 2 H), 3,62 (m, 1 H), 3,88 (m, 1 H), 4,00 (s, 3 H), 4,42 (s, 1 H), 4,64 (s, 2 H), 7,52 (d, 1 H), 7,81 (t, 1 H), 8,03 (d, 1 H).

Ejemplo 50-5

(2S)-2-(3-[[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]metil]-2-oxoimidazolidin-1-il)-3,3-dimetilbutanoato de terc-butilo

Una disolución del producto del Ejemplo 50-4 (46 g, 114 mmoles) en tetrahidrofurano (1 L) a 0°C se trató con bromuro de metilmagnesio en éter dietílico (3M, 190 mL, 570 mmoles), se agitó durante 1 hOR_a a 0°C, se paró con 10% ácido cítrico (160 mL), y se extrajo con acetato de etilo (200 mL). La capa acuosa se lavó con acetato de etilo (200 mL). La capa orgánica combinada se lavó con disolución salina concentrada (200 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró hasta 54,7 g de material crudo. El material crudo se filtró a través de una almohadilla de sílice, se lavó con acetato de etilo (1,2 L), y se concentró. El residuo se cristalizó de hexano (400 mL) para proporcionar el compuesto del título como sólido (30gm, 69%). 1H RMN (GDCI3): δ ppm 1,09 (s, 9 H), 1,47 (s, 9 H), 1,52 (s, 6 H), 3,34 (m, 2 H), 3,62 (m, 1 H), 3,89 (m, 1 H), 4,41 (s, 1 H), 4,53 (m, 2 H), 5,20 (s, 1 H), 7,21 (m, 2 H), 7,67 (t, 1 H).

Ejemplo 50-6

ácido (2S)-2-(3-[[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]metil]-2-oxoimidazolidin-1-il)-3,3-dimetilbutanoico

El producto del Ejemplo 50-5 (61 g, 150,6 mmoles) a 25°C se trató con 90% ácido trifluoroacético en agua (300 mL). La reacción se agitó a 25°C durante 5 horas y se concentró para proporcionar 118 g de residuo. El residuo se cargó en 600 g de gel de sílice, se eluyó con 4 L de 5% metanol en diclorometano y con 4 L de 10% metanol en diclorometano. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para proporcionar 100 g de material crudo. El material crudo se cristalizó de éter dietílico (350 mL) para rendir 54 g de la sal del ácido trifluoroacético del compuesto del título, rendimiento 77%. 1H RMN (CDCl₃): δ ppm 1,10 (s, 9 H), 1,63 (s, 6 H), 3,48 (m, 2 H), 3,65 (m, 1 H), 3,87 (m, 1 H), 4,33 (s, 1 H), 4,78 (q, 2 H), 7,54 (d, 1 H), 7,61 (d, 1 H), 8,12 (t, 1 H), 9,2(w, 3H).

Ejemplo 50-7

N1-[(1R,3S,4S)-4-amino-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-piridin-2-ilbencil]pentil]-N2-(metoximetil)-3-metil-L-valinamida

El producto del Ejemplo 111-13A (21,746 g; 27:1 proporción diastereomérica) en acetato de isopropilo (217 mL) se trató con ácido clorhídrico concentrado (43,5 de mL), se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y se diluyó con agua (168 mL). La capa acuosa se diluyó con cloroformo (440 mL) y el pH se ajustó a aproximadamente 10 con K₂CO₃ (52,5 g). La capa de cloroformo se concentró hasta aceite, se capturó con etanol (220 mL) hasta un sólido. El sólido se cristalizó de 105 mL de etanol/105 mL de agua para proporcionar 16,57 g del compuesto del título. 1H RMN (CDCl₃) δ ppm 0,89 (s, 9 H), 1,55 (m, 1H), 1,75 (m, 1 H), 2,36 (m, 1 H), 2,78 (m, 2 H), 2,88 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,85 (d, 1H), 4,54 (m, 1 H), 5,45 (d, 1 H), 6,63, (d, 1H), 7,18 (m, 4 H), 7,28 (m, 4 H), 7,70 (m, 2 H), 7,90(d, 2H), 8,66 (d, 1H).

Ejemplo 50-8

(1S)-1-[[{(1R,3S,4S)-3-hidroxi-4-[[{(2S)-2-(3-[[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3,3-dimetilbutanoil]amino]-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil} amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una mezcla del producto del Ejemplo 50-6 (16,27 g, 35 mmoles, 1,1 equivalentes), DEPBT (13,37 g, 45 mmoles, 1,4 equivalentes), tetrahidrofurano (170 mL), y K₂CO₃ (8,82 g, 64 mmoles, 2 equivalentes) se agitó durante 2,5 horas a 20°C, se trató con una disolución del producto del Ejemplo 50-7 (17 g, 32 mmoles, 1 equivalente) en tetrahidrofurano (170 mL), se agitó a 20°C durante 15 horas, se trató con 10% Na₂CO₃ (340 mL), se agitó a 20°C durante 6 horas y se extrajo con acetato de etilo (340 mL). La fase orgánica se lavó con 10% disolución salina concentrada (340 mL) y 20% disolución salina concentrada (340 mL), y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice (260gm gel de sílice, se eluyó con diclorometano, 2,5% de metanol en diclorometano, 5% metanol en diclorometano, 7,5% metanol en diclorometano y 10% metanol en diclorometano). Las fracciones deseadas se juntaron, se concentraron hasta una espuma, se atraparon con acetato de etilo (250 mL) hasta aceite, y dos veces con diclorometano. Se quitaron 28,4gm de sólido del matraz. El sólido restante se disolvió en heptanos (100 mL) a 100°C, se enfrió hasta 75°C, después de 30 minutos se añadieron 100 mL de acetato de etilo y 100 mL de heptanos, se mantuvo a 80°C durante 15 minutos, se enfrió hasta temperatura ambiente, se

filtró para proporcionar semillas cristalinas. 28,4gm de sólido amorfo se puso en suspensión en 150 mL de heptanos y 25 mL de acetato de etilo a 100°C, se enfrió hasta 75°C, se añadieron semillas del lote pequeño, se añadieron 50 mL de acetato de etilo, se calentó hasta 85°C, se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y se lavó con 2x 50 mL de heptanos, se secó para proporcionar 26,6gm del compuesto del título. 1H RMN(DMSO-d6)

5 δ ppm 0,79 (s, 9 H), 0,88 (s, 9 H), 1,37 (m, 1H), 1,40 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,53 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,63 (m, 3H), 2,82 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 3,17 (m, 2H), 3,53 (m, 1 H), 3,57 (s, 3H), 3,82 (d, 1 H), 3,93 (m, 1 H), 4,01 (s, 1 H), 4,17 (m, 1H), 4,38 (m, 3H), 5,17 (s, 1 H), 6,85 (d, 1H), 7,05 (m, 6H), 7,22 (d, 2 H), 7,30 (t, 1 H), 7,51 (m, 2H), 7,73 (t, 1H), 7,85 (m, 3H), 7,94 (d, 2H), 8,62(d, 1H).

Ejemplo 51

10 (1S)-1-(((1S,3S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2,4-dioxo-1-imidazolidinil]butanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil)amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 2C (0,020 g, 0,038 mmoles) en THF (0,4 mL) se trató con el producto del Ejemplo 46E (0,020 g, 0,046 mmoles), DEPBT (0,017 g, 0,057 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,035 mL, 0,201 mmoles), se agitó a 25°C durante 1 hOR_a y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano para proporcionar el compuesto del título (0,020 g, rendimiento 64%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6), δ ppm 0,85 (s, 9 H), 0,88 (s, 9 H), 1,54 (m, 2 H), 2,41 (s, 3 H), 2,65 (m, 4 H), 3,08 (d, J=18,02 Hz, 1 H), 3,51 (s, 3 H), 3,72 (m, 1 H), 3,89 (m, 2 H), 4,17 (m, 2 H), 4,39 (s, 1 H), 4,67 (m, 3 H), 6,66 (d, J=9,93 Hz, 1 H), 7,06 (m, 7 H), 7,23 (d, J=8,46 Hz, 2 H), 7,31 (m, 1 H), 7,66 (t, J=7,54 Hz, 1 H), 7,87 (m, 6 H), 8,64 (d, J=4,41 Hz, 1 H).

20

Ejemplo 52

(1S)-1-(((1S,2S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2,4-dioxo-1-imidazolidinil]butanoil)amino)-2-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil)amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

25 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 23S (0,020 g, 0,038 mmoles) en THF (0,4 mL) se trató con el producto del Ejemplo 46E (0,020 g, 0,046 mmoles), DEPBT (0,017 g, 0,057 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,035 mL, 0,201 mmoles), se agitó a 25°C durante 1 hOR_a y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano para proporcionar el compuesto del título (0,021 g, rendimiento 67%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6), δ ppm 0,80 (s, 9 H), 0,88 (s, 9 H), 1,55 (m, 2 H), 2,29 (m, 1 H), 2,39 (s, 3 H), 2,75 (m, 3 H), 3,15 (d, J=18,38 Hz, 1 H), 3,52 (s, 3 H), 3,61 (m, 1 H), 3,94 (m, 2 H), 4,19 (m, 3 H), 4,68 (d, J=10,30 Hz, 2 H), 4,89 (d, J=5,52 Hz, 1 H), 6,83 (d, J=9,93 Hz, 1 H), 7,00 (m, 6 H), 7,13 (d, J=7,72 Hz, 1 H), 7,31 (m, 3 H), 7,64 (m, 2 H), 7,88 (m, 4 H), 8,09 (d, J=9,19 Hz, 1 H), 8,63 (d, J=4,78 Hz, 1 H).

30

Ejemplo 53

(1S)-1-(((1R,3S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-[2-oxo-3-(4-quinolinilmetil)-1-imidazolidinil]butanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil)amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 1H (0,020 g, 0,038 mmoles) en THF (0,4 mL) se trató con el producto del Ejemplo 42B (0,020 g, 0,045 mmoles), DEPBT (0,017 g, 0,057 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,035 mL, 0,201 mmoles), se agitó a 25°C durante 2 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de 0-0,5% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,021 g, rendimiento 65%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6), δ ppm 0,81 (s, 9 H), 0,89 (s, 9 H), 1,26 (m, 1 H), 1,37 (m, 1 H), 1,53 (m, 1 H), 2,30 (m, 1 H), 2,65 (m, 2 H), 2,85 (m, 2 H), 3,00 (m, 1 H), 3,18 (m, 1 H), 3,53 (m, 4 H), 3,84 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 3,94 (m, 1 H), 4,05 (m, 1 H), 4,19 (m, 1 H), 4,44 (d, J=7,35 Hz, 1 H), 4,63 (d, J= 15,44 Hz, 1 H), 4,95 (d, J= 15,44 Hz, 1 H), 6,87 (m, 6 H), 7,25 (d, J=8,46 Hz, 2 H), 7,32 (m, 1 H), 7,43 (d, J=4,41 Hz, 1 H), 7,60 (m, 2 H), 7,86 (m, 6 H), 8,06 (d, J=7,72 Hz, 1 H), 8,30 (d, J=8,09 Hz, 1 H), 8,65 (m, 1 H), 8,90 (d, J=4,04 Hz, 1 H).

40

Ejemplo 54

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-[(fenoxiacetil)amino]butanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil)amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Ejemplo 54A

(2S)-3,3-dimetil-2-[(fenoxiacetil)amino]butanoato de terc-butilo

55 Una disolución de hidrocloreuro de éster terc-butílico de L-terc-Leucina (0,20 g, 0,90 mmoles) en THF (9 mL) a 0°C se trató con trietilamina (0,38 mL, 2,73 mmoles) y cloruro de fenoxiacetilo (0,14 mL, 1,01 mmoles), se agitó a

0°C durante 15 minutos y a 25°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-10% acetato de etilo/cloroformo para proporcionar el compuesto del título (0,23 g, rendimiento 80%).

5 Ejemplo 54B

ácido (2S)-3,3-dimetil-2-[(fenoxiacetil)amino]butanoico

Una disolución del producto del Ejemplo 54A (0,012 g, 0,038 mmoles) en diclorometano (0,2 mL) se trató con ácido trifluoroacético (0,2 mL) y la reacción se agitó a 25°C durante 1 hOR_a y se concentró. El concentrado se formó un azeótropo con tolueno para proporcionar el compuesto del título, que se usó sin más purificación.

10

Ejemplo 54C

(1S)-1-[(1S,3S,4S)-4-((2S)-3,3-dimetil-2-[(fenoxiacetil)amino]butanoilamino)-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil)amino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

15 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 2C (0,020 g, 0,038 mmoles) en THF (0,4 mL) se trató con el producto del Ejemplo 54B (0,038 mmoles), DEPBT (0,016 g, 0,054 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,032 mL, 0,184 mmoles), se agitó a 25°C durante 2 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en fase reversa en una
20 columna C18, eluyendo con 5-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA) para proporcionar el compuesto del título (0,011 g, rendimiento 38%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,80 (d, J=2,94 Hz, 18 H), 1,53 (m, 2 H), 2,55 (m, 1 H), 2,73 (m, 3 H), 3,49 (s, 3 H), 3,65 (m, 1 H), 3,82 (d, J=9,93 Hz, 1 H), 4,05 (m, 1 H), 4,15 (m, 1 H), 4,33 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 4,53 (m, 2 H), 4,81 (d, J=5,88 Hz, 1 H), 6,61 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 6,95 (m, 3 H), 7,11 (m, 1 H), 7,18 (m, 6 H), 7,31 (m, 3 H), 7,48 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 7,84 (m, 6 H), 8,64 (d, J=4,41 Hz, 1 H).

25 Ejemplo 55

(1S,4S,6S,7S,10S)-7-bencil-1,10-diterc-butil-6-hidroxi-2,9,12-trioxo-4-[4-(2-piridinil)bencil]-14-oxa-3,8,11-triazapentadec-1-ilcarbamato de metilo

Ejemplo 55A

(2S)-2-[(metoxiacetil)amino]-3,3-dimetilbutanoato de terc-butilo

30 Una disolución de hidrocloreuro de éster terc-butílico de L-terc-Leucina (0,20 g, 0,90 mmoles) en THF (9 mL) a 0°C se trató con trietilamina (0,38 mL, 2,73 mmoles) y cloruro de metoxiacetilo (0,09 mL, 0,98 mmoles), se agitó a 0°C durante 15 minutos y a 25°C durante 2 horas. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se
35 cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-33% acetato de etilo/cloroformo para proporcionar el compuesto del título (0,266 g).

Ejemplo 55B

ácido (2S)-2-[(metoxiacetil)amino]-3,3-dimetilbutanoico

40 Una disolución del producto del Ejemplo 55A (0,012 g, 0,038 mmoles) en diclorometano (0,2 mL) se trató con ácido trifluoroacético (0,2 mL), se agitó a 25°C durante 1 hOR_a y se concentró. El residuo se formó un azeótropo con tolueno para proporcionar el compuesto del título, que se usó sin más purificación.

Ejemplo 55C

(1S,4S,6S,7S,10S)-7-bencil-1,10-diterc-butil-6-hidroxi-2,9,12-trioxo-4-[4-(2-piridinil)bencil]-14-oxa-3,8,11-triazapentadec-1-ilcarbamato de metilo

45 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 2C (0,020 g, 0,038 mmoles) en THF (0,4 mL) se trató con el producto del Ejemplo 55B (0,038 mmoles), DEPBT (0,016 g, 0,054 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,032 mL, 0,184 mmoles), se agitó a 25°C durante 2 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en fase reversa en una
50 columna C18, eluyendo con 5-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA) para proporcionar el compuesto del título (0,011 g, rendimiento 38%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,81 (s, 9 H), 0,84 (s, 9 H), 1,52 (m, 2 H), 2,56 (m, 1 H), 2,74 (m, 3 H), 3,26 (s, 3 H), 3,49 (s, 3 H), 3,66 (m, 1 H), 3,82 (m, 3 H), 4,03 (m, 1 H), 4,16 (m, 1 H),

4,31 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 4,83 (d, J=5,88 Hz, 1 H), 6,62 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 7,14 (m, 8 H), 7,31 (m, 1 H), 7,85 (m, 6 H), 8,63 (d, J=4,41 Hz, 1 H).

Ejemplo 56

5 (1S)-1-(((1S,3S,4S)-3-hidroxi-4-(((2S)-2-{3-[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2,4-dioxo-1-imidazolidinil)-3-metilpentanoil)amino]-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil)amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Ejemplo 56A

2-metilpropanoioamida

10 Una disolución que contiene isobutiramida (10 g, 115 mmoles) en THF (250 mL) se trató con pentasulfuro fosforoso (4,1 g, 9,22 mmoles), se agitó a 25°C durante 64 horas, se concentró y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (8,6 g, rendimiento 73%) que se usó sin más purificación.

Ejemplo 56B

2-isopropil-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

15 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 56A (8,6 g, 83,5 mmoles) en etanol (250 mL) se trató con bromopiruvato de etilo (12,6 mL, 100 mmoles), y la mezcla se calentó a 70°C durante 3 horas, se enfrió hasta 25°C, se concentró y se repartió entre diclorometano y NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (18 g, rendimiento 57%) que se usó sin más purificación.

Ejemplo 56C

20 (2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metanol

25 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 56B (18 g, 90,5 mmoles) en diclorometano (100 mL) se trató con hidruro de diisobutil aluminio (150 mL, 1 M en diclorometano) gota a gota a -78°C durante 2 horas y la mezcla se agitó a -78°C durante 2 horas. Se añadió ácido acético (10 mL) a -78°C y la mezcla se calentó hasta 25°C. Se añadió una disolución acuosa 10% de tartrato de sodio potasio y la mezcla se agitó vigorosamente durante 1 hOR_a. La reacción se repartió entre diclorometano y agua y la fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-5% acetato de etilo/diclorometano para proporcionar el compuesto del título (3,84 g, rendimiento 27%).

Ejemplo 56D

30 (2S,3S)-2-{3-[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2,4-dioxo-1-imidazolidinil}-3-metilpentanoato de terc-butilo

35 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 36C (0,076 g, 0,281 mmoles) en diclorometano (2 mL) a 0 °C se trató con el producto del Ejemplo 56C (0,049 g, 0,309 mmoles), trifenilfosfina (0,096 g, 0,365 mmoles), seguido de azodicarboxilato de dietilo (0,057 mL, 0,365 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas. Se añadió agua (3 mL) y la reacción se agitó durante 2 horas a 25°C. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y agua y la fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en fase reversa en una columna C18, eluyendo con 5-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA) para proporcionar el compuesto del título (0,090 g, rendimiento 78%).

Ejemplo 56E

ácido (2S,3S)-2-{3-[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2,4-dioxo-1-imidazolidinil}-3-metilpentanoico

40 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 56D (0,090 g, 0,220 mmoles) en diclorometano (2 mL) se trató con ácido trifluoroacético (2 mL), se agitó a 25°C durante 16 horas y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en fase reversa en una columna C18, eluyendo con 5-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA) para proporcionar el compuesto del título (0,1 g) como la sal del ácido trifluoroacético.

Ejemplo 56F

45 (1S)-1-(((1S,3S,4S)-3-hidroxi-4-(((2S)-2-{3-[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2,4-dioxo-1-imidazolidinil)-3-metilpentanoil)amino]-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil)amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

50 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 2C (0,030 g, 0,056 mmoles) en THF (0,5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 56E (0,026 g, 0,073 mmoles), DEPBT (0,025 g, 0,085 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,049 mL, 0,282 mmoles), se agitó a 25°C durante 1 hOR_a y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo

ES 2 372 179 T3

5 con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de elución con 0-5% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,033 g, rendimiento 67%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,66 (d, J=6,62 Hz, 3 H), 0,73 (t, J=7,35 Hz, 3 H), 0,88 (m, 12 H), 1,26 (s, 3 H), 1,29 (s, 3 H), 1,50 (m, 2 H), 1,73 (m, 1 H), 2,69 (m, 4 H), 3,10 (d, J= 18,38 Hz, 1 H), 3,50 (s, 3 H), 3,78 (m, 3 H), 4,17 (m, 3 H), 4,66 (m, 3 H), 6,67 (d, J= 9,93 Hz, 1 H), 6,99 (m, 3 H), 7,07 (m, 2 H), 7,23 (m, 3 H), 7,31 (m, 1 H), 7,85 (m, 6 H), 8,63 (d, J= 4,41 Hz, 1 H).

Ejemplo 57

(1S)-1-[(1S,3S,4S)-4-[(2S)-2-(2,4-dioxo-3-[[2-(3-piridinil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-1-imidazolidinil)-3-metilpentanoil]amino]-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil]amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Ejemplo 57A

[2-(3-piridinil)-1,3-tiazol-4-il]metanol

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 19 B (0,20 g, 1,05 mmoles) en una mezcla de THF (1,5 mL) y metanol (1,5 mL) se trató con NaBH₄ (0,052 g, 1,37 mmoles), se agitó a 25°C durante 2 horas, se paró con disolución saturada de cloruro de amonio y se concentró. El concentrado se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,063 g, rendimiento 31%).

Ejemplo 57B

(2S,3S)-2-(2,4-dioxo-3-[[2-(3-piridinil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-1-imidazolidinil)-3-metilpentanoato de terc-butilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 36C (0,081 g, 0,30 mmoles) en diclorometano (2 mL) a 0 °C se trató con el producto del Ejemplo 57A (0,063 g, 0,33 mmoles), trifenilfosfina (0,103 g, 0,39 mmoles), seguido de azodicarboxilato de dietilo (0,061 mL, 0,39 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas. Se añadió agua (3 mL) y la reacción se agitó durante 2 horas a 25°C. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y agua y la fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el producto crudo, que se usó sin más purificación.

Ejemplo 57C

ácido (2S,3S)-2-(2,4-dioxo-3-[[2-(3-piridinil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-1-imidazolidinil)-3-metilpentanoico

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 57B (0,090 g, 0,220 mmoles) en diclorometano (2 mL) se trató con ácido trifluoroacético (2 mL), se agitó a 25°C durante 16 horas y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en fase reversa en una columna C18, eluyendo con 5-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA) para proporcionar el compuesto del título (0,131 g, rendimiento 90%) como la sal del ácido trifluoroacético.

Ejemplo 57D

(1S)-1-[[[(1S,3S,4S)-4-[[2-(2,4-dioxo-3-[[2-(3-piridinil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-1-imidazolidinil)-3-metilpentanoil]amino]-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil]amino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 2C (0,030 g, 0,056 mmoles) en THF (0,5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 57C (0,036 g, 0,073 mmoles), DEPBT (0,025 g, 0,085 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,049 mL, 0,282 mmoles), se agitó a 25°C durante 1 hOra y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de elución con 0-5% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,044 g, rendimiento 86%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,67 (d, J= 6,62 Hz, 3 H), 0,73 (t, J= 7,35 Hz, 3 H), 0,90 (m, 12 H), 1,25 (m, 1 H), 1,52 (m, 2 H), 1,75 (m, 1 H), 2,69 (m, 3 H), 3,15 (m, 1 H), 3,50 (s, 3 H), 3,78 (m, 2 H), 4,16 (m, 3 H), 4,67 (d, J= 6,62 Hz, 1 H), 4,78 (m, 2 H), 6,67 (d, J= 9,93 Hz, 1 H), 6,96 (m, 3 H), 7,07 (m, 2 H), 7,22 (d, J= 8,09 Hz, 2 H), 7,31 (m, 1 H), 7,51 (dd, J= 7,91, 4,96 Hz, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,86 (m, 6 H), 8,24 (m, 1 H), 8,64 (m, 2 H), 9,08 (d, J= 1,84 Hz, 1 H).

Ejemplo 58

(1S)-1-[[[(1S,3S,4S)-4-[[2-(3,3-dimetil-2-[[6-metil-3-piridinil]oxi]acetil]amino]butanoil]amino]-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil]amino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Ejemplo 58A

ácido [[6-metil-3-piridinil]oxi]acético

Una disolución que contiene 6-metil-3-piridiloxiacetato de etilo (0,026 g, 0,13 mmoles) en una mezcla de THF (0,5 mL) y agua (0,5 mL) se trató con hidróxido de litio monohidrato (0,008 g, 0,19 mmoles), se agitó a 25°C durante 18 horas y se concentró para proporcionar el producto crudo, que se usó sin purificación.

Ejemplo 58B

(1S,4S,6S,7S,10S)-7-bencil-1,10-diterc-butil-6-hidroxi-14,14-dimetil-2,9,12-trioxo-4-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazapentadec-1-ilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 2C (0,050 g, 0,094 mmoles) en THF (0,5 mL) se trató con Boc-L-terc-leucina (0,022 g, 0,096 mmoles), DEPBT (0,042 g, 0,140 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,08 mL, 0,459 mmoles), se agitó a 25°C durante 2 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de

Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con un gradiente empezando con 50-100% acetato de etilo/clorofórmico para proporcionar el compuesto del título (0,05 g, rendimiento 83%).

5 Ejemplo 58C

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-4-(((2S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil)amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

10 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 58B (0,058 g, 0,078 mmoles) en diclorometano (0,5 mL) se trató con ácido trifluoroacético (0,5 mL), se agitó a 25°C durante 1 hOR_a y se concentró. El residuo se formó un azeótropo con tolueno para proporcionar el compuesto del título como la sal del ácido trifluoroacético, que se usó sin más purificación.

Ejemplo 58D

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-(((6-metil-3-piridinil)oxi)acetil)amino)butanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil)amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

15 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 58C (0,03 g, 0,04 mmoles) en THF (0,5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 58A (0,13 mmoles), DEPBT (0,017 g, 0,12 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,033 mL, 0,39 mmoles), se agitó a 25°C durante 18 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en fase reversa en una columna C18, eluyendo con 5-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA) para proporcionar el compuesto del título (0,016 g, rendimiento 52%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,80 (s, 9 H), 0,83 (s, 9 H), 1,25 (m, 1 H), 1,52 (m, 2 H), 2,38 (s, 3 H), 2,71 (m, 3 H), 3,49 (s, 3 H), 3,65 (m, 1 H), 3,82 (d, J= 9,93 Hz, 1 H), 4,10 (m, 2 H), 4,32 (d, J = 9,56 Hz, 1 H), 4,58 (m, 2 H), 4,81 (d, J= 5,88 Hz, 1 H), 6,61 (d, J = 9,56 Hz, 1 H), 7,17 (m, 9H), 7,31 (m, 1 H), 7,61 (d, J= 9,56 Hz, 1 H), 7,83 (m, 6 H), 8,14 (d, J= 2,94 Hz, 1 H), 8,63 (d, J= 4,41 Hz, 1 H).

25 Ejemplo 59

(1S)-1-(((1R,3S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)butanoil)amino]-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil)amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Ejemplo 59A

30 2,2-dimetoxi-N-[(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)metil]etanamina

35 Una disolución de 1-metil-2-formilbencimidazol (1g) en metanol (27 mL) y ácido acético (0,54 mL) se trató con aminoacetaldehído dietilacetil (0,9 g, 1 eq.) y NaCNBH₃ (0,85 g, 2 eq.) a 25°C, se agitó durante 1 hOR_a. La mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa de la fase orgánica se separó, se lavó secuencialmente con NaHCO₃ saturado y disolución salina concentrada y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice, eluyendo con 8% metanol/diclorometano para proporcionar el compuesto del título (1,2 g, rendimiento 64%).

Ejemplo 59B

2,2-dimetoxietil[(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo

40 Una disolución del producto del Ejemplo 59A (1,2 g) en diclorometano (30 mL) se trató con succinimida de 9-fluorenilmetilo (1,6 g, 1,05 eq.) a 0°C durante 16 horas. La mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa de la fase orgánica se separó, se lavó secuencialmente con 10% NaHCO₃, disolución salina concentrada, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo: diclorometano (1:1) para proporcionar 1,83 g (rendimiento 84%) del compuesto del título.

Ejemplo 59C

45 (1-metil-1H-bencimidazol-2-il)metil(2-oxoetil)carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo

Una disolución del producto del Ejemplo 59B (0,2 g) en tetrahidrofurano (0,2 mL) se trató con 30% HCl (0,2 mL), se agitó a 75°C durante 6 horas, se enfrió hasta 25°C y se concentró. El residuo se repartió entre 10% NaHCO₃ y acetato de etilo, la capa de la fase orgánica se separó y se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (175 mg).

50

Ejemplo 59D

(2S)-2-[(2-[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil][(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)metil]amino)etil]amino]-3,3-dimetilbutanoato de terc-butilo

- 5 Una disolución del producto del Ejemplo 59C (0,178 g) e hidrocloreuro de (L)-metil t-leucinato (76,1 mg, 1 eq.) en metanol (1,7 mL) y ácido acético (17 µL) se trató con NaCNBH₃ (54 mg, 2 eq.) a 25°C durante 3,5 horas. La mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa de la fase orgánica se separó y se lavó con 1N NaHCO₃ y disolución salina concentrada y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/diclorometano (3:1) para proporcionar 0,19 g (rendimiento 83%) del compuesto del título.

Ejemplo 59E

(2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil} butanoato de terc-butilo

- 10 Una disolución del producto del Ejemplo 59D (0,19 g) en N,N-dimetilformamida (3,5 mL) se trató con dietilamina (0,35 mL), se agitó a 25°C durante 1,5 horas y se concentró. Una disolución del residuo en 1,2-dicloroetano (7 mL) se trató con carbonato de bis-(p-nitrofenilo) (0,128 g, 1,2 eq.), se agitó a 60°C durante 16 horas y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/diclorometano (3:2) para proporcionar 80 mg (rendimiento 64%) del compuesto del título.

- 15 Ejemplo 59F

ácido (2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoico

- 20 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 59E (0,025 g, 0,070 mmoles) en una mezcla de THF (0,3 mL) y agua (0,3 mL) se trató con hidróxido de litio monohidrato (0,004 g, 0,094 mmoles), y la mezcla se agitó a 25°C durante 18 horas. El disolvente se concentró para proporcionar el producto crudo, que se usó sin más purificación.

Ejemplo 59G

(1S)-1-[(1R,3S,4S)-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino]-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil]amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

- 25 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 1H (0,025 g, 0,047 mmoles) en THF (0,5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 59F (0,070 mmoles), DEPBT (0,021 g, 0,070 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,041 mL, 0,240 mmoles) y la mezcla se agitó a 25°C durante 2 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto se purificó por cromatografía en fase reversa en una columna C18, eluyendo con 5-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA). La reacción se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ saturado y la fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,021 g, rendimiento 50%).
- 30 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,81 (s, 9 H), 0,88 (s, 9 H), 1,38 (m, 1 H), 1,53 (m, 1 H), 2,40 (m, 1 H), 2,64 (m, 3 H), 2,83 (m, 1 H), 3,12 (m, 4 H), 3,54 (m, 4 H), 3,82 (m, 3 H), 3,95 (m, 1 H), 4,03 (s, 1 H), 4,18 (m, 1 H), 4,43 (d, J= 6,99 Hz, 1 H), 4,60 (m, 2 H), 6,92 (m, 4 H), 7,04 (m, 2 H), 7,21 (m, 4 H), 7,32 (m, 1 H), 7,58 (m, 3 H), 7,89 (m, 5 H), 8,65 (d, J= 4,41 Hz, 1 H).
- 35

Ejemplo 60

(1S)-1-[(1R,3S,4S)-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino]-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil]amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

- 40 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 1H (0,030 g, 0,056 mmoles) en THF (0,5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 14B (0,023 g, 0,073 mmoles), DEPBT (0,025 g, 0,085 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,049 mL, 0,282 mmoles) y la mezcla se agitó a 25°C durante 16 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de elución con 0-5% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,044 g, rendimiento 94%).
- 45 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,80 (s, 9 H), 0,89 (m, 9 H), 1,38 (m, 1 H), 1,53 (m, 1 H), 2,43 (m, 1 H), 2,63 (m, 6 H), 2,83 (m, 1 H), 3,03 (m, 2 H), 3,20 (m, 1 H), 3,53 (m, 4 H), 3,94 (m, 3 H), 4,36 (m, 4 H), 6,88 (d, J= 9,56 Hz, 1 H), 7,05 (m, 5 H), 7,24 (m, 3 H), 7,32 (m, 1 H), 7,51 (d, J= 9,56 Hz, 1 H), 7,89 (m, 5 H), 8,65 (d, J= 4,78 Hz, 1 H).

Ejemplo 61

(1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-diterc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de 3-piridinilmetilo

Ejemplo 61A

(2S)-3,3-dimetil-2-[[3-piridinilmetoxi]carbonil]amino}butanoato de terc-butilo

- 5 Una disolución que contiene hidrocloreuro del éster terc-butílico de L-terc-leucina (0,20 g, 0,90 mmoles) en THF (9 mL) se trató con carbonato de [(3-piridinil)metil]-(4-nitrofenilo) (0,27 g, 0,99 mmoles) y trietilamina (0,38 ml, 2,73 mmoles) y la mezcla se agitó a 25°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ saturado y la fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatógrafió en gel de sílice eluyendo con 0-66% acetato de etilo en cloroformo para proporcionar el compuesto del título (0,080 g, rendimiento 28%).
- 10

Ejemplo 61B

ácido (2S)-3,3-dimetil-2-[[3-piridinilmetoxi]carbonil]amino}butanoico

- 15 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 61A (0,017 g, 0,052 mmoles) en diclorometano (0,2 mL) se trató con ácido trifluoroacético (0,2 mL) y la mezcla se agitó a 25°C durante 2 horas. El disolvente se concentró y el residuo se disolvió en tolueno y se concentró varias veces para proporcionar el compuesto del título como la sal del ácido trifluoroacético, que se usó sin más purificación.

Ejemplo 61C

(1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-diterc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de 3-piridinilmetilo

- 20 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 2C (0,025 g, 0,047 mmoles) en THF (0,5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 61B (0,052 mmoles), DEPBT (0,021 g, 0,071 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,041 mL, 0,235 mmoles) y la mezcla se agitó a 25°C durante 16 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatógrafió en gel de sílice eluyendo con 0-5% metanol en cloroformo para proporcionar el compuesto del título (0,024 g, rendimiento 65%).
- 25 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,79(m, 9H), 0,83(m, 9H), 1,59-1,46(m, 2H), 2,80-2,70(m, 3H), 3,49(s, 3H), 3,69-3,60(m, 1H), 3,84-3,80(d, J=9,56Hz, 1H), 3,96-3,93(d, J=9,93Hz, 1H), 4,22-4,00(m, 2H), 4,88-4,86(d, J=5,52Hz, 1H), 5,14-5,04(m, 2H), 6,62-6,59(d, J=9,56Hz, 1H), 7,03-7,00(d, J=9,93Hz, 1H), 7,20-7,06(m, 7H), 7,33-7,28(m, 1H), 7,43-7,39(m, 1H), 7,59-7,56(d, J=9,19Hz, 1H), 7,82-7,77(m, 2H), 7,89-7,84(m, 4H), 8,54-8,53(m, 1H), 8,64-8,60(m, 2H).
- 30

Ejemplo 62

(1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-diterc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de bencilo

- 35 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 58C (0,011 g, 0,014 mmoles) en THF (0,2 mL) se trató con N-(benciloxicarbonilo)succinimida (0,005 g, 0,020 mmoles) y trietilamina (0,006 mL, 0,043 mmoles) y la mezcla se agitó a 25°C durante 3 horas. La reacción se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ saturado y la fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatógrafió en gel de sílice eluyendo con 0-10% metanol en cloroformo para proporcionar el compuesto del título (0,006 g, rendimiento 55%).
- 40 1H RMN(300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,80(m, 9H), 0,83(m, 9H), 1,59-1,46(m, 2H), 2,80-2,70(m, 3H), 3,49(s, 3H), 3,69-3,60(m, 1H), 3,84-3,80(d, J=9,56Hz, 1H), 3,96-3,93(d, J=9,93Hz, 1H), 4,22-4,00(m, 2H), 4,88-4,86(d, J=5,52Hz, 1H), 5,05(s, 2H), 6,62-6,58(d, J=9,56Hz, 1H), 6,96-6,93(d, J=9,93Hz, 1H), 7,20-7,17(m, 8H), 7,38-7,29(m, 5H), 7,59-7,58(d, J=8,82Hz, 1H), 7,82-7,78(m, 1H), 7,89-7,84(m, 4H), 8,64-8,63(m, 1H).

Ejemplo 63

- 45 (1S,4S,6S,7S,10S)-7-bencil-1,10-diterc-butil-6-hidroxi-13-metil-2,9,12-trioxo-14-fenil-4-[4-(2-piridinil)bencil]-3,8,11,13-tetraazatetradec-1-ilcarbamato de metilo

Ejemplo 63A

(2S)-3,3-dimetil-2-[[4-nitrofenoxi]carbonil]amino}butanoato de metilo

- 50 Una disolución de hidrocloreuro del éster metílico de L-terc-leucina (0,300 g, 1,65 mmoles) en diclorometano (4 mL) a 0°C se trató con cloroformato de 4-nitrofenilo (0,366, 1,82 mmoles) y N-metil morfolina (0,380 mL, 3,46 mmoles), y la mezcla se agitó a 25°C durante 64 horas. La reacción se repartió entre diclorometano y NaHCO₃

saturado y la fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,562 g, cuantitativo), que se usó sin más purificación.

Ejemplo 63B

5 (2S)-2-([bencil(metil)amino]carbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 63A (0,075 g, 0,242 mmoles) en tolueno (0,5 mL) se trató con N-bencilmetilamina (0,035 mL, 2,71 mmoles) y la mezcla se agitó a 80°C durante 1 hOR_a. La reacción se repartió entre acetato de etilo y 10% Na₂CO₃ y la fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatógrafió en gel de sílice eluyendo con 0-20% acetato de etilo en diclorometano para proporcionar el producto del título (0,046 g, rendimiento 65%).

Ejemplo 63C

ácido (2S)-2-([bencil(metil)amino]carbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoico

15 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 63B (0,046 g, 0,057 mmoles) en dioxano (1,6 mL) se trató con una disolución acuosa de hidróxido de litio (0,63 mL, 0,5 N) y la mezcla se agitó a 25°C durante 16 horas. Se añadió una disolución acuosa de HCl (0,60 mL, 1N), la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua y la fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el producto crudo, que se usó sin más purificación.

Ejemplo 63D

20 (1S,4S,6S,7S,10S)-7-bencil-1,10-diterc-butil-6-hidroxi-13-metil-2,9,12-trioxo-14-fenil-4-[4-(2-piridinil)bencil]-3,8,11,13-tetraazatetradec-1-ilcarbamato de metilo

25 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 2C (0,020 g, 0,038 mmoles) en THF (0,4 mL) se trató con el producto del Ejemplo 63C (0,013 g, 0,047 mmoles), DEPBT (0,017 g, 0,057 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,035 mL, 0,201 mmoles) y la mezcla se agitó a 25°C durante 45 minutos. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatógrafió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano para proporcionar el compuesto del título (0,017 g, rendimiento 57%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,80(s, 9H), 0,81(s, 9H), 1,58-1,49(m, 2H), 2,74-2,72(m, 3H), 2,79(s, 3H), 3,49(s, 3H), 3,67-3,61(m, 1H), 3,84-3,81(d, J=9,93Hz, 1H), 4,12-3,99(m, 1H), 4,16-4,13(d, J=8,82Hz, 2H), 4,44(s, 2H), 4,82-4,80(d, J=5,88Hz, 1H), 5,40-5,37(d, J=9,19Hz, 1H), 6,62-6,59(d, J=9,93Hz, 1H), 7,35-7,10(m, 13H), 7,67-7,64(d, J=8,82Hz, 1H), 7,82-7,77(m, 1H), 7,88-7,84(m, 4H), 8,63 (d, J= 4,41 Hz, 1 H).

Ejemplo 64

(1S,4R,6S,7S,10S)-7-bencil-1,10-diterc-butil-6-hidroxi-13-metil-2,9,12-trioxo-14-fenil-4-[4-(2-piridinil)bencil]-3,8,11,13-tetraazatetradec-1-ilcarbamato de metilo

35 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 1H (0,020 g, 0,038 mmoles) en THF (0,4 mL) se trató con el producto del Ejemplo 63C (0,013 g, 0,047 mmoles), DEPBT (0,017 g, 0,057 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,035 mL, 0,201 mmoles) y la mezcla se agitó a 25°C durante 16 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatógrafió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano para proporcionar el compuesto del título (0,022 g, rendimiento 74%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,75(m, 9H), 0,78(m, 9H), 1,35-1,22(m, 1H), 1,65-1,54(m, 1H), 2,77-2,60(m, 4H), 2,79(s, 3H), 3,57(s, 3H), 3,83-3,77(m, 1H), 3,94-3,83(m, 1H), 4,09-4,06(d, J=8,82Hz, 1H), 4,21-4,10(m, 1H), 4,51-4,38(m, 2H), 4,77-4,75(d, J=5,52Hz, 1H), 5,43-5,40(d, J=8,82Hz, 1H), 6,85-6,82(d, J=9,52Hz, 1H), 7,26-7,10(m, 10H), 7,35-7,30(m, 3H), 7,60-7,57(d, J=9,19, 1H), 7,79-7,77(d, J=7,72Hz, 1H), 7,93-7,82(m, 4H), 8,65-8,62(m, 1H).

Ejemplo 65

(1S)-1-([{(1S,3S,4S)-4-((2S)-3,3-dimetil-2-[3-(2-metilbencil)-2-oxo-1-imidazolidinil]butanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil]amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Ejemplo 65A

ácido (2S)-3,3-dimetil-2-[3-(2-metilbencil)-2-oxo-1-imidazolidinil]butanoico

50 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 6F (0,150 g, 0,65 mmoles) en una mezcla de tolueno (2,5 mL) y metanol (2,5 mL) se trató con o-tolualdehído (0,081 mL, 0,687 mmoles), y la mezcla se agitó a 50°C durante 18 horas. La reacción se enfrió hasta 25°C y se añadió borohidruro de sodio (0,049 g, 1,29 mmoles) y la reacción se agitó a 25°C durante 1 hOR_a. La mezcla de reacción se paró con 1N NaHCO₃, se agitó durante 1

hOR_a y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Una disolución que contiene el residuo (0,220 g) en 1,2-dicloroetano (10 mL) se trató con carbonato de N,N-disuccinimidilo (0,20 g, 0,781 mmoles) y trietilamina (0,11 mL, 0,789 mmoles), se agitó a 25°C durante 68 horas y se repartió con 10% Na₂CO₃ y la acuosa se extrajo con diclorometano adicional. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Una disolución que contiene el concentrado (0,245 g) en diclorometano (2,5 mL) se trató con ácido trifluoroacético (2,5 mL), se agitó a 25°C durante 2 horas y se concentró para proporcionar el compuesto del título, que se usó sin más purificación.

Ejemplo 65B

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-[3-(2-metilbencil)-2-oxo-1-imidazolidinil]butanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil)amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 2C (0,025 g, 0,047 mmoles) en THF (0,5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 65A (0,014 g, 0,046 mmoles), DEPBT (0,021 g, 0,071 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,041 mL, 0,235 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en fase reversa en una columna C18, eluyendo con 5-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA). El producto se repartió entre acetato de etilo y disolución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,020 g, rendimiento 49%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,83(m, 9H), 0,89(m, 9H), 1,62-1,48(m, 2H), 2,31(s, 3H), 2,34-2,24(m, 1H), 2,62-2,53(m, 1H), 2,68-2,65(m, 2H), 2,84-2,73(m, 2H), 2,97-2,88(m, 1H), 3,22-3,12(m, 1H), 3,50(s, 3H), 3,70-3,62(m, 1H), 3,87-3,83(d, J=9,93Hz, 1H), 4,08(s, 1H), 4,43-4,12(m, 4H), 4,55-4,52(d, J=7,72Hz, 1H), 6,65-6,62(d, J=9,56Hz, 1H), 7,01-6,99(m, 3H), 7,09-7,08(m, 2H), 7,24-7,20(m, 5H), 7,32-7,29(m, 1H), 7,49-7,46(d, J=9,56Hz, 1H), 7,91-7,82(m, 5H), 8,64-8,63(d, J=4,41Hz, 1H).

Ejemplo 66

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-[3-(3-metilbencil)-2-oxo-1-imidazolidinil]butanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil)amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Ejemplo 66A

ácido (2S)-3,3-dimetil-2-[3-(3-metilbencil)-2-oxo-1-imidazolidinil]butanoico

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 6F (0,150 g, 0,65 mmoles) en una mezcla de tolueno (2,5 mL) y metanol (2,5 mL) se trató con m-tolualdehído (0,080 mL, 0,692 mmoles), se agitó a 50°C durante 18 horas, se enfrió hasta 25°C, se trató con borohidruro de sodio (0,049 g, 1,29 mmoles), se agitó a 25°C durante 1 hOR_a, se paró con NaHCO₃ 1N, se agitó durante 1 hOR_a y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Una disolución del concentrado (0,211 g) en 1,2-dicloroetano (10 mL) se trató con carbonato de N,N-disuccinimidilo (0,20 g, 0,781 mmoles) y trietilamina (0,11 mL, 0,789 mmoles), se agitó a 25°C durante 68 horas y se repartió con 10% Na₂CO₃. La acuosa se extrajo con cloroformo adicional. La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Una disolución del concentrado (0,254 g) en diclorometano (2,5 mL) se trató con ácido trifluoroacético (2,5 mL) y la mezcla se agitó a 25°C durante 2 horas. El disolvente se concentró para proporcionar el compuesto del título, que se usó sin más purificación.

Ejemplo 66B

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-[3-(3-metilbencil)-2-oxo-1-imidazolidinil]butanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil)amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 2C (0,025 g, 0,047 mmoles) en THF (0,5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 66A (0,014 g, 0,046 mmoles), DEPBT (0,021 g, 0,071 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,041 mL, 0,235 mmoles) y la mezcla se agitó a 25°C durante 16 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto se purificó por cromatografía en fase reversa en una columna C18, eluyendo con 5-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA). El producto se repartió entre acetato de etilo y disolución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,018 g, rendimiento 44%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,83(m, 9H), 0,89(m, 9H), 1,62-1,48(m, 2H), 2,31(s, 3H), 2,34-2,24(m, 1H), 2,62-2,53(m, 1H), 2,68-2,65(m, 2H), 2,97-2,73(m, 3H), 3,22-3,12(m, 1H), 3,50(s, 3H), 3,70-3,62(m, 1H), 3,87-3,83(d, J=9,93Hz, 1H), 4,08(s, 1H), 4,33-4,11(m, 4H), 4,56-4,53(d, J=7,72Hz, 1H), 6,65-6,62(d, J=9,56Hz, 1H), 7,04-7,02(m, 3H), 7,11-7,07(m, 4H), 7,25-7,21(m, 4H), 7,33-7,28(m, 1H), 7,49-7,46(d, J=9,56Hz, 1H), 7,91-7,82(m, 4H), 8,64-8,63(d, J=4,04Hz, 1H).

Ejemplo 67

(1S)-1-(((1S,2S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2-oxo-1-imidazolidini}butanoil)amino)-2-hidroxi-5-fenil-1-[4-(3-piridinil)bencil]pentil)amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Ejemplo 67A

5 (4S,5S)-5-((2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-fenilpropil]-2,2-dimetil-4-[4-(3-piridinil)bencil]-1,3-oxazolidina-3-carboxilato de bencilo

10 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 23I (0,200 g, 0,283 mmoles) en DMF (3 mL) se trató con LiCl (0,120 g, 2,83 mmoles), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,060 g, 0,085 mmoles) y 3-tri-n-butilestanilpiridina (0,200 mL, 0,870 mmoles), se calentó a 100°C durante 16 horas, se enfrió y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatógrafió en gel de sílice eluyendo con 0-25% acetato de etilo en diclorometano para proporcionar el compuesto del título (0,130 g, rendimiento 72%).

Ejemplo 67B

(1S,3S,4S)-4-amino-1-bencil-3-hidroxi-5-[4-(3-piridinil)fenil]pentilcarbamato de terc-butilo

15 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 67A (0,130 g, 0,205 mmoles) en metanol (3 mL) se trató con Pd(OH)₂ en carbón (0,040 g, 20% Pd en peso) y disolución de HCl (0,150 mL, 4N en dioxano), se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (presión de balón) durante 2,5 horas a 25°C, se filtró a través de un lecho de celite® y se lavó con metanol. El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título como la sal hidrocioruro.

Ejemplo 67C

20 (1S,3S,4S)-1-bencil-3-hidroxi-4-(((2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoil)amino)-5-[4-(3-piridinil)fenil]pentilcarbamato de terc-butilo

25 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 67B (0,205 mmoles) en THF (2 mL) se trató con el producto del Ejemplo 1F (0,046 g, 0,243 mmoles), DEPBT (0,10 g, 0,334 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,350 mL, 2,01 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,073 g), que se usó sin más purificación.

Ejemplo 67D

(1S)-1-(((1S,2S,4S)-4-amino-2-hidroxi-5-fenil-1-[4-(3-piridinil)bencil]pentil)amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

30 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 67C (0,073 g) en diclorometano (5 mL) se trató con ácido trifluoroacético (5 mL) y la mezcla se agitó a 25°C durante 1 hOR_a. El disolvente se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en fase reversa en una columna C18, eluyendo con 5-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA) para proporcionar el compuesto del título como la sal del ácido trifluoroacético (0,073 g, rendimiento 47%).

Ejemplo 67E

35 (1S)-1-(((1S,2S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2-oxo-1-imidazolidini}butanoil)amino)-2-hidroxi-5-fenil-1-[4-(3-piridinil)bencil]pentil)amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

40 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 67D (0,025 g, 0,033 mmoles) en THF (0,4 mL) se trató con el producto del Ejemplo 14B (0,017 g, 0,039 mmoles), DEPBT (0,017 g, 0,057 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,060 mL, 0,344 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatógrafió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de 0-5% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,01 g). 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,81 (s, 9 H), 0,86 (s, 9 H), 1,53 (m, 2 H), 2,39 (m, 2 H), 2,66 (m, 4 H), 2,77 (d, J=6,99 Hz, 2 H), 3,00 (m, 2 H), 3,19 (m, 1 H), 3,49 (s, 3 H), 3,61 (m, 1 H), 3,93 (m, 2 H), 4,32 (m, 4 H), 4,83 (d, J=5,15 Hz, 1 H), 6,81 (d, J=9,19 Hz, 1 H), 7,03 (m, 5 H), 7,21 (s, 1 H), 7,32 (d, J=8,09 Hz, 2 H), 7,46 (dd, J=7,72, 4,78 Hz, 1 H), 7,55 (m, 3 H), 7,87 (d, J=8,82 Hz, 1 H), 8,01 (d, J=8,09 Hz, 1 H), 8,53 (d, J=4,41 Hz, 1 H), 8,83 (d, J=1,84 Hz, 1 H).

Ejemplo 68

(1S)-1-[[[(1S,2S,4S)-4-[[[(2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]butanoil]amino]-2-hidroxi-1-[4-(6-metil-2-piridinil)bencil]-5-fenilpentil] amino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Ejemplo 68A

2-metil-6-(tributilestanil)piridina

- 5 Una disolución que contiene 2-bromo-6-metilpiridina (1,48 g, 8,63 mmoles) en éter (15 mL) a -78°C se trató con n-butil litio (5,39 mL, 1,6 M en hexanos) gota a gota, se agitó a -78°C durante 1 hOR_a, se trató con cloruro de tributilestaño (4,21 mL, 12,94 mmoles), se agitó a -78°C durante 4 horas, se paró con disolución saturada de cloruro de amonio y se repartió entre éter y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en alúmina neutra eluyendo con 10% acetato de etilo en diclorometano para proporcionar el compuesto del título.
- 10

Ejemplo 68B

(4S,5S)-5-[(2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-fenilpropil]-2,2-dimetil-4-[4-(6-metil-2-piridinil)bencil]-1,3-oxazolidina-3-carboxilato de bencilo

- 15 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 23I (0,113 g, 0,160 mmoles) en DMF (1,5 mL) se trató con LiCl (0,068 g, 1,60 mmoles), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,034 g, 0,048 mmoles) y el producto del Ejemplo 68A (0,367 g, 0,961 mmoles), se calentó a 110°C durante 16 horas, se enfrió y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatógrafió en gel de sílice eluyendo con 0-50% acetato de etilo en diclorometano para proporcionar el compuesto del título (0,102 g, rendimiento 98%).
- 20

Ejemplo 68C

(1S,2S,4S)-4-amino-2-hidroxi-1-[4-(6-metil-2-piridinil)bencil]-5-fenilpentilcarbamato de metilo

- Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 68B (0,07g, 0,108 mmoles) en una mezcla de THF (0,5 mL), metanol (0,3 mL) y HCl acuoso (0,5 mL, 1 N) se agitó a 50°C durante 16 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como la sal hidrocioruro, que se usó sin más purificación.
- 25

Ejemplo 68D

(1S,2S,4S)-4-[[[(2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]butanoil]amino]-2-hidroxi-1-[4-(6-metil-2-piridinil)bencil]-5-fenilpentil]carbamato de bencilo

- 30 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 68C (0,108 mmoles) en THF (0,5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 10D (0,048 g, 0,14 mmoles), DEPBT (0,048 g, 0,162 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,281 mL, 1,62 mmoles), se agitó a 25°C durante 3 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatógrafió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de 0-5% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,048 g, rendimiento 56%).
- 35

Ejemplo 68E

(2S)-N-[(1S,3S,4S)-4-amino-1-bencil-3-hidroxi-5-[4-(6-metil-2-piridinil)fenil]pentil]-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]butanamida

- 40 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 68D (0,046 g, 0,058 mmoles) en una mezcla de acetato de etilo (0,25 mL) y metanol (0,25 mL) se trató con Pd(OH)₂ en carbón (0,012 g, 20% Pd en peso) y disolución de HCl (0,058 mL, 4N en dioxano), se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (presión de balón) a 25°C durante 16 horas, se filtró a través de un lecho de celite® y se lavó con metanol. El disolvente se concentró para proporcionar el producto crudo como la sal hidrocioruro, que se usó sin más purificación.

Ejemplo 68F

(1S)-1-[[[(1S,2S,4S)-4-[[[(2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil] butanoil]amino]-2-hidroxi-1-[4-(6-metil-2-piridinil)bencil]-5-fenilpentil amino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

- Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 68E (0,058 mmoles) en THF (0,5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 1F (0,013 g, 0,069 mmoles), DEPBT (0,026 g, 0,087 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,100 mL, 0,577 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de
- 50

sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de 0-5% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,033 g, rendimiento 69%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6), δ ppm 0,84 (s, 9 H), 0,87 (s, 9 H), 1,53 (m, 3 H), 2,42 (m, 5 H), 2,74 (m, 4 H), 3,05 (m, 2 H), 3,24 (m, 2 H), 3,60 (m, 4 H), 3,97 (m, 2 H), 4,19 (m, 2 H), 4,34 (m, 2 H), 4,81 (d, J=5,15 Hz, 1 H), 6,78 (d, J=9,19 Hz, 1 H), 7,02 (m, 6 H), 7,16 (m, 2 H), 7,29 (d, J=8,09 Hz, 2 H), 7,69 (m, 4 H), 7,89 (d, J=8,09 Hz, 3 H).

Ejemplo 69

(1S)-1-(((1S,2S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[[6-metil-2-piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino)-2-hidroxi-5-fenil-1-[4-(3-piridinil)bencil]pentil}amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 67D (0,025 g, 0,033 mmoles) en THF (0,4 mL) se trató con el producto del Ejemplo 10D (0,016 g, 0,047 mmoles), DEPBT (0,017 g, 0,057 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,060 mL, 0,344 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de elución con 0,5% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,015 g, rendimiento 56%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,84(s, 9H), 0,86(s, 9H), 1,59-1,50(m, 2H), 2,48-2,35(m, 2H), 2,46(s, 3H), 2,70-2,62(m, 1H), 2,79-2,77(m, 2H), 3,00-2,92(m, 1H), 3,13-3,02(m, 1H), 3,28-3,18(m, 1H), 3,49(s, 3H), 3,67-3,58(m, 1H), 3,95-3,93(m, 1H), 3,97(s, 1H), 4,27-4,12(m, 2H), 4,40-4,26(m, 2H), 4,84-4,82(d, J=5,52Hz, 1H), 6,83-6,80 (d, J=9,56Hz, 1H), 7,05-7,02 (m, 5H), 7,16-7,14(d, J=7,72Hz, 1H), 7,34-7,33(d, J=8,09 Hz, 2H), 7,49-7,44(dd, J=8,27, 4,96Hz, 1H), 7,59-7,53(m, 3H), 7,70-7,65(t, J=7,54Hz, 1H), 7,91-7,88(d, J=9,19Hz, 1H), 8,03-7,99(m, J=6,07, 2,39Hz, 1H), 8,55-8,53(dd, J=4,78, 1,47Hz, 1H), 8,84-8,83(d, J=1,84Hz, 1H).

Ejemplo 70

(1S)-1-(((1S,2S,4S)-4-(((2S)-2-(3-bencil-2-oxo-1-imidazolidinil)-3,3-dimetilbutanoil)amino)-2-hidroxi-5-fenil-1-[4-(3-piridinil)bencil]pentil}amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Ejemplo 70A

ácido (2S)-2-(3-bencil-2-oxo-1-imidazolidinil)-3,3-dimetilbutanoico

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 6F (1,0 g, 4,35 mmoles) en una mezcla de benceno (10 mL) y etanol (10 mL) se trató con benzaldehído (0,46 mL, 4,55 mmoles), se agitó a 70°C durante 16 horas, se enfrió hasta 25°C, se trató con borohidruro de sodio (0,50 g, 13,22 mmoles), se agitó a 25°C durante 3 horas, se paró con NaHCO₃ 1N y se agitó durante 1 hOR_a y se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Una disolución del concentrado (4,35 mmoles) en 1,2-dicloroetano (175 mL) se trató con carbonato de N,N-disuccinimidilo (1,34 g, 5,23 mmoles) y trietilamina (0,60 mL, 4,30 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió con 10% Na₂CO₃. La acuosa se extrajo con diclorometano adicional. La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Una disolución del concentrado (4,35 mmoles) en diclorometano (25 mL) se trató con ácido trifluoroacético (25 mL) y la mezcla se agitó a 25°C durante 2 horas. El disolvente se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en fase reversa en una columna C18, eluyendo con un gradiente empezando con 0-100% acetonitrilo/agua (0,1% TFA) para proporcionar el compuesto del título (0,76 g, rendimiento 60%).

Ejemplo 70B

(1S)-1-(((1S,2S,4S)-4-(((2S)-2-(3-bencil-2-oxo-1-imidazolidinil)-3,3-dimetilbutanoil)amino)-2-hidroxi-5-fenil-1-[4-(3-piridinil)bencil]pentil}amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 67D (0,025 g, 0,033 mmoles) en THF (0,4 mL) se trató con el producto del Ejemplo 70A (0,014 g, 0,048 mmoles), DEPBT (0,017 g, 0,057 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,060 mL, 0,344 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de elución con 0,5% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,013 g, rendimiento 49%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6) ppm 0,83(s, 9H), 0,86(s, 9H), 1,58-1,49(m, 2H), 2,45-2,35(m, 2H), 2,70-2,60(m, 1H), 2,99-2,74(m, 4H), 3,24-3,15(m, 1H), 3,49(s, 3H), 3,67-3,58(m, 1H), 3,96-3,93(d, J=9,93Hz, 1H), 3,97(s, 1H), 4,27-4,11(m, 2H), 4,30(s, 2H), 4,84-4,82(d, J=5,88Hz, 1H), 6,83-6,80(d, J=9,19Hz, 1H), 7,06-7,03(m, 5H), 7,40-7,25(m, 6H), 7,49-7,44(dd, J=8,27, 4,96Hz, 1H), 7,58-7,52(m, 3H), 7,91-7,88(d, J=8,82Hz, 1H), 8,03-7,99(m, 1H), 8,55-8,52(dd, J=4,78, 1,47Hz, 1H), 8,84-8,83(d, J=2,21Hz, 1H).

Ejemplo 71

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-3-hidroxi-4-(((2S)-2-[3-(3-metoxibencil)-2-oxo-1-imidazolidinil]-3,3-dimetilbutanoil)amino)-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil]amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Ejemplo 71A

ácido (2S)-2-[3-(3-metoxibencil)-2-oxo-1-imidazolidinil]-3,3-dimetilbutanoico

5 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 6F (0,150 g, 0,65 mmoles) en una mezcla de tolueno (2,5 mL) y metanol (2,5 mL) se trató con m-anisaldehído (0,083 mL, 0,68 mmoles), se agitó a 50°C durante 18 horas, se enfrió hasta 25°C, se trató con borohidruro de sodio (0,049 g, 1,29 mmoles), se agitó a 25°C durante 1 hOR_a, se paró con NaHCO₃ 1N y se agitó durante 1 hOR_a y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Una disolución del
10 concentrado (0,242 g) en 1,2-dicloroetano (10 mL) se trató con carbonato de N,N-disuccinimidilo (0,20 g, 0,781 mmoles) y trietilamina (0,11 mL, 0,789 mmoles), se agitó a 25°C durante 68 horas y se repartió con 10% Na₂CO₃. La acuosa se extrajo con cloroformo adicional. La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Una disolución del concentrado (0,265 g) en diclorometano (2,5 mL) se trató con ácido trifluoroacético (2,5 mL), se agitó a 25°C durante 2 horas y se concentró para proporcionar el compuesto del
15 título, que se usó sin más purificación.

Ejemplo 71B

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-3-hidroxi-4-(((2S)-2-[3-(3-metoxibencil)-2-oxo-1-imidazolidinil]-3,3-dimetilbutanoil)amino)-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil]amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

20 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 2C (0,025 g, 0,047 mmoles) en THF (0,5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 71A (0,020 g, 0,062 mmoles), DEPBT (0,021 g, 0,071 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,041 mL, 0,235 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en fase
25 reversa en una columna C18, eluyendo con un gradiente empezando con 5-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA). El producto se repartió entre acetato de etilo y disolución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,024 g, rendimiento 59%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,83 (s, 9 H), 0,89 (s, 9 H), 1,55 (m, 2 H), 2,32 (m, 1 H), 2,80 (m, 6 H), 3,18 (m, 1 H), 3,50 (s, 3 H), 3,65 (m, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 3,85 (d, J=9,93 Hz, 1 H), 4,20 (m, 5 H), 4,54 (d, J=7,72 Hz, 1 H), 6,63 (d, J=9,93 Hz, 1 H), 6,85 (m, 3 H), 7,08 (m, 5 H), 7,28 (m, 4 H),
30 7,48 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 7,86 (m, 5 H), 8,63 (d, J=4,78 Hz, 1 H).

Ejemplo 72

(1S)-1-(((1R,3S,4S)-4-(((2S)-2-(3-bencil-2-oxo-1-imidazolidinil)-3,3-dimetilbutanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil] amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

35 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 1H (0,040 g, 0,075 mmoles) en THF (0,6 mL) se trató con el producto del Ejemplo 70A (0,027 g, 0,092 mmoles), DEPBT (0,034 g, 0,114 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,066 mL, 0,379 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de elución con 0-5% metanol en acetato de etilo para
40 proporcionar el compuesto del título (0,045 g, rendimiento 73%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), ppm 0,80 (s, 9 H), 0,87 (s, 9 H), 1,38 (t, J=11,58 Hz, 1 H), 1,54 (m, 1 H), 2,41 (m, 1 H), 2,64 (m, 3 H), 2,87 (m, 3 H), 3,19 (m, 1 H), 3,53 (m, 4 H), 3,84 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 3,95 (m, 1 H), 4,04 (s, 1 H), 4,18 (m, 1 H), 4,29 (m, 2 H), 4,45 (d, J=7,35 Hz, 1 H), 6,88 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 7,05 (m, 5 H), 7,30 (m, 8 H), 7,53 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 7,90 (m, 5 H), 8,65 (d, J=4,41 Hz, 1 H).

Ejemplo 73

(1S)-1-(((1S,2S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino)-2-hidroxi-5-fenil-1-[4-(4-piridinil)bencil]pentil]amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Ejemplo 73A

50 (4S,5S)-5-((2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-fenilpropil)-2,2-dimetil-4-[4-(4-piridinil)bencil]-1,3-oxazolidina-3-carboxilato de bencilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 23I (0,64 g, 0,906 mmoles) en DMF (10 mL) se trató con LiCl (0,384 g, 9,06 mmoles), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,19 g, 0,271 mmoles) y 4-(tri-n-butilestanil)piridina (1,0 g, 2,72 mmoles), se calentó a 100°C durante 16 horas, se enfrió y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se
55 filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-25% acetato de etilo en diclorometano para proporcionar el compuesto del título (0,28 g, rendimiento 49%).

Ejemplo 14D

(2S)-N-[(1S,3S,4S)-4-amino-1-bencil-3-hidroxi-5-fenilpentil]-3,3-dimetil-2-{3-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanamida

5 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 14C (0,63 g, 0,9 mmoles) en THF (5 mL) se trató con una disolución de HCl (0,16 mL, 4 N en dioxano), se calentó a 60°C durante 3 horas, se enfrió hasta 25°C y se concentró. El residuo se trató con etanol (10 mL) y se concentró. Este proceso se repitió una vez adicional para proporcionar el compuesto del título como la sal hidrocloreuro.

Ejemplo 14E

10 (1S)-1-[(1S,2S,4S)-1-bencil-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino]-2-hidroxi-5-fenilpentil]amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

15 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 14D (0,9 mmoles) en THF (5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 1F (0,176 g, 0,9 mmoles), DEPBT (0,556 g, 1,86 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,486 mL, 2,79 mmoles), se agitó a 25°C durante 48 horas y se repartió entre diclorometano y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatógrafió en gel de sílice eluyendo con 2% metanol en cloroformo para proporcionar el compuesto del título (0,31 g, rendimiento 44%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ ppm 0,94 (s, 9 H), 1,00 (s, 9 H), 2,74 (m, 9 H), 3,13 (m, 2 H), 3,40 (m, 1 H), 3,63 (m, 1 H), 3,68 (s, 3 H), 3,78 (d, J=9,19 Hz, 1 H), 3,83 (d, J=4,04 Hz, 1 H), 3,96 (s, 1 H), 4,10 (m, 2 H), 4,44 (d, J=2,21 Hz, 2 H), 5,27 (d, J=8,46 Hz, 1 H), 6,05 (d, J=9,19 Hz, 1 H), 6,14 (d, J=9,19 Hz, 1 H), 6,93 (s, 1 H), 7,16 (m, 11 H).

Ejemplo 15

20 (1S)-1-[(1S,2S,4S)-1-bencil-2-hidroxi-4-[(2S)-3-metil-2-{3-[(2-metil-3-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanoil)amino]-5-fenilpentil]amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Ejemplo 15A

2-metilnicotinaldehído

25 Una disolución de 2-metilnicotinato de metilo (0,5 g, 3,3 mmoles) en THF (16 mL) a 0°C se trató con gota a gota hidruro de litio aluminio en THF (6,6 mL, 1 M), se agitó a 0°C durante 1,5 horas, se trató con acetato de etilo (3 mL), se calentó hasta 25°C y se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Una disolución del residuo (0,391 g) en diclorometano (16 mL) se trató con MnO₂ (2 g), se agitó a 25°C durante 68 horas, se filtró a través de celite® y el disolvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título (0,303 g, rendimiento 75%), que se usó sin más purificación.

Ejemplo 15B

(2S,3S)-3-metil-2-{3-[(2-metil-3-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanoato de terc-butilo

35 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 3G (2,4 g, 10,43 mmoles) en diclorometano (24 mL) se trató con el producto del Ejemplo 15A (1,3 g, 10,74 mmoles) y MgSO₄ (4,6 g, 38,21 mmoles), se agitó a 25°C durante 2,5 horas, se filtró y se concentró. Una disolución del residuo en metanol (24 mL) a 0°C se trató con borohidruro de sodio (0,5 g, 13,2 mmoles) y se agitó a 25°C durante 3 horas. El disolvente se concentró y la reacción se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ saturado y la fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Una disolución del residuo (3,4 g) en 1,2-dicloroetano (30 mL) se trató con carbonato de bis(4-nitrofenilo) (3,8 g, 12,5 mmoles), se calentó a 60°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatógrafió en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (2,31 g, rendimiento 60%).

Ejemplo 15C

45 ácido (2S,3S)-3-metil-2-{3-[(2-metil-3-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanoico

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 15B (2,3 g, 6,37 mmoles) en diclorometano (15 mL) se trató con ácido trifluoroacético (15 mL), se agitó a 25°C durante 5,5 horas y se concentró para proporcionar el compuesto del título (3,42 g) como la sal del ácido trifluoroacético, que se usó sin más purificación.

Ejemplo 15D

50 (1S)-1-[(1S,2S,4S)-1-bencil-2-hidroxi-4-[(2S)-3-metil-2-{3-[(2-metil-3-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanoil)amino]-5-fenilpentil]amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 8B (2,0 g, 4,40 mmoles) en DMF (10 mL) se trató con el producto del Ejemplo 15C (1,34 g, 4,39 mmoles), EDAC (1,01 g, 5,27 mmoles), HOBT (0,7 g, 5,19 mmoles), y NMM (0,96 mL, 8,72 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas, se trató con el Ejemplo 15C (0,13 g), EDAC (0,5 g), HOBT (0,35 g), NMM (1 mL) y DMF (5 mL), se agitó durante 64 horas a 25°C y se concentró. El concentrado se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-4% metanol/diclorometano para proporcionar el compuesto del título (1,76 g, rendimiento 54%).¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,68 (d, J=6,62 Hz, 3 H), 0,81 (m, 15 H), 1,26 (m, 1 H), 1,49 (m, 2 H), 1,78 (m, 1 H), 2,45 (m, 5 H), 2,70 (m, 3 H), 2,90 (m, 2 H), 3,04 (m, 2 H), 3,59 (m, 4 H), 3,87 (m, 2 H), 4,13 (m, 2 H), 4,31 (s, 2 H), 4,79 (d, J=5,52 Hz, 1 H), 6,80 (d, J=9,19 Hz, 1 H), 7,05 (s, 3 H), 7,19 (m, 5 H), 7,51 (m, 2 H), 7,86 (d, J=8,82 Hz, 1 H), 8,36 (d, J=3,68 Hz, 1 H).

Ejemplo 16

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[[6-metil-2-piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]butanoil)amino]-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)encil]pentil)amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 2C (1,0 g, 1,88 mmoles) en THF (19 mL) se trató con el producto del Ejemplo 10B (0,83 g, 1,98 mmoles), DEPBT (0,84 g, 2,8 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (1,6 mL, 9,2 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre una mezcla de diclorometano y acetato de etilo (2:1, respectivamente) y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de elución con 0-5% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (1,15 g, rendimiento 75%).¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,83 (s, 9 H), 0,90 (s, 9 H), 1,55 (m, 2 H), 2,38 (q, J=9,44 Hz, 1 H), 2,46 (s, 3 H), 2,57 (m, 1 H), 2,67 (d, J=7,35 Hz, 2 H), 2,79 (m, 1 H), 2,97 (m, 1 H), 3,09 (q, J=8,95 Hz, 1 H), 3,21 (m, 1 H), 3,50 (s, 3 H), 3,67 (m, 1 H), 3,85 (d, J=9,93 Hz, 1 H), 4,12 (m, 3 H), 4,35 (m, 2 H), 4,54 (d, J=7,72 Hz, 1 H), 6,63 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 7,09 (m, 7 H), 7,22 (d, J=8,09 Hz, 2 H), 7,31 (m, 1 H), 7,49 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 7,69 (t, J=7,54 Hz, 1 H), 7,86 (m, 5 H), 8,63 (d, J=4,78 Hz, 1 H).

Ejemplo 17

(1S)-1-(((1S,2S,4S)-1-bencil-2-hidroxi-4-(((2S)-2-(3-[[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3,3-dimetilbutanoil)amino]-5-fenilpentil)amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Ejemplo 17A

6-(hidroximetil)-2-piridinacarboxilato de metilo

Una suspensión de dicarboxilato de dimetil 2,6-piridina (50 g, 0,25 moles) en metanol (400 mL) y tetrahidrofurano (150 mL) se calentó para disolver y mientras la disolución todavía estaba caliente, se trató en partes con borohidruro de sodio (9,1 g, 0,24 moles). La mezcla se agitó 1 hora después de la adición, se enfrió hasta 25°C, se paró con 10% ácido cítrico (80 mL), se agitó durante 15 minutos, se filtró y se concentró. Una disolución del concentrado en diclorometano se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se dejó una disolución del residuo en acetato de etilo caliente durante 16 horas a 25°C. El precipitado resultante (23 g) se recogió por filtración. El licor madre se concentró y el sólido resultante se purificó por cromatografía flash en gel de sílice eluyendo con 10% metanol en diclorometano para proporcionar el sólido blanco crudo (24 g). El sólido se cristalizó en acetato de etilo para proporcionar un rendimiento total del compuesto del título (36 g, rendimiento 84%).

Ejemplo 17B

6-formil-2-piridinacarboxilato de metilo

Una disolución del producto del Ejemplo 17A (8 g, 48 mmoles) en diclorometano (200 mL) se trató con dióxido de manganeso electrolítico (41,67 g, 0,48 moles). La mezcla se agitó durante 4 días a 25°C y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 5% metanol en diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (6,9 g, rendimiento 87%).

Ejemplo 17C

6-(((2-(((1S)-1-(terc-butoxicarbonil)-2,2-dimetilpropil)amino)etil)amino)metil)-2-piridinacarboxilato de metilo

Una suspensión que contiene el producto del Ejemplo 17B (6 g, 36,4 mmoles), el producto del Ejemplo 6F (8,37 g, 36,4 mmoles), y sulfato de magnesio (21,9 g, 0,18 moles) en diclorometano (80 mL) se agitó a 25°C durante 4 horas, se filtró y se concentró. Una disolución del residuo en metanol (80 mL) se trató con borohidruro de sodio (1,58 g, 41,9 mmoles) a 0°C, se agitó 0,5 horas a 0°C, se paró con acetona (2 mL), se concentró, se trató con 1M bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró y el residuo se

cromatografió en gel de sílice eluyendo con 8% metanol en diclorometano para proporcionar el compuesto del título (10,27 g).

Ejemplo 17D

6-({3-[(1S)-1-(terc-butoxicarbonil)-2,2-dimetilpropil]-2-oxo-1-imidazolidinil}metil)-2-piridinacarboxilato de metilo

5 Una disolución del producto del Ejemplo 17C (10,27 g, 27,1 mmoles), carbonato de bis(4-nitrofenilo) (8,24 g, 27,1 mmoles) en tolueno (100 mL), se calentó a 100°C durante 16 horas, se enfrió hasta 25°C, se trató con 1M bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa de la fase orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice eluyendo con 60% acetato de etilo en hexano para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (9,44 g, rendimiento 64%).

10 Ejemplo 17E

(2S)-2-(3-[[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3,3-dimetilbutanoato de terc-butilo

15 Una disolución del producto del Ejemplo 17D (9 g, 22,2 mmoles) en tetrahidrofurano (200 mL) a 0°C se trató con una disolución de bromuro de metilmagnesio en éter dietílico (3M, 37 mL, 111 mmoles), se agitó durante 1,5 horas a 0°C, se paró con 10% ácido cítrico (20 mL), y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice eluyendo con 20-70% acetato de etilo en hexano para proporcionar el compuesto del título (7,2 g, rendimiento 80%).

Ejemplo 17F

ácido (2S)-2-(3-[[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3,3-dimetilbutanoico

20 El producto del Ejemplo 17E (7,2 g, 17,8 mmoles) a 25°C se trató con 90% ácido trifluoroacético en agua (30 mL). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 3 horas y se concentró. Una disolución del residuo en agua (2 mL) se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 5% metanol/diclorometano para proporcionar el compuesto del título como la sal del ácido trifluoroacético (7,4 g, rendimiento 89,9%).

Ejemplo 17G

25 (1S)-1-[[[(1S,2S,4S)-1-bencil-2-hidroxi-4-[[[(2S)-2-(3-[[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3,3-dimetilbutanoil]amino]-5-fenilpentil]amino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

30 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 8B (1,7 g, 3,73 mmoles) en THF (25 mL) se trató con el producto del Ejemplo 17F (1,8 g, 3,88 mmoles), DEPBT (2,32 g, 7,46 mmoles), y trietilamina (1,35 mL, 9,32 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas, se paró con disolución de bicarbonato de sodio (1M) y se extrajo con acetato de etilo. La capa de la fase orgánica se decantó y se concentró. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice eluyendo con 2% metanol/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (1,73 g, rendimiento 57%). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,91 (s, 9 H), 0,95 (s, 9 H), 1,24 (m, 1 H), 1,35 (m, 2 H), 1,53 (s, 6 H), 1,66 (m, 1 H), 2,01 (s, 1 H), 2,42 (m, 1 H), 2,87 (m, 2 H), 3,08 (m, 1 H), 3,24 (m, 1 H), 3,66 (s, 2 H), 3,76 (m, 1 H), 3,92 (s, 1 H), 3,98 (s, 1 H), 4,09 (m, 1 H), 4,25 (dd, J=8,64, 7,17 Hz, 1 H), 4,36 (m, J=8,82 Hz, 1 H), 4,43 (s, 1 H), 4,58 (s, 1 H), 4,63 (s, 1 H), 7,14 (m, 11 H), 7,53 (d, J=6,99 Hz, 1 H), 7,77 (t, J=7,91 Hz, 1 H).

35 Ejemplo 18

(1S)-1-[[[(1S,3S,4S)-3-hidroxi-4-[[[(2S)-3-metil-2-{3-[[6-metil-2-piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]pentanoil]amino]-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil} amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

40 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 2C (0,01 g, 0,019 mmoles) en THF (0,2 mL) se trató con el producto del Ejemplo 7B (0,009 g, 0,021 mmoles), DEPBT (0,009 g, 0,030 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,016 mL, 0,092 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre una mezcla de diclorometano, acetato de etilo (2:1, respectivamente) y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en fase reversa en una columna C18, eluyendo con un gradiente empezando con 5-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA). El producto se repartió entre una mezcla de diclorometano y acetato de etilo (2:1, respectivamente) y disolución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,0076 g, rendimiento 51%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,82 (m, 18 H), 1,31 (m, 3 H), 1,52 (m, 2 H), 1,80 (m, 1 H), 2,45 (s, 3 H), 2,67 (m, 4 H), 3,09 (m, 4 H), 3,50 (s, 1 H), 3,66 (m, 1 H), 3,84 (d, J=9,93 Hz, 1 H), 3,93 (d, J=11,03 Hz, 1 H), 4,14 (m, 1 H), 4,35 (s, 1 H), 4,67 (d, J=7,35 Hz, 1 H), 6,64 (d, J=9,93 Hz, 1 H), 7,21 (m, 12 H), 7,66 (t, J=7,72 Hz, 1 H), 7,86 (m, 4 H), 8,63 (d, J=4,78 Hz, 1 H).

Ejemplo 19

(1S)-1-(((1S,2S,4S)-1-bencil-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-(2-oxo-3-[[2-(3-piridinil)-1,3-tiazol-4-il]metil)-1-imidazolidinil]butanoil]amino)-2-hidroxi-5-fenilpentil)amino]carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbarnato de metilo

Ejemplo 19A

2-(3-piridinil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

- 5 Una disolución que contiene tionicotinamida (30 g, 217,1 mmoles) en etanol (540 mL) se trató con bromopiruvato de etilo (30,3 mL, 241,4 mmoles), se calentó a 70°C durante 3 horas, se enfrió hasta 25°C, se concentró y se repartió entre cloroformo y NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice, eluyendo con cloroformo y después con 15% metanol en cloroformo que contiene 1% hidróxido de amonio para proporcionar el producto (36,3 g, rendimiento 71%).
- 10

Ejemplo 19B

2-(3-piridinil)-1,3-tiazol-4-carbaldehído

- 15 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 19A (20 g, 85,5 mmoles) en diclorometano (340 mL) se trató gota a gota con DIBAL (86 mL, 1 M en diclorometano) a -78°C, se agitó a -78 °C durante 2 horas, se trató con DIBAL (43 mL, 1 M en diclorometano), se agitó a -78°C durante 1 hora, se trató con metanol (20 mL) a -78°C, se calentó hasta 25°C, se trató con diclorometano (250 mL), tartrato de sodio potasio acuoso saturado (350 mL), y tampón de pH 7 (300 mL), se agitó vigorosamente con un agitador mecánico durante 16 horas y se filtró a través de celite®. La fase acuosa se lavó con cloroformo y la fase orgánica combinada se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-4% metanol/cloroformo para proporcionar el compuesto del título (11,61 g, rendimiento 71%).
- 20

Ejemplo 19C

(2S)-3,3-dimetil-2-(2-oxo-3-[[2-(3-piridinil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-1-imidazolidinil]butanoato de terc-butilo

- 25 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 6F (0,855 g, 3,72 mmoles) en una mezcla de benceno (10 mL) y etanol (10 mL) se trató con el producto del Ejemplo 19B (0,70 g, 3,72 mmoles), se calentó a 70°C durante 1 hora, se enfrió hasta 25°C y se trató con borohidruro de sodio (0,422 g, 11,16 mmoles), se agitó a 25°C durante 2 horas, se paró con disolución de bicarbonato de sodio y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Una disolución del residuo (3,72 mmoles) en tolueno (85 mL) se trató con carbonato de bis(4-nitrofenilo) (1,36 g, 4,47 mmoles), se calentó a 100°C durante 24 horas, se enfrió hasta 25°C y se repartió entre acetato de etilo y 10% K₂CO₃. La fase orgánica se lavó varias veces con 10% K₂CO₃ y con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 40% cloroformo en hexanos para proporcionar el compuesto del título (0,61 g, rendimiento 39%).
- 30

Ejemplo 19D

ácido (2S)-3,3-dimetil-2-(2-oxo-3-[[2-(3-piridinil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-1-imidazolidinil]butanoico

- 35 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 19C (0,61 g, 1,42 mmoles) en diclorometano (7 mL) se trató con ácido trifluoroacético (4 mL), se agitó a 25°C durante 1 hora, se concentró y se formó un azeótropo varias veces con tolueno para proporcionar el compuesto del título como la sal del ácido trifluoroacético, que se usó sin más purificación.

Ejemplo 19E

- 40 (1S)-1-(((1S,2S,4S)-1-bencil-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-(2-oxo-3-[[2-(3-piridinil)-1,3-tiazol-4-il]metil)-1-imidazolidinil]butanoil]amino)-2-hidroxi-5-fenilpentil)amino]carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbarnato de metilo

- 45 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 8B (1,4 g, 3,08 mmoles) en THF (30 mL) se trató con el producto del Ejemplo 19D (1,5 g, 3,07 mmoles), DEPBT (1,4 g, 4,68 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (2,75 mL, 15,78 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre diclorometano y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de 0-5% metanol en acetato de etilo. El producto se purificó por cromatografía en fase reversa en una columna C18, eluyendo con un gradiente empezando con 5-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA). El producto se repartió entre diclorometano y disolución saturada de NaHCO₃.
- 50 La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (1,49 g, rendimiento 60%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,84 (s, 9 H), 0,86 (s, 9 H), 1,49 (m, 2 H), 2,39 (m, 2 H), 2,62 (m, 1 H), 2,72 (d, J=6,99 Hz, 2 H), 3,16 (m, 3 H), 3,57 (m, 4 H), 3,91 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 3,98 (s, 1 H), 4,17 (m, 2 H), 4,48 (m, 2 H), 4,80 (d, J=5,52 Hz, 1 H), 6,81 (d, J=9,19 Hz, 1 H), 6,94 (m, 1 H), 7,04 (m, 4 H), 7,15 (m, 5 H), 7,52 (m, 2 H), 7,59 (s, 1 H), 7,88 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 8,30 (m, 1 H), 8,66 (dd, J=4,78, 1,47 Hz, 1 H), 9,14 (d, J=1,47 Hz, 1 H).
- 55

Ejemplo 20

(1S)-1-(((1S,2S,4S)-1-bencil-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-[2-oxo-3-(3-piridinilmetil)-1-imidazolidinil]butanoil)amino)-2-hidroxi-5-fenilpentil]amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Ejemplo 20A

5 ácido (2S)-3,3-dimetil-2-[2-oxo-3-(3-piridinilmetil)-1-imidazolidinil]butanoico

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 6F (0,10 g, 0,43 mmoles) en una mezcla de benceno (1,6 mL) y metanol (1,66 mL) se trató con piridina-3-carboxaldehído (0,041 g, 0,43 mmoles), se agitó a 50°C durante 18 horas, se enfrió hasta 25°C, se trató con borohidruro de sodio (0,033 g, 0,87 mmoles), se agitó a 25°C durante 1 hora, se paró con NaHCO₃ saturado, se agitó durante 1 hora y se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Una disolución del residuo (0,127 g, 0,40 mmoles) en 1,2-dicloroetano (7 mL) se trató con carbonato de N,N-disuccinimidilo (0,134 g, 0,52 mmoles) y trietilamina (0,07 mL, 0,50 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas, se diluyó con cloroformo y se repartió con 10% Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Una disolución del residuo (0,146 g) en diclorometano (2 mL) se trató con ácido trifluoroacético (2 mL), se agitó a 25°C durante 2 horas, se concentró y se formó un azeótropo con tolueno varias veces para proporcionar el compuesto del título (0,252 g) como la sal del ácido trifluoroacético.

Ejemplo 20B

20 (1S)-1-(((1S,2S,4S)-1-bencil-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-[2-oxo-3-(3-piridinilmetil)-1-imidazolidinil]butanoil)amino)-2-hidroxi-5-fenilpentil]amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 8B (2,0 g, 4,40 mmoles) en DMF (10 mL) se trató con el producto del Ejemplo 20A (1,78 g, 4,39 mmoles), EDAC (1,01 g, 5,27 mmoles), HOBT (0,7 g, 5,19 mmoles), y NMM (0,96 mL, 8,72 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas, se añadieron ácido adicional (0,17 g), EDAC (0,42 g), HOBT (0,3 g), NMM (0,5 mL) y DMF (5 mL), se agitó 16 horas a 25°C y se concentró. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 3% metanol en diclorometano para proporcionar el compuesto del título (2,0 g, rendimiento 62%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,85 (d, J=1,47 Hz, 18 H), 1,01 (m, 1 H), 1,51 (m, 2 H), 2,39 (m, 2 H), 2,66 (m, 1 H); 2,72 (d, J=6,99 Hz, 2 H), 2,90 (m, 2 H), 3,21 (m, 1 H), 3,58 (m, 3 H), 3,91 (d, J=9,93 Hz, 1 H), 3,96 (s, 1 H), 4,19 (m, 2 H), 4,34 (d, J=2,94 Hz, 2 H), 4,80 (d, J=5,52 Hz, 1 H), 6,81 (d, J=9,93 Hz, 1 H), 7,02 (m, 5 H), 7,14 (m, 5 H), 7,40 (dd, J=8,09,4,78 Hz, 1 H), 7,50 (d, J=9,19 Hz, 1 H), 7,67 (m, 1 H), 7,89 (d, J=9,19 Hz, 1 H), 8,51 (d, J=2,94 Hz, 2 H).

Ejemplo 21

35 (1S)-1-(((1S,3S,4S)-3-hidroxi-4-(((2S)-3-metil-2-{3-[(2-metil-3-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]pentanoil)amino)-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil} amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 2C (1,1 g, 2,07 mmoles) en THF (20 mL) se trató con el producto del Ejemplo 15C (0,87 g, 2,07 mmoles), DEPBT (0,93 g, 3,11 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (1,8 mL, 10,33 mmoles), se agitó a 25°C durante 3 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente empezando con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de 0-10% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (1,17 g, rendimiento 69%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,83 (m, 18 H), 1,29 (m, 1 H), 1,53 (m, 2 H), 1,80 (m, 1 H), 2,48 (s, 3 H), 2,72 (m, 3 H), 2,96 (m, 3 H), 3,50 (s, 3 H), 3,65 (m, 1 H), 3,84 (d, J=9,93 Hz, 1 H), 3,94 (d, J=11,03 Hz, 1 H), 4,15 (m, 2 H), 4,32 (s, 2 H), 4,67 (d, J=7,35 Hz, 1 H), 6,64 (d, J=9,93 Hz, 1 H), 7,09 (m, 5 H), 7,22 (m, 3 H), 7,31 (m, 2 H), 7,52 (dd, J=7,72,1,47 Hz, 1 H), 7,86 (m, 5 H), 8,36 (dd, J=4,78, 1,47 Hz, 1 H), 8,63 (d, J=4,41 Hz, 1 H).

Ejemplo 22

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-1-bencil-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]butanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenilpentil} amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

50

Ejemplo 22A

(1S,3S,4S)-1-bencil-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]butanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenilpentilcarbamato de terc-butilo

ES 2 372 179 T3

Una disolución del producto del Ejemplo 6A (3,0 g, 7,81 mmoles) en THF (80 mL) se trató con el producto del Ejemplo 10D (2,93 g, 8,57 mmoles), DEPBT (3,5 g, 11,71 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (7 mL, 40,19 mmoles) y la mezcla se agitó a 25°C durante 3 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto se usó sin más purificación.

Ejemplo 22B

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-1-bencil-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenilpentil} amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución del producto del Ejemplo 22A (7,81 mmoles) en diclorometano (20 mL) se trató con ácido trifluoroacético (20 mL) y la mezcla se agitó a 25°C durante 1 hora. El disolvente se concentró y la reacción se repartió entre acetato de etilo y 10% Na₂CO₃ y la fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Una disolución del residuo (7,81 mmoles) en THF (80 mL) se trató con el producto del Ejemplo 1F (1,6 g, 8,47 mmoles), DEPBT (3,5 g, 11,71 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (6,8 mL, 39,04 mmoles) y la mezcla se agitó a 25°C durante 5 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente empezando con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de 0-10% metanol en acetato de etilo. El producto se purificó por cromatografía en fase reversa en una columna C18, eluyendo con un gradiente empezando con 5-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA). El producto se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (1,32 g, rendimiento 23%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,82 (s, 9 H), 0,91 (s, 9 H), 1,25 (m, 1 H), 1,51 (m, 2 H), 2,36 (m, 1 H), 2,46 (s, 3 H), 2,70 (m, 3 H), 2,96 (m, 1 H), 3,09 (m, 1 H), 3,23 (m, 1 H), 3,55 (s, 3 H), 3,65 (m, 1 H), 3,83 (d, J=9,93 Hz, 1 H), 4,14 (m, 3 H), 4,35 (m, 2 H), 4,50 (d, J=7,72 Hz, 1 H), 6,64 (d, J=9,93 Hz, 1 H), 7,09 (m, 12 H), 7,47 (d, J=9,19 Hz, 1 H), 7,71 (m, 2 H).

Ejemplo 23

(1S)-1-(((1S,2S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino)-2-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil]amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Ejemplo 23A

(2S)-3-[4-(benciloxi)fenil]-2-(dibencilamino)propanoato de bencilo

Una suspensión de L-Tirosina (20 g, 110,4 mmoles) en una mezcla de agua y etanol (2:1, respectivamente, 120 mL) se trató con carbonato de potasio (76,3 g, 552,1 mmoles) y cloruro de bencilo (63,5 mL, 551,8 mmoles), y la mezcla se calentó a reflujo durante 68 horas. La reacción se enfrió hasta 25°C, se trató con una mezcla de hexanos y THF (1:1, 500 mL), seguido de agua. La mezcla se repartió y la fase orgánica se lavó dos veces con una mezcla de agua y metanol (2:1, respectivamente) y con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto crudo (53,5 g) se usó sin más purificación.

Ejemplo 23B

(4S)-5-[4-(benciloxi)fenil]-4-(dibencilamino)-3-oxopentanitrilo

Una disolución de bis(trimetilsilil) amida de sodio (1 M en THF, 330 mL) a -45°C, se trató gota a gota con acetonitrilo (18,8 mL, 360 mmoles) y la mezcla se agitó durante 15 minutos a -45°C y se enfrió hasta -78°C, se trató gota a gota con una disolución del producto del Ejemplo 23A (53,5 g, 110 mmoles) en THF (150 mL), se calentó hasta -45°C, se agitó durante 1 hora, se trató con NH₄Cl sólido (40 g), se calentó hasta 5°C, se trató con agua, se calentó hasta 25°C y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La precipitación de etanol proporcionó el producto (19,0 g, rendimiento 36%).

Ejemplo 23C

(2S)-5-amino-1-[4-(benciloxi)fenil]-2-(dibencilamino)-6-fenil-4-hexen-3-ona

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 23B (19,0 g, 40,1 mmoles) en THF (48 mL) se trató gota a gota con una disolución de bromuro de bencil magnesio (120 mL, 1 M en éter) a 0°C. Se dejó que la mezcla se calentara hasta 25°C y se agitó durante 16 horas. La reacción se enfrió hasta 0°C y se paró con 10% ácido cítrico, seguido de reparto entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el producto crudo (23,2 g) que se usó sin más purificación.

Ejemplo 23D

(2S,3S,5S)-5-amino-1-[4-(benciloxi)fenil]-2-(dibencilamino)-6-fenil-3-hexanol

(i) Una suspensión de NaBH₄ (6,07 g, 160,4 mmoles) en THF (170 mL) a -10°C se trató con ácido metanosulfónico (26,0 mL, 401,0 mmoles) gota a gota. Después de la adición completa, se añadió una disolución que contiene el producto del Ejemplo 23C (23,2g, 40,1 mmoles) en una mezcla de THF (60 mL) y agua (6 mL) y la mezcla se agitó a -10°C durante 18 horas.

(ii) Una suspensión de NaBH₄ (6,07 g, 160,4 mmoles) en THF (170 mL) a 0°C se trató gota a gota con ácido trifluoroacético (15,4 mL, 200,5 mmoles), se agitó a 0°C durante 30 minutos, se trató con la disolución de la etapa (i), se calentó hasta 25°C, se agitó durante 3 horas, se trató con una mezcla de NaBH₄ (6,07 g, 160,4 mmoles) y ácido trifluoroacético (15,4 mL, 200,5 mmoles) preparada como se ha descrito anteriormente, se calentó hasta 25°C y se agitó durante 2 horas. La reacción se enfrió hasta 0°C y se paró cuidadosamente por la adición lenta de disolución de NaOH (300 mL, 3 N), seguido de reparto entre éter terc-butil metílico y agua. La fase orgánica se lavó con disolución de NaOH (0,5 N), disolución de NH₄Cl y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el producto crudo (22,9 g) que se usó sin más purificación.

Ejemplo 23E

(1S,3S,4S)-1-bencil-5-[4-(benciloxi)fenil]-4-(dibencilamino)-3-hidroxi-pentilcarbamato de terc-butilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 23D (22,9 g, 40,1 mmoles) en éter terc-butil metílico (200 mL) se trató con 10% K₂CO₃ (95 mL) y dicarbonato de di-terc-butilo (14,0 g, 64,2 mmoles) y se agitó a 25°C durante 2 horas. La capa de la fase orgánica se lavó con agua y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatógrafió en gel de sílice eluyendo con 20% hexanos en cloroformo y después con 10% acetato de etilo en cloroformo para proporcionar el compuesto del título (12,3 g, rendimiento 46%).

Ejemplo 23F

(1S,3S,4S)-4-amino-1-bencil-3-hidroxi-5-(4-hidroxifenil)pentilcarbamato de terc-butilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 23E (12,3 g, 18,4 mmoles) en THF (169 mL) se trató con 10% Pd sobre carbón (2,5 g) y formato de amonio (6,9 g, 109,4 mmoles) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 horas. Se añadió 10% Pd sobre carbón adicional (1,25 g) y NH₄CO₂H (3,45 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2,5 horas. La reacción se concentró y se repartió entre cloroformo y agua y la disolución se ajustó a pH 10 con disolución de NaHCO₃. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (6,1 g, rendimiento 82%) que se usó sin más purificación.

Ejemplo 23G

(1S,2S,4S)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-5-fenilpentilcarbamato de bencilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 23F (6,1 g, 15,2 mmoles) en THF (150 mL) se trató con N-(benciloxicarboniloxi)succinimida (3,4 g, 13,6 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (3,3 mL, 19,0 mmoles), se agitó a 25°C durante 68 horas y se concentró. El residuo se cromatógrafió en gel de sílice eluyendo con 33% acetato de etilo en cloroformo y después con 10% metanol en cloroformo para proporcionar el compuesto del título (5,1 g, rendimiento 63%).

Ejemplo 23H

4-[(2S,3S,5S)-2-[(benciloxi)carbonil]amino]-5-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-hidroxi-6-fenilhexil]fenil trifluorometanosulfonato

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 23G (5,1 g, 9,6 mmoles) en diclorometano (50 mL) se trató con N-Feniltrifluorometanosulfonimida (4,1 g, 11,5 mmoles) y DMAP (1,4 g, 11,5 mmoles), se calentó a reflujo durante 1 hora, se enfrió hasta 25°C y se cromatógrafió en gel de sílice eluyendo con 0-50% acetato de etilo/cloroformo para proporcionar el compuesto del título (4,7 g, rendimiento 74%).

Ejemplo 23I

(4S,5S)-5-[(2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-fenilpropil]-2,2-dimetil-4-[4-[(trifluoroacetil)oxi]bencil]-1,3-oxazolidina-3-carboxilato de bencilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 23H (4,7 g, 7,1 mmoles) en 2,2-dimetoxipropano (70 mL) se trató con ácido p-toluenosulfónico monohidrato (0,067 g, 0,35 mmoles) y la mezcla se agitó a 25°C durante 1 hora. Se añadió trietilamina (0,3 mL, 2,15 mmoles) y la reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase

orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (4,83 g, rendimiento 97%) que se usó sin más purificación.

Ejemplo 23J

(1S,2S,4S)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentilcarbamato de bencilo

- 5 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 23I (2,65 g, 3,75 mmoles) en DMF (20 mL) se trató con LiCl (1,6 g, 37,74 mmoles), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,5 g, 0,71 mmoles) y 2-tri-n-butilestanilpiridina (2,6 mL, 11,30 mmoles), se calentó a 100°C durante 16 horas, se enfrió y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Una disolución del residuo en THF (30 mL) y HCl acuoso (30 mL, 1 N) se agitó a 50°C durante 48 horas, se enfrió hasta 0°C y se ajustó a pH 8 con disolución 3 N de NaOH. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua y la fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Una disolución del residuo en THF (30 mL) se trató con trietilamina (1 mL, 13,6 mmoles) y dicarbonato de di-terc-butilo (0,82 g, 3,75 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatógrafió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano para proporcionar el compuesto del título (0,568 g, rendimiento 25%).
- 10
- 15

Ejemplo 23K

(2S)-3-(4-bromofenil)-2-(dibencilamino)propanoato de bencilo

- 20 Una suspensión de L-p-bromofenilalanina (5 g, 20,5 mmoles) en una mezcla de agua y etanol (2:1, respectivamente, 20 mL) se trató con carbonato de potasio (9,3 g, 67,3 mmoles) y cloruro de bencilo (7,77 mL, 67,5 mmoles), se calentó a reflujo durante 16 horas, se enfrió hasta 25°C y se trató con una mezcla de hexanos y THF (1:1, 100 mL), seguido de adición de agua. La mezcla se repartió y la fase orgánica se lavó dos veces con una mezcla de agua y metanol (2:1, respectivamente) y con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto crudo (11,23 g) se usó sin más purificación.

Ejemplo 23L

(2S)-2-(dibencilamino)-3-[4-(2-piridinil)fenil]propanoato de bencilo

- 30 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 23K (11,0 g, 20,5 mmoles) en DMF (90 mL) se trató con LiCl (8 g, 188,7 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (5 g, 4,3 mmoles) y 2-tri-n-butilestanilpiridina (22 g, 59,8 mmoles), se calentó a 80°C durante 16 horas, se enfrió, se filtró y se concentró. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua y la fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente 0-25% acetato de etilo/hexanos para proporcionar el compuesto del título (7,6 g, rendimiento 72%).

Ejemplo 23M

4(S)-4-(dibencilamino)-3-oxo-5-[4-(2-piridinil)fenil]pentanonitrilo

- 35 Una disolución de bis(trimetilsilil) amida de sodio (1 M en THF, 50 mL) a -45°C, se trató con una disolución de acetonitrilo (2,81 mL, 53,4 mmoles) en THF (10 mL) gota a gota y la mezcla se agitó durante 15 minutos a -45°C y se enfrió hasta -78°C, se trató gota a gota con una disolución del producto del Ejemplo 23L (7,6 g, 14,8 mmoles) en THF (20 mL), se agitó a -45°C durante 1 hora, se trató con NH₄Cl sólido (10 g), se calentó hasta 5°C, seguido de la adición de agua. Se dejó que la mezcla se calentara hasta 25°C y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se trituró con etanol y el sólido resultante se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título (4,3 g, rendimiento 62%).
- 40

Ejemplo 23N

(2S,4E)-5-amino-2-(dibencilamino)-6-fenil-1-[4-(2-piridinil)fenil]-4-hexen-3-ona

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 23M (4,3 g, 9,65 mmoles) en THF (15 mL) se trató gota a gota con una disolución de bromuro de bencil magnesio (30 mL, 1 M en éter) a 0°C, se calentó hasta 25°C, se agitó durante 16 horas, se enfrió hasta 0°C, se paró con 10% ácido cítrico y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el producto crudo (6,18 g) que se usó sin más purificación.

Ejemplo 23O

(2S,3S,5S)-5-amino-2-(dibencilamino)-6-fenil-1-[4-(2-piridinil)fenil]-3-hexanol

(i) Una suspensión de NaBH₄ (1,75 g, 46,3 mmoles) en THF (45 mL) a -10°C se trató con ácido metanosulfónico (7,46 mL, 114,9 mmoles) gota a gota. Después de la adición completa, se añadió una disolución que contiene el producto del Ejemplo 23N (6,18g, 9,65 mmoles) en una mezcla de THF (16 mL) y agua (1,6 mL) y la mezcla se agitó a -10°C durante 16 horas.

(ii) Una suspensión de NaBH₄ (1,75 g, 46,3 mmoles) en THF (45 mL) a 0°C se trató con ácido trifluoroacético (4,4 mL, 57,1 mmoles) gota a gota, se agitó a 0°C durante 30 minutos, se trató con una disolución de la etapa (i), se calentó hasta 25°C, se agitó durante 16 horas, se trató con una suspensión de NaBH₄ (1,75 g, 46,3 mmoles) y ácido trifluoroacético (4,4 mL, 57,1 mmoles) preparada como se ha descrito anteriormente a 0°C, se calentó hasta 25°C y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se paró cuidadosamente por la adición lenta de disolución de NaOH (65 mL, 3 N), seguido de reparto entre éter terc-butil metílico y agua. La fase orgánica se lavó con disolución de NaOH (0,5 N), disolución de NH₄Cl y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el producto crudo, que se usó sin más purificación.

Ejemplo 23P

(1S,3S,4S)-1-bencil-4-(dibencilamino)-3-hidroxi-5-[4-(2-piridinil)fenil]pentilcarbamato de terc-butilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 23O (9,65 mmoles) en éter terc-butil metílico (50 mL) se trató con 10% K₂CO₃ (23 mL) y dicarbonato de di-terc-butilo (3,5 g, 16,0 mmoles) y la mezcla se agitó a 25°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con éter terc-butil metílico y la capa de fase orgánica se lavó con agua y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-50% acetato de etilo/hexanos para proporcionar el compuesto del título (2,7 g, rendimiento 43%).

Ejemplo 23Q

(1S,3S,4S)-4-amino-1-bencil-3-hidroxi-5-[4-(2-piridinil)fenil]pentilcarbamato de terc-butilo

Método 1 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 23J (0,568 g, 0,95 mmoles) en una mezcla de acetato de etilo (5 mL) y metanol (5 mL) se trató con Pd(OH)₂ en carbón (0,2 g, 20% Pd en peso) y disolución de HCl (0,25 mL, 4N en dioxano), se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (presión de balón) a 25°C durante 16 horas, se filtró a través de un lecho de celite®, se lavó con una mezcla de 50% acetato de etilo en metanol y se concentró. El residuo se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,442 g) que se usó sin más purificación.

Método 2 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 23P (2,7 g, 4,21 mmoles) en una mezcla de metanol (20 mL) y acetato de etilo (20 mL) se trató con 20% Pd(OH)₂ en carbón (1 g) y una disolución de HCl en dioxano (2 mL, 4N), se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (presión de balón) durante 16 horas a 25°, se calentó hasta 60°C durante 6 horas. La reacción se enfrió y se filtró a través de celite®, y se concentró. El residuo se repartió entre diclorometano y NaHCO₃ semi saturado. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título, que se usó sin más purificación.

Ejemplo 23R

(1S,3S,4S)-1-bencil-3-hidroxi-4-(((2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoil)amino)-5-[4-(2-piridinil)fenil]pentilcarbamato de terc-butilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 23Q (0,442 g, 0,95 mmoles) en THF (10 mL) se trató con el producto del Ejemplo 1F (0,20 g, 1,06 mmoles), DEPBT (0,45 g, 1,50 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,85 mL, 4,88 mmoles), se agitó a 25°C durante 1 hora y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se

secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-75% acetato de etilo/diclorometano para proporcionar el compuesto del título (0,34 g, rendimiento 56%).

Ejemplo 23S

5 (1S)-1-(((1S,2S,4S)-4-amino-2-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil]amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 23R (0,34 g, 0,54 mmoles) en diclorometano (5 mL) se trató con ácido trifluoroacético (5 mL), se agitó a 25°C durante 1 hora y se concentró. El residuo se repartió entre diclorometano y disolución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se
10 secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto crudo (0,251 g) se usó sin más purificación.

Ejemplo 23T

(1S)-1-(((1S,2S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]butanoil)amino]-2-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil]amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 23S (0,075 g, 0,14 mmoles) en THF (1,5 mL) se trató con el
15 producto del Ejemplo 10D (0,073 g, 0,21 mmoles), DEPBT (0,09 g, 0,30 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,125 mL, 0,72 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía en fase
20 reversa en una columna C18, eluyendo con un gradiente empezando con 5-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA). El producto se repartió entre diclorometano y disolución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de 0-10% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,063 g, rendimiento 54%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,83
25 (s, 9 H), 0,86 (s, 9 H), 1,53 (m, 2 H), 2,39 (m, 1 H), 2,45 (m, 3 H), 2,48 (m, 1 H), 2,66 (d, J=10,66 Hz, 1 H), 2,78 (d, J=6,99 Hz, 2 H), 2,96 (m, 1 H), 3,07 (q, J=8,70 Hz, 1 H), 3,23 (m, 1 H), 3,50 (s, 3 H), 3,62 (m, 1 H), 3,95 (d, J=8,1 Hz, 1H), 3,96 (s, 1 H), 4,19 (m, 2 H), 4,34 (m, 2 H), 4,83 (d, J=5,52 Hz, 1 H), 6,79 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 7,05 (m, 6 H), 7,15 (d, J=7,35 Hz, 1 H), 7,30 (m, 3H), 7,58 (d, J=9,19 Hz, 1H), 7,68 (t, J=7,72 Hz, 1H), 7,86 (m, 5H), 8,63 (d, J=4,78 Hz, 1H).

Ejemplo 24

30 (1S)-1-(((1S,2S,4S)-1-bencil-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]butanoil)amino]-2-hidroxi-5-[4-(2-piridinil)fenil]pentil] amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Ejemplo 24A

35 (1S,2S,4S)-1-bencil-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]butanoil)amino]-2-hidroxi-5-[4-(2-piridinil)fenil]pentilcarbamato de terc-butilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 2A (0,185 g, 0,37 mmoles) en THF (3,5 mL) se trató con el
40 producto del Ejemplo 10D (0,127 g, 0,37 mmoles), DEPBT (0,167 g, 0,56 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,32 mL, 1,84 mmoles) y la mezcla se agitó a 25°C durante 16 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto se purificó por cromatografía en fase reversa en una columna C18, eluyendo con 5-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA). El producto se repartió entre diclorometano y disolución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel
45 de sílice eluyendo con 0-10% metanol/cloroformo para proporcionar el compuesto del título (0,129 g, rendimiento 46%).

Ejemplo 24B

(1S)-1-(((1S,2S,4S)-1-bencil-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]butanoil)amino]-2-hidroxi-5-[4-(2-piridinil)fenil]pentil] amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

50 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 24A (0,129 g, 0,17 mmoles) en diclorometano (0,8 mL) se trató con ácido trifluoroacético (0,8 mL), se agitó a 25°C durante 1 hora y se concentró. Una disolución del residuo (0,17 mmoles) en THF (1,8 mL) se trató con el producto del Ejemplo 1F (0,033 g, 0,17 mmoles), DEPBT (0,077 g, 0,26 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,30 mL, 1,72 mmoles), se agitó a 25°C durante 18 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se
55

5 cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-5% metanol/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,057 g, rendimiento 40%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,85 (d, J=1,10 Hz, 18 H), 1,55 (m, 2 H), 2,43 (m, 5 H), 2,72 (m, 4 H), 2,95 (m, 1 H), 3,19 (m, 1 H), 3,58 (m, 4 H), 3,93 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 3,99 (s, 1 H), 4,28 (m, 4 H), 4,84 (d, J=5,52 Hz, 1 H), 6,82 (d, J=9,93 Hz, 1 H), 6,97 (d, J=7,72 Hz, 1 H), 7,16 (m, 8 H), 7,29 (m, 1 H), 7,52 (d, J=8,82 Hz, 1 H), 7,61 (t, J=7,72 Hz, 1 H), 7,79 (m, 4 H), 7,95 (d, J=8,82 Hz, 1 H), 8,61 (d, J=4,78 Hz, 1 H).

Ejemplo 25

(1S,4S,5S,7S,10S)-7-bencil-1,10-diterc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-4-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo

10 Una disolución del producto del Ejemplo 23S (0,025 g, 0,047 mmoles) en THF (0,5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 1F (0,010 g, 0,053 mmoles), DEPBT (0,020 g, 0,067 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,040 mL, 0,229 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano para proporcionar el compuesto del título (0,015 g, rendimiento 45%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,77 (s, 9 H), 0,83 (s, 9 H), 1,48 (m, 2 H), 2,74 (m, 3 H), 3,50 (s, 3 H), 3,54 (s, 3 H), 3,64 (m, 1 H), 3,79 (d, J=9,19 Hz, 1 H), 3,93 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 4,09 (m, 2 H), 4,85 (d, J=5,88 Hz, 1 H), 6,60 (d, J=9,93 Hz, 1 H), 6,75 (d, J=9,93 Hz, 1 H), 7,11 (m, 5 H), 7,31 (m, 3 H), 7,59 (d, J=9,19 Hz, 1 H), 7,74 (d, J=8,82 Hz, 1 H), 7,86 (m, 4 H), 8,63 (d, J=4,41 Hz, 1 H).

20 Ejemplo 26

Mezcla 1:1 de (1S,3S,4S)-1-bencil-3-hidroxi-4-((2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoil)amino)-5-[4-(2-piridinil)fenil]pentilcarbamato de (3R,3aS,6aR)- y (3S,3aR,6aS)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ilo

Ejemplo 26A

25 Mezcla 1:1 de 4-nitrofenil carbonato de (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ilo y 4-nitrofenil carbonato de (3S,3aR,6aS)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ilo

30 Una disolución de (3S,3aR,6aS)- y (3R,3aS,6aR)-3-hidroxi-4H-hexahidrofuro[2,3-b]furano (preparado como se describe en: Gosh, A.K.; Kincaid, J. F.; Walters, D. E.; Chen, Y.; Chaudhuri, N. C.; Thompson, W. J.; Culbertson, C.; Fitzgerald, P. M. D.; Lee, H. Y.; McKee, S. P.; Munson, P. M.; Duong, T. T.; Darke, P. L.; Zugay, J. A.; Schleif, W. A.; Axel, M. G.; Lin, J.; Huff, J. R. *Journal of Medicinal Chemistry* **1996**, 39, 3278-3290.) (1,5 g, 11,5 mmoles) en diclorometano (40 mL) a 0°C se trató con NMM (1,9 mL, 17,3 mmoles) y clorofornato de 4-nitrofenilo (2,9 g, 14,4 mmoles), se agitó durante 16 horas a 0°C y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 25% acetato de etilo en hexanos para proporcionar el compuesto del título (2,91 g, rendimiento 86%).

Ejemplo 26B

35 (1S,3S,4S)-1-bencil-3-hidroxi-4-((2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoil)amino)-5-[4-(2-piridinil)fenil]pentilcarbamato de (3R)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ilo y

(1S,3S,4S)-1-bencil-3-hidroxi-4-((2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoil)amino)-5-[4-(2-piridinil)fenil]pentilcarbamato de (3R,3aR,6aS)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ilo

40 Una disolución del producto del Ejemplo 23S (0,05 g, 0,094 mmoles) en THF (0,5 mL) se trató con trietilamina (0,025 mL, 0,179 mmoles) y el producto del Ejemplo 26A (0,040 g, 0,135 mmoles), se agitó a 25°C durante 2 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano para proporcionar el compuesto del título (0,050 g, rendimiento 77%).

45 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,86 (d, J=4,78 Hz, 9 H), 1,28 (m, 2 H), 1,56 (m, 3 H), 2,62 (m, 2 H), 2,79 (m, 3 H), 3,41 (m, 1H), 3,51 (s, 3 H), 3,58 (m, 1 H), 3,72 (m, 3 H), 3,93 (m, 1 H), 4,18 (m, 1 H), 4,80 (m, 2 H), 5,47 (d, J=4,78 Hz, 1 H), 6,84 (t, J=9,93 Hz, 1 H), 7,16 (m, 6 H), 7,31 (d, J=8,46 Hz, 3 H), 7,59 (d, J=9,19 Hz, 1 H), 7,89 (m, 4 H), 8,63 (d, J=4,78 Hz, 1 H).

Ejemplo 27

50 Mezcla 1:1 de (1S,2S,4S)-1-bencil-2-hidroxi-4-((2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoil) amino)-5-[4-(2-piridinil)fenil]pentilcarbamato de (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ilo y

(1S,2S,4S)-1-bencil-2-hidroxi-4-((2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoil)amino)-5-[4-(2-piridinil)fenil]pentilcarbamato de (3R,3aR,6aS)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ilo

Una disolución del producto del Ejemplo 2C (0,025 g, 0,047 mmoles) en THF (0,25 mL) se trató con trietilamina (0,013 mL, 0,093 mmoles) y el producto del Ejemplo 26A (0,020 g, 0,067 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano para proporcionar el compuesto del título (0,024 g, rendimiento 74%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,84 (d, J=9,19 Hz, 9 H), 1,44 (m, 5 H), 2,73 (m, 5 H), 3,49 (m, 3 H), 3,73 (m, 6 H), 4,19 (m, 1 H), 4,68 (dd, J=17,65, 6,25 Hz, 1 H), 4,82 (m, 1 H), 5,49 (m, 1 H), 6,70 (t, J=9,74 Hz, 1 H), 6,86 (t, J=8,82 Hz, 1 H), 7,19 (m, 7 H), 7,31 (m, 1 H), 7,88 (m, 5 H), 8,63 (d, J=4,78 Hz, 1 H).

10 Ejemplo 28

(1S)-1-(((1S,2S,4S)-2-hidroxi-4-(((2S)-3-metil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanoil)amino)-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil} amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

15 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 23S (0,025 g, 0,047 mmoles) en THF (0,5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 7B (0,025 g, 0,060 mmoles), DEPBT (0,025 g, 0,084 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,040 mL, 0,230 mmoles), se agitó a 25°C durante 2 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de elución con 0-10% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,021 g, rendimiento 54%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,60 (d, J=6,62 Hz, 3 H), 0,73 (t, J=7,17 Hz, 3 H), 0,87 (m, 10 H), 1,27 (m, 1 H), 1,54 (m, 2 H), 1,75 (m, 1 H), 2,43 (m, 4 H), 2,66 (m, 1 H), 2,77 (d, J=6,99 Hz, 2 H), 2,91 (m, 1 H), 3,12 (m, 3 H), 3,51 (s, 3 H), 3,59 (m, 1 H), 3,85 (d, J=11,03 Hz, 1 H), 3,94 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 4,14 (m, 2 H), 4,33 (s, 2 H), 4,81 (d, J=5,15 Hz, 1 H), 6,80 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 7,07 (m, 7 H), 7,30 (d, J=7,72 Hz, 3 H), 7,58 (d, J=8,82 Hz, 1 H), 7,65 (t, J=7,54 Hz, 1 H), 7,87 (m, 5 H), 8,63 (d, J=4,04 Hz, 1H).

25 Ejemplo 29

(1S)-1-(((1R,3S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil}amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

30 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 1H (0,176 g, 0,33 mmoles) en THF (3,3 mL) se trató con el producto del Ejemplo 10D (0,113 g, 0,33 mmoles), DEPBT (0,148 g, 0,49 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,29 mL, 1,66 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en fase reversa en una columna C18, eluyendo con un gradiente empezando con 5-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA). El producto se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ saturado y la fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,176 g, rendimiento 65%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,80 (s, 9 H), 0,88 (s, 9 H), 1,29 (m, 2 H), 1,53 (m, 1 H), 2,45 (s, 3 H), 2,66 (m, 3 H), 2,83 (dd, J=13,79, 6,07 Hz, 1 H), 3,03 (m, 2 H), 3,23 (m, 1 H), 3,53 (m, 4 H), 3,84 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 4,01 (m, 2 H), 4,16 (m, 1 H), 4,34 (m, 2 H), 4,44 (d, J=6,99 Hz, 1 H), 6,88 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 7,09 (m, 7 H), 7,24 (d, J=8,09 Hz, 2 H), 7,32 (m, 1 H), 7,54 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 7,67 (t, J=7,72 Hz, 1 H), 7,89 (m, 5 H), 8,64 (d, J=4,04 Hz, 1 H).

35 Ejemplo 30

(1R,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-10-terc-butil-5-hidroxi-1-[1-metil-1-(metilsulfanil)etil]-2,9,12-trioxo-7-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo

45 Ejemplo 30A

ácido (2R)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metil-3-(metilsulfanil)butanoico

50 Una disolución de L-penicilamina (0,5 g, 3,35 mmoles) en metanol (3,3 mL) a 0°C se trató con disolución acuosa de NaOH (3,7 mL, 1 N) y yoduro de metilo (0,23 mL, 3,69 mmoles), se agitó a 0°C durante 16 horas, se trató con disolución acuosa de NaOH adicional (3,5 mL, 3 N) a 0°C, seguido de clorofornato de metilo (0,5 mL, 6,47 mmoles), se calentó hasta 25°C y se agitó durante 3 horas y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,428 g, rendimiento 58%) que se usó sin más purificación.

Ejemplo 30B

(1R,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-10-terc-butil-5-hidroxi-1-[1-metil-1-(metilsulfanil)etil]-2,9,12-trioxo-7-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 2C (0,10 g, 0,18 mmoles) en THF (2 mL) se trató con el producto del Ejemplo 30A (0,05 g, 0,226 mmoles), DEPBT (0,085 g, 0,28 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,165 mL, 0,947 mmoles), se agitó a 25°C durante 1 hora y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano para proporcionar el compuesto del título (0,052 g, rendimiento 38%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,80 (s, 9 H), 1,10 (s, 3 H), 1,21 (s, 3 H), 1,54 (m, 2 H), 1,98 (s, 3 H), 2,57 (m, 1 H), 2,75 (m, 3 H), 3,49 (s, 3 H), 3,56 (s, 3 H), 3,64 (m, 1 H), 3,82 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 4,17 (m, 3 H), 4,83 (d, J=5,88 Hz, 1 H), 6,61 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 6,90 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 7,15 (m, 7 H), 7,31 (m, 1 H), 7,84 (m, 6 H), 8,63 (d, J=4,78 Hz, 1 H).

Ejemplo 31

(1R,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-10-terc-butil-5-hidroxi-1-[1-metil-1-(metilsulfonil)etil]-2,9,12-trioxo-7-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo

Una disolución del producto del Ejemplo 30B (0,015 g, 0,020 mmoles) en una mezcla de acetona y agua (3:1, respectivamente, 0,20 mL) y en THF (0,10 mL) se trató con 4-metilmorfolina N-óxido (0,014 g, 0,120 mmoles), y disolución acuosa de OsO₄ (0,033 mL, 4%), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano para proporcionar el compuesto del título (0,013 g, rendimiento 83%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,82 (s, 9 H), 1,14 (s, 3 H), 1,26 (s, 3 H), 1,50 (m, 2 H), 2,57 (m, 1 H), 2,75 (m, 3 H), 2,88 (s, 3 H), 3,50 (s, 3 H), 3,57 (s, 3 H), 3,69 (m, 1 H), 3,83 (d, J=10,30 Hz, 1 H), 4,03 (m, 1 H), 4,16 (m, 1 H), 4,69 (d, J=10,30 Hz, 1 H), 4,89 (d, J=5,52 Hz, 1 H), 6,64 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 7,16 (m, 8 H), 7,31 (m, 1 H), 7,85 (m, 5 H), 8,01 (d, J=9,19 Hz, 1 H), 8,63 (d, J=4,41 Hz, 1 H).

Ejemplo 32

(1R,4S,6S,7S,10S)-4-bencil-10-terc-butil-6-hidroxi-1-[1-metil-1-(metilsulfanil)etil]-2,9,12-trioxo-7-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 23S (0,025 g, 0,047 mmoles) en THF (0,5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 30A (0,0125 g, 0,056 mmoles), DEPBT (0,021 g, 0,070 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,040 mL, 0,230 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano para proporcionar el compuesto del título (0,024 g, rendimiento 69%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,84 (s, 9 H), 1,08 (s, 3 H), 1,11 (s, 3 H), 1,50 (m, 2 H), 1,93 (s, 3 H), 2,45 (m, 1 H), 2,75 (m, 3 H), 3,51 (s, 3 H), 3,56 (s, 3 H), 3,67 (m, 1 H), 3,94 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 4,10 (d, J=10,30 Hz, 3 H), 4,84 (d, J=5,88 Hz, 1 H), 6,79 (dd, J=15,81, 9,93 Hz, 2 H), 7,09 (m, 5 H), 7,30 (d, J=7,35 Hz, 3 H), 7,57 (s, 1 H), 7,87 (m, 5 H), 8,63 (d, J=4,41 Hz, 1 H).

Ejemplo 33

(1R,4S,6S,7S,10S)-4-bencil-10-terc-butil-6-hidroxi-1-[1-metil-1-(metilsulfonil)etil]-2,9,12-trioxo-7-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo

Una disolución del producto del Ejemplo 32 (0,015 g, 0,020 mmoles) en una mezcla de acetona y agua (3:1, respectivamente, 0,20 mL) y en THF (0,15 mL) se trató con 4-metilmorfolina N-óxido (0,014 g, 0,120 mmoles), y disolución acuosa de OsO₄ (0,030 mL, 4%), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de 0-5% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,012 g, rendimiento 77%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,85 (s, 9 H), 1,05 (s, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 1,50 (m, 2 H), 2,79 (m, 8 H), 3,51 (s, 3 H), 3,56 (s, 3 H), 3,95 (d, J=9,19 Hz, 1 H), 4,08 (m, 2 H), 4,53 (d, J=10,30 Hz, 1 H), 4,88 (d, J=5,88 Hz, 1 H), 6,79 (d, J=9,93 Hz, 1 H), 7,11 (m, 6 H), 7,31 (m, 3 H), 7,62 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 7,86 (m, 4 H), 8,17 (d, J=8,82 Hz, 1 H), 8,63 (d, J=4,41 Hz, 1 H).

Ejemplo 34

(1S)-1-[(1S,3S,4S)-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2-oxo-3-[[2-(3-piridinil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-1-imidazolidinil)butanoil]amino]-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil]amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

5 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 2C (0,025 g, 0,047 mmoles) en THF (0,5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 19D (0,030 g, 0,061 mmoles), DEPBT (0,020 g, 0,067 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,040 mL, 0,230 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de 0-5% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,029 g, rendimiento 70%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,83 (s, 9 H), 0,89 (s, 9 H), 1,54 (m, 2 H), 2,34 (m, 1 H), 2,63 (m, 2 H), 2,79 (m, 1 H), 3,16 (m, 4 H), 3,50 (s, 3 H), 3,65 (m, 1 H), 3,85 (d, J=9,93 Hz, 1 H), 4,14 (m, 3 H), 4,50 (m, 3 H), 6,63 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 6,98 (m, 1 H), 7,06 (m, 4 H), 7,22 (d, J=8,09 Hz, 2 H), 7,31 (m, 1 H), 7,52 (m, 2 H), 7,61 (s, 1 H), 7,87 (m, 5 H), 8,31 (m, 1 H), 8,65 (m, 2 H), 9,14 (d, J=1,84 Hz, 1 H).

15 Ejemplo 35

(1S)-1-[(1S,2S,4S)-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2-oxo-3-[[2-(3-piridinil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-1-imidazolidinil)butanoil]amino]-2-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil]amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

20 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 23S (0,025 g, 0,047 mmoles) en THF (0,5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 19D (0,030 g, 0,061 mmoles), DEPBT (0,020 g, 0,067 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,040 mL, 0,230 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de 0-5% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,021 g, rendimiento 50%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,82 (s, 9 H), 0,86 (s, 9 H), 1,53 (m, 2 H), 2,40 (m, 1 H), 2,64 (d, J=13,97 Hz, 1 H), 2,77 (d, J=6,62 Hz, 2 H), 3,15 (m, 4 H), 3,51 (s, 3 H), 3,62 (m, 1 H), 3,96 (m, 2 H), 4,18 (m, 2 H), 4,47 (m, 2 H), 4,82 (d, J=5,52 Hz, 1 H), 6,79 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 6,95 (m, 1 H), 7,03 (m, 4 H), 7,30 (m, 3 H), 7,54 (m, 3 H), 7,87 (m, 5 H), 8,30 (m, 1 H), 8,65 (m, 2 H), 9,14 (d, J=1,47 Hz, 1H).

30 Ejemplo 36

(1S)-1-[(1S,3S,4S)-3-hidroxi-4-[(2S)-3-metil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2,4-dioxo-1-imidazolidinil}pentanoil]amino]-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil]amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Ejemplo 36A

35 (2S,3S)-2-[(2-etoxi-2-oxoetil)amino]-3-metilpentanoato de terc-butilo

Una disolución de hidrocloreuro del éster terc-butílico de L-iso-leucina (5 g, 22,34 mmoles) en DMF (30 mL) se trató con trietilamina (3,1 mL, 22,34 mmoles), se agitó durante 1 hora a 25°C, se filtró para eliminar las sales sólidas y el filtrado se trató con trietilamina (9,3 mL, 67,0 mmoles) y bromoacetato de etilo (9,9 mL, 67,0 mmoles), y la reacción se agitó durante 3 horas a 25°C. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua y la fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (5,7 g, rendimiento 93%) que se usó sin más purificación.

Ejemplo 36B

(2S,3S)-2-[(aminocarbonil)(2-etoxi-2-oxoetil)amino]-3-metilpentanoato de terc-butilo

45 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 36A (5,7 g, 20,9 mmoles) en diclorometano (60 mL) a 0 °C se trató con isocianato de clorosulfonilo (2,7 mL, 31,0 mmoles) y la mezcla se agitó a 0°C durante 16 horas. Se añadió agua (60 mL) a la reacción fría y la mezcla se calentó hasta 25°C y se agitó durante 4 horas. La reacción se repartió entre diclorometano y agua y la fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (6,83 g) que se usó sin más purificación.

50 Ejemplo 36C

(2S,3S)-2-(2,4-dioxo-1-imidazolidinil)-3-metilpentanoato de terc-butilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 36B (6,8 g, 20,9 mmoles) en metanol (30 mL) se trató con trietilamina (5,6 mL, 40,2 mmoles), se agitó a 50°C durante 2 horas y se concentró. El residuo se cromatografió

en gel de sílice eluyendo con 0-30% acetato de etilo/diclorometano para proporcionar el compuesto del título (2,53 g, rendimiento 47%).

Ejemplo 36D

(2S,3S)-3-metil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2,4-dioxo-1-imidazolidinil}pentanoato de terc-butilo

- 5 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 36C (0,107 g, 0,396 mmoles) en diclorometano (2 mL) a 0 °C se trató con 6-metil-2-piridinametanol (0,053 g, 0,435 mmoles), trifenilfosfina (0,135 g, 0,515 mmoles), seguido de azodicarboxilato de dietilo (0,080 mL, 0,515 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas. Se añadió agua (2 mL) y la reacción se agitó durante 2 horas a 25°C. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y agua y la fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-30% acetato de etilo/diclorometano para proporcionar el compuesto del título (0,154 g, rendimiento 94%).
- 10

Ejemplo 36E

ácido (2S,3S)-3-metil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2,4-dioxo-1-imidazolidinil}pentanoico

- 15 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 36D (0,154 g, 0,410 mmoles) en diclorometano (3 mL) se trató con ácido trifluoroacético (3 mL), se agitó a 25°C durante 16 horas y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en fase reversa en una columna C18, eluyendo con un gradiente empezando con 5-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA) para proporcionar el compuesto del título (0,153 g) como la sal del ácido trifluoroacético.

Ejemplo 36F

- 20 (1S)-1-[(1S,3S,4S)-3-hidroxi-4-[(2S)-3-metil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2,4-dioxo-1-imidazolidinil}pentanoil)amino]-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil} amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

- 25 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 2C (0,025 g, 0,047 mmoles) en THF (0,5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 36E (0,020 g, 0,061 mmoles), DEPBT (0,021 g, 0,071 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,041 mL, 0,235 mmoles), se agitó a 25°C durante 2 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de 0-10% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,026 g, rendimiento 68%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,76 (m, 18 H), 1,16 (m, 1 H), 1,29 (m, 1 H), 1,52 (m, 1 H), 1,76 (s, 1 H), 2,39 (s, 3 H), 2,68 (m, 4 H), 3,20 (m, 2 H), 3,50 (s, 3 H), 3,83 (m, 2 H), 4,13 (m, 2 H), 4,67 (m, 2 H), 6,66 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 7,07 (m, 7 H), 7,22 (d, J=8,09 Hz, 2 H), 7,31 (m, 1 H), 7,66 (t, J=7,72 Hz, 1 H), 7,86 (m, 6 H), 8,63 (d, J=4,04 Hz, 1 H).
- 30

Ejemplo 37

- 35 (1S)-1-[(1S,2S,4S)-2-hidroxi-4-[(2S)-3-metil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2,4-dioxo-1-imidazolidinil}pentanoil)amino]-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil} amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

- 40 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 23S (0,025 g, 0,047 mmoles) en THF (0,5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 36E (0,020 g, 0,061 mmoles), DEPBT (0,021 g, 0,071 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,041 mL, 0,235 mmoles), se agitó a 25°C durante 2 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de 0-10% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,025 g, rendimiento 64%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,57 (d, J=6,62 Hz, 3 H), 0,71 (t, J=7,17 Hz, 3 H), 0,82 (m, 12 H), 1,26 (m, 1 H), 1,54 (m, 2 H), 1,73 (m, 1 H), 2,33 (m, 4 H), 2,76 (m, 3 H), 3,51 (s, 3 H), 3,59 (m, 1 H), 3,82 (d, J=18,38 Hz, 1 H), 4,01 (m, 2 H), 4,18 (s, 1 H), 4,67 (m, 2 H), 4,87 (d, J=5,15 Hz, 1 H), 6,82 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 7,02 (m, 6 H), 7,12 (d, J=7,72 Hz, 1 H), 7,30 (d, J=8,46 Hz, 3 H), 7,64 (m, 2 H), 7,87 (m, 4 H), 8,09 (d, J=9,19 Hz, 1 H), 8,63 (d, J=4,04 Hz, 1 H).
- 45

Ejemplo 38

- 50 (1S)-1-[(1S,3S,4S)-4-[(2,6-dimetilfenoxi)acetil]amino]-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil}amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

- 55 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 2C (0,020 g, 0,038 mmoles) en THF (0,4 mL) se trató con ácido 2,6-dimetilfenoxi acético (US 5.914.332, véase el Ejemplo 1H) (0,008 g, 0,044 mmoles), DEPBT (0,017 g, 0,057 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,030 mL, 0,172 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El

residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-80% acetato de etilo/cloroformo para proporcionar el compuesto del título (0,021 g, rendimiento 77%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,83 (s, 9 H), 1,52 (m, 2 H), 2,08 (s, 6 H), 2,72 (m, 2 H), 2,80 (m, 2 H), 3,51 (s, 3 H), 3,72 (m, 1 H), 3,85 (d, J=9,19 Hz, 1 H), 4,01 (s, 2 H), 4,22 (m, 2 H), 5,05 (d, J=5,88 Hz, 1 H), 6,71 (d, J=9,93 Hz, 1 H), 6,92 (m, 3 H), 7,26 (m, 8 H), 7,45 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 7,85 (m, 5 H), 8,62 (d, J=4,78 Hz, 1H).

Ejemplo 39

(1S)-1-(((1S,2S,4S)-4-((2,6-dimetilfenoxi)acetil)amino)-2-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)encil]pentil)amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 23S (0,020 g, 0,038 mmoles) en THF (0,4 mL) se trató con ácido 2,6-dimetilfenoxi acético (US 5.914.332, véase el Ejemplo 1H) (0,008 g, 0,044 mmoles), DEPBT (0,017 g, 0,057 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,030 mL, 0,172 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-80% acetato de etilo/cloroformo para proporcionar el compuesto del título (0,016 g, rendimiento 61%).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,86 (s, 9 H), 1,63 (m, 2 H), 2,07 (s, 6 H), 2,78 (m, 4 H), 3,51 (s, 3 H), 3,62 (m, 1 H), 3,94 (m, 3 H), 4,25 (m, 2 H), 4,87 (d, J=5,15 Hz, 1H), 6,89 (m, 4 H), 7,19 (m, 5 H), 7,31 (m, 3 H), 7,61 (d, J=8,46 Hz, 1 H), 7,84 (m, 5 H), 8,62 (d, J=4,41 Hz, 1 H).

Ejemplo 40

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-3-hidroxi-4-((2S)-2-[3-(imidazo[1,5-a]piridin-3-ilmetil)-2-oxo-1-imidazolidinil]-3,3-dimetilbutanoil) amino)-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)encil]pentil)amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Ejemplo 40A

imidazo[1,5-a]piridina-3-carbaldehído

A imidazo[1,5-a]piridina (2,337 g, 19,78 mmoles) en tetrahidrofurano (40 mL) se añadió n-butil litio (2,5 M en hexano, 15,76 mL, 39,4 mmoles) a -40°C. La mezcla se agitó a -40°C durante 3,5 horas, seguido de la adición de dimetilformamida (3,1 mL, 40 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 25°C toda la noche y se paró con agua. La mezcla se repartió entre diclorometano (80 mL) y agua (15 mL). La capa de la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró en vacío. El material crudo se purificó por cromatografía eluyendo con 0-50% acetato de etilo/diclorometano para proporcionar el compuesto del título (1,78 g, rendimiento 62%).

Ejemplo 40B

(2S)-2-[3-(imidazo[1,5-a]piridin-3-ilmetil)-2-oxo-1-imidazolidinil]-3,3-dimetilbutanoato de terc-butilo

Una disolución del producto del Ejemplo 40A (1,8,09 g, 12,38 mmoles) y el producto del Ejemplo 6F (2,85 g, 12,38 mmoles) en etanol (35 mL) y benceno (35 mL) se trató con tamices moleculares (3 Å, 1,5 g). La mezcla se agitó a 60°C toda la noche y se enfrió hasta 25°C. A la mezcla de reacción se añadió borohidruro de sodio (1,407 g, 37,19 mmoles) y se agitó durante 3 horas a 25°C. La mezcla de reacción se paró con una disolución acuosa de cloruro de amonio saturado a 0°C. La mezcla se repartió entre agua (50 mL) y acetato de etilo (100 mL). La capa de la fase orgánica se separó y se lavó con agua y disolución salina concentrada, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se trató con 1,2-dicloroetano (247 mL), N,N-diisopropiletilamina (2,2 mL, 12,63 mmoles) y carbonato de N,N'-disuccinimidilo (3,823 g, 14,92 mmoles). La disolución se agitó a 25°C toda la noche y se lavó con una disolución de 10% carbonato de sodio (3 x 50 mL) y agua (50 mL). La capa de la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró en vacío. El material crudo se purificó por cromatografía eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano para proporcionar el compuesto del título (3 g, rendimiento 63%).

Ejemplo 40C

ácido (2S)-2-[3-(imidazo[1,5-a]piridin-3-ilmetil)-2-oxo-1-imidazolidinil]-3,3-dimetilbutanoico

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 40B (0,039 g, 0,096 mmoles) en diclorometano (0,5 mL) se trató con ácido trifluoroacético (0,5 mL) y la mezcla se agitó a 25°C durante 2 horas. El disolvente se concentró y se formó un azeótropo con tolueno para proporcionar el compuesto del título como la sal del ácido trifluoroacético, que se usó sin más purificación.

Ejemplo 40D

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-3-hidroxi-4-((2S)-2-[3-(imidazo[1,5-a]piridin-3-ilmetil)-2-oxo-1-imidazolidinil]-3,3-dimetilbutanoil) amino)-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)encil]pentil)amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 2C (0,021 g, 0,048 mmoles) en THF (0,5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 40C (0,020 g, 0,061 mmoles), DEPBT (0,021 g, 0,071 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,042 mL, 0,235 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en fase reversa en una columna C18, eluyendo con 5-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA). La reacción se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ saturado y la fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,018 g, rendimiento 42%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,83 (s, 9 H), 0,86 (s, 9 H), 1,26 (m, 1 H), 1,53 (m, 2 H), 2,58 (m, 3 H), 2,77 (m, 2 H), 3,03 (m, 2 H), 3,50 (s, 3 H), 3,65 (m, 1 H), 3,84 (d, J=9,93 Hz, 1 H), 4,13 (m, 3 H), 4,52 (m, 2 H), 4,92 (d, J=15,44 Hz, 1 H), 6,64 (t, J=7,54 Hz, 3 H), 6,71 (m, 1 H), 6,83 (m, 4 H), 7,22 (d, J=8,09 Hz, 2 H), 7,31 (m, 1 H), 7,41 (m, 2 H), 7,59 (d, J=9,19 Hz, 1 H), 7,86 (m, 5 H), 8,35 (d, J=7,35 Hz, 1 H), 8,63 (d, J=4,78 Hz, 1 H).

Ejemplo 41

(1S)-1-(((1S,2S,4S)-2-hidroxi-4-((2S)-2-[3-(imidazo[1,5-a]piridin-3-ilmetil)-2-oxo-1-imidazolidinil]-3,3-dimetilbutanoil) amino)-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil)amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 23S (0,021 g, 0,048 mmoles) en THF (0,5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 40C (0,020 g, 0,061 mmoles), DEPBT (0,021 g, 0,071 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,042 mL, 0,235 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en fase reversa en una columna C18, eluyendo con 5-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA). La reacción se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ saturado y la fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,019 g, rendimiento 47%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,79 (s, 9 H), 0,86 (s, 9 H), 1,28 (m, 1 H), 1,51 (m, 2 H), 2,09 (m, 1 H), 2,26 (m, 1 H), 2,80 (m, 3 H), 2,97 (m, 1 H), 3,09 (m, 1 H), 3,50 (s, 3 H), 3,61 (m, 1 H), 3,95 (m, 2 H), 4,16 (m, 2 H), 4,52 (d, J=15,44 Hz, 1 H), 4,85 (m, 2 H), 6,65 (m, 3 H), 6,78 (m, 3 H), 6,87 (d, J=6,99 Hz, 2 H), 7,30 (m, 3 H), 7,38 (s, 1 H), 7,58 (d, J=9,19 Hz, 2 H), 7,85 (m, 5 H), 8,33 (d, J=6,99 Hz, 1 H), 8,63 (d, J=4,41 Hz, 1 H).

Ejemplo 42

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-4-((2S)-3,3-dimetil-2-[2-oxo-3-(4-quinolinilmetil)-1-imidazolidinil]butanoil) amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil) amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Ejemplo 42A

(2S)-3,3-dimetil-2-[2-oxo-3-(4-quinolinilmetil)-1-imidazolidinil]butanoato de terc-butilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 6F (0,367 g, 1,59 mmoles) en una mezcla de benceno (5 mL) y metanol (5 mL) se trató con 4-quinolinacarboxaldehído (0,25 g, 1,59 mmoles), se calentó a 50°C durante 3 horas, se enfrió hasta 25°C y se trató con borohidruro de sodio (0,12 g, 3,18 mmoles), se agitó a 25°C durante 2 horas, se paró con disolución de bicarbonato de sodio y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Una disolución del concentrado (1,59 mmoles) en tolueno (10 mL) se trató con carbonato de bis(4-nitrofenilo) (0,58 g, 1,9 mmoles), se calentó a 100°C durante 16 horas, se enfrió y se repartió entre acetato de etilo y Na₂CO₃ saturado. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatógrafió en gel de sílice eluyendo con 0-20% acetona/diclorometano para proporcionar el compuesto del título (0,355 g, rendimiento 57%).

Ejemplo 42B

ácido (2S)-3,3-dimetil-2-[2-oxo-3-(4-quinolinilmetil)-1-imidazolidinil]butanoico

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 42A (0,355 g, 0,89 mmoles) en diclorometano (4 mL) se trató con ácido trifluoroacético (4 mL) y la mezcla se agitó a 25°C durante 2 horas. El disolvente se concentró y se formó un azeótropo con tolueno varias veces para proporcionar el producto crudo como la sal del ácido trifluoroacético, que se usó sin más purificación.

Ejemplo 42C

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-[2-oxo-3-(4-quinolinilmetil)-1-imidazolidinil]butanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)encil]pentil} amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 2C (0,025 g, 0,047 mmoles) en THF (0,5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 42B (0,024 g, 0,070 mmoles), DEPBT (0,021 g, 0,070 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,041 mL, 0,235 mmoles) y la mezcla se agitó a 25°C durante 2 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de 0-5% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,027 g, rendimiento 67%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,82(s, 9H), 0,89(s, 9H), 1,55 (m, 2H), 2,27(m, 1H), 2,65-2,60(m, 3H), 2,77(m, 1H), 2,85(m, 1H), 3,03(m, 1 H), 3,17(m, 1H), 3,49(s, 3H), 3,65(m, 1H), 3,84(d, J=8,79Hz, 1H), 4,08(d, J=33,69Hz, 3H), 4,52(d, J=7,81Hz, 1H), 4,79(dd, J=152,34, 15,63Hz, 2H), 6,57(d, J=8,79Hz, 1H), 6,81(t, J=7,32Hz, 2H), 6,90(t, J=7,08Hz, 1H), 6,96(d, J=6,84Hz, 2H), 7,22(d, J=7,81Hz, 2H), 7,29(m, 1H), 7,46-7,42(m, 2H), 7,63(t, J=7,57Hz, 1H), 7,90-7,76(m, 5H), 8,06(d, J=7,81Hz, 1H), 8,31(d, J=8,30Hz, 1H), 8,62(d, J=3,91Hz, 1H), 8,90(d, J=4,39Hz, 1H).

Ejemplo 43

(1S)-1-(((1S,2S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-[2-oxo-3-(4-quinolinilmetil)-1-imidazolidinil]butanoil)amino)-2-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)encil]pentil} amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 23S (0,025 g, 0,047 mmoles) en THF (0,5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 42B (0,024 g, 0,070 mmoles), DEPBT (0,021 g, 0,070 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,041 mL, 0,235 mmoles) y la mezcla se agitó a 25°C durante 2 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de 0-5% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,015 g, rendimiento 37%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,83(s, 9H), 0,85(s, 9H), 1,61-1,50(m, 2H), 2,41-2,31(m, 2H), 2,69-2,59(m, 1H), 2,78(bs, 2H), 2,88(m, 1H), 3,03-2,95(m, 1H), 3,23-3,14(m, 1H), 3,50(s, 3H), 3,61(m, 1H), 3,94(m, 1H), 4,00(s, 1H), 4,18(m, 2H), 4,81(bs, 1H), 4,92-4,64(dd, J=15,63, 126,95Hz, 2H), 6,87-6,73(m, 4H), 6,96(m, 2H), 7,29(m, 3 H), 7,41(bs, 1H), 7,61-7,54(m, 2H), 7,89-7,77(m, 5H), 8,05(d, J=7,81Hz, 1H), 8,29(d, J=7,32Hz, 1H), 8,62(bs, 1H), 8,89(bs, 1H).

Ejemplo 44

(1S)-1-(((1S,2S,4S)-2-hidroxi-4-(((2S)-2-(3-[[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridinil]metil] -2-oxo-1-imidazolidinil)-3,3-dimetilbutanoil)amino)-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)encil]pentil} amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 23S (0,025 g, 0,047 mmoles) en THF (0,5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 17F (0,030 g, 0,066 mmoles), DEPBT (0,021 g, 0,070 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,041 mL, 0,235 mmoles) y la mezcla se agitó a 25°C durante 2 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de 0-5% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,026 g, rendimiento 64%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,82 (s, 9 H), 0,86 (s, 9 H), 1,42 (d, J=4,78 Hz, 6 H), 1,55 (m, 2 H), 2,39 (m, 2 H), 2,65 (d, J=13,24 Hz, 1 H), 2,78 (d, J=6,25 Hz, 2 H), 2,98 (m, 1 H), 3,20 (m, 3H), 3,51 (s, 3H), 3,61 (m, 1 H), 3,98 (m, 2 H), 4,19 (m, 2 H), 4,39 (m, 2 H), 4,82 (d, J=5,52 Hz, 1 H), 6,78 (d, J=9,19 Hz, 1 H), 7,06 (m, 6 H), 7,31 (m, 3 H), 7,55 (m, 2 H), 7,76 (t, J=7,72 Hz, 1 H), 7,86 (m, 5 H), 8,63 (d, J=4,04 Hz, 1 H).

Ejemplo 45

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-3-hidroxi-4-(((2S)-2-(3-[[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridinil]metil] -2-oxo-1-imidazolidinil)-3,3-dimetilbutanoil)amino)-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)encil]pentil} amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 2C (0,025 g, 0,047 mmoles) en THF (0,5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 17F (0,030 g, 0,066 mmoles), DEPBT (0,021 g, 0,070 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,041 mL, 0,235 mmoles) y la mezcla se agitó a 25°C durante 2 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de 0-5% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,035 g, rendimiento 86%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,83 (s, 9 H), 0,90 (s, 9 H), 1,43 (d, J=5,15 Hz, 6 H), 1,53 (m, 2 H), 2,36 (m, 1 H), 2,65 (m, 3 H), 2,79 (m, 1 H), 2,99 (m, 1 H), 3,20 (m, 3 H), 3,50 (s, 3 H), 3,65 (m, 1 H), 3,85 (d, J=9,93 Hz, 1 H), 4,05 (m, 3 H), 4,45 (m, 3 H), 6,63 (d, J=9,93 Hz, 1 H), 7,08 (m, 6 H), 7,22 (d, J=8,09 Hz, 2 H), 7,31 (m, 1 H), 7,46 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 7,54 (d, J=7,72 Hz, 1 H), 7,83 (m, 6 H), 8,64 (d, J=4,78 Hz, 1 H).

Ejemplo 46

(1S)-1-(((1R,3S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2,4-dioxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil)amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Ejemplo 46A

5 (2S)-2-[(2-etoxi-2-oxoetil)amino]-3,3-dimetilbutanoato de terc-butilo

Una disolución de hidrocloruro de éster terc-butílico de L-terc-leucina (5 g, 22,34 mmoles) en DMF (25 mL) se trató con trietilamina (3,1 mL, 22,34 mmoles) y la mezcla se agitó durante 1 hora. La reacción se filtró para eliminar las sales sólidas y el filtrado se trató con trietilamina (9,3 mL, 67,0 mmoles) y bromoacetato de etilo (9,9 mL, 67,0 mmoles), y la reacción se agitó durante 3 horas a 25°C. El disolvente se concentró y la reacción se repartió entre diclorometano y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-20% acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título (5,47 g, rendimiento 90%).

Ejemplo 46B

(2S)-2-[(aminocarbonil)(2-etoxi-2-oxoetil)amino]-3,3-dimetilbutanoato de terc-butilo

15 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 46A (5,74 g, 20,0 mmoles) en diclorometano (40 mL) a 0 °C se trató con isocianato de clorosulfonilo (2,26 mL, 26,0 mmoles) y la mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas. Se añadió agua (40 mL) a la reacción fría y la mezcla se calentó hasta 25°C y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y agua y la fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título, que se usó sin más purificación.

Ejemplo 46C

(2S)-2-(2,4-dioxo-1-imidazolidinil)-3,3-dimetilbutanoato de terc-butilo

25 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 46B (20,0 mmoles) en metanol (30 mL) se trató con trietilamina (5,6 mL, 40,2 mmoles), se agitó a 50°C durante 2 horas y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-30% acetato de etilo/diclorometano para proporcionar el compuesto del título (4,57 g, rendimiento 85%).

Ejemplo 46D

(2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2,4-dioxo-1-imidazolidinil}butanoato de terc-butilo

30 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 46C (0,112 g, 0,413 mmoles) en diclorometano (3 mL) a 0°C se trató con 6-metil-2-piridinametalol (0,056 g, 0,454 mmoles), trifenilfosfina (0,141 g, 0,537 mmoles), seguido de azodicarboxilato de dietilo (0,084 mL, 0,537 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas, se trató con agua (3 mL), se agitó durante 2 horas a 25°C y se repartió entre diclorometano y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-30% acetato de etilo/diclorometano para proporcionar el compuesto del título (0,151 g, rendimiento 97%).

Ejemplo 46E

ácido (2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2,4-dioxo-1-imidazolidinil}butanoico

40 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 46D (0,151 g, 0,403 mmoles) en diclorometano (3 mL) se trató con ácido trifluoroacético (3 mL) y la mezcla se agitó a 25°C durante 16 horas. El disolvente se concentró y el producto se purificó por cromatografía en fase reversa en una columna C18, eluyendo con un gradiente empezando con 5-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA) para proporcionar el compuesto del título (0,141 g, rendimiento 81%) como la sal del ácido trifluoroacético.

Ejemplo 46F

45 (1S)-1-(((1R,3S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2,4-dioxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil)amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

50 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 1H (0,020 g, 0,038 mmoles) en THF (0,4 mL) se trató con el producto del Ejemplo 46E (0,020 g, 0,046 mmoles), DEPBT (0,017 g, 0,057 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,030 mL, 0,172 mmoles), se agitó a 25°C durante 2 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano para proporcionar el compuesto del título (0,023 g, rendimiento 73%).
¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ, ppm 0,82 (s, 9 H), 0,87 (s, 9 H), 1,32 (m, 1 H), 1,53 (t, J=11,40 Hz, 1 H), 2,41

(s, 3 H), 2,63 (m, 3 H), 2,85 (m, 1 H), 3,16 (d, J=118,02 Hz, 1 H), 3,60 (m, 5 H), 3,90 (m, 3 H), 4,19 (m, 1 H), 4,35 (s, 1 H), 4,68 (m, 2 H), 6,90 (d, J=9,93 Hz, 1 H), 7,03 (m, 6 H), 7,16 (d, J=7,72 Hz, 1 H), 7,25 (d, J=8,09 Hz, 2 H), 7,34 (m, 1 H), 7,69 (t, J=7,72 Hz, 1 H), 7,93 (m, 6 H), 8,65 (d, J=4,78 Hz, 1 H).

Ejemplo 47

- 5 Mezcla 1:1 de (1S,2S,4R)-1-bencil-2-hidroxi-4-(((2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoil)amino)-5-[4-(2-piridinil)fenil]pentilcarbamato de (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ilo y

(1S,2S,4R)-1-bencil-2-hidroxi-4-(((2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoil)amino)-5-[4-(2-piridinil)fenil]pentilcarbamato de (3R,3aR,6aS)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ilo

- 10 Una disolución del producto del Ejemplo 1H (0,020 g, 0,038 mmoles) en THF (0,25 mL) se trató con N,N-diisopropiletilamina (0,015 mL, 0,086 mmoles) y el producto del Ejemplo 26A (0,017 g, 0,058 mmoles), se agitó a 25°C durante 1 hora y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano para proporcionar el compuesto del título (0,018 g, rendimiento 70%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,76 (d, J=3,31 Hz, 9 H), 1,43 (m, 3 H), 2,68 (m, 5 H), 3,71 (m, 12 H), 4,18 (m, 1 H), 4,85 (m, 1 H), 5,52 (m, 1 H), 6,89 (m, 1 H), 6,99 (m, 1 H), 7,23 (m, 8 H), 7,94 (m, 5 H), 8,65 (d, J=4,78 Hz, 1 H).
- 15

Ejemplo 48

- 20 (1S)-1-(((1R,3S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-(2-oxo-3-[[2-(3-piridinil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-1-imidazolidinil)butanoil]amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil}amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

- Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 1H (0,020 g, 0,038 mmoles) en THF (0,4 mL) se trató con el producto del Ejemplo 19D (0,022 g, 0,045 mmoles), DEPBT (0,017 g, 0,057 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,030 mL, 172 mmoles), se agitó a 25°C durante 2 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de 0-7,5% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,026 g, rendimiento 78%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,80 (s, 9 H), 0,88 (s, 9 H), 1,46 (m, 2 H), 2,44 (d, J=8,82 Hz, 1 H), 2,63 (m, 3 H), 2,83 (m, 1 H), 3,15 (m, 3 H), 3,54 (m, 4 H), 3,84 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 3,93 (m, 1 H), 4,04 (s, 1 H), 4,18 (m, 1 H), 4,46 (m, 3 H), 6,88 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 6,96 (m, 1 H), 7,06 (m, 4 H), 7,24 (d, J=8,46 Hz, 2 H), 7,32 (m, 1 H), 7,53 (m, 2 H), 7,60 (s, 1 H), 7,89 (m, 5 H), 8,29 (m, 1 H), 8,65 (m, 2 H), 9,13 (d, J=1,47 Hz, 1 H).
- 25
- 30

Ejemplo 49

(1S)-1-(((1R,3S,4S)-4-(((2,6-dimetilfenoxi)acetil]amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil}amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

- 35 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 1H (0,020 g, 0,038 mmoles) en THF (0,4 mL) se trató con ácido 2,6-dimetilfenoxi acético (US 5.914.332, véase el Ejemplo 1H) (0,008 g, 0,044 mmoles), DEPBT (0,017 g, 0,057 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,030 mL, 0,172 mmoles), se agitó a 25°C durante 2 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano para proporcionar el compuesto del título (0,019 g, rendimiento 73%).
- 40

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,76 (s, 9 H), 1,41 (t, J=11,77 Hz, 1 H), 1,58 (m, 1 H), 2,10 (s, 6 H), 2,77 (m, 4 H), 3,57 (s, 3 H), 3,65 (m, 1 H), 3,81 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 4,07 (m, 4 H), 5,02 (d, J=5,52 Hz, 1 H), 6,92 (m, 4 H), 7,25 (m, 8 H), 7,56 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 7,85 (m, 3 H), 7,96 (d, J=8,46 Hz, 2 H), 8,64 (d, J=4,41 Hz, 1 H).

- 45 Ejemplo 50

(1S)-1-(((1R,3S,4S)-3-hidroxi-4-(((2S)-2-(3-[[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3,3-dimetilbutanoil]amino)-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil} amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Método A

- 50 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 1H (0,72 g, 1,35 mmoles) en THF (12 mL) se trató con el producto del Ejemplo 17F (0,54 g, 1,16 mmoles), DEPBT (0,52 g, 1,74 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (1,0 mL, 5,74 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 50-100% acetato de etilo en cloroformo para proporcionar el compuesto del título (0,84 g, rendimiento 84%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,79 (s, 9 H), 0,87 (s, 9 H), 1,37 (m, 1 H), 1,41 (s, 3 H), 1,43 (s, 3 H), 1,52 (m, 1 H), 2,48
- 55

(m, 1H), 2,64 (m, 3 H), 2,83 (dd, J=14,0, 6,6 Hz, 1 H), 3,01 (m, 1 H), 3,15 (m, 1 H), 3,23 (m, 1 H), 3,53 (m, 1 H), 3,56 (s, 3H), 3,83 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 3,93 (m, 1 H), 4,02 (s, 1 H), 4,17 (m, 1 H), 4,39 (m, 3 H), 5,15 (s, 1 H), 6,87 (d, J=10,30 Hz, 1 H), 7,08 (m, 6 H), 7,24 (d, J=8,46 Hz, 2 H), 7,32 (m, 1 H), 7,52 (m, 2 H), 7,75 (t, J=7,72 Hz, 1 H), 7,89 (m, 3 H), 7,95 (d, J=8,46 Hz, 2 H), 8,64 (d, J=4,78 Hz, 1 H).

5 Método B

Ejemplo 50-1

6-(hidroximetil)-2-piridina-2-carboxilato de metilo

Una suspensión de 2,6-piridina-dicarboxilato de dimetilo (100 g, 513 mmoles) en metanol (800 mL) y tetrahidrofurano (300 mL) se calentó para disolver y mientras la disolución todavía estaba caliente, se trató en partes con borohidruro de sodio (18,2 g, 479 mmoles) durante 1 hora. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, se enfrió hasta 0-5°C y se paró con 10% ácido cítrico (160 mL), se agitó durante otros 15 minutos y se filtró. El filtrado se concentró, se disolvió en diclorometano, se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró hasta un sólido blanco. El sólido se calentó para disolver en acetato de etilo (100 mL), se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (44,5 g, rendimiento 56%). ¹H RMN (CDCl₃) δ ppm 3,50(s, 1H), 4,00 (s, 3 H), 4,86 (s, 2 H), 7,52 (d, 1 H), 7,85 (t, 1 H), 8,04 (d, 1 H).

Ejemplo 50-2

6-formilpiridina-2-carboxilato de metilo

A una disolución de 2M cloruro de oxalilo/diclorometano (236 mL, 462 mmoles) en diclorometano (800 mL) a -45°C se añadió lentamente dimetilsulfóxido (48,4 mL, 682 mmoles) manteniendo la temperatura por debajo de -45°C. La mezcla se agitó durante 30 minutos a -45°C después de la adición, y se añadió gota a gota una disolución del producto del Ejemplo 50-1 (46 g, 276 mmoles) en diclorometano (160 mL), se agitó durante 30 minutos a -45°C, se trató con trietilamina (175 mL, 1.256 mmoles), se agitó durante 15 minutos a -45°C, se quitó el baño de nieve carbónica, se agitó a -40 hasta -50C durante 30 minutos y se paró con disolución de tampón fosfato pH 7 (250 mL). La capa inorgánica se separó y se concentró. Este residuo se calentó para disolver en acetato de etilo (100 mL), se enfrió hasta temperatura ambiente, se agitó a temperatura ambiente durante 1-2 horas y 1 hora a 0°C. El precipitado resultante se filtró y se lavó con acetato de etilo frío (100 mL) para proporcionar el compuesto del título (30 g, 69%). ¹H RMN (CDCl₃) δ ppm 4,07 (s, 3 H), 8,05 (m, 1 H), 8,16 (m, 1 H), 8,36 (m, 1 H), 10,18 (d, 1 H).

30 Ejemplo 50-3

6-[[2-[[1-(1R)-1-(terc-butoxicarbonil)-2,2-dimetilpropil]amino]etil]amino]metil]piridina-2-carboxilato de metilo

Una suspensión del producto del Ejemplo 50-2 (40 g, 242 mmoles), el producto del Ejemplo 111-3 (64 g, 278 mmoles), y sulfato de magnesio (144 g, 1,2 moles) en diclorometano (600 mL) se agitó a temperatura ambiente toda la noche, se filtró y el filtrado se concentró. El residuo resultante se disolvió en metanol (600 mL) y se trató con borohidruro de sodio (10,56 g, 277 mmoles) a 0°C. La mezcla se agitó durante 0,5 horas a 0°C, se paró con acetona (10 mL), se concentró, se trató con acetato de etilo (1 L), y se lavó con NaHCO₃ (2x 200 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el producto crudo (113 g). El residuo se cromatografió en gel de sílice (750 g), se eluyó con 4 L de 30% acetato de etilo en hexano, 4 L de 50% acetato de etilo en hexano y 8 L de 10% metanol en diclorometano para rendir el compuesto del título (85gm, rendimiento 92,5%). ¹H RMN (CDCl₃): δ ppm 0,96 (s, 9 H), 1,47 (s, 9 H), 2,54 (m, 1 H), 2,76 (m, 4 H), 3,99 (s, 3 H), 4,02 (d, 2 H), 7,62 (d, 1 H), 7,80 (t, 1 H), 7,99 (d, 1 H).

Ejemplo 50-4

6-[[3-[[1S)-1-(terc-butoxicarbonil)-2,2-dimetilpropil]-2-oxoimidazolidinil-1-il]metil]piridina-2-carboxilato de metilo

Una disolución del producto del Ejemplo 50-3 (92 g, 243 mmoles), carbonato de disuccinimidilo (78 g, 304 mmoles), y trietilamina (41 mL, 294 mmoles) en 1,2-dicloroetano (1,8 L) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se diluyó con dicloroetano (200 mL), se lavó con NaHCO₃ saturado (2x 500 mL), y disolución salina concentrada (200 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se trituró con hexano (550 mL) y acetato de etilo (50 mL) a temperatura ambiente durante dos horas para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (85gm, rendimiento 98%). ¹H RMN (CDCl₃): δ ppm 1,10 (s, 9 H), 1,48 (s, 9 H), 3,34 (m, 2 H), 3,62 (m, 1 H), 3,88 (m, 1 H), 4,00 (s, 3 H), 4,42 (s, 1 H), 4,64 (s, 2 H), 7,52 (d, 1 H), 7,81 (t, 1 H), 8,03 (d, 1 H).

Ejemplo 50-5

(2S)-2-(3-[[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]metil]-2-oxoimidazolidin-1-il)-3,3-dimetilbutanoato de terc-butilo

- Una disolución del producto del Ejemplo 50-4 (46 g, 114 mmoles) en tetrahidrofurano (1 L) a 0°C se trató con bromuro de metilmagnesio en éter dietílico (3M, 190 mL, 570 mmoles), se agitó durante 1 hora a 0°C, se paró con 10% ácido cítrico (160 mL), y se extrajo con acetato de etilo (200 mL). La capa acuosa se lavó con acetato de etilo (200 mL). La capa orgánica combinada se lavó con disolución salina concentrada (200 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró hasta 54,7 g de material crudo. El material crudo se filtró a través de una almohadilla de sílice, se lavó con acetato de etilo (1,2 L), y se concentró. El residuo se cristalizó de hexano (400 mL) para proporcionar el compuesto del título como sólido (30gm, 69%). ¹H RMN (GDCl₃): δ ppm 1,09 (s, 9 H), 1,47 (s, 9 H), 1,52 (s, 6 H), 3,34 (m, 2 H), 3,62 (m, 1 H), 3,89 (m, 1 H), 4,41 (s, 1 H), 4,53 (m, 2 H), 5,20 (s, 1 H), 7,21 (m, 2 H), 7,67 (t, 1 H).
- 5
- 10 Ejemplo 50-6
- ácido (2S)-2-(3-[[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]metil]-2-oxoimidazolidin-1-il)-3,3-dimetilbutanoico
- El producto del Ejemplo 50-5 (61 g, 150,6 mmoles) a 25°C se trató con 90% ácido trifluoroacético en agua (300 mL). La reacción se agitó a 25°C durante 5 horas y se concentró para proporcionar 118 g de residuo. El residuo se cargó en 600 g de gel de sílice, se eluyó con 4 L de 5% metanol en diclorometano y con 4 L de 10% metanol en diclorometano. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para proporcionar 100 g de material crudo. El material crudo se cristalizó de éter dietílico (350 mL) para rendir 54 g de la sal del ácido trifluoroacético del compuesto del título, rendimiento 77%. ¹H RMN (CDCl₃): δ ppm 1,10 (s, 9 H), 1,63 (s, 6 H), 3,48 (m, 2 H), 3,65 (m, 1 H), 3,87 (m, 1 H), 4,33 (s, 1 H), 4,78 (q, 2 H), 7,54 (d, 1 H), 7,61 (d, 1 H), 8,12 (t, 1 H), 9,2(w, 3H).
- 15
- 20 Ejemplo 50-7
- N1-[(1R,3S,4S)-4-amino-3-hidroxi-5-fenil-1-(4-piridin-2-ilbencil)pentil]-N2-(metoximetil)-3-metil-L-valinamida
- El producto del Ejemplo 111-13A (21,746 g; 27:1 proporción diastereomérica) en acetato de isopropilo (217 mL) se trató con ácido clorhídrico concentrado (43,5 de mL), se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y se diluyó con agua (168 mL). La capa acuosa se diluyó con cloroformo (440 mL) y el pH se ajustó a aproximadamente 10 con K₂CO₃ (52,5 g). La capa de cloroformo se concentró hasta aceite, se capturó con etanol (220 mL) hasta un sólido. El sólido se cristalizó de 105 mL de etanol/105 mL de agua para proporcionar 16,57 g del compuesto del título. ¹H RMN (CDCl₃) δ ppm 0,89 (s, 9 H), 1,55 (m, 1H), 1,75 (m, 1 H), 2,36 (m, 1 H), 2,78 (m, 2 H), 2,88 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,85 (d, 1H), 4,54 (m, 1 H), 5,45 (d, 1 H), 6,63, (d, 1H), 7,18 (m, 4 H), 7,28 (m, 4 H), 7,70 (m, 2 H), 7,90(d, 2H), 8,66 (d, 1H).
- 25
- 30 Ejemplo 50-8
- (1S)-1-[[[[(1R,3S,4S)-3-hidroxi-4-[[[2S)-2-(3-[[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3,3-dimetilbutanoil]amino]-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil] amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbarnato de metilo
- Una mezcla del producto del Ejemplo 50-6 (16,27 g, 35 mmoles, 1,1 equivalentes), DEPBT (13,37 g, 45 mmoles, 1,4 equivalentes), tetrahidrofurano (170 mL), y K₂CO₃ (8,82 g, 64 mmoles, 2 equivalentes) se agitó durante 2,5 horas a 20°C, se trató con una disolución del producto del Ejemplo 50-7 (17 g, 32 mmoles, 1 equivalente) en tetrahidrofurano (170 mL), se agitó a 20°C durante 15 horas, se trató con 10% Na₂CO₃ (340 mL), se agitó a 20°C durante 6 horas y se extrajo con acetato de etilo (340 mL). La fase orgánica se lavó con 10% disolución salina concentrada (340 mL) y 20% disolución salina concentrada (340 mL), y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice (260gm gel de sílice, se eluyó con diclorometano, 2,5% de metanol en diclorometano, 5% metanol en diclorometano, 7,5% metanol en diclorometano y 10% metanol en diclorometano). Las fracciones deseadas se juntaron, se concentraron hasta una espuma, se atraparon con acetato de etilo (250 mL) hasta aceite, y dos veces con diclorometano. Se quitaron 28,4gm de sólido del matraz. El sólido restante se disolvió en heptanos (100 mL) a 100°C, se enfrió hasta 75°C, después de 30 minutos se añadieron 100 mL de acetato de etilo y 100 mL de heptanos, se mantuvo a 80°C durante 15 minutos, se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró para proporcionar semillas cristalinas. 28,4gm de sólido amorfo se puso en suspensión en 150 mL de heptanos y 25 mL de acetato de etilo a 100°C, se enfrió hasta 75°C, se añadieron semillas del lote pequeño, se añadieron 50 mL de acetato de etilo, se calentó hasta 85°C, se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y se lavó con 2x 50 mL de heptanos, se secó para proporcionar 26,6gm del compuesto del título. ¹H RMN(DMSO-d₆) δ ppm 0,79 (s, 9 H), 0,88 (s, 9 H), 1,37 (m, 1H), 1,40 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,53 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,63 (m, 3H), 2,82 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 3,17 (m, 2H), 3,53 (m, 1 H), 3,57 (s, 3H), 3,82 (d, 1 H), 3,93 (m, 1 H), 4,01 (s, 1 H), 4,17 (m, 1H), 4,38 (m, 3H), 5,17 (s, 1 H), 6,85 (d, 1H), 7,05 (m, 6H), 7,22 (d, 2 H), 7,30 (t, 1 H), 7,51 (m, 2H), 7,73 (t, 1H), 7,85 (m, 3H), 7,94 (d, 2H), 8,62(d, 1H).
- 35
- 40
- 45
- 50

Ejemplo 51

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2,4-dioxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil}amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 2C (0,020 g, 0,038 mmoles) en THF (0,4 mL) se trató con el producto del Ejemplo 46E (0,020 g, 0,046 mmoles), DEPBT (0,017 g, 0,057 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,035 mL, 0,201 mmoles), se agitó a 25°C durante 1 hora y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatógrafió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano para proporcionar el compuesto del título (0,020 g, rendimiento 64%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,85 (s, 9 H), 0,88 (s, 9 H), 1,54 (m, 2 H), 2,41 (s, 3 H), 2,65 (m, 4 H), 3,08 (d, J=18,02 Hz, 1 H), 3,51 (s, 3 H), 3,72 (m, 1 H), 3,89 (m, 2 H), 4,17 (m, 2 H), 4,39 (s, 1 H), 4,67 (m, 3 H), 6,66 (d, J=9,93 Hz, 1 H), 7,06 (m, 7 H), 7,23 (d, J=8,46 Hz, 2 H), 7,31 (m, 1 H), 7,66 (t, J=7,54 Hz, 1 H), 7,87 (m, 6 H), 8,64 (d, J=4,41 Hz, 1 H).

Ejemplo 52

(1S)-1-(((1S,2S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2,4-dioxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino)-2-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil}amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 23S (0,020 g, 0,038 mmoles) en THF (0,4 mL) se trató con el producto del Ejemplo 46E (0,020 g, 0,046 mmoles), DEPBT (0,017 g, 0,057 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,035 mL, 0,201 mmoles), se agitó a 25°C durante 1 hora y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatógrafió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano para proporcionar el compuesto del título (0,021 g, rendimiento 67%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,80 (s, 9 H), 0,88 (s, 9 H), 1,55 (m, 2 H), 2,29 (m, 1 H), 2,39 (s, 3 H), 2,75 (m, 3 H), 3,15 (d, J=18,38 Hz, 1 H), 3,52 (s, 3 H), 3,61 (m, 1 H), 3,94 (m, 2 H), 4,19 (m, 3 H), 4,68 (d, J=10,30 Hz, 2 H), 4,89 (d, J=5,52 Hz, 1 H), 6,83 (d, J=9,93 Hz, 1 H), 7,00 (m, 6 H), 7,13 (d, J=7,72 Hz, 1 H), 7,31 (m, 3 H), 7,64 (m, 2 H), 7,88 (m, 4 H), 8,09 (d, J=9,19 Hz, 1 H), 8,63 (d, J=4,78 Hz, 1 H).

Ejemplo 53

(1S)-1-(((1R,3S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-[2-oxo-3-(4-quinolinilmetil)-1-imidazolidinil]butanoil}amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil}amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 1H (0,020 g, 0,038 mmoles) en THF (0,4 mL) se trató con el producto del Ejemplo 42B (0,020 g, 0,045 mmoles), DEPBT (0,017 g, 0,057 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,035 mL, 0,201 mmoles), se agitó a 25°C durante 2 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatógrafió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de 0-0,5% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,021 g, rendimiento 65%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,81 (s, 9 H), 0,89 (s, 9 H), 1,26 (m, 1 H), 1,37 (m, 1 H), 1,53 (m, 1 H), 2,30 (m, 1 H), 2,65 (m, 2 H), 2,85 (m, 2 H), 3,00 (m, 1 H), 3,18 (m, 1 H), 3,53 (m, 4 H), 3,84 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 3,94 (m, 1 H), 4,05 (m, 1 H), 4,19 (m, 1 H), 4,44 (d, J=7,35 Hz, 1 H), 4,63 (d, J=15,44 Hz, 1 H), 4,95 (d, J=15,44 Hz, 1 H), 6,87 (m, 6 H), 7,25 (d, J=8,46 Hz, 2 H), 7,32 (m, 1 H), 7,43 (d, J=4,41 Hz, 1 H), 7,60 (m, 2 H), 7,86 (m, 6 H), 8,06 (d, J=7,72 Hz, 1 H), 8,30 (d, J=8,09 Hz, 1 H), 8,65 (m, 1 H), 8,90 (d, J=4,04 Hz, 1 H).

Ejemplo 54

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-[(fenoxiacetil)amino]butanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil}amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Ejemplo 54A

(2S)-3,3-dimetil-2-[(fenoxiacetil)amino]butanoato de terc-butilo

Una disolución de hidrocloreto de éster terc-butílico de L-terc-Leucina (0,20 g, 0,90 mmoles) en THF (9 mL) a 0°C se trató con trietilamina (0,38 mL, 2,73 mmoles) y cloruro de fenoxiacetilo (0,14 mL, 1,01 mmoles), se agitó a 0°C durante 15 minutos y a 25°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatógrafió en gel de sílice eluyendo con 0-10% acetato de etilo/cloroformo para proporcionar el compuesto del título (0,23 g, rendimiento 80%).

Ejemplo 54B

ácido (2S)-3,3-dimetil-2-[(fenoxiacetil)amino]butanoico

Una disolución del producto del Ejemplo 54A (0,012 g, 0,038 mmoles) en diclorometano (0,2 mL) se trató con ácido trifluoroacético (0,2 mL) y la reacción se agitó a 25°C durante 1 hora y se concentró. El concentrado se formó un azeótropo con tolueno para proporcionar el compuesto del título, que se usó sin más purificación.

5 Ejemplo 54C

(1S)-1-[[[[(1S,3S,4S)-4-[[[(2S)-3,3-dimetil-2-[(fenoxiacetil)amino]butanoilamino]-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pencil]amino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

10 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 2C (0,020 g, 0,038 mmoles) en THF (0,4 mL) se trató con el producto del Ejemplo 54B (0,038 mmoles), DEPBT (0,016 g, 0,054 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,032 mL, 0,184 mmoles), se agitó a 25°C durante 2 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en fase reversa en una columna C18, eluyendo con 5-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA) para proporcionar el compuesto del título (0,011 g, rendimiento 38%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,80 (d, J=2,94 Hz, 18 H), 1,53 (m, 2 H), 2,55 (m, 1 H), 2,73 (m, 3 H), 3,49 (s, 3 H), 3,65 (m, 1 H), 3,82 (d, J=9,93 Hz, 1 H), 4,05 (m, 1 H), 4,15 (m, 1 H), 4,33 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 4,53 (m, 2 H), 4,81 (d, J=5,88 Hz, 1 H), 6,61 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 6,95 (m, 3 H), 7,11 (m, 1 H), 7,18 (m, 6 H), 7,31 (m, 3 H), 7,48 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 7,84 (m, 6 H), 8,64 (d, J=4,41 Hz, 1 H).

Ejemplo 55

20 (1S,4S,6S,7S,10S)-7-bencil-1,10-diterc-butil-6-hidroxi-2,9,12-trioxo-4-[4-(2-piridinil)bencil]-14-oxa-3,8,11-triazapentadec-1-ilcarbamato de metilo

Ejemplo 55A

(2S)-2-[(metoxiacetil)amino]-3,3-dimetilbutanoato de terc-butilo

25 Una disolución de hidrocloreuro de éster terc-butílico de L-terc-Leucina (0,20 g, 0,90 mmoles) en THF (9 mL) a 0°C se trató con trietilamina (0,38 mL, 2,73 mmoles) y cloruro de metoxiacetilo (0,09 mL, 0,98 mmoles), se agitó a 0°C durante 15 minutos y a 25°C durante 2 horas. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-33% acetato de etilo/cloroformo para proporcionar el compuesto del título (0,266 g).

Ejemplo 55B

30 ácido (2S)-2-[(metoxiacetil)amino]-3,3-dimetilbutanoico

Una disolución del producto del Ejemplo 55A (0,012 g, 0,038 mmoles) en diclorometano (0,2 mL) se trató con ácido trifluoroacético (0,2 mL), se agitó a 25°C durante 1 hora y se concentró. El residuo se formó un azeótropo con tolueno para proporcionar el compuesto del título, que se usó sin más purificación.

Ejemplo 55C

35 (1S,4S,6S,7S,10S)-7-bencil-1,10-diterc-butil-6-hidroxi-2,9,12-trioxo-4-[4-(2-piridinil)bencil]-14-oxa-3,8,11-triazapentadec-1-ilcarbamato de metilo

40 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 2C (0,020 g, 0,038 mmoles) en THF (0,4 mL) se trató con el producto del Ejemplo 55B (0,038 mmoles), DEPBT (0,016 g, 0,054 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,032 mL, 0,184 mmoles), se agitó a 25°C durante 2 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en fase reversa en una columna C18, eluyendo con 5-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA) para proporcionar el compuesto del título (0,011 g, rendimiento 38%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,81 (s, 9 H), 0,84 (s, 9 H), 1,52 (m, 2 H), 2,56 (m, 1 H), 2,74 (m, 3 H), 3,26 (s, 3 H), 3,49 (s, 3 H), 3,66 (m, 1 H), 3,82 (m, 3 H), 4,03 (m, 1 H), 4,16 (m, 1 H), 4,31 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 4,83 (d, J=5,88 Hz, 1 H), 6,62 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 7,14 (m, 8 H), 7,31 (m, 1 H), 7,85 (m, 6 H), 8,63 (d, J=4,41 Hz, 1 H).

Ejemplo 56

(1S)-1-[[[[(1S,3S,4S)-3-hidroxi-4-[[[(2S)-2-{3-[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2,4-dioxo-1-imidazolidinil]-3-metilpentanoil]amino]-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pencil]amino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Ejemplo 56A

2-metilpropanotioamida

Una disolución que contiene isobutiramida (10 g, 115 mmoles) en THF (250 mL) se trató con pentasulfuro fosforoso (4,1 g, 9,22 mmoles), se agitó a 25°C durante 64 horas, se concentró y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (8,6 g, rendimiento 73%) que se usó sin más purificación.

Ejemplo 56B

2-isopropil-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 56A (8,6 g, 83,5 mmoles) en etanol (250 mL) se trató con bromopiruvato de etilo (12,6 mL, 100 mmoles), y la mezcla se calentó a 70°C durante 3 horas, se enfrió hasta 25°C, se concentró y se repartió entre diclorometano y NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (18 g, rendimiento 57%) que se usó sin más purificación.

Ejemplo 56C

(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metanol

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 56B (18 g, 90,5 mmoles) en diclorometano (100 mL) se trató con hidruro de diisobutil aluminio (150 mL, 1 M en diclorometano) gota a gota a -78°C durante 2 horas y la mezcla se agitó a -78°C durante 2 horas. Se añadió ácido acético (10 mL) a -78°C y la mezcla se calentó hasta 25°C. Se añadió una disolución acuosa 10% de tartrato de sodio potasio y la mezcla se agitó vigorosamente durante 1 hora. La reacción se repartió entre diclorometano y agua y la fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatógrafió en gel de sílice eluyendo con 0-5% acetato de etilo/diclorometano para proporcionar el compuesto del título (3,84 g, rendimiento 27%).

Ejemplo 56D

(2S,3S)-2-{3-[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2,4-dioxo-1-imidazolidinil}-3-metilpentanoato de terc-butilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 36C (0,076 g, 0,281 mmoles) en diclorometano (2 mL) a 0 °C se trató con el producto del Ejemplo 56C (0,049 g, 0,309 mmoles), trifenilfosfina (0,096 g, 0,365 mmoles), seguido de azodicarboxilato de dietilo (0,057 mL, 0,365 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas. Se añadió agua (3 mL) y la reacción se agitó durante 2 horas a 25°C. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y agua y la fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en fase reversa en una columna C18, eluyendo con 5-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA) para proporcionar el compuesto del título (0,090 g, rendimiento 78%).

Ejemplo 56E

ácido (2S,3S)-2-{3-[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2,4-dioxo-1-imidazolidinil}-3-metilpentanoico

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 56D (0,090 g, 0,220 mmoles) en diclorometano (2 mL) se trató con ácido trifluoroacético (2 mL), se agitó a 25°C durante 16 horas y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en fase reversa en una columna C18, eluyendo con 5-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA) para proporcionar el compuesto del título (0,1 g) como la sal del ácido trifluoroacético.

Ejemplo 56F

(1S)-1-[(1S,3S,4S)-3-hidroxi-4-[(2S)-2-{3-[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2,4-dioxo-1-imidazolidinil}-3-metilpentanoil)amino]-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil]amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 2C (0,030 g, 0,056 mmoles) en THF (0,5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 56E (0,026 g, 0,073 mmoles), DEPBT (0,025 g, 0,085 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,049 mL, 0,282 mmoles), se agitó a 25°C durante 1 hora y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatógrafió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de elución con 0-5% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,033 g, rendimiento 67%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,66 (d, J=6,62 Hz, 3 H), 0,73 (t, J=7,35 Hz, 3 H), 0,88 (m, 12 H), 1,26 (s, 3 H), 1,29 (s, 3 H), 1,50 (m, 2 H), 1,73 (m, 1 H), 2,69 (m, 4 H), 3,10 (d, J= 18,38 Hz, 1 H), 3,50 (s, 3 H), 3,78 (m, 3 H), 4,17 (m, 3 H), 4,66 (m, 3 H), 6,67 (d, J= 9,93 Hz, 1 H), 6,99 (m, 3 H), 7,07 (m, 2 H), 7,23 (m, 3 H), 7,31 (m, 1 H), 7,85 (m, 6 H), 8,63 (d, J= 4,41 Hz, 1 H).

Ejemplo 57

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-4-(((2S)-2-(2,4-dioxo-3-[[2-(3-piridinil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-1-imidazolidinil)-3-metilpentanoil]amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil]amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

5 Ejemplo 57A

[2-(3-piridinil)-1,3-tiazol-4-il]metanol

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 19 B (0,20 g, 1,05 mmoles) en una mezcla de THF (1,5 mL) y metanol (1,5 mL) se trató con NaBH₄ (0,052 g, 1,37 mmoles), se agitó a 25°C durante 2 horas, se paró con disolución saturada de cloruro de amonio y se concentró. El concentrado se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,063 g, rendimiento 31%).

Ejemplo 57B

(2S,3S)-2-(2,4-dioxo-3-[[2-(3-piridinil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-1-imidazolidinil)-3-metilpentanoato de terc-butilo

15 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 36C (0,081 g, 0,30 mmoles) en diclorometano (2 mL) a 0 °C se trató con el producto del Ejemplo 57A (0,063 g, 0,33 mmoles), trifenilfosfina (0,103 g, 0,39 mmoles), seguido de azodicarboxilato de dietilo (0,061 mL, 0,39 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas. Se añadió agua (3 mL) y la reacción se agitó durante 2 horas a 25°C. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y agua y la fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el producto crudo, que se usó sin más purificación.

20 Ejemplo 57C

ácido (2S,3S)-2-(2,4-dioxo-3-[[2-(3-piridinil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-1-imidazolidinil)-3-metilpentanoico

25 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 57B (0,090 g, 0,220 mmoles) en diclorometano (2 mL) se trató con ácido trifluoroacético (2 mL), se agitó a 25°C durante 16 horas y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en fase reversa en una columna C18, eluyendo con 5-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA) para proporcionar el compuesto del título (0,131 g, rendimiento 90%) como la sal del ácido trifluoroacético.

Ejemplo 57D

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-4-(((2S)-2-(2,4-dioxo-3-[[2-(3-piridinil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-1-imidazolidinil)-3-metilpentanoil]amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil]amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

30 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 2C (0,030 g, 0,056 mmoles) en THF (0,5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 57C (0,036 g, 0,073 mmoles), DEPBT (0,025 g, 0,085 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,049 mL, 0,282 mmoles), se agitó a 25°C durante 1 hora y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de elución con 0-5% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,044 g, rendimiento 86%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,67 (d, J= 6,62 Hz, 3 H), 0,73 (t, J= 7,35 Hz, 3 H), 0,90 (m, 12 H), 1,25 (m, 1 H), 1,52 (m, 2 H), 1,75 (m, 1 H), 2,69 (m, 3 H), 3,15 (m, 1 H), 3,50 (s, 3 H), 3,78 (m, 2 H), 4,16 (m, 3 H), 4,67 (d, J= 6,62 Hz, 1 H), 4,78 (m, 2 H), 6,67 (d, J= 9,93 Hz, 1 H), 6,96 (m, 3 H), 7,07 (m, 2 H), 7,22 (d, J= 8,09 Hz, 2 H), 7,31 (m, 1 H), 7,51 (dd, J= 7,91, 4,96 Hz, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,86 (m, 6 H), 8,24 (m, 1 H), 8,64 (m, 2 H), 9,08 (d, J= 1,84 Hz, 1 H).

Ejemplo 58

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-(((6-metil-3-piridinil)oxi)acetil]amino)butanoil]amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil]amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Ejemplo 58A

45 ácido [(6-metil-3-piridinil)oxi]acético

Una disolución que contiene 6-metil-3-piridiloxiacetato de etilo (0,026 g, 0,13 mmoles) en una mezcla de THF (0,5 mL) y agua (0,5 mL) se trató con hidróxido de litio monohidrato (0,008 g, 0,19 mmoles), se agitó a 25°C durante 18 horas y se concentró para proporcionar el producto crudo, que se usó sin purificación.

Ejemplo 58B

50 (1S,4S,6S,7S,10S)-7-bencil-1,10-diterc-butil-6-hidroxi-14,14-dimetil-2,9,12-trioxo-4-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazapentadec-1-ilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 2C (0,050 g, 0,094 mmoles) en THF (0,5 mL) se trató con Boc-L-terc-leucina (0,022 g, 0,096 mmoles), DEPBT (0,042 g, 0,140 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,08 mL, 0,459 mmoles), se agitó a 25°C durante 2 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con un gradiente empezando con 50-100% acetato de etilo/cloroformo para proporcionar el compuesto del título (0,058 g, rendimiento 83%).

Ejemplo 58C

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-4-(((2S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil]amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 58B (0,058 g, 0,078 mmoles) en diclorometano (0,5 mL) se trató con ácido trifluoroacético (0,5 mL), se agitó a 25°C durante 1 hora y se concentró. El residuo se formó un azeótropo con tolueno para proporcionar el compuesto del título como la sal del ácido trifluoroacético, que se usó sin más purificación.

Ejemplo 58D

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-(((6-metil-3-piridinil)oxi)acetil)amino)butanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil]amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 58C (0,03 g, 0,04 mmoles) en THF (0,5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 58A (0,13 mmoles), DEPBT (0,017 g, 0,12 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,033 mL, 0,39 mmoles), se agitó a 25°C durante 18 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en fase reversa en una columna C18, eluyendo con 5-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA) para proporcionar el compuesto del título (0,016 g, rendimiento 52%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,80 (s, 9 H), 0,83 (s, 9 H), 1,25 (m, 1 H), 1,52 (m, 2 H), 2,38 (s, 3 H), 2,71 (m, 3 H), 3,49 (s, 3 H), 3,65 (m, 1 H), 3,82 (d, J= 9,93 Hz, 1 H), 4,10 (m, 2 H), 4,32 (d, J = 9,56 Hz, 1 H), 4,58 (m, 2 H), 4,81 (d, J= 5,88 Hz, 1 H), 6,61 (d, J = 9,56 Hz, 1 H), 7,17 (m, 9H), 7,31 (m, 1 H), 7,61 (d, J= 9,56 Hz, 1 H), 7,83 (m, 6 H), 8,14 (d, J= 2,94 Hz, 1 H), 8,63 (d, J= 4,41 Hz, 1 H).

Ejemplo 59

(1S)-1-(((1R,3S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil]amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Ejemplo 59A

2,2-dimetoxi-N-[(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)metil]etanamina

Una disolución de 1-metil-2-formilbencimidazol (1g) en metanol (27 mL) y ácido acético (0,54 mL) se trató con aminoacetaldehído dietilacetil (0,9 g, 1 eq.) y NaCNBH₃ (0,85 g, 2 eq.) a 25°C, se agitó durante 1 hora. La mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa de la fase orgánica se separó, se lavó secuencialmente con NaHCO₃ saturado y disolución salina concentrada y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice, eluyendo con 8% metanol/diclorometano para proporcionar el compuesto del título (1,2 g, rendimiento 64%).

Ejemplo 59B

2,2-dimetoxietil[(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo

Una disolución del producto del Ejemplo 59A (1,2 g) en diclorometano (30 mL) se trató con succinimida de 9-fluorenilmetilo (1,6 g, 1,05 eq.) a 0°C durante 16 horas. La mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa de la fase orgánica se separó, se lavó secuencialmente con 10% NaHCO₃, disolución salina concentrada, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo: diclorometano (1:1) para proporcionar 1,83 g (rendimiento 84%) del compuesto del título.

Ejemplo 59C

(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)metil(2-oxoetil)carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo

Una disolución del producto del Ejemplo 59B (0,2 g) en tetrahidrofurano (0,2 mL) se trató con 30% HCl (0,2 mL), se agitó a 75°C durante 6 horas, se enfrió hasta 25°C y se concentró. El residuo se repartió entre 10% NaHCO₃ y acetato de etilo, la capa de la fase orgánica se separó y se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (175 mg).

Ejemplo 59D

(2S)-2-[(2-[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil][(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)metil]amino)etil]amino]-3,3-dimetilbutanoato de terc-butilo

5 Una disolución del producto del Ejemplo 59C (0,178 g) e hidrocloreuro de (L)-metil t-leucinato (76,1 mg, 1 eq.) en metanol (1,7 mL) y ácido acético (17 µL) se trató con NaCNBH₃ (54 mg, 2 eq.) a 25°C durante 3,5 horas. La mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa de la fase orgánica se separó y se lavó con 1N NaHCO₃ y disolución salina concentrada y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/diclorometano (3:1) para proporcionar 0,19 g (rendimiento 83%) del compuesto del título.

Ejemplo 59E

10 (2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil} butanoato de terc-butilo

15 Una disolución del producto del Ejemplo 59D (0,19 g) en N,N-dimetilformamida (3,5 mL) se trató con dietilamina (0,35 mL), se agitó a 25°C durante 1,5 horas y se concentró. Una disolución del residuo en 1,2-dicloroetano (7 mL) se trató con carbonato de bis-(p-nitrofenilo) (0,128 g, 1,2 eq.), se agitó a 60°C durante 16 horas y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/diclorometano (3:2) para proporcionar 80 mg (rendimiento 64%) del compuesto del título.

Ejemplo 59F

ácido (2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoico

20 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 59E (0,025 g, 0,070 mmoles) en una mezcla de THF (0,3 mL) y agua (0,3 mL) se trató con hidróxido de litio monohidrato (0,004 g, 0,094 mmoles), y la mezcla se agitó a 25°C durante 18 horas. El disolvente se concentró para proporcionar el producto crudo, que se usó sin más purificación.

Ejemplo 59G

25 (1S)-1-[(1R,3S,4S)-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino]-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil]amino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

30 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 1H (0,025 g, 0,047 mmoles) en THF (0,5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 59F (0,070 mmoles), DEPBT (0,021 g, 0,070 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,041 mL, 0,240 mmoles) y la mezcla se agitó a 25°C durante 2 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto se purificó por cromatografía en fase reversa en una columna C18, eluyendo con 5-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA). La reacción se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ saturado y la fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,021 g, rendimiento 50%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,81 (s, 9 H), 0,88 (s, 9 H), 1,38 (m, 1 H), 1,53 (m, 1 H), 2,40 (m, 1 H), 2,64 (m, 3 H), 2,83 (m, 1 H), 3,12 (m, 4 H), 3,54 (m, 4 H), 3,82 (m, 3 H), 3,95 (m, 1 H), 4,03 (s, 1 H), 4,18 (m, 1 H), 4,43 (d, J= 6,99 Hz, 1 H), 4,60 (m, 2 H), 6,92 (m, 4 H), 7,04 (m, 2 H), 7,21 (m, 4 H), 7,32 (m, 1 H), 7,58 (m, 3 H), 7,89 (m, 5 H), 8,65 (d, J= 4,41 Hz, 1 H).

Ejemplo 60

40 (1S)-1-[(1R,3S,4S)-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino]-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil]amino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

45 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 1H (0,030 g, 0,056 mmoles) en THF (0,5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 14B (0,023 g, 0,073 mmoles), DEPBT (0,025 g, 0,085 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,049 mL, 0,282 mmoles) y la mezcla se agitó a 25°C durante 16 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de elución con 0-5% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,044 g, rendimiento 94%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,80 (s, 9 H), 0,89 (m, 9 H), 1,38 (m, 1 H), 1,53 (m, 1 H), 2,43 (m, 1 H), 2,63 (m, 6 H), 2,83 (m, 1 H), 3,03 (m, 2 H), 3,20 (m, 1 H), 3,53 (m, 4 H), 3,94 (m, 3 H), 4,36 (m, 4 H), 6,88 (d, J= 9,56 Hz, 1 H), 7,05 (m, 5 H), 7,24 (m, 3 H), 7,32 (m, 1 H), 7,51 (d, J= 9,56 Hz, 1 H), 7,89 (m, 5 H), 8,65 (d, J= 4,78 Hz, 1 H).

Ejemplo 61

(1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-diterc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de 3-piridinilmetilo

Ejemplo 61A

(2S)-3,3-dimetil-2-[[3-(piridinilmetoxi)carbonil]amino]butanoato de terc-butilo

Una disolución que contiene hidrocloreuro del éster terc-butílico de L-terc-leucina (0,20 g, 0,90 mmoles) en THF (9 mL) se trató con carbonato de [(3-piridinil)metil]-(4-nitrofenilo) (0,27 g, 0,99 mmoles) y trietilamina (0,38 ml, 2,73 mmoles) y la mezcla se agitó a 25°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ saturado y la fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-66% acetato de etilo en cloroformo para proporcionar el compuesto del título (0,080 g, rendimiento 28%).

Ejemplo 61B

10 ácido (2S)-3,3-dimetil-2-[[3-(piridinilmetoxi)carbonil]amino]butanoico

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 61A (0,017 g, 0,052 mmoles) en diclorometano (0,2 mL) se trató con ácido trifluoroacético (0,2 mL) y la mezcla se agitó a 25°C durante 2 horas. El disolvente se concentró y el residuo se disolvió en tolueno y se concentró varias veces para proporcionar el compuesto del título como la sal del ácido trifluoroacético, que se usó sin más purificación.

15 Ejemplo 61C

(1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-diterc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de 3-piridinilmetilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 2C (0,025 g, 0,047 mmoles) en THF (0,5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 61B (0,052 mmoles), DEPBT (0,021 g, 0,071 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,041 mL, 0,235 mmoles) y la mezcla se agitó a 25°C durante 16 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-5% metanol en cloroformo para proporcionar el compuesto del título (0,024 g, rendimiento 65%).
¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,79(m, 9H), 0,83(m, 9H), 1,59-1,46(m, 2H), 2,80-2,70(m, 3H), 3,49(s, 3H), 3,69-3,60(m, 1H), 3,84-3,80(d, J=9,56Hz, 1H), 3,96-3,93(d, J=9,93Hz, 1H), 4,22-4,00(m, 2H), 4,88-4,86(d, J=5,52Hz, 1H), 5,14-5,04(m, 2H), 6,62-6,59(d, J=9,56Hz, 1H), 7,03-7,00(d, J=9,93Hz, 1H), 7,20-7,06(m, 7H), 7,33-7,28(m, 1H), 7,43-7,39(m, 1H), 7,59-7,56(d, J=9,19Hz, 1H), 7,82-7,77(m, 2H), 7,89-7,84(m, 4H), 8,54-8,53(m, 1H), 8,64-8,60(m, 2H).

Ejemplo 62

30 (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-diterc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de bencilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 58C (0,011 g, 0,014 mmoles) en THF (0,2 mL) se trató con N-(benciloxicarboniloxi)succinimida (0,005 g, 0,020 mmoles) y trietilamina (0,006 mL, 0,043 mmoles) y la mezcla se agitó a 25°C durante 3 horas. La reacción se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ saturado y la fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-10% metanol en cloroformo para proporcionar el compuesto del título (0,006 g, rendimiento 55%).
¹H RMN(300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,80(m, 9H), 0,83(m, 9H), 1,59-1,46(m, 2H), 2,80-2,70(m, 3H), 3,49(s, 3H), 3,69-3,60(m, 1H), 3,84-3,80(d, J=9,56Hz, 1H), 3,96-3,93(d, J=9,93Hz, 1H), 4,22-4,00(m, 2H), 4,88-4,86(d, J=5,52Hz, 1H), 5,05(s, 2H), 6,62-6,58(d, J=9,56Hz, 1H), 6,96-6,93(d, J=9,93Hz, 1H), 7,20-7,17(m, 8H), 7,38-7,29(m, 5H), 7,59-7,58(d, J=8,82Hz, 1H), 7,82-7,78(m, 1H), 7,89-7,84(m, 4H), 8,64-8,63(m, 1H).

Ejemplo 63

(1S,4S,6S,7S,10S)-7-bencil-1,10-diterc-butil-6-hidroxi-13-metil-2,9,12-trioxo-14-fenil-4-[4-(2-piridinil)bencil]-3,8,11,13-tetraazatetradec-1-ilcarbamato de metilo

45 Ejemplo 63A

(2S)-3,3-dimetil-2-[[4-nitrofenoxi]carbonil]amino]butanoato de metilo

Una disolución de hidrocloreuro del éster metílico de L-terc-leucina (0,300 g, 1,65 mmoles) en diclorometano (4 mL) a 0°C se trató con cloroformato de 4-nitrofenilo (0,366, 1,82 mmoles) y N-metil morfolina (0,380 mL, 3,46 mmoles), y la mezcla se agitó a 25°C durante 64 horas. La reacción se repartió entre diclorometano y NaHCO₃ saturado y la fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,562 g, cuantitativo), que se usó sin más purificación.

Ejemplo 63B

(2S)-2-([bencil(metil)amino]carbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 63A (0,075 g, 0,242 mmoles) en tolueno (0,5 mL) se trató con N-bencilmetilamina (0,035 mL, 2,71 mmoles) y la mezcla se agitó a 80°C durante 1 hora. La reacción se repartió entre acetato de etilo y 10% Na₂CO₃ y la fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-20% acetato de etilo en diclorometano para proporcionar el producto del título (0,046 g, rendimiento 65%).

Ejemplo 63C

ácido (2S)-2-([bencil(metil)amino]carbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoico

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 63B (0,046 g, 0,057 mmoles) en dioxano (1,6 mL) se trató con una disolución acuosa de hidróxido de litio (0,63 mL, 0,5 N) y la mezcla se agitó a 25°C durante 16 horas. Se añadió una disolución acuosa de HCl (0,60 mL, 1N), la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua y la fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el producto crudo, que se usó sin más purificación.

Ejemplo 63D

(1S,4S,6S,7S,10S)-7-bencil-1,10-diterc-butil-6-hidroxi-13-metil-2,9,12-trioxo-14-fenil-4-[4-(2-piridinil)bencil]-3,8,11,13-tetraazatetradec-1-ilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 2C (0,020 g, 0,038 mmoles) en THF (0,4 mL) se trató con el producto del Ejemplo 63C (0,013 g, 0,047 mmoles), DEPBT (0,017 g, 0,057 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,035 mL, 0,201 mmoles) y la mezcla se agitó a 25°C durante 45 minutos. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano para proporcionar el compuesto del título (0,017 g, rendimiento 57%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,80(s, 9H), 0,81(s, 9H), 1,58-1,49(m, 2H), 2,74-2,72(m, 3H), 2,79(s, 3H), 3,49(s, 3H), 3,67-3,61(m, 1H), 3,84-3,81(d, J=9,93Hz, 1H), 4,12-3,99(m, 1H), 4,16-4,13(d, J=8,82Hz, 2H), 4,44(s, 2H), 4,82-4,80(d, J=5,88Hz, 1H), 5,40-5,37(d, J=9,19Hz, 1H), 6,62-6,59(d, J=9,93Hz, 1H), 7,35-7,10(m, 13H), 7,67-7,64(d, J=8,82Hz, 1H), 7,82-7,77(m, 1H), 7,88-7,84(m, 4H), 8,63 (d, J= 4,41 Hz, 1 H).

Ejemplo 64

(1S,4R,6S,7S,10S)-7-bencil-1,10-diterc-butil-6-hidroxi-13-metil-2,9,12-trioxo-14-fenil-4-[4-(2-piridinil)bencil]-3,8,11,13-tetraazatetradec-1-ilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 1H (0,020 g, 0,038 mmoles) en THF (0,4 mL) se trató con el producto del Ejemplo 63C (0,013 g, 0,047 mmoles), DEPBT (0,017 g, 0,057 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,035 mL, 0,201 mmoles) y la mezcla se agitó a 25°C durante 16 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano para proporcionar el compuesto del título (0,022 g, rendimiento 74%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,75(m, 9H), 0,78(m, 9H), 1,35-1,22(m, 1H), 1,65-1,54(m, 1H), 2,77-2,60(m, 4H), 2,79(s, 3H), 3,57(s, 3H), 3,83-3,77(m, 1H), 3,94-3,83(m, 1H), 4,09-4,06(d, J=8,82Hz, 1H), 4,21-4,10(m, 1H), 4,51-4,38(m, 2H), 4,77-4,75(d, J=5,52Hz, 1H), 5,43-5,40(d, J=8,82Hz, 1H), 6,85-6,82(d, J=9,52Hz, 1H), 7,26-7,10(m, 10H), 7,35-7,30(m, 3H), 7,60-7,57(d, J=9,19, 1H), 7,79-7,77(d, J=7,72Hz, 1H), 7,93-7,82(m, 4H), 8,65-8,62(m, 1H).

Ejemplo 65

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-4-((2S)-3,3-dimetil-2-[3-(2-metilbencil)-2-oxo-1-imidazolidinil]butanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil)amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Ejemplo 65A

ácido (2S)-3,3-dimetil-2-[3-(2-metilbencil)-2-oxo-1-imidazolidinil]butanoico

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 6F (0,150 g, 0,65 mmoles) en una mezcla de tolueno (2,5 mL) y metanol (2,5 mL) se trató con o-tolualdehído (0,081 mL, 0,687 mmoles), y la mezcla se agitó a 50°C durante 18 horas. La reacción se enfrió hasta 25°C y se añadió borohidruro de sodio (0,049 g, 1,29 mmoles) y la reacción se agitó a 25°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se paró con 1N NaHCO₃, se agitó durante 1 hora y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Una disolución que contiene el residuo (0,220 g) en 1,2-dicloroetano (10 mL) se trató con carbonato de N,N-disuccinimidilo (0,20 g, 0,781 mmoles) y trietilamina (0,11 mL, 0,789 mmoles), se agitó a 25°C durante 68 horas y se repartió con 10% Na₂CO₃ y la acuosa se extrajo con diclorometano adicional. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Una disolución que contiene el concentrado (0,245 g) en diclorometano (2,5 mL) se trató con ácido trifluoroacético (2,5 mL), se agitó a 25°C durante 2 horas y se concentró para proporcionar el compuesto del título, que se usó sin más purificación.

Ejemplo 65B

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-[3-(2-metilbencil)-2-oxo-1-imidazolidinil]butanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil)amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

5 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 2C (0,025 g, 0,047 mmoles) en THF (0,5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 65A (0,014 g, 0,046 mmoles), DEPBT (0,021 g, 0,071 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,041 mL, 0,235 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en fase reversa en una columna C18, eluyendo con 5-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA). El producto se repartió
10 entre acetato de etilo y disolución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,020 g, rendimiento 49%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,83(m, 9H), 0,89(m, 9H), 1,62-1,48(m, 2H), 2,31(s, 3H), 2,34-2,24(m, 1H), 2,62-2,53(m, 1H), 2,68-2,65(m, 2H), 2,84-2,73(m, 2H), 2,97-2,88(m, 1H), 3,22-3,12(m, 1H), 3,50(s, 3H), 3,70-3,62(m, 1H), 3,87-3,83(d, J=9,93Hz, 1H), 4,08(s, 1H), 4,43-4,12(m, 4H), 4,55-4,52(d, J=7,72Hz, 1H), 6,65-6,62(d, J=9,56Hz, 1H), 7,01-6,99(m, 3H), 7,09-7,08(m, 2H), 7,24-7,20(m, 5H), 7,32-7,29(m, 1H), 7,49-7,46(d, J=9,56Hz, 1H), 7,91-7,82(m, 5H), 8,64-8,63(d, J= 4,41Hz, 1H).

Ejemplo 66

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-[3-(3-metilbencil)-2-oxo-1-imidazolidinil]butanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil)amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

20 Ejemplo 66A

ácido (2S)-3,3-dimetil-2-[3-(3-metilbencil)-2-oxo-1-imidazolidinil]butanoico

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 6F (0,150 g, 0,65 mmoles) en una mezcla de tolueno (2,5 mL) y metanol (2,5 mL) se trató con m-tolualdehído (0,080 mL, 0,692 mmoles), se agitó a 50°C durante 18 horas, se enfrió hasta 25°C, se trató con borohidruro de sodio (0,049 g, 1,29 mmoles), se agitó a 25°C durante 1 hora, se paró con NaHCO₃ 1N, se agitó durante 1 hora y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Una disolución del concentrado (0,211 g) en 1,2-dicloroetano (10 mL) se trató con carbonato de N,N-disuccinimidilo (0,20 g, 0,781 mmoles) y trietilamina (0,11 mL, 0,789 mmoles), se agitó a 25°C durante 68 horas y se repartió con 10% Na₂CO₃. La acuosa se extrajo con cloroformo adicional. La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Una disolución del concentrado (0,254 g) en diclorometano (2,5 mL) se trató con ácido trifluoroacético (2,5 mL) y la mezcla se agitó a 25°C durante 2 horas. El disolvente se concentró para proporcionar el compuesto del título, que se usó sin más purificación.

30 Ejemplo 66B

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-[3-(3-metilbencil)-2-oxo-1-imidazolidinil]butanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil)amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 2C (0,025 g, 0,047 mmoles) en THF (0,5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 66A (0,014 g, 0,046 mmoles), DEPBT (0,021 g, 0,071 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,041 mL, 0,235 mmoles) y la mezcla se agitó a 25°C durante 16 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto se purificó por cromatografía en fase reversa en una columna C18, eluyendo con 5-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA). El producto se repartió entre acetato de etilo y disolución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,018 g, rendimiento 44%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,83(m, 9H), 0,89(m, 9H), 1,62-1,48(m, 2H), 2,31(s, 3H), 2,34-2,24(m, 1H), 2,62-2,53(m, 1H), 2,68-2,65(m, 2H), 2,97-2,73(m, 3H), 3,22-3,12(m, 1H), 3,50(s, 3H), 3,70-3,62(m, 1H), 3,87-3,83(d, J=9,93Hz, 1H), 4,08(s, 1H), 4,33-4,11(m, 4H), 4,56-4,53(d, J=7,72Hz, 1H), 6,65-6,62(d, J=9,56Hz, 1H), 7,04-7,02(m, 3H), 7,11-7,07(m, 4H), 7,25-7,21(m, 4H), 7,33-7,28(m, 1H), 7,49-7,46(d, J=9,56Hz, 1H), 7,91-7,82(m, 4H), 8,64-8,63(d, J=4,04Hz, 1H).

Ejemplo 67

50 (1S)-1-(((1S,2S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-[3-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]butanoil)amino)-2-hidroxi-5-fenil-1-[4-(3-piridinil)bencil]pentil)amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Ejemplo 67A

(4S,5S)-5-((2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-fenilpropil)-2,2-dimetil-4-[4-(3-piridinil)bencil]-1,3-oxazolidina-3-carboxilato de bencilo

5 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 23I (0,200 g, 0,283 mmoles) en DMF (3 mL) se trató con LiCl (0,120 g, 2,83 mmoles), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,060 g, 0,085 mmoles) y 3-tri-n-butilestanilpiridina (0,200 mL, 0,870 mmoles), se calentó a 100°C durante 16 horas, se enfrió y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-25% acetato de etilo en diclorometano para proporcionar el compuesto del título (0,130 g, rendimiento 72%).

Ejemplo 67B

(1S,3S,4S)-4-amino-1-bencil-3-hidroxi-5-[4-(3-piridinil)fenil]pentilcarbamato de terc-butilo

10 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 67A (0,130 g, 0,205 mmoles) en metanol (3 mL) se trató con Pd(OH)₂ en carbón (0,040 g, 20% Pd en peso) y disolución de HCl (0,150 mL, 4N en dioxano), se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (presión de balón) durante 2,5 horas a 25°C, se filtró a través de un lecho de celite® y se lavó con metanol. El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título como la sal hidrocioruro.

Ejemplo 67C

15 (1S,3S,4S)-1-bencil-3-hidroxi-4-((2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoil)amino)-5-[4-(3-piridinil)fenil]pentilcarbamato de terc-butilo

20 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 67B (0,205 mmoles) en THF (2 mL) se trató con el producto del Ejemplo 1F (0,046 g, 0,243 mmoles), DEPBT (0,10 g, 0,334 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,350 mL, 2,01 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,073 g), que se usó sin más purificación.

Ejemplo 67D

(1S-1-[[[(1S,2S,4S)-4-amino-2-hidroxi-5-fenil-1-[4-(3-piridinil)bencil]pentil]amino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

25 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 67C (0,073 g) en diclorometano (5 mL) se trató con ácido trifluoroacético (5 mL) y la mezcla se agitó a 25°C durante 1 hora. El disolvente se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en fase reversa en una columna C18, eluyendo con 5-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA) para proporcionar el compuesto del título como la sal del ácido trifluoroacético (0,073 g, rendimiento 47%).

Ejemplo 67E

30 (1S)-1-[[[(1S,2S,4S)-4-[[[(2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2-oxo-1-imidazolidini]butanoil]amino]-2-hidroxi-5-fenil-1-[4-(3-piridinil)bencil]pentil]amino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

35 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 67D (0,025 g, 0,033 mmoles) en THF (0,4 mL) se trató con el producto del Ejemplo 14B (0,017 g, 0,039 mmoles), DEPBT (0,017 g, 0,057 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,060 mL, 0,344 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de 0-5% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,01 g). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,81 (s, 9 H), 0,86 (s, 9 H), 1,53 (m, 2 H), 2,39 (m, 2 H), 2,66 (m, 4 H), 2,77 (d, J=6,99 Hz, 2 H), 3,00 (m, 2 H), 3,19 (m, 1 H), 3,49 (s, 3 H), 3,61 (m, 1 H), 3,93 (m, 2 H), 4,32 (m, 4 H), 4,83 (d, J=5,15 Hz, 1 H), 6,81 (d, J=9,19 Hz, 1 H), 7,03 (m, 5 H), 7,21 (s, 1 H), 7,32 (d, J=8,09 Hz, 2 H), 7,46 (dd, J=7,72, 4,78 Hz, 1 H), 7,55 (m, 3 H), 7,87 (d, J=8,82 Hz, 1 H), 8,01 (d, J=8,09 Hz, 1 H), 8,53 (d, J=4,41 Hz, 1 H), 8,83 (d, J=1,84 Hz, 1 H).

40

Ejemplo 68

(1S)-1-[[[(1S,2S,4S)-4-[[[(2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]butanoil]amino]-2-hidroxi-1-[4-(6-metil-2-piridinil)bencil]-5-fenilpentil] amino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Ejemplo 68A

2-metil-6-(tributilestanil)piridina

- 5 Una disolución que contiene 2-bromo-6-metilpiridina (1,48 g, 8,63 mmoles) en éter (15 mL) a -78°C se trató con n-butil litio (5,39 mL, 1,6 M en hexanos) gota a gota, se agitó a -78°C durante 1 hora, se trató con cloruro de tributilestaño (4,21 mL, 12,94 mmoles), se agitó a -78°C durante 4 horas, se paró con disolución saturada de cloruro de amonio y se repartió entre éter y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en alúmina neutra eluyendo con 10% acetato de etilo en diclorometano para proporcionar el compuesto del título.
- 10

Ejemplo 68B

(4S,5S)-5-[(2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-fenilpropil]-2,2-dimetil-4-[4-(6-metil-2-piridinil)bencil]-1,3-oxazolidina-3-carboxilato de bencilo

- 15 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 23I (0,113 g, 0,160 mmoles) en DMF (1,5 mL) se trató con LiCl (0,068 g, 1,60 mmoles), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,034 g, 0,048 mmoles) y el producto del Ejemplo 68A (0,367 g, 0,961 mmoles), se calentó a 110°C durante 16 horas, se enfrió y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-50% acetato de etilo en diclorometano para proporcionar el compuesto del título (0,102 g, rendimiento 98%).
- 20

Ejemplo 68C

(1S,2S,4S)-4-amino-2-hidroxi-1-[4-(6-metil-2-piridinil)bencil]-5-fenilpentilcarbamato de metilo

- Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 68B (0,07g, 0,108 mmoles) en una mezcla de THF (0,5 mL), metanol (0,3 mL) y HCl acuoso (0,5 mL, 1 N) se agitó a 50°C durante 16 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como la sal hidrocioruro, que se usó sin más purificación.
- 25

Ejemplo 68D

(1S,2S,4S)-4-[[[(2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]butanoil]amino]-2-hidroxi-1-[4-(6-metil-2-piridinil)bencil]-5-fenilpentilcarbamato de bencilo

- 30 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 68C (0,108 mmoles) en THF (0,5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 10D (0,048 g, 0,14 mmoles), DEPBT (0,048 g, 0,162 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,281 mL, 1,62 mmoles), se agitó a 25°C durante 3 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de 0-5% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,048 g, rendimiento 56%).
- 35

Ejemplo 68E

(2S)-N-[(1S,3S,4S)-4-amino-1-bencil-3-hidroxi-5-[4-(6-metil-2-piridinil)fenil]pentil]-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]butanamida

- 40 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 68D (0,046 g, 0,058 mmoles) en una mezcla de acetato de etilo (0,25 mL) y metanol (0,25 mL) se trató con Pd(OH)₂ en carbón (0,012 g, 20% Pd en peso) y disolución de HCl (0,058 mL, 4N en dioxano), se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (presión de balón) a 25°C durante 16 horas, se filtró a través de un lecho de celite® y se lavó con metanol. El disolvente se concentró para proporcionar el producto crudo como la sal hidrocioruro, que se usó sin más purificación.

Ejemplo 68F

(1S)-1-[[[(1S,2S,4S)-4-[[[(2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil] butanoil]amino]-2-hidroxi-1-[4-(6-metil-2-piridinil)bencil]-5-fenilpentil amino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

- Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 68E (0,058 mmoles) en THF (0,5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 1F (0,013 g, 0,069 mmoles), DEPBT (0,026 g, 0,087 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,100 mL, 0,577 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de
- 50

sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de 0-5% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,033 g, rendimiento 69%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,84 (s, 9 H), 0,87 (s, 9 H), 1,53 (m, 3 H), 2,42 (m, 5 H), 2,74 (m, 4 H), 3,05 (m, 2 H), 3,24 (m, 2 H), 3,60 (m, 4 H), 3,97 (m, 2 H), 4,19 (m, 2 H), 4,34 (m, 2 H), 4,81 (d, J=5,15 Hz, 1 H), 6,78 (d, J=9,19 Hz, 1 H), 7,02 (m, 6 H), 7,16 (m, 2 H), 7,29 (d, J=8,09 Hz, 2 H), 7,69 (m, 4 H), 7,89 (d, J=8,09 Hz, 3 H).

Ejemplo 69

(1S)-1-(((1S,2S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino)-2-hidroxi-5-fenil-1-[4-(3-piridinil)bencil]pentil}amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 67D (0,025 g, 0,033 mmoles) en THF (0,4 mL) se trató con el producto del Ejemplo 10D (0,016 g, 0,047 mmoles), DEPBT (0,017 g, 0,057 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,060 mL, 0,344 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de elución con 0,5% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,015 g, rendimiento 56%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,84(s, 9H), 0,86(s, 9H), 1,59-1,50(m, 2H), 2,48-2,35(m, 2H), 2,46(s, 3H), 2,70-2,62(m, 1H), 2,79-2,77(m, 2H), 3,00-2,92(m, 1H), 3,13-3,02(m, 1H), 3,28-3,18(m, 1H), 3,49(s, 3H), 3,67-3,58(m, 1H), 3,95-3,93(m, 1H), 3,97(s, 1H), 4,27-4,12(m, 2H), 4,40-4,26(m, 2H), 4,84-4,82(d, J=5,52Hz, 1H), 6,83-6,80 (d, J=9,56Hz, 1H), 7,05-7,02 (m, 5H), 7,16-7,14(d, J=7,72Hz, 1H), 7,34-7,33(d, J=8,09 Hz, 2H), 7,49-7,44(dd, J=8,27, 4,96Hz, 1H), 7,59-7,53(m, 3H), 7,70-7,65(t, J=7,54Hz, 1H), 7,91-7,88(d, J=9,19Hz, 1H), 8,03-7,99(m, J=6,07, 2,39Hz, 1H), 8,55-8,53(dd, J=4,78, 1,47Hz, 1H), 8,84-8,83(d, J=1,84Hz, 1H).

Ejemplo 70

(1S)-1-(((1S,2S,4S)-4-(((2S)-2-(3-bencil-2-oxo-1-imidazolidinil)-3,3-dimetilbutanoil)amino)-2-hidroxi-5-fenil-1-[4-(3-piridinil)bencil]pentil}amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Ejemplo 70A

ácido (2S)-2-(3-bencil-2-oxo-1-imidazolidinil)-3,3-dimetilbutanoico

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 6F (1,0 g, 4,35 mmoles) en una mezcla de benceno (10 mL) y etanol (10 mL) se trató con benzaldehído (0,46 mL, 4,55 mmoles), se agitó a 70°C durante 16 horas, se enfrió hasta 25°C, se trató con borohidruro de sodio (0,50 g, 13,22 mmoles), se agitó a 25°C durante 3 horas, se paró con NaHCO₃ 1N y se agitó durante 1 hora y se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Una disolución del concentrado (4,35 mmoles) en 1,2-dicloroetano (175 mL) se trató con carbonato de N,N-disuccinimidilo (1,34 g, 5,23 mmoles) y trietilamina (0,60 mL, 4,30 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió con 10% Na₂CO₃. La acuosa se extrajo con diclorometano adicional. La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Una disolución del concentrado (4,35 mmoles) en diclorometano (25 mL) se trató con ácido trifluoroacético (25 mL) y la mezcla se agitó a 25°C durante 2 horas. El disolvente se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en fase reversa en una columna C18, eluyendo con un gradiente empezando con 0-100% acetonitrilo/agua (0,1% TFA) para proporcionar el compuesto del título (0,76 g, rendimiento 60%).

Ejemplo 70B

(1S)-1-(((1S,2S,4S)-4-(((2S)-2-(3-bencil-2-oxo-1-imidazolidinil)-3,3-dimetilbutanoil)amino)-2-hidroxi-5-fenil-1-[4-(3-piridinil)bencil]pentil}amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 67D (0,025 g, 0,033 mmoles) en THF (0,4 mL) se trató con el producto del Ejemplo 70A (0,014 g, 0,048 mmoles), DEPBT (0,017 g, 0,057 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,060 mL, 0,344 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de elución con 0,5% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,013 g, rendimiento 49%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 0,83(s, 9H), 0,86(s, 9H), 1,58-1,49(m, 2H), 2,45-2,35(m, 2H), 2,70-2,60(m, 1H), 2,99-2,74(m, 4H), 3,24-3,15(m, 1H), 3,49(s, 3H), 3,67-3,58(m, 1H), 3,96-3,93(d, J=9,93Hz, 1H), 3,97(s, 1H), 4,27-4,11(m, 2H), 4,30(s, 2H), 4,84-4,82(d, J=5,88Hz, 1H), 6,83-6,80(d, J=9,19Hz, 1H), 7,06-7,03(m, 5H), 7,40-7,25(m, 6H), 7,49-7,44(dd, J=8,27, 4,96Hz, 1H), 7,58-7,52(m, 3H), 7,91-7,88(d, J=8,82Hz, 1H), 8,03-7,99(m, 1H), 8,55-8,52(dd, J=4,78, 1,47Hz, 1H), 8,84-8,83(d, J=2,21Hz, 1H).

Ejemplo 71

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-3-hidroxi-4-(((2S)-2-[3-(3-metoxibencil)-2-oxo-1-imidazolidinil]-3,3-dimetilbutanoil)amino)-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil]amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Ejemplo 71A

ácido (2S)-2-[3-(3-metoxibencil)-2-oxo-1-imidazolidinil]-3,3-dimetilbutanoico

5 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 6F (0,150 g, 0,65 mmoles) en una mezcla de tolueno (2,5 mL) y metanol (2,5 mL) se trató con m-anisaldehído (0,083 mL, 0,68 mmoles), se agitó a 50°C durante 18 horas, se enfrió hasta 25°C, se trató con borohidruro de sodio (0,049 g, 1,29 mmoles), se agitó a 25°C durante 1 hora, se paró con NaHCO₃ 1N y se agitó durante 1 hora y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Una disolución del
10 concentrado (0,242 g) en 1,2-dicloroetano (10 mL) se trató con carbonato de N,N-disuccinimidilo (0,20 g, 0,781 mmoles) y trietilamina (0,11 mL, 0,789 mmoles), se agitó a 25°C durante 68 horas y se repartió con 10% Na₂CO₃. La acuosa se extrajo con cloroformo adicional. La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Una disolución del concentrado (0,265 g) en diclorometano (2,5 mL) se trató con ácido trifluoroacético (2,5 mL), se agitó a 25°C durante 2 horas y se concentró para proporcionar el compuesto del título, que se usó
15 sin más purificación.

Ejemplo 71B

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-3-hidroxi-4-(((2S)-2-[3-(3-metoxibencil)-2-oxo-1-imidazolidinil]-3,3-dimetilbutanoil)amino)-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil]amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

20 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 2C (0,025 g, 0,047 mmoles) en THF (0,5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 71A (0,020 g, 0,062 mmoles), DEPBT (0,021 g, 0,071 mmoles), y N,N-diisopropiletetilamina (0,041 mL, 0,235 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en fase
25 reversa en una columna C18, eluyendo con un gradiente empezando con 5-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA). El producto se repartió entre acetato de etilo y disolución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,024 g, rendimiento 59%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,83 (s, 9 H), 0,89 (s, 9 H), 1,55 (m, 2 H), 2,32 (m, 1 H), 2,80 (m, 6 H), 3,18 (m, 1 H), 3,50 (s, 3 H), 3,65 (m, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 3,85 (d, J=9,93 Hz, 1 H), 4,20 (m, 5 H), 4,54 (d, J=7,72 Hz, 1 H), 6,63 (d, J=9,93 Hz, 1 H), 6,85 (m, 3 H), 7,08 (m, 5 H), 7,28 (m, 4 H), 7,48
30 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 7,86 (m, 5 H), 8,63 (d, J=4,78 Hz, 1 H).

Ejemplo 72

(1S)-1-(((1R,3S,4S)-4-(((2S)-2-(3-bencil-2-oxo-1-imidazolidinil)-3,3-dimetilbutanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil] amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

35 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 1H (0,040 g, 0,075 mmoles) en THF (0,6 mL) se trató con el producto del Ejemplo 70A (0,027 g, 0,092 mmoles), DEPBT (0,034 g, 0,114 mmoles), y N,N-diisopropiletetilamina (0,066 mL, 0,379 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo
40 con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de elución con 0-5% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,045 g, rendimiento 73%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), ppm 0,80 (s, 9 H), 0,87 (s, 9 H), 1,38 (t, J=11,58 Hz, 1 H), 1,54 (m, 1 H), 2,41 (m, 1 H), 2,64 (m, 3 H), 2,87 (m, 3 H), 3,19 (m, 1 H), 3,53 (m, 4 H), 3,84 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 3,95 (m, 1 H), 4,04 (s, 1 H), 4,18 (m, 1 H), 4,29 (m, 2 H), 4,45 (d, J=7,35 Hz, 1 H), 6,88 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 7,05 (m, 5 H), 7,30 (m, 8 H), 7,53 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 7,90 (m, 5 H), 8,65 (d, J=4,41 Hz, 1 H).

Ejemplo 73

(1S)-1-(((1S,2S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino)-2-hidroxi-5-fenil-1-[4-(4-piridinil)bencil]pentil]amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Ejemplo 73A

50 (4S,5S)-5-((2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-fenilpropil)-2,2-dimetil-4-[4-(4-piridinil)bencil]-1,3-oxazolidina-3-carboxilato de bencilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 23I (0,64 g, 0,906 mmoles) en DMF (10 mL) se trató con LiCl (0,384 g, 9,06 mmoles), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,19 g, 0,271 mmoles) y 4-(tri-n-butilestanil)piridina (1,0 g, 2,72 mmoles), se calentó a 100°C durante 16 horas, se enfrió y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se
55 filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-25% acetato de etilo en diclorometano para proporcionar el compuesto del título (0,28 g, rendimiento 49%).

Ejemplo 73B

(1S,2S,4S-4-amino-2-hidroxi-5-fenil-1-[4-(4-piridinil)bencil]pentilcarbamato de bencilo

5 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 73A (0,28 g, 0,441 mmoles) en una mezcla de THF (5 mL), metanol (5 mL) y HCl acuoso (5 mL, 1 N) se agitó a 60°C durante 16 horas y se concentró para proporcionar el compuesto del título como la sal hidrocioruro, que se usó sin más purificación.

Ejemplo 73C

(1S,2S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino)-2-hidroxi-5-fenil-1-[4-(4-piridinil)bencil]pentilcarbamato de bencilo

10 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 73B (0,441 mmoles) en THF (4,5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 10D (0,18 g, 0,526 mmoles), DEPBT (0,20 g, 0,669 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,75 mL, 4,31 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatógrafió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de 7,5% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,095 g, rendimiento 28%).

Ejemplo 73D

(2S)-N-((1S,3S,4S-4-amino-1-bencil-3-hidroxi-5-[4-(4-piridinil)fenil]pentil)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanamida

20 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 73C (0,095 g, 0,121 mmoles) en metanol (1,5 mL) se trató con Pd(OH)₂ en carbón (0,075 g, 20% Pd en peso) y disolución de HCl (0,090 mL, 4N en dioxano), se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (presión de balón) a 25°C durante 16 horas, se filtró a través de un lecho de celite® y se lavó con metanol. El disolvente se concentró para proporcionar el compuesto del título como la sal hidrocioruro, que se usó sin más purificación.

Ejemplo 73E

25 (1S)-1-(((1S,2S,4S-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino)-2-hidroxi-5-fenil-1-[4-(4-piridinil)bencil]pentil)amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

30 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 73D (0,121 mmoles) en THF (1,2 mL) se trató con el producto del Ejemplo 1F (0,030 g, 0,159 mmoles), DEPBT (0,055 g, 0,184 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,225 mL, 2,35 mmoles), se agitó a 25°C durante 4 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de 0-10% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,048 g, rendimiento 48%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,83(s, 9H), 0,86(s, 9H), 1,59-1,50(m, 2H), 2,48-2,35(m, 2H), 2,46(s, 3H), 2,70-2,62(m, 1H), 2,79-2,77(m, 2H), 3,00-2,92(m, 1H), 3,13-3,02(m, 1H), 3,28-3,18(m, 1H), 3,49(s, 3H), 3,67-3,58(m, 1H), 3,95-3,93(m, 1H), 3,97(s, 1H), 4,27-4,12(m, 2H), 4,40-4,26(m, 2H), 4,84-4,82(m, 1H), 6,83-6,80(d, J=9,93Hz, 1H), 7,09-7,00(m, 5H), 7,16-7,14(d, J=7,35Hz, 1H), 7,36-7,33(d, J=8,09Hz, 2H), 7,74-7,53(m, 6H), 7,92-7,89(d, J=9,19Hz, 1H), 8,62-8,60(d, J=5,88Hz, 2H).

Ejemplo 74

40 (1S)-1-(((1S,2S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino)-2-hidroxi-1-[4-(5-metil-2-piridinil)bencil]-5-fenilpentil)amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Ejemplo 74A

5-metil-2-(tributilestanil)piridina

45 Una disolución que contiene 2-bromo-5-metilpiridina (1,42 g, 8,23 mmoles) en éter (15 mL) a -78°C se trató con n-butil litio (5,14 mL, 1,6 M en hexanos) gota a gota, se agitó a -78°C durante 1 hora, se trató con cloruro de tributilestaño (3,35 mL, 12,35 mmoles), se agitó a 0°C durante 4 horas, se paró con disolución saturada de cloruro de amonio y se repartió entre éter y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en alúmina neutra eluyendo con 10% acetato de etilo en diclorometano para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 74B

50 (4S,5S)-5-((2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-fenilpropil)-2,2-dimetil-4-[4-(5-metil-2-piridinil)bencil]-1,3-oxazolidina-3-carboxilato de bencilo

- 5 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 23I (0,114 g, 0,162 mmoles) en DMF (1,6 mL) se trató con LiCl (0,068 g, 1,60 mmoles), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,034 g, 0,048 mmoles) y el producto del Ejemplo 74A (0,367 g, 0,961 mmoles), se calentó a 100°C durante 16 horas, se enfrió y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-15% acetato de etilo en diclorometano. El producto se purificó por cromatografía en fase reversa en una columna C18, eluyendo con 5-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA) para proporcionar el compuesto del título (0,044 g, rendimiento 42%).

Ejemplo 74C

(1S,2S,4S)-4-amino-2-hidroxi-1-[4-(5-metil-2-piridinil)bencil]-5-fenilpentilcarbamato de bencilo

- 10 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 74B (0,044g, 0,068 mmoles) en una mezcla de THF (0,3 mL), metanol (0,2 mL) y HCl acuoso (0,4 mL, 1 N) se agitó a 50°C durante 16 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como la sal hidrocioruro, que se usó sin más purificación.

Ejemplo 74D

- 15 (1S,2S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino)-2-hidroxi-1-[4-(5-metil-2-piridinil)bencil]-5-fenilpentilcarbamato de bencilo

- 20 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 74C (0,068 mmoles) en THF (0,5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 10D (0,030 g, 0,088 mmoles), DEPBT (0,030 g, 0,102 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,177 mL, 1,02 mmoles), se agitó a 25°C durante 3 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de 0-5% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,033 g, rendimiento 61%).

Ejemplo 74E

- 25 (2S)-N-((1S,3S,4S)-4-amino-1-bencil-3-hidroxi-5-[4-(5-metil-2-piridinil)fenil]pentil)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanamida

- 30 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 74D (0,033 g, 0,041 mmoles) en una mezcla de acetato de etilo (0,25 mL) y metanol (0,25 mL) se trató con Pd(OH)₂ en carbón (0,009 g, 20% Pd en peso) y disolución de HCl (0,041 mL, 4N en dioxano), se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (presión de balón) durante a 25°C durante 16 horas, se filtró a través de un lecho de celite® y se lavó con metanol. El disolvente se concentró para proporcionar el compuesto del título como la sal hidrocioruro, que se usó sin más purificación.

Ejemplo 74F

(1S)-1-(((1S,2S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino)-2-hidroxi-1-[4-(5-metil-2-piridinil)bencil]-5-fenilpentil)amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

- 35 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 74E (0,041 mmoles) en THF (0,5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 1F (0,010 g, 0,053 mmoles), DEPBT (0,018 g, 0,061 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,071 mL, 0,408 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de 0-5% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,024 g, rendimiento 70%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,83(m, 9H), 0,86(m, 9H), 1,60-1,47(m, 2H), 2,32(s, 3H), 2,46-2,39(m, 2H), 2,46(s, 3H), 2,68-2,64(m, 1H), 2,78-2,76(d, J=6,62Hz, 2H), 2,99-2,91(m, 1H), 3,12-3,03(m, 1H), 3,27-3,18(m, 1H), 3,52(s, 3H), 3,65-3,57(m, 1H), 3,96-3,94(m, 2H), 4,26-4,11(m, 2H), 4,40-4,28(m, 2H), 4,84-4,82(d, J=5,52Hz, 1H), 6,81-6,78(d, J=9,93Hz, 1H), 7,05-7,0(m, 5H), 7,16-7,14(d, J=7,72Hz, 1H), 7,30-7,27(d, J=8,09Hz, 2H), 7,59-7,56(m, 1 H), 7,70-7,65 (m, 2H), 7,79-7,77(d, J=8,46Hz, 1H), 7,91-7,86(m, 3H) 8,46(bs, 1H).
- 45

Ejemplo 75

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-3-hidroxi-4-((2S)-2-[3-(2-metoxibencil)-2-oxo-1-imidazolidinil]-3,3-dimetilbutanoil)amino)-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil)amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Ejemplo 75A

ácido (2S)-2-[3-(2-metoxibencil)-2-oxo-1-imidazolidinil]-3,3-dimetilbutanoico

- 5 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 6F (0,150 g, 0,65 mmoles) en una mezcla de tolueno (2,5 mL) y metanol (2,5 mL) se trató con o-anisaldehído (0,079 mL, 0,68 mmoles), y la mezcla se agitó a 50°C durante 18 horas. La reacción se enfrió hasta 25°C y se añadió borohidruro de sodio (0,049 g, 1,29 mmoles) y la reacción se agitó a 25°C durante 1 hora. La reacción se paró con 1N NaHCO₃ y se agitó durante 1 hora. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua y la fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Una disolución del concentrado (0,261 g) en 1,2-dicloroetano (10 mL) se trató con carbonato de N,N-disuccinimidilo (0,20 g, 0,781 mmoles) y trietilamina (0,11 mL, 0,789 mmoles) y la mezcla se agitó a 25°C durante 18 horas. La reacción se repartió con 10% Na₂CO₃, y la acuosa se extrajo con cloroformo adicional. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Una disolución del concentrado (0,319 g) en diclorometano (2,5 mL) se trató con ácido trifluoroacético (2,5 mL) y la mezcla se agitó a 25°C durante 1 hora. El disolvente se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,371 g), que se usó sin más purificación.

Ejemplo 75B

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-3-hidroxi-4-((2S)-2-[3-(2-metoxibencil)-2-oxo-1-imidazolidinil]-3,3-dimetilbutanoil)amino)-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil)amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

- 20 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 2C (0,025 g, 0,047 mmoles) en THF (0,5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 75A (0,020 g, 0,062 mmoles), DEPBT (0,021 g, 0,071 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,041 mL, 0,235 mmoles) y la mezcla se agitó a 25°C durante 2 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto se purificó por cromatografía en fase reversa en una columna C18, eluyendo con 5-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA). El producto se repartió entre acetato de etilo y disolución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,024 g, rendimiento 59%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,83 (s, 9 H), 0,89 (s, 9 H), 1,26 (m, 1 H), 1,38 (m, 1 H), 1,54 (m, 2 H), 2,33 (m, 1 H), 2,83 (m, 5 H), 3,18 (m, 1 H), 3,50 (s, 3 H), 3,66 (m, 1 H), 3,83 (m, 4 H), 4,25 (m, 4 H), 4,53 (d, J=7,72 Hz, 1 H), 6,63 (d, J=9,93 Hz, 1 H), 6,95 (t, J=6,99 Hz, 1 H), 7,18 (m, 11 H), 7,45 (d, J=9,19 Hz, 1 H), 7,86 (m, 5 H), 8,63 (d, J=4,41 Hz, 1 H).

Ejemplo 76

(1S)-1-(((1R,3S,4S)-4-((2S)-3,3-dimetil-2-[3-(2-metilbencil)-2-oxo-1-imidazolidinil]butanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil)amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

- 35 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 1H (0,020 g, 0,038 mmoles) en THF (0,4 mL) se trató con el producto del Ejemplo 65A (0,023 g, 0,076 mmoles), DEPBT (0,017 g, 0,057 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,033 mL, 0,189 mmoles) y la mezcla se agitó a 25°C durante 2 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto se purificó por cromatografía en fase reversa en una columna C18, eluyendo con 5-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA). El producto se repartió entre acetato de etilo y disolución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,013 g, rendimiento 42%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,80 (s, 9 H), 0,89 (m, 9 H), 1,46 (m, 2 H), 2,29 (s, 3 H), 2,38 (m, 1 H), 2,76 (m, 5 H), 3,22 (m, 2 H), 3,53 (m, 4 H), 3,84 (d, J=9,93 Hz, 1 H), 3,95 (m, 1 H), 4,02 (s, 1 H), 4,18 (m, 2 H), 4,41 (m, 2 H), 6,88 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 7,04 (m, 5 H), 7,21 (m, 6 H), 7,32 (m, 1 H), 7,53 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 7,89 (m, 5 H), 8,65 (d, J=4,04 Hz, 1 H).

Ejemplo 77

(1S)-1-(((1R,3S,4S)-4-((2S)-3,3-dimetil-2-[3-(3-metilbencil)-2-oxo-1-imidazolidinil]butanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil)amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

- 50 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 1H (0,020 g, 0,038 mmoles) en THF (0,4 mL) se trató con el producto del Ejemplo 66A (0,023 g, 0,076 mmoles), DEPBT (0,017 g, 0,057 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,033 mL, 0,189 mmoles) y la mezcla se agitó a 25°C durante 2 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en fase reversa en una columna C18, eluyendo con 5-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA). El producto se repartió entre acetato de etilo y disolución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se lavó con

disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,013 g, rendimiento 42%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,80 (s, 9 H), 0,89 (m, 9 H), 1,47 (m, 2 H), 2,28 (s, 3 H), 2,39 (m, 1 H), 2,78 (m, 6 H), 3,22 (m, 1 H), 3,54 (m, 4 H), 3,84 (d, J=9,93 Hz, 1 H), 3,93 (m, 1 H), 4,04 (s, 1 H), 4,25 (m, 3 H), 4,45 (d, J=6,99 Hz, 1 H), 6,88 (d, J=9,93 Hz, 1 H), 7,05 (m, 7 H), 7,24 (m, 4 H), 7,32 (m, 1 H), 7,54 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 7,89 (m, 5 H), 8,65 (d, J=4,41 Hz, 1 H).

Ejemplo 78

(1S)-1-[(1R,3S,4S)-3-hidroxi-4-[(2S)-2-[3-(2-metoxibencil)-2-oxo-1-imidazolidinil]-3,3-dimetilbutanoil]amino]-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil]amino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 1H (0,020 g, 0,038 mmoles) en THF (0,4 mL) se trató con el producto del Ejemplo 75A (0,018 g, 0,056 mmoles), DEPBT (0,017 g, 0,057 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,033 mL, 0,189 mmoles), se agitó a 25°C durante 2 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en fase reversa en una columna C18, eluyendo con 5-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA). El producto se repartió entre acetato de etilo y disolución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,016 g, rendimiento 47%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,80 (s, 9 H), 0,89 (m, 9 H), 1,26 (m, 1 H), 1,39 (m, 1 H), 1,54 (m, 1 H), 2,41 (m, 1 H), 2,65 (m, 2 H), 2,89 (m, 3 H), 3,20 (m, 1 H), 3,54 (m, 4 H), 3,81 (m, 4 H), 3,93 (m, 1 H), 4,02 (m, 1 H), 4,28 (m, 3 H), 4,44 (d, J=7,35 Hz, 1 H), 6,91 (m, 2 H), 7,04 (m, 6 H), 7,14 (d, J=7,35 Hz, 1 H), 7,28 (m, 4 H), 7,51 (d, J=9,93 Hz, 1 H), 7,90 (m, 5 H), 8,65 (d, J=4,04 Hz, 1 H).

Ejemplo 79

(1S)-1-[(1R,3S,4S)-3-hidroxi-4-[(2S)-2-[3-(3-metoxibencil)-2-oxo-1-imidazolidinil]-3,3-dimetilbutanoil]amino]-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil]amino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 1H (0,020 g, 0,038 mmoles) en THF (0,4 mL) se trató con el producto del Ejemplo 71A (0,018 g, 0,056 mmoles), DEPBT (0,017 g, 0,057 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,033 mL, 0,189 mmoles), se agitó a 25°C durante 2 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en fase reversa en una columna C18, eluyendo con 5-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA). El producto se repartió entre acetato de etilo y disolución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,018 g, rendimiento 54%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,80 (s, 9 H), 0,87 (s, 9 H), 1,25 (m, 1 H), 1,39 (m, 1 H), 1,54 (m, 1 H), 2,42 (m, 1 H), 2,64 (m, 3 H), 2,89 (m, 2 H), 3,21 (m, 1 H), 3,54 (m, 4 H), 3,72 (s, 3 H), 3,84 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 3,96 (m, 1 H), 4,04 (s, 1 H), 4,18 (m, 1 H), 4,27 (s, 2 H), 4,44 (d, J=6,99 Hz, 1 H), 6,85 (m, 4 H), 7,06 (m, 5 H), 7,29 (m, 4 H), 7,54 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 7,89 (m, 5 H), 8,65 (d, J=4,41 Hz, 1 H).

Ejemplo 80

(1S)-1-[(1S,2S,4S)-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-[3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]butanoil]amino]-2-hidroxi-1-[4-(4-metil-2-piridinil)bencil]-5-fenilpentil]amino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Ejemplo 80A

4-metil-2-(tributilestanil)piridina

Una disolución que contiene 2-bromo-4-metilpiridina (1,46 g, 8,49 mmoles) en éter (15 mL) a -78°C se trató con n-butil litio (5,57 mL, 1,6 M en hexanos) gota a gota, se agitó a -78°C durante 1 hora, se trató con cloruro de tributilestaño (3,45 mL, 12,74 mmoles), se agitó a 0°C durante 4 horas, se paró con disolución saturada de cloruro de amonio y se repartió entre éter y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en alúmina neutra eluyendo con 10% acetato de etilo en diclorometano para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 80B

(4S,5S)-5-[(2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-fenilpropil]-2,2-dimetil-4-[4-(4-metil-2-piridinil)bencil]-1,3-oxazolidina-3-carboxilato de bencilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 23I (0,183 g, 0,259 mmoles) en DMF (2,6 mL) se trató con LiCl (0,110 g, 2,59 mmoles), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,055 g, 0,078 mmoles) y el producto del Ejemplo 80A (0,495 g, 1,29 mmoles), se calentó a 100°C durante 16 horas, se enfrió y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-10% acetato de etilo en diclorometano para proporcionar el compuesto del título (0,065 g, rendimiento 39%).

Ejemplo 80C

(1S,2S,4S)-4-amino-2-hidroxi-1-[4-(4-metil-2-piridinil)bencil]-5-fenilpentilcarbamato de bencilo

5 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 80B (0,065g, 0,100 mmoles) en una mezcla de THF (0,3 mL), metanol (0,3 mL) y HCl acuoso (0,5 mL, 1 N) se agitó a 50°C durante 16 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como la sal hidrocioruro, que se usó sin más purificación.

Ejemplo 80D

(1S,2S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino)-2-hidroxi-1-[4-(4-metil-2-piridinil)bencil]-5-fenilpentilcarbamato de bencilo

10 Una disolución del producto del Ejemplo 80C (0,100 mmoles) en THF (1 mL) se trató con el producto del Ejemplo 10D (0,044 g, 0,13 mmoles), DEPBT (0,044 g, 0,15 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,261 mL, 1,5 mmoles), se agitó a 25°C durante 1,5 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de 0-3% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,054 g, rendimiento 68%).

Ejemplo 80E

(2S)-N-((1S,3S,4S)-4-amino-1-bencil-3-hidroxi-5-[4-(4-metil-2-piridinil)fenil]pentil)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanamida

20 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 80D (0,054 g, 0,068 mmoles) en una mezcla de acetato de etilo (0,3 mL) y metanol (0,3 mL) se trató con Pd(OH)₂ en carbón (0,014 g, 20% Pd en peso) y disolución de HCl (0,068 mL, 4N en dioxano), se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (presión de balón) a 25°C durante 16 horas, se filtró a través de un lecho de celite® y se lavó con metanol. El disolvente se concentró para proporcionar el compuesto del título como la sal hidrocioruro, que se usó sin más purificación.

Ejemplo 80F

(1S)-1-(((1S,2S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino)-2-hidroxi-1-[4-(4-metil-2-piridinil)bencil]-5-fenilpentil}amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

30 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 80E (0,068 mmoles) en THF (0,65 mL) se trató con el producto del Ejemplo 1F (0,017 g, 0,088 mmoles), DEPBT (0,030 g, 0,102 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,118 mL, 0,678 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de 0-5% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,036 g, rendimiento 64%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,83 (s, 9 H), 0,86 (s, 9 H), 1,53 (m, 2 H), 2,42 (m, 8 H), 2,73 (m, 3 H), 3,03 (m, 2 H), 3,23 (m, 1 H), 3,52 (s, 3 H), 3,62 (m, 1 H), 3,94 (m, 2 H), 4,18 (m, 2 H), 4,34 (m, 2 H), 4,83 (d, J=5,88 Hz, 1 H), 6,79 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 7,05 (m, 6 H), 7,16 (m, 2 H), 7,29 (d, J=8,09 Hz, 2 H), 7,58 (d, J=8,46 Hz, 1 H), 7,69 (m, 2 H), 7,90 (d, J=8,46 Hz, 3 H), 8,48 (d, J=4,78 Hz, 1 H).

Ejemplo 81

40 (1S)-1-(((1S,2S,4S)-4-(((2S)-2-(3-bencil-2-oxo-1-imidazolidinil)-3,3-dimetilbutanoil)amino)-2-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil}amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

45 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 23S (0,020 g, 0,038 mmoles) en THF (0,4 mL) se trató con el producto del Ejemplo 70A (0,013 g, 0,045 mmoles), DEPBT (0,017 g, 0,057 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,039 mL, 0,224 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de elución con 5% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,009 g, rendimiento 30%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ ppm 0,96 (s, 9 H), 1,00 (s, 9 H), 1,27 (m, 1 H), 2,62 (dd, J=113,79, 8,64 Hz, 1 H), 2,85 (m, 5 H), 3,03 (q, J=8,58 Hz, 1 H), 3,39 (m, 1 H), 3,64 (m, 4 H), 3,82 (d, J=9,19 Hz, 1 H), 3,94 (m, 1 H), 4,00 (s, 1 H), 4,11 (m, 2 H), 4,35 (m, 2 H), 5,31 (m, 1 H), 6,13 (m, 2 H), 7,10 (m, 5 H), 7,21 (m, 2 H), 7,33 (m, 7 H), 7,74 (m, 2 H), 7,89 (d, J=8,46 Hz, 2 H), 8,68 (d, J=4,78 Hz, 1 H).

Ejemplo 82

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(2-metil-3-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)encil]pentil)amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Ejemplo 82A

ácido (2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(2-metil-3-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoico

- 5 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 6F (0,150 g, 0,65 mmoles) en una mezcla de tolueno (2,5 mL) y metanol (2,5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 15A (0,079 mL, 0,65 mmoles), se agitó a 50°C durante 18 horas, se enfrió hasta 25°C, se trató con borohidruro de sodio (0,049 g, 1,29 mmoles), se agitó a 25°C durante 1 hora, se paró con NaHCO₃ 1N, se agitó durante 1 hora y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Una
- 10 disolución del concentrado (0,214 g) en 1,2-dicloroetano (10 mL) se trató con carbonato de N,N-disuccinimidilo (0,20 g, 0,781 mmoles) y trietilamina (0,11 mL, 0,789 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió con 10% Na₂CO₃. La acuosa se extrajo con cloroformo adicional. La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Una disolución del concentrado (0,268 g) en diclorometano (2,5 mL) se trató con ácido trifluoroacético (2,5 mL) y la mezcla se agitó a 25°C durante 2 horas. El disolvente se concentró para
- 15 proporcionar el compuesto del título (0,430 g) como la sal del ácido trifluoroacético, que se usó sin más purificación.

Ejemplo 82B

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(2-metil-3-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)encil]pentil)amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

- 20 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 2C (0,020 g, 0,038 mmoles) en THF (0,4 mL) se trató con el producto del Ejemplo 82A (0,025 g, 0,082 mmoles), DEPBT (0,017 g, 0,057 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,033 mL, 0,189 mmoles) y la mezcla se agitó a 25°C durante 16 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por
- 25 cromatografía en fase reversa en una columna C18, eluyendo con 5-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA). El producto se repartió entre acetato de etilo y disolución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,016 g, rendimiento 52%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,83 (s, 9 H), 0,89 (s, 9 H), 1,26 (m, 2 H), 1,54 (m, 2 H), 2,32 (m, 1 H), 2,61 (m, 4 H), 2,81 (m, 2 H), 2,96 (q, J=8,95 Hz, 1 H), 3,21 (m, 1 H), 3,50 (s, 3 H),
- 30 3,66 (m, 1 H), 3,85 (d, J=9,93 Hz, 1 H), 4,08 (s, 1 H), 4,21 (m, 3 H), 4,42 (m, 1 H), 4,55 (d, J=7,72 Hz, 1 H), 6,65 (d, J=9,93 Hz, 1 H), 7,00 (m, 3 H), 7,10 (m, 2 H), 7,24 (m, 3 H), 7,31 (m, 1 H), 7,54 (m, 2 H), 7,87 (m, 5 H), 8,38 (dd, J=4,78, 1,47 Hz, 1 H), 8,64 (d, J=4,41 Hz, 1 H).

Ejemplo 83

- 35 (1S)-1-(((1S,3S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-3-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)encil]pentil)amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Ejemplo 83A

ácido (2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-3-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoico

- 40 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 6F (0,150 g, 0,65 mmoles) en una mezcla de tolueno (2,5 mL) y metanol (2,5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 13A (0,079 mL, 0,65 mmoles), se agitó a 50°C durante 16 horas, se enfrió hasta 25°C, se trató con borohidruro de sodio (0,049 g, 1,29 mmoles), se agitó a 25°C durante 1 hora, se paró con NaHCO₃ 1N y se agitó durante 1 hora y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Una
- 45 disolución del concentrado (0,194 g) en 1,2-dicloroetano (10 mL) se trató con carbonato de N,N-disuccinimidilo (0,20 g, 0,781 mmoles) y trietilamina (0,11 mL, 0,789 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió con 10% Na₂CO₃. La acuosa se extrajo con cloroformo adicional. La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Una disolución del concentrado (0,223 g) en diclorometano (2,5 mL) se trató con ácido trifluoroacético (2,5 mL) y la mezcla se agitó a 25°C durante 2 horas. El disolvente se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,379 g) como la sal del ácido trifluoroacético, que se usó sin más purificación.

Ejemplo 83B

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-[3-[(6-metil-3-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]butanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil]amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 2C (0,020 g, 0,038 mmoles) en THF (0,4 mL) se trató con el producto del Ejemplo 83A (0,025 g, 0,082 mmoles), DEPBT (0,017 g, 0,057 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,033 mL, 0,189 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en fase reversa en una columna C18, eluyendo con 5-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA). El producto se repartió entre acetato de etilo y disolución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,014 g, rendimiento 45%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,83 (s, 9 H), 0,88 (s, 9 H), 1,25 (m, 1 H), 1,54 (m, 2 H), 2,32 (m, 1 H), 2,45 (s, 3 H), 2,63 (m, 2 H), 2,89 (m, 3 H), 3,18 (m, 1 H), 3,50 (s, 3 H), 3,66 (m, 1 H), 3,85 (d, J=9,93 Hz, 1 H), 4,13 (m, 3 H), 4,30 (s, 2 H), 4,55 (d, J=7,35 Hz, 1 H), 6,65 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 7,07 (m, 5 H), 7,28 (m, 4 H), 7,54 (m, 2 H), 7,86 (m, 5 H), 8,37 (d, J=1,84 Hz, 1 H), 8,63 (d, J=4,41 Hz, 1 H).

Ejemplo 84

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-[2-oxo-3-(3-piridinilmetil)-1-imidazolidinil]butanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil]amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 2C (0,015 g, 0,028 mmoles) en THF (0,3 mL) se trató con el producto del Ejemplo 20A (0,019 g, 0,047 mmoles), DEPBT (0,013 g, 0,043 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,025 mL, 0,144 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en fase reversa en una columna C18, eluyendo con 5-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA). El producto se repartió entre acetato de etilo y disolución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,013 g, rendimiento 55%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,83 (s, 9 H), 0,88 (s, 9 H), 1,26 (m, 1 H), 1,54 (m, 2 H), 2,32 (m, 1 H), 2,77 (m, 5 H), 3,18 (m, 1 H), 3,50 (s, 3 H), 3,66 (m, 1 H), 3,85 (d, J=9,93 Hz, 1 H), 4,28 (m, 5 H), 4,55 (d, J=7,72 Hz, 1 H), 6,65 (d, J=9,93 Hz, 1 H), 7,03 (m, 2 H), 7,10 (m, 2 H), 7,22 (d, J=8,46 Hz, 2 H), 7,31 (m, 1 H), 7,41 (dd, J=7,72, 5,15 Hz, 1 H), 7,51 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 7,68 (m, 1 H), 7,86 (m, 6 H), 8,52 (m, 2 H), 8,63 (d, J=4,41 Hz, 1 H).

Ejemplo 85

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-[2-oxo-3-(4-piridinilmetil)-1-imidazolidinil]butanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil]amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Ejemplo 85A

ácido (2S)-3,3-dimetil-2-[2-oxo-3-(4-piridinilmetil)-1-imidazolidinil]butanoico

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 6F (0,10 g, 0,43 mmoles) en una mezcla de benceno (1,6 mL) y metanol (1,66 mL) se trató con piridina-4-carboxaldehído (0,041 g, 0,43 mmoles), se agitó a 50°C durante 18 horas, se enfrió hasta 25°C, se trató con borohidruro de sodio (0,033 g, 0,87 mmoles), se agitó a 25°C durante 1 hora, se paró con NaHCO₃ saturado, se agitó durante 1 hora y se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Una disolución del concentrado (0,43 mmoles) en 1,2-dicloroetano (7 mL) se trató con carbonato de N,N-disuccinimidilo (0,134 g, 0,52 mmoles) y trietilamina (0,07 mL, 0,50 mmoles) y la mezcla se agitó a 25°C durante 16 horas. La reacción se diluyó con cloroformo y se repartió con 10% Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Una disolución que contiene el residuo resultante (0,43 mmoles) en diclorometano (2 mL) se trató con ácido trifluoroacético (2 mL) y la mezcla se agitó a 25°C durante 2 horas. El disolvente se concentró, el producto se disolvió en tolueno y se concentró varias veces para proporcionar el compuesto del título (0,259 g), como la sal del ácido trifluoroacético.

Ejemplo 85B

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-[2-oxo-3-(4-piridinilmetil)-1-imidazolidinil]butanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil]amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 2C (0,015 g, 0,028 mmoles) en THF (0,3 mL) se trató con el producto del Ejemplo 85A (0,019 g, 0,047 mmoles), DEPBT (0,013 g, 0,043 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,07 mL, 0,402 mmoles) y la mezcla se agitó a 25°C durante 16 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en fase reversa en una columna C18, eluyendo con 5-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA). El

producto se repartió entre acetato de etilo y disolución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,010 g, rendimiento 44%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,83 (s, 9 H), 0,90 (s, 9 H), 1,27 (m, 1 H), 1,55 (m, 2 H), 2,41 (m, 1 H), 2,83 (m, 5 H), 3,24 (m, 1 H), 3,50 (s, 3 H), 3,67 (m, 1 H), 3,85 (d, J=9,93 Hz, 1 H), 4,18 (m, 5 H), 4,56 (d, J=7,35 Hz, 1 H), 6,65 (d, J=9,93 Hz, 1 H), 7,11 (m, 5 H), 7,28 (m, 5 H), 7,54 (d, J=9,19 Hz, 1 H), 7,87 (m, 5 H), 8,56 (d, J=5,88 Hz, 2 H), 8,64 (d, J=4,41 Hz, 1 H).

Ejemplo 86

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-[2-oxo-3-(2-piridinilmetil)-1-imidazolidinil]butanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil) amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

10 Ejemplo 86A

ácido (2S)-3,3-dimetil-2-[2-oxo-3-(2-piridinilmetil)-1-imidazolidinil]butanoico

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 6F (0,10 g, 0,43 mmoles) en una mezcla de benceno (1,6 mL) y metanol (1,66 mL) se trató con piridina-2-carboxaldehído (0,041 g, 0,43 mmoles), se agitó a 50°C durante 18 horas, se enfrió hasta 25°C, se trató con borohidruro de sodio (0,033 g, 0,87 mmoles), se agitó a 25°C durante 1 hora, se paró con NaHCO₃ saturado, se agitó durante 1 hora y se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Una disolución del concentrado (0,43 mmoles) en 1,2-dicloroetano (7 mL) se trató con carbonato de N,N-disuccinimidilo (0,134 g, 0,52 mmoles) y trietilamina (0,07 mL, 0,50 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas, se diluyó con cloroformo y se repartió con 10% Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Una disolución del concentrado (0,43 mmoles) en diclorometano (2 mL) se trató con ácido trifluoroacético (2 mL), se agitó a 25°C durante 2 horas, se concentró y se formó un azeótropo varias veces con tolueno para proporcionar el compuesto del título (0,201 g) como la sal del ácido trifluoroacético.

Ejemplo 86B

25 (1S)-1-(((1S,3S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-[2-oxo-3-(2-piridinilmetil)-1-imidazolidinil]butanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil) amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 2C (0,015 g, 0,028 mmoles) en THF (0,3 mL) se trató con el producto del Ejemplo 85A (0,019 g, 0,047 mmoles), DEPBT (0,013 g, 0,043 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,025 mL, 0,144 mmoles) y la mezcla se agitó a 25°C durante 16 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en fase reversa en una columna C18, eluyendo con 5-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA). El producto se repartió entre acetato de etilo y disolución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,011 g, rendimiento 48%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,83(s, 9H), 0,90(s, 9H), 1,60-1,51(m, 2H), 2,44-2,35(q, J=9,07Hz, 1H), 2,61-2,54(m, 1H), 2,69-2,66(d, J=6,99Hz, 2H), 2,81-2,76(m, 1H), 3,01-2,94(m, 1H), 3,14-3,05(m, 1H), 3,26-3,19(m, 1H), 3,50(s, 3H), 3,70-3,62(m, 1H), 3,86-3,83(d, J=9,56Hz, 1H), 4,08(s, 1H), 4,25-4,11(m, 2H), 4,47-4,34(m, 2H), 4,57-4,54(d, J=7,72Hz, 1H), 6,65-6,63(d, J=9,17Hz, 1H), 7,10-7,06(m, 5H), 7,26-7,21(m, 3H), 7,32-7,28(m, 2H), 7,51-7,48(d, J=9,56Hz, 1H), 7,91-7,79(m, 6H), 8,55-8,54(d, J=3,68Hz, 1H), 8,64-8,63(d, J=4,41Hz, 1H).

Ejemplo 87

(1S,4S,5S,7S,10S)-7-bencil-1,10-diterc-butil-5-hidroxi-4-[4-(6-metil-3-piridinil)bencil]-2,9,12-trioxo-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo

Ejemplo 87A

45 2-metil-5-(tributilestanil)piridina

Una disolución que contiene 5-bromo-2-metilpiridina (1,2 g, 6,98 mmoles) en éter (14 mL) a -78°C se trató con n-butillitio (5,2 mL, 1,6 M en hexanos) gota a gota, se agitó a -78°C durante 1 hora, se trató con cloruro de tributilestaño (2,25 mL, 8,30 mmoles), se agitó a -78°C durante 0,5 horas y a 0°C durante 0,5 horas. La reacción se paró con disolución saturada de cloruro de amonio y la reacción se repartió entre éter y agua y la fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (2,97 g), que se usó sin más purificación.

Ejemplo 87B

(4S,5S)-5-((2S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-fenilpropil)-2,2-dimetil-4-[4-(6-metil-3-piridinil)bencil]-1,3-oxazolidina-3-carboxilato de bencilo

5 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 23I (0,25 g, 0,354 mmoles) en DMF (3,5 mL) se trató con LiCl (0,15 g, 3,54 mmoles), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,075 g, 0,107 mmoles) y el producto del Ejemplo 87A (0,40 mL, 1,67 mmoles), se calentó a 100°C durante 16 horas, se enfrió y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-25% acetato de etilo en diclorometano para proporcionar el producto del título (0,193 g, rendimiento 84%).

Ejemplo 87C

10 (1S,2S,4S)-4-amino-2-hidroxi-1-[4-(6-metil-3-piridinil)bencil]-5-fenilpentilcarbamato de bencilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 87B (0,193g, 0,297 mmoles) en una mezcla de THF (2 mL), metanol (2 mL) y HCl acuoso (2 mL, 1 N) se agitó a 60°C durante 16 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como la sal hidrocioruro, que se usó sin más purificación.

Ejemplo 87D

15 (2S,3S,5S)-2,5-diamino-1-[4-(6-metil-3-piridinil)fenil]-6-fenil-3-hexanol

20 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 87C (0,086 g, 0,148 mmoles) en metanol (1,5 mL) se trató con Pd(OH)₂ en carbón (0,020 g, 20% Pd en peso) y disolución de HCl (0,11 mL, 4N en dioxano), se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (presión de balón) a 25°C durante 16 horas, se filtró a través de un lecho de celite® y se lavó con metanol. El disolvente se concentró para proporcionar el compuesto del título como la sal hidrocioruro, que se usó sin más purificación.

Ejemplo 87E

(1S,4S,5S,7S,10S)-7-bencil-1,10-diterc-butil-5-hidroxi-4-[4-(6-metil-3-piridinil)bencil]-2,9,12-trioxo-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-icarbamato de metilo

25 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 87D (0,148 mmoles) en THF (1,5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 1F (0,070 g, 0,370 mmoles), DEPBT (0,14 g, 0,468 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,26 mL, 1,49 mmoles) y la mezcla se agitó a 25°C durante 16 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de 0-5% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,060 g, rendimiento 56%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,77(s, 9H), 0,83(s, 9H), 1,56-1,54(m, 2H), 2,77-2,69(m, 3H), 3,49(s, 3H), 3,54(s, 3H), 3,67-3,60(m, 1H), 3,81-3,78(d, J=9,93Hz, 1H), 3,95-3,92(d, J=9,56Hz, 1H), 4,16-4,02(m, 2H), 4,86-4,84(d, J=5,88Hz, 1H), 6,64-6,61(d, J=9,93Hz, 1H), 6,81-6,78(d, J=9,93Hz, 1H), 7,15-7,07(m, 5H), 7,33-7,28(m, 3H), 7,52-7,49(d, J=8,09Hz, 2H), 7,60-7,58(d, J=8,82Hz, 1H), 7,76-7,73(d, J=8,09Hz, 1H), 7,91-7,88(dd, J=8,09, 2,57Hz, 1H), 8,70-8,69 (d, J=2,21Hz, 1H).

30

35

Ejemplo 88

(1S)-1-(((1S,2S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino)-2-hidroxi-1-[4-(6-metil-3-piridinil)bencil]-5-fenilpentil}amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Ejemplo 88A

40 (1S,2S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino)-2-hidroxi-1-[4-(6-metil-3-piridinil)bencil]-5-fenilpentilcarbamato de bencilo

45 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 87C (0,086 g, 0,148 mmoles) en THF (1,5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 10D (0,060 g, 0,176 mmoles), DEPBT (0,067 g, 0,224 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,26 mL, 1,49 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de 0-5% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,079 g, rendimiento 67%).

Ejemplo 88B

(2S)-N-((1S,3S,4S)-4-amino-1-bencil-3-hidroxi-5-[4-(6-metil-3-piridinil)fenil]pentil]-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanamida

5 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 88A (0,079 g, 0,099 mmoles) en metanol (1,5 mL) se trató con Pd(OH)₂ en carbón (0,040 g, 20% Pd en peso) y disolución de HCl (0,075 mL, 4N en dioxano), se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (presión de balón) a 25°C durante 16 horas, se filtró a través de un lecho de celite® y se lavó con metanol. El disolvente se concentró para proporcionar el compuesto del título como la sal hidrocioruro, que se usó sin más purificación.

Ejemplo 88C

10 (1S)-1-(((1S,2S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino)-2-hidroxi-1-[4-(6-metil-3-piridinil)bencil]-5-fenilpentil]amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

15 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 88B (0,099 mmoles) en THF (1 mL) se trató con el producto del Ejemplo 1F (0,022 g, 0,116 mmoles), DEPBT (0,045 g, 0,151 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,175 mL, 1,00 mmol), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de 0-5% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,064 g, rendimiento 77%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,83(s, 9H), 0,86(s, 9H), 1,59-1,49(m, 2H), 2,46-2,34(m, 2H), 2,46(s, 3H), 2,49(s, 3H), 2,67-2,64(m, 1H), 2,77-2,75(d, J=6,99Hz, 2H), 2,99-2,91(m, 1H), 3,12-3,03(m, 1H), 3,26-3,17(m, 1H), 3,50(s, 3H), 3,66-3,58(m, 1H), 3,96-3,93(m, 2H), 4,25-4,13(m, 2H), 4,40-4,28(m, 2H), 4,84-4,82(d, J=5,52Hz, 1H), 6,84-6,81(d, J=9,56 Hz, 1H), 7,05-7,01(m, 6H), 7,16-7,14(d, J=7,72Hz, 1H), 7,33-7,29(dd, J=8,09, 4,04Hz, 3H), 7,51-7,49(d, J=8,09 Hz, 2H), 7,59-7,56(d, J=8,45Hz, 1H), 7,71-7,65(t, J=7,72Hz, 1H), 7,91-7,88(m, 2H), 8,69(d, J=2,21Hz, 1H).

20

Ejemplo 89

25 (1S)-1-(((1S,2S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino)-2-hidroxi-1-[4-(5-metil-2-piridinil)bencil]-5-fenilpentil]amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Ejemplo 89A

(1S,3S,4S)-4-amino-1-bencil-3-hidroxi-5-[4-(5-metil-2-piridinil)fenil]pentilcarbamato de terc-butilo

30 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 74B (0,312 g, 0,48 mmoles) en metanol (5 mL) se trató con Pd(OH)₂ en carbón (0,10 g, 20% Pd en peso) y disolución de HCl (0,240 mL, 4N en dioxano), se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (presión de balón) a 25°C durante 16 horas, se filtró a través de un lecho de celite®, se lavó con metanol y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en fase reversa en una columna C18, eluyendo con 5-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA) para proporcionar el compuesto del título como la sal hidrocioruro (0,178 g, rendimiento 53%).

Ejemplo 89B

35 (1S,3S,4S)-1-bencil-3-hidroxi-4-(((2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoil)amino)-5-[4-(5-metil-2-piridinil)fenil]pentilcarbamato de terc-butilo

40 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 89A (0,178 g, 0,302 mmoles) en THF (4 mL) se trató con el producto del Ejemplo 1F (0,074 g, 0,393 mmoles), DEPBT (0,136 g, 0,454 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,527 mL, 3,02 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título, que se usó sin más purificación.

Ejemplo 89C

45 (1S)-1-(((1S,2S,4S)-4-amino-2-hidroxi-1-[4-(5-metil-2-piridinil)bencil]-5-fenilpentil]amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

50 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 89B (0,302 mmoles) en diclorometano (2,5 mL) se trató con ácido trifluoroacético (2,5 mL), se agitó a 25°C durante 16 horas y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en fase reversa en una columna C18, eluyendo con 5-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA). El producto se repartió entre éter e hidróxido de amonio diluido y la fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,068 g, rendimiento 42%).

Ejemplo 89D

(1S)-1-[[[[(1S,2S,4S)-4-[[[(2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]butanoil]amino]-2-hidroxi-1-[4-(5-metil-2-piridinil)bencil]-5-fenilpentil]amino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 89C (0,040 g, 0,073 mmoles) en THF (0,7 mL) se trató con el producto del Ejemplo 14B (0,030 g, 0,095 mmoles), DEPBT (0,033 g, 0,110 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,064 mL, 0,365 mmoles) y la mezcla se agitó a 25°C durante 16 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de 0-5% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,037 g, rendimiento 60%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,81(s, 9H), 0,86(s, 9H), 1,57-1,45(m, 2H), 2,32(s, 3H), 2,45-2,37(m, 2H), 2,64(s, 3H), 2,69-2,58(m, 1H), 2,77-2,75(m, 2H), 3,09-2,92(m, 2H), 3,26-3,17(m, 1H), 3,52(s, 3H), 3,66-3,54(m, 1H), 3,97-3,94(m, 2H), 4,23-4,07(m, 2H), 4,42-4,23(m, 2H), 4,82(bs, 1H), 6,58-6,54(J=8,09 Hz, 1H), 6,82-6,79(d, J=9,56Hz, 1H), 7,08-6,95(m, 5H), 7,21(s, 1H), 7,29-7,27(d, J=8,09 Hz, 2H), 7,60-7,57(d, J=8,82Hz, 1H), 7,68-7,64(dd, J=8,09, 2,21Hz, 1H), 7,79-7,77(d, J=8,09Hz, 1H), 7,89-7,86(d, J=8,46Hz, 2H), 8,47-8,46(d, J=2,21 Hz, 1H).

Ejemplo 90

(1S,4S,5S,7S,10S)-7-bencil-1,10-diterc-butil-5-hidroxi-4-[4-(5-metil-2-piridinil)bencil]-2,9,12-trioxo-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 89C (0,032 g, 0,059 mmoles) en THF (0,5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 1F (0,014 g, 0,076 mmoles), DEPBT (0,034 g, 0,114 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,066 mL, 0,38 mmoles) y la mezcla se agitó a 25°C durante 16 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de 0-5% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,028 g, rendimiento 61%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,77 (s, 9H), 0,83(s, 9H), 1,58-1,39(m, 2H), 2,32(s, 3H), 2,77-2,69(m, 3H), 3,51(s, 3H), 3,54(s, 3H), 3,67-3,60(m, 1H), 3,81-3,78(d, J=9,93Hz, 1H), 3,95-3,92(d, J=9,93Hz, 1H), 4,17-4,01(m, 2H), 4,86-4,84(d, J=5,52 Hz, 1H), 6,63-6,60(d, J=9,56 Hz, 1H), 6,78-6,75(d, J=9,93Hz, 1H), 7,14-7,06(m, 5H), 7,29-7,26(d, J=8,46 Hz, 2H), 7,61-7,58(d, J=9,19Hz, 1H), 7,68-7,65(m, 1H), 7,80-7,73(m, 2H), 7,90-7,87(d, J=8,09Hz, 2H), 8,47(s, 1H).

Ejemplo 91

(1S)-1-[[[[(1S,3S,4S)-4-[[[(2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]butanoil]amino]-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil]amino]carbonil]-2-metilbutilcarbamato de metilo

Ejemplo 91A

(1S,2S,4S)-1-bencil-2-hidroxi-4-[[[(2S,3S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilpentanoil]amino]-5-[4-(2-piridinil)fenil]pentil]carbamato de terc-butilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 2A (0,030 g, 0,060 mmoles) en THF (0,6 mL) se trató con el producto del Ejemplo 5A (0,014 g, 0,074 mmoles), DEPBT (0,030 g, 0,100 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,050 mL, 0,287 mmoles) y la mezcla se agitó a 25°C durante 4 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatógrafió en gel de sílice eluyendo con 33-100% acetato de etilo en cloroformo para proporcionar el compuesto del título (0,025 g, rendimiento 66%).

Ejemplo 91B

(1S,2S)-1-[[[[(1S,3S,4S)-4-amino-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil]amino]carbonil]-2-metilbutilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 2B (0,025 g, 0,040 mmoles) en diclorometano (1 mL) se trató con ácido trifluoroacético (1 mL) y la mezcla se agitó a 25°C durante 1 hora. El disolvente se concentró y la mezcla se repartió entre acetato de etilo y disolución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró.

Ejemplo 91C

(1S)-1-[[[[(1S,3S,4S)-4-[[[(2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]butanoil]amino]-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil]amino]carbonil]-2-metilbutilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 91B (0,040 mmoles) en THF (0,4 mL) se trató con el producto del Ejemplo 10D (0,016 g, 0,047 mmoles), DEPBT (0,018 g, 0,060 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,035 mL, 0,201 mmoles) y la mezcla se agitó a 25°C durante 16 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 50% acetato de etilo en cloroformo, seguido de 5% metanol en cloroformo para proporcionar el compuesto del título (0,007 g, rendimiento 22%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,77-0,69(m, 6H), 0,90(s, 9H), 1,06-0,80(m, 2H), 1,40-1,22(m, 1H), 1,67-1,48(m, 2H), 2,40-2,33(m, 1H), 2,46(s, 3H), 2,68-2,57(m, 3H), 2,82-2,70(m, 1H), 3,01-2,92(m, 1H), 3,13-3,04(m, 1H), 3,27-3,17(m, 1H), 3,52(s, 3H), 3,68-3,74(m, 1H), 3,80-3,74(m, 1H), 4,08(s, 1H), 4,25-4,11(m, 2H), 4,41-4,29(m, 2H), 4,53-4,51(d, J=7,72Hz, 1H), 6,94-6,91 (d, J=9,19Hz, 1H), 7,17-7,03(m, 6H), 7,25-7,23(d, J=8,09Hz, 2H), 7,33-7,29(m, 1H), 7,51-7,48(d, J=9,56Hz, 1H), 7,71-7,66(t, J=7,72Hz, 1H), 7,79-7,75(d, J=9,19Hz, 1H), 7,94-7,85(m, 4H), 8,64-8,63(m, 1H).

Ejemplo 92

(1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-diterc-butil-5-hidroxi-7-[4-(5-metil-2-piridinil)bencil]-2,9,12-trioxo-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo

Ejemplo 92A

(5S)-3-(4-bromobencil)-5-((1S)-1-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-feniletil)-2-oxotetrahidro-3-furancarboxilato de etilo

Una disolución de (1S)-1-[(2R)-oxiran-2-il]-2-feniletilcarbamato de terc-butilo (10,0 g, 38,0 mmoles) y malonato de dietilo (5,8 ml, 38,2 mmoles) en etanol (30 mL) a 0°C se trató con una disolución de NaOEt (13,5 mL, 21% en etanol) durante 10 minutos. La reacción se calentó a 25°C y se agitó durante 18 horas. La reacción se volvió a enfriar hasta 0°C y se trató con una disolución de bromuro de 4-bromobencilo (9,5 g, 38,0 mmoles) en etanol (40 mL), se agitó a 50°C durante 3 horas, se enfrió hasta 0°C y se ajustó a pH neutro por adición de 4N HCl. El etanol se eliminó bajo presión reducida y el residuo se repartió entre cloroformo y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (22,4 g) que se usó sin más purificación.

Ejemplo 92B

(1S)-1-[(2S)-4-(4-bromobencil)-5-oxotetrahidro-2-furanil]-2-feniletilcarbamato de terc-butilo

Una disolución del producto del Ejemplo 92A (22,4 g) en etanol (120 mL) se trató con disolución de LiOH monohidrato (8,0 g, 190,7 mmoles) en agua (30 mL) y la mezcla se agitó a 25°C durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta 0°C, se ajustó a pH 5 por adición de 4N HCl y se repartió entre diclorometano y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Una disolución del concentrado en tolueno (400 mL) se calentó a reflujo durante 18 horas, se enfrió y se concentró para proporcionar el compuesto del título (18,4 g), que se usó sin más purificación.

Ejemplo 92C

ácido (4S,5S)-2-(4-bromobencil)-5-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-6-fenilhexanoico

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 92B (18,4 g) en dioxano (190 mL) se trató con disolución de hidróxido de sodio (45 mL, 1N) durante 1 hora a 25°C. La mezcla se enfrió hasta 0°C, y se acidificó a pH 5 usando 4N HCl, y se concentró bajo presión reducida. El concentrado se repartió entre cloroformo y agua. La capa de la fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, y se concentró. Una disolución del residuo (22 g) en dioxano (115 mL) se trató con imidazol (19 g, 279 mmoles) y cloruro de t-butildimetilsililo (35 g, 232 mmoles), se agitó a 25°C durante 18 horas y se concentró. El residuo se combinó con hielo, se acidificó con 4N HCl hasta pH 3 y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Una disolución del residuo en una mezcla de THF (180 mL), ácido acético (180 mL) y agua (60 mL) se agitó durante 1 hora a 25°C y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-50% acetato de etilo en cloroformo para proporcionar el compuesto del título (14,18 g, rendimiento 60%).

Ejemplo 92D

(1S,2S,4S)-1-bencil-4-[[benciloxicarbonil]amino]-5-(4-bromofenil)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]pentilcarbamato de terc-butilo

Una disolución del producto del Ejemplo 92C (14,1 g, 23,3 mmoles) en tolueno (230 mL) se trató con DPPA (10,0 mL, 46,4 mmoles) y trietilamina (6,5 mL, 46,6 mmoles), se calentó a reflujo durante 2 horas, se trató con alcohol bencilico (7,2 mL, 69,9 mmoles), se calentó a reflujo durante 16 horas adicionales, se enfrió y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 20% acetato de etilo en hexanos para proporcionar el producto con mayor Rf (2,94 g, rendimiento 18%).

Ejemplo 92E

(1S,2S,4R)-1-bencil-4-[[benciloxi]carbonil]amino-5-(4-bromofenil)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]pentilcarbamato de terc-butilo

- 5 Una disolución del producto del Ejemplo 92C (14,1 g, 23,3 mmoles) en tolueno (230 mL) se trató con difenilfosforil azida (10,0 mL, 46,4 mmoles) y trietilamina (6,5 mL, 46,6 mmoles), se calentó a reflujo durante 2 horas, se trató con alcohol bencilico (7,2 mL, 69,9 mmoles), se calentó a reflujo durante 16 horas adicionales, se enfrió y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 20% acetato de etilo en hexanos para proporcionar el producto con menor R_f (3,21 g, rendimiento 19%).

Ejemplo 92F

- 10 (1S,2S,4S)-1-bencil-4-[[benciloxi]carbonil]amino-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-5-[4-(5-metil-2-piridinil)fenil]pentilcarbamato de terc-butilo

- 15 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 92D (0,50 g, 0,703 mmoles) en DMF (7 mL) se trató con LiCl (0,30 g, 7,08 mmoles), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,15 g, 0,213 mmoles) y el producto del Ejemplo 74A (0,805 g, 2,11 mmoles), se calentó a 100°C durante 16 horas, se enfrió, se filtró a través de celite®, y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-20% acetato de etilo en cloroformo para proporcionar el compuesto del título (0,374 g, rendimiento 74%).

Ejemplo 92G

- 20 (1S,2S,4S)-1-bencil-4-[[benciloxi]carbonil]amino-2-hidroxi-5-[4-(5-metil-2-piridinil)fenil]pentilcarbamato de terc-butilo

- 25 El producto del Ejemplo 92F (0,374 g, 0,517 mmoles) se trató con disolución de TBAF en THF (2 mL, 1N), se agitó a 25°C durante 16 horas, se concentró y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-20% acetato de etilo en cloroformo para proporcionar el compuesto del título (0,198 g, rendimiento 63%).

Ejemplo 92H

(1S,2S,4S)-4-amino-1-bencil-2-hidroxi-5-[4-(5-metil-2-piridinil)fenil]pentilcarbamato de terc-butilo

- 30 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 92G (0,198 g, 0,325 mmoles) en una mezcla de metanol (1,6 mL) y acetato de etilo (1,6 mL) se trató con Pd(OH)₂ en carbón (0,060 g, 20% Pd en peso) y disolución de HCl (0,080 mL, 4N en dioxano), se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (presión de balón) a 25°C durante 18 horas, se filtró a través de un lecho de celite® y se lavó con metanol. El disolvente se concentró para proporcionar el compuesto del título como la sal hidrocioruro, que se usó sin más purificación.

Ejemplo 92I

- 35 (1S,2S,4S)-1-bencil-2-hidroxi-4-(((2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoil)amino)-5-[4-(5-metil-2-piridinil)fenil]pentilcarbamato de terc-butilo

- 40 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 92H (0,325 mmoles) en THF (3,3 mL) se trató con el producto del Ejemplo 1F (0,068 g, 0,360 mmoles), DEPBT (0,146 g, 0,488 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,28 mL, 1,61 mmoles), se agitó a 25°C durante 2 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-80% acetato de etilo en cloroformo para proporcionar el compuesto del título (0,120 g, rendimiento 56%).

Ejemplo 92J

(1S)-1-[[[(1S,3S,4S)-4-amino-3-hidroxi-1-[4-(5-metil-2-piridinil)bencil]-5-fenilpentil]amino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

- 45 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 92I (0,120 g, 0,183 mmoles) en diclorometano (1 mL) se trató con ácido trifluoroacético (1 mL), se agitó a 25°C durante 1 hora. El disolvente se concentró y la mezcla se repartió entre cloroformo y disolución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró y el producto crudo (0,098 g) se usó sin más purificación.

- 50 Ejemplo 92K

(1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-diterc-butil-5-hidroxi-7-[4-(5-metil-2-piridinil)bencil]-2,9,12-trioxo-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 92J (0,049 g, 0,090 mmoles) en THF (1 mL) se trató con el producto del Ejemplo 1F (0,018 g, 0,095 mmoles), DEPBT (0,040 g, 0,133 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,080 mL, 0,459 mmoles), se agitó a 25°C durante 3 días y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La reacción se purificó por cromatografía en fase reversa en una columna C18, eluyendo con 5-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA). El producto se repartió entre acetato de etilo y 10% Na₂CO₃, y la fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,047 g, rendimiento 73%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,79(s, 9H), 0,82(s, 9H), 1,58-1,43(m, 2H), 2,32(s, 3H), 2,79-2,68(m, 3H), 3,49(s, 3H), 3,55(s, 3H), 3,67-3,59(m, 1H), 3,84-3,80(d, J=9,93Hz, 1H), 3,92-3,89(d, J=9,93Hz, 1H), 4,19-4,01(m, 2H), 4,87-4,85(d, J=5,88Hz, 1H), 6,63-6,60(d, J=9,19Hz, 1H), 6,81-6,77(d, J=9,56Hz, 1H), 7,19-7,12(m, 5H), 7,56-7,53(d, J=8,82Hz, 1H), 7,68-7,64(m, 1H), 7,81-7,76(m, 3H), 7,86-7,83(d, J=8,09Hz, 2H), 8,47(bs, 1H).

Ejemplo 93

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-4-(((2S)-2-(3-bencil-2-oxo-1-imidazolidinil)-3,3-dimetilbutanoil)amino)-3-hidroxi-1-[4-(5-metil-2-piridinil)bencil]-5-fenilpentil)amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 92J (0,050 g, 0,092 mmoles) en THF (1 mL) se trató con el producto del Ejemplo 70A (0,028 g, 0,097 mmoles), DEPBT (0,041 g, 0,137 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,080 mL, 0,459 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en fase reversa en una columna C18, eluyendo con 5-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA). El producto se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ saturado y la fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,036 g, rendimiento 48%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,83(s, 9H), 0,89(s, 9H), 1,60-1,49(m, 2H), 2,32(s, 3H), 2,60-2,53(m, 1H), 2,68-2,65(d, J=6,99Hz, 2H), 2,88-2,75(m, 2H), 2,96-2,90(q, J=8,70Hz, 1H), 3,24-3,15(m, 1H), 3,51(s, 3H), 3,71-3,61(m, 1H), 3,87-3,83(d, J=9,56Hz, 1H), 4,09(s, 1H), 4,22-4,11 (m, 2H), 4,31(s, 2H), 4,56-4,53(d, J=7,72Hz, 1H), 6,67-6,63(d, J=9,56Hz, 1H), 7,08-7,02(m, 5H), 7,21-7,19(d, J=8,46Hz, 2H), 7,31-7,26(m, 3H), 7,40-7,35(m, 2H), 7,50-7,46 (d, J=9,56Hz, 1H), 7,68-7,64(dd, J=8,27, 2,02Hz, 1H), 7,82-7,77(m, 2H), 7,88-7,85(d, J=8,09Hz, 2H), 8,47-8,46(d, J=2,21Hz, 1H).

Ejemplo 94

(1S)-1-(((1S,2S,4R)-1-bencil-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino)-2-hidroxi-5-[4-(2-piridinil)fenil]pentil)amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Ejemplo 94A

(1S,2S,4R)-1-bencil-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino)-2-hidroxi-5-[4-(2-piridinil)fenil]pentilcarbamato de terc-butilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 1E (0,050 g, 0,101 mmoles) en THF (1 mL) se trató con el producto del Ejemplo 10D (0,034 g, 0,100 mmoles), DEPBT (0,045 g, 0,151 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,090 mL, 0,517 mmoles), se agitó a 25°C durante 4 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en fase reversa en una columna C18, eluyendo con 5-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA). El producto se repartió entre diclorometano y disolución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-10% metanol en cloroformo para proporcionar el compuesto del título (0,042 g, rendimiento 56%).

Ejemplo 94B

(1S)-1-(((1S,2S,4R)-1-bencil-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino)-2-hidroxi-5-[4-(2-piridinil)fenil]pentil)amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 94A (0,042 g, 0,056 mmoles) en diclorometano (0,3 mL) se trató con ácido trifluoroacético (0,3 mL) y la mezcla se agitó a 25°C durante 1 hora. El disolvente se concentró y el residuo se disolvió en tolueno y se concentró varias veces. Una disolución del residuo (0,056 mmoles) en THF (0,6 mL) se trató con el producto del Ejemplo 1F (0,011 g, 0,058 mmoles), DEPBT (0,025 g, 0,083 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,049 mL, 0,281 mmoles), se agitó a 25°C durante 2 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en fase reversa en una columna C18, eluyendo con 5-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA). El producto se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ saturado y la fase orgánica se lavó con disolución salina

concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,023 g, rendimiento 48%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,77(s, 9H), 0,81(s, 9H), 1,41-1,31(m, 1H), 1,59-1,49(m, 1H), 2,43(s, 3H), 2,70-2,59(m, 3H), 2,88-2,77(m, 1H), 3,25-3,12(m, 2H), 3,53(s, 3H), 3,64-3,44(m, 2H), 3,94-3,84(m, 2H), 4,08(s, 1H), 4,19-4,10(m, 2H), 4,43-4,26(m, 2H), 6,77-6,73(d, J=9,56Hz, 1H), 7,03-7,01 (d, J=7,72Hz, 1H), 7,18-7,09(m, 5H), 7,28-7,25(d, J=8,46Hz, 2H), 7,34-7,30(m, 2H), 7,53-7,50(d, J=9,93Hz, 1H), 7,65-7,60(t, J=7,72Hz, 1H), 7,92-7,83(m, 2H), 7,97-7,95(d, J=8,09Hz, 2H), 8,17-8,15(d, J=8,46Hz, 1H), 8,65-8,64(d, J=4,78Hz, 1H).

Ejemplo 95

mezcla 1:1 de (1R,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-10-terc-butil-5-hidroxi-1-[1-metil-1-((R)-metilsulfinil)etil]-2,9,12-trioxo-7-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo y (1R,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-10-terc-butil-5-hidroxi-1-[1-metil-1-((S)-metilsulfinil)etil]-2,9,12-trioxo-7-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 30B (0,015 g, 0,020 mmoles) en una mezcla de THF (0,15 mL), acetona (0,15 mL) y agua (0,05 mL) se trató con NMO (0,003 g, 0,026 mmoles), y disolución acuosa de tetróxido de osmio (0,030 mL, 4%), se agitó durante 16 horas a 25°C y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de 0-10% metanol en diclorometano para proporcionar el compuesto del título (0,006 g, rendimiento 39%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,81 (s, 9 H), 1,02 (m, 7 H), 1,50 (m, 2 H), 2,29 (s, 1 H), 2,38 (s, 2 H), 2,76 (m, 3 H), 3,50 (s, 3 H), 3,55 (s, 3 H), 3,68 (m, 1 H), 3,83 (d, J=9,93 Hz, 1 H), 4,08 (m, 2 H), 4,33 (m, 1 H), 5,01 (d, J=5,15 Hz, 1 H), 6,63 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 7,22 (m, 9 H), 7,86 (m, 6 H), 8,63 (d, J=4,41 Hz, 1H).

Ejemplo 96

(1S)-1-[[[[(1S,2S,4S)-2-hidroxi-4-[[[(2S)-3-metil-2-{3-[(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]pentanoil]amino]-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil]amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Ejemplo 96A

(2S,3S)-2-[[2-[[[(9H-fluoren-9-ilmeto)carbonil][[(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)metil]amino}etil]amino]-3-metilpentanoato de terc-butilo

Una disolución del producto del Ejemplo 59C (0,81 mmoles) e hidrocloreto de iso-leucinato de (L)-metilo (0,182 g, 0,813 mmoles) en metanol (3,2 mL) y ácido acético (0,032 mL) se trató con NaCNBH₃ (0,104 g, 1,65 mmoles), se agitó a 25°C durante 1 hora y se repartió entre agua y diclorometano. La capa de la fase orgánica se separó y se lavó con 1N NaHCO₃, disolución salina concentrada, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto crudo se usó sin más purificación.

Ejemplo 96B

(2S,3S)-3-metil-2-{3-[(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil} pentanoato de terc-butilo

Una disolución del producto del Ejemplo 96A (0,81 mmoles) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se trató con dietilamina (0,8 mL), se agitó a 25°C durante 2 horas y se concentró. Una disolución del residuo en 1,2-dicloroetano (16 mL) se trató con carbonato de bis-(p-nitrofenilo) (0,296 g, 0,973 mmoles), se agitó a 60°C durante 16 horas y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano para proporcionar el compuesto del título (0,192 g, rendimiento 59%).

Ejemplo 96C

ácido (2S,3S)-3-metil-2-{3-[(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanoico

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 96B (0,037 g, 0,093 mmoles) en diclorometano (0,45 mL) se trató con ácido trifluoroacético (0,45 mL), se agitó durante 2 horas a 25°C. El disolvente se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se concentró para proporcionar el compuesto del título como la sal del ácido trifluoroacético, que se usó sin purificación.

Ejemplo 96D

(1S)-1-[[[[(1S,2S,4S)-2-hidroxi-4-[[[(2S)-3-metil-2-{3-[(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]pentanoil]amino]-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil]amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

5 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 23S (0,020 g, 0,038 mmoles) en THF (0,5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 96C (0,021 g, 0,046 mmoles), DEPBT (0,017 g, 0,057 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,035 mL, 0,201 mmoles), se agitó a 25°C durante 1 hora y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatógrafió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de 0-5% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,022 g, rendimiento 68%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,60 (d, J=6,25 Hz, 3 H), 0,72 (t, J=7,35 Hz, 3 H), 0,85 (m, 12 H), 1,24 (m, 1 H), 1,51 (m, 2 H), 1,73 (m, 1 H), 2,67 (m, 1 H), 2,77 (d, J=6,62 Hz, 2 H), 2,89 (m, 1 H), 3,08 (m, 2 H), 3,51 (s, 3 H), 3,59 (m, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 3,85 (d, J=11,03 Hz, 1 H), 3,94 (d, J=9,93 Hz, 1 H), 4,15 (m, 2 H), 4,59 (s, 2 H), 4,82 (d, J=5,52 Hz, 1 H), 6,80 (d, J=10,30 Hz, 1 H), 6,99 (m, 5 H), 7,24 (m, 5 H), 7,56 (m, 3 H), 7,88 (m, 5 H), 8,63 (d, J=4,41 Hz, 1 H).

15 Ejemplo 97

(1S)-1-[[[[(1S,2S,4S)-2-hidroxi-4-[[[(2S)-2-{3-[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]-3-metilpentanoil]amino]-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil]amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Ejemplo 97A

2-isopropil-1,3-tiazol-4-carbaldehído

20 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 56B (18 g, 90,5 mmoles) en diclorometano (100 mL) se trató con DIBAL (150 mL, 1 M en diclorometano) gota a gota a -78°C durante 2 horas, se agitó a -78°C durante 2 horas, se trató con ácido acético (10 mL), se calentó hasta 25°C, se trató con disolución acuosa al 10% de tartrato de sodio potasio, se agitó vigorosamente durante 1 hora, y se repartió entre diclorometano y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatógrafió en gel de sílice eluyendo con 0-5% acetato de etilo en diclorometano para proporcionar el compuesto del título (5,24 g, rendimiento 40%).

Ejemplo 97B

(2S,3S)-2-{3-[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}-3-metilpentanoato de terc-butilo

30 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 3G (1,304 g, 5,66 mmoles) en una mezcla de benceno (15 mL) y metanol (15 mL) se trató con el producto del Ejemplo 97A (1,05 g, 6,79 mmoles), se calentó a 50°C durante 3 horas, se enfrió hasta 0°C, se trató con borohidruro de sodio (0,428 g, 11,32 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas, se paró con disolución de bicarbonato de sodio y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Una disolución del concentrado (5,66 mmoles) en tolueno (30 mL) se trató con carbonato de bis(4-nitrofenilo) (2,066 g, 6,79 mmoles), se calentó a 100°C durante 16 horas, se enfrió y se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatógrafió en gel de sílice eluyendo con 0-25% acetato de etilo en diclorometano para proporcionar el compuesto del título (1,68 g, rendimiento 75%).

Ejemplo 97C

40 ácido (2S,3S)-2-{3-[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}-3-metilpentanoico

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 97B (1,68 g, 4,25 mmoles) en diclorometano (14 mL) se trató con ácido trifluoroacético (7 mL), se agitó a 25°C durante 2 horas y se concentró para proporcionar el compuesto del título como la sal del ácido trifluoroacético, que se usó sin más purificación.

Ejemplo 97D

45 (1S)-1-[[[[(1S,2S,4S)-2-hidroxi-4-[[[(2S)-2-{3-[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]-3-metilpentanoil]amino]-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil]amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

50 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 23S (0,020 g, 0,038 mmoles) en THF (0,5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 97C (0,020 g, 0,044 mmoles), DEPBT (0,017 g, 0,057 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,035 mL, 0,201 mmoles), se agitó a 25°C durante 1 hora y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatógrafió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de 0-5% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,024 g, rendimiento 75%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,59 (d,

J=6,25 Hz, 3 H), 0,72 (t, J=7,17 Hz, 3 H), 0,86 (s, 10 H), 1,28 (m, 7 H), 1,52 (m, 2 H), 1,72 (m, 1 H), 2,41 (m, 1 H), 2,65 (m, 1 H), 2,80 (m, 3 H), 3,07 (m, 4 H), 3,51 (s, 3 H), 3,59 (m, 1 H), 3,83 (d, J=11,03 Hz, 1 H), 3,94 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 4,14 (m, 2 H), 4,33 (m, 2 H), 4,80 (d, J=5,52 Hz, 1 H), 6,79 (d, J=9,19 Hz, 1 H), 7,04 (s, 5 H), 7,22 (s, 1 H), 7,31 (m, 3 H), 7,58 (d, J=8,46 Hz, 1 H), 7,86 (m, 5 H), 8,63 (d, J=4,04 Hz, 1 H).

5 Ejemplo 98

(1S)-1-(((1R,3S,4S)-3-hidroxi-4-(((2S)-3-metil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanoil)amino)-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil} amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

10 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 1H (0,020 g, 0,038 mmoles) en THF (0,4 mL) se trató con el producto del Ejemplo 7B (0,020 g, 0,048 mmoles), DEPBT (0,017 g, 0,057 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,035 mL, 0,201 mmoles), se agitó a 25°C durante 1 hora y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de 0-5% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,025 g, rendimiento 81%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,83 (m, 16 H), 1,29 (m, 2 H), 1,55 (m, 1 H), 1,80 (m, 1 H), 2,44 (s, 3 H), 2,71 (m, 5 H), 3,09 (m, 3 H), 3,54 (m, 4 H), 3,85 (m, 3 H), 4,18 (m, 1 H), 4,33 (s, 2 H), 4,56 (d, J=6,99 Hz, 1 H), 6,88 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 7,01 (d, J=7,35 Hz, 1 H), 7,12 (m, 6 H), 7,23 (d, J=8,09 Hz, 2 H), 7,32 (m, 2 H), 7,64 (t, J=7,72 Hz, 1 H), 7,88 (m, 5 H), 8,64 (d, J=4,78 Hz, 1 H).

Ejemplo 99

20 (1S)-1-(((1S,3S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil}amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

25 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 2C (0,025 g, 0,047 mmoles) en THF (0,5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 59F (0,020 g, 0,061 mmoles), DEPBT (0,021 g, 0,071 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,041 mL, 0,235 mmoles), se agitó a 25°C durante 2 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La reacción se purificó por cromatografía en fase reversa en una columna C18, eluyendo con 5-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA). El residuo se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ saturado y la fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,006 g, rendimiento 14%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,83 (s, 9 H), 0,89 (s, 9 H), 1,26 (m, 1 H), 1,52 (m, 2 H), 2,32 (m, 1 H), 2,70 (m, 4 H), 2,98 (m, 1 H), 3,09 (m, 2 H), 3,46 (s, 1 H), 3,50 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 4,15 (m, 3 H), 4,53 (dd, J=11,40, 3,68 Hz, 2 H), 4,70 (d, J=15,44 Hz, 1 H), 6,63 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 6,93 (m, 3 H), 7,07 (d, J=6,62 Hz, 2 H), 7,24 (m, 6 H), 7,59 (m, 3 H), 7,88 (m, 4 H), 8,63 (d, J=3,31 Hz, 1 H).

35 Ejemplo 100

(1S)-1-(((1S,2S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino)-2-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil}amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

40 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 23S (0,011 g, 0,021 mmoles) en THF (0,3 mL) se trató con el producto del Ejemplo 59F (0,007 g, 0,020 mmoles), DEPBT (0,009 g, 0,030 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,018 mL, 0,103 mmoles), se agitó a 25°C durante 3 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en fase reversa en una columna C18, eluyendo con 5-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA). El producto se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ saturado y la fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,009 g, rendimiento 51%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,82 (s, 9 H), 0,86 (s, 9 H), 1,27 (m, 1 H), 1,53 (m, 2 H), 2,36 (m, 2 H), 2,72 (m, 3 H), 2,98 (m, 1 H), 3,10 (m, 1 H), 3,48 (d, J=13,97 Hz, 3 H), 3,61 (m, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 3,93 (m, 2 H), 4,16 (m, 2 H), 4,60 (m, 2 H), 4,83 (d, J=5,52 Hz, 1 H), 6,91 (m, 4 H), 7,02 (m, 2 H), 7,20 (m, 2 H), 7,29 (m, 3 H), 7,58 (m, 3 H), 7,87 (m, 5 H), 8,63 (d, J=4,78 Hz, 1 H).

Ejemplo 101

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-3-hidroxi-4-(((2S)-2-{3-[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}-3,3-dimetilbutanoil)amino)-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil}amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Ejemplo 101A

(2S)-2-{3-[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}-3,3-dimetilbutanoato de terc-butilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 6F (0,060 g, 0,253 mmoles) en una mezcla de benceno (0,7 mL) y metanol (0,7 mL) se trató con el producto del Ejemplo 97A (0,043 g, 0,278 mmoles), se calentó a 50°C durante 3 horas, se enfrió hasta 0°C, se trató con borohidruro de sodio (0,019 g, 0,506 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas, se paró con disolución de bicarbonato de sodio y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Una disolución del concentrado (0,253 mmoles) en tolueno (1,5 mL) se trató con carbonato de bis(4-nitrofenilo) (0,092 g, 0,304 mmoles), se calentó a 100°C durante 16 horas, se enfrió y se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-25% acetato de etilo en diclorometano para proporcionar el compuesto del título (0,075 g, rendimiento 75%).

Ejemplo 101B

ácido (2S)-2-{3-[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}-3,3-dimetilbutanoico

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 97B (0,075 g, 0,190 mmoles) en diclorometano (0,5 mL) se trató con ácido trifluoroacético (0,5 mL), se agitó a 25°C durante 2 horas y se concentró para proporcionar el compuesto del título como la sal del ácido trifluoroacético, que se usó sin más purificación.

Ejemplo 101C

(1S)-1-[[[(1S,3S,4S)-3-hidroxi-4-[(2S)-2-{3-[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}-3,3-dimetilbutanoil)amino]-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil]amino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 2C (0,020 g, 0,038 mmoles) en THF (0,5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 101B (0,015 g, 0,045 mmoles), DEPBT (0,017 g, 0,057 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,033 mL, 0,189 mmoles), se agitó a 25°C durante 2 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de 0-5% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,019 g, rendimiento 59%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,83 (s, 9 H), 0,88 (s, 9 H), 1,31 (m, 6 H), 1,53 (m, 2 H), 2,30 (m, 1H), 2,62 (m, 3 H), 2,79 (m, 1H), 3,02 (m, 2 H), 3,22 (m, 2 H), 3,50 (s, 3 H), 3,66 (m, 1H), 3,85 (d, J=9,56 Hz, 1H), 4,20 (m, 4 H), 4,45 (m, 1H), 4,53 (d, J=7,35 Hz, 1H), 6,63 (d, J=9,93 Hz, 1H), 7,03 (m, 5 H), 7,28 (m, 4 H), 7,45 (d, J=9,56 Hz, 1H), 7,86 (m, 5 H), 8,64 (d, J=4,41 Hz, 1H)

Ejemplo 102

(1S)-1-[[[(1S,2S,4S)-2-hidroxi-4-[(2S)-2-{3-[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}-3,3-dimetilbutanoil)amino]-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil]amino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 23S (0,018 g, 0,033 mmoles) en THF (0,5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 101B (0,014 g, 0,041 mmoles), DEPBT (0,015 g, 0,051 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,030 mL, 0,171 mmoles), se agitó a 25°C durante 2 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de 0-5% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,018 g, rendimiento 62%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,81 (s, 9 H), 0,86 (s, 9 H), 1,32 (d, J=6,99 Hz, 6 H), 1,52 (m, 2 H), 2,38 (m, 2 H), 2,64 (d, J=9,93 Hz, 1 H), 2,77 (d, J=6,99 Hz, 2 H), 3,01 (m, 2 H), 3,23 (m, 2 H), 3,51 (s, 3H), 3,61 (m, 1H), 3,95 (m, 2 H), 4,30 (m, 4 H), 4,82 (d, J=5,52 Hz, 1H), 6,79 (d, J=9,19 Hz, 1 H), 7,00 (m, 5 H), 7,24 (s, 1H), 7,30 (m, 3 H), 7,58 (d, J=9,56 Hz, 1H), 7,87 (m, 5 H), 8,63 (d, J=4,41 Hz, 1H).

Ejemplo 103

(1S,4S,5S,7S,10S)-7-bencil-1,10-diterc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-4-[4-(3-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo

Ejemplo 103A

(1S,2S,4S)-4-amino-2-hidroxi-5-fenil-1-[4-(3-piridinil)bencil]pentilcarbamato de bencilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 67A (0,059 g, 0,093 mmoles) en una mezcla de metanol (3 mL) y HCl acuoso (1 mL, 1 N) se agitó a 50°C durante 2 horas y se concentró para proporcionar el compuesto del título como la sal hidrocioruro, que se usó sin más purificación.

Ejemplo 103B

(2S,3S,5S)-2,5-diamino-6-fenil-1-[4-(3-piridinil)fenil]-3-hexanol

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 103A (0,093 mmoles) en metanol (2 mL) se trató con Pd(OH)₂ en carbón (0,050 g, 20% Pd en peso) y disolución de HCl (0,040 mL, 4N en dioxano), se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (presión de balón) a 25°C durante 2 horas, se filtró a través de un lecho de celite®, se lavó con metanol y se concentró para proporcionar el compuesto del título como la sal hidrocloreto, que se usó sin más purificación.

Ejemplo 103C

(1S,4S,5S,7S,10S)-7-bencil-1,10-diterc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-4-[4-(3-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 103B (0,093 mmoles) en THF (1 mL) se trató con el producto del Ejemplo 1F (0,040 g, 0,211 mmoles), DEPBT (0,085 g, 0,284 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,175 mL, 1,00 mmol), se agitó a 25°C durante 1 hora y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de 0-5% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,035 g, rendimiento 55%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,77 (s, 9 H), 0,83 (s, 9 H), 1,50 (m, 2 H), 2,73 (m, 4 H), 3,48 (s, 3 H), 3,54 (s, 3 H), 3,64 (m, 1 H), 3,80 (d, J=10,30 Hz, 1 H), 3,93 (d, J=9,19 Hz, 1 H), 4,12 (m, 2 H), 4,84 (d, J=5,52 Hz, 1 H), 6,61 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 6,78 (d, J=8,82 Hz, 1 H), 7,11 (m, 5 H), 7,32 (d, J=8,09 Hz, 2 H), 7,47 (dd, J=7,72, 5,15 Hz, 1H), 7,56 (m, 3 H), 7,73 (d, J=8,46 Hz, 1 H), 8,01 (m, 1H), 8,54 (dd, J=4,60, 1,65 Hz, 1 H), 8,84 (d, J=1,84 Hz, 1H).

Ejemplo 104

(1S,4S,5S,7S,10S)-7-bencil-1,10-diterc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-4-[4-(4-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo

Ejemplo 104A

(1S,2S,4S)-2-hidroxi-4-(((2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoil)amino)-5-fenil-1-[4-(4-piridinil)bencil]pentilcarbamato de bencilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 73B (0,045 mmoles) en THF (0,45 mL) se trató con el producto del Ejemplo 1F (0,010 g, 0,053 mmoles), DEPBT (0,020 g, 0,067 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,080 mL, 0,459 mmoles), se agitó a 25°C durante 0,5 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título, que se usó sin más purificación.

Ejemplo 104B

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-4-amino-1-bencil-3-hidroxi-5-[4-(4-piridinil)fenil]pentil)amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 104A (0,045 mmoles) en metanol (0,5 mL) se trató con Pd(OH)₂ en carbón (0,010 g, 20% Pd en peso) y disolución de HCl (0,035 mL, 4N en dioxano), se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (presión de balón) durante 4 horas a 25°C, se filtró a través de un lecho de celite®, se lavó con metanol y se concentró para proporcionar el compuesto del título como la sal hidrocloreto, que se usó sin más purificación.

Ejemplo 104C

(1S,4S,5S,7S,10S)-7-bencil-1,10-diterc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-4-[4-(4-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 104B (0,045 mmoles) en THF (0,45 mL) se trató con el producto del Ejemplo 1F (0,010 g, 0,053 mmoles), DEPBT (0,020 g, 0,067 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,080 mL, 0,459 mmoles), se agitó a 25°C durante 1 hora y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en fase reversa en una columna C18, eluyendo con 5-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA). El producto se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ saturado y la fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,008 g, rendimiento 25%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,77 (s, 9 H), 0,82 (s, 9 H), 1,48 (m, 2 H), 2,75 (m, 4 H), 3,49 (s, 3 H), 3,54 (s, 3 H), 3,63 (m, 1 H), 3,80 (d, J=9,93 Hz, 1 H), 3,93 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 4,10 (m, 2 H), 4,85 (d, J=5,52 Hz, 1 H), 6,60 (d, J=9,19 Hz, 1 H), 6,76 (d, J=10,30 Hz, 1 H), 7,10 (m, 5 H), 7,33 (d, J=8,09 Hz, 2 H), 7,64 (m, 6 H), 8,61 (m, 2 H).

Ejemplo 105

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino]-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil)amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

5 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 2C (0,044 g, 0,082 mmoles) en THF (0,7 mL) se trató con el producto del Ejemplo 14B (0,033 g, 0,107 mmoles), DEPBT (0,037 g, 0,124 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,072 mL, 0,412 mmoles), se agitó a 25°C durante 2 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de 0-5% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,056 g, rendimiento 83%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,83 (s, 9 H), 0,88 (s, 9 H), 1,54 (m, 2 H), 2,36(q, J=9,31 Hz, 1 H), 2,61 (m, 5 H), 2,78 (m, 1 H), 3,01 (m, 2 H), 3,22 (m, 2 H), 3,50 (s, 3 H), 3,66 (m, 1 H), 3,85 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 4,17 (m, 4 H), 4,41 (m, 1 H), 4,54 (d, J=7,35 Hz, 1 H), 6,63 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 7,06 (m, 5 H), 7,21 (s, 1 H), 7,24 (s, 2 H), 7,31 (m, 1 H), 7,45 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 7,87 (m, 5 H), 8,63 (d, J=4,41 Hz, 1 H).

15 Ejemplo 106

(1S)-1-(((1S,2S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino]-2-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil)amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

20 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 23S (0,038 g, 0,071 mmoles) en THF (0,7 mL) se trató con el producto del Ejemplo 14B (0,029 g, 0,092 mmoles), DEPBT (0,032 g, 0,107 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,062 mL, 0,355 mmoles), se agitó a 25°C durante 2 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de 0-5% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,041 g, rendimiento 70%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,81 (s, 9 H), 0,86 (s, 9 H), 1,53 (m, 2 H), 2,39 (m, 2 H), 2,64 (m, 4 H), 2,77 (d, J=6,62 Hz, 2 H), 3,00 (m, 2 H), 3,19 (m, 1 H), 3,51 (s, 3 H), 3,61 (m, 1 H), 3,96 (m, 2 H), 4,32 (m, 4 H), 4,82 (d, J=5,52 Hz, 1 H), 6,79 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 7,04 (m, 5 H), 7,21 (s, 1 H), 7,30 (m, 3 H), 7,58 (d, J=8,82 Hz, 1 H), 7,87 (m, 5 H), 8,63 (d, J=4,78 Hz, 1 H).

Ejemplo 107

30 (1S)-1-(((1S,3R,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino]-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil)amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Ejemplo 107A

(5R)-5-((1S)-1-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-feniletil)-2-oxotetrahidro-3-furancarboxilato de etilo

35 Una disolución de (1S)-1-[(2S)-oxiran-2-il]-2-feniletilcarbamato de terc-butilo (10,0 g, 38,0 mmoles) y malonato de dietilo (9,0 ml, 59,3 mmoles) en etanol (27 mL) a 0°C se trató con una disolución de NaOEt (16 mL, 21 % en etanol) durante 10 minutos, se agitó a 70°C durante 2 horas, se enfrió hasta 0°C y se paró con disolución al 10% de ácido cítrico y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-35% acetato de etilo en hexanos para proporcionar el compuesto del título (13,3 g, rendimiento 93%).

Ejemplo 107B

(1S)-1-((2R)-5-oxo-4-[4-(2-piridinil)bencil]tetrahidro-2-furanil)-2-feniletilcarbamato de terc-butilo

45 Una disolución del producto del Ejemplo 107A (13,3 g, 35,27 mmoles) en etanol (140 mL) a 0 °C se trató con una disolución de NaOEt (14,9 mL, 21 % en etanol) y 2-[4-(bromometil)fenil]piridina sólida (12,05 g, 48,59 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas, se trató con una disolución de LiOH monohidrato (8,9 g, 212,11 mmoles) en agua (35 mL), se agitó a 25°C durante 5 horas, se enfrió hasta 0°C, se ajustó a pH 5 por adición de 10% ácido cítrico y se repartió entre diclorometano y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Una disolución del concentrado en tolueno (1 L) se calentó a reflujo durante 16 horas, se enfrió y se concentró para proporcionar el compuesto del título (10,55 g, rendimiento 63%), que se usó sin más purificación.

50

Ejemplo 107C

ácido (4R,5S)-5-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-6-fenil-2-[4-(2-piridinil)bencil]hexanoico

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 107B (10,55 g, 22,35 mmoles) en una mezcla de dioxano (130 mL) y agua (65 mL) se trató con disolución de hidróxido de sodio (33,5 mL, 1N), se agitó durante 30 minutos a 25°C, se concentró, se enfrió hasta 0°C, se acidificó a pH 5 usando 10% ácido cítrico y se repartió entre diclorometano y agua. La capa de la fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Una disolución del concentrado en dimetilformamida (130 mL) se trató con imidazol (18,3 g, 268,80 mmoles) y cloruro de t-butildimetilsililo (20,2 g, 134,01 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se concentró. El concentrado se combinó con hielo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con 10% ácido cítrico y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Una disolución del residuo en una mezcla de THF (100 mL), ácido acético (100 mL) y agua (33 mL) se agitó a 25°C durante 2 horas y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en tolueno y se concentró varias veces, seguido de secado en vacío alto para proporcionar el compuesto del título, que se usó sin más purificación.

Ejemplo 107D

(3R,4S)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentilcarbamato de bencilo

Una disolución del producto del Ejemplo 107C (22,35 mmoles) en tolueno (500 mL) se trató con DPPA (5,3 mL, 24,59 mmoles) y trietilamina (3,75 mL, 26,90 mmoles), se calentó a reflujo durante 2 horas, se enfrió hasta 25°C, se trató con alcohol bencílico (6,9 mL, 66,68 mmoles), se calentó a reflujo durante 16 horas adicionales, se enfrió y se concentró. Una disolución del concentrado en THF (100 mL) se trató con disolución de TBAF en THF (67 mL, 1N), se agitó a 25°C durante 40 horas, se concentró y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (4,98 g, rendimiento 37%) que se usó sin más purificación.

Ejemplo 107E

(1S,2R)-4-amino-1-bencil-2-hidroxi-5-[4-(2-piridinil)fenil]pentilcarbamato de terc-butilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 107D (0,5 g, 0,840 mmoles) en una mezcla de metanol (4 mL) y acetato de etilo (4 mL) se trató con Pd(OH)₂ en carbón (0,175 g, 20% Pd en peso) y disolución de HCl (0,40 mL, 4N en dioxano), se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (presión de balón) a 25°C durante 2 horas, se filtró a través de un lecho de celite®, se lavó con metanol y se concentró para proporcionar el compuesto del título como la sal hidrocioruro.

Ejemplo 107F

(1S,2R,4S)-1-bencil-2-hidroxi-4-((2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoil)amino)-5-[4-(2-piridinil)fenil]pentilcarbamato de terc-butilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 107E (0,840 mmoles) en THF (8 mL) se trató con el producto del Ejemplo 1F (0,175 g, 0,926 mmoles), DEPBT (0,375 g, 1,194 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,75 mL, 4,31 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice, eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano para proporcionar una mezcla de productos (0,254 g, rendimiento 48%). Una parte de la mezcla (0,112 g) se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-100% éter terc-butil metílico/diclorometano para proporcionar el compuesto con menor R_f (0,033 g).

Ejemplo 107G

(1S,2R,4R)-1-bencil-2-hidroxi-4-((2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoil)amino)-5-[4-(2-piridinil)fenil]pentilcarbamato de terc-butilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 107E (0,840 mmoles) en THF (8 mL) se trató con el producto del Ejemplo 1F (0,175 g, 0,926 mmoles), DEPBT (0,375 g, 1,194 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,75 mL, 4,31 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice, eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano para proporcionar una mezcla de productos (0,254 g, rendimiento 48%). Una parte de la mezcla (0,112 g) se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-100% éter metil terc-butil metílico/diclorometano para proporcionar el compuesto con mayor R_f (0,042 g).

Ejemplo 107H

(1S)-1-(((1S,3R,4S)-4-amino-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil)amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

5 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 107F (0,033 g, 0,052 mmoles) en diclorometano (1 mL) se trató con ácido trifluoroacético (1 mL), se agitó a 25°C durante 1 hora, se concentró y se repartió entre acetato de etilo y disolución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró.

Ejemplo 107I

(1S)-1-(((1S,3R,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil)amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

10 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 107H (0,052 mmoles) en THF (0,6 mL) se trató con el producto del Ejemplo 10D (0,021 g, 0,063 mmoles), DEPBT (0,024 g, 0,078 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,045 mL, 0,261 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatógrafió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de 0-5% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,024 g, rendimiento 56%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,71 (s, 6 H), 0,89 (m, 12 H), 1,25 (s, 1 H), 1,48 (m, 1 H), 1,71 (m, 1 H), 2,46 (m, 3 H), 2,63 (m, 1 H), 2,74 (m, 1 H), 2,98 (m, 3 H), 3,22 (m, 1 H), 3,50 (m, 5 H), 3,82 (m, 2 H), 4,02 (s, 1 H), 4,20 (m, 1 H), 4,38 (m, 2 H), 4,91 (d, J=6,62 Hz, 1 H), 6,77 (d, J=9,93 Hz, 1 H), 7,06 (m, 5 H), 7,16 (d, J=7,72 Hz, 1 H), 7,26 (d, J=8,46 Hz, 1 H), 7,32 (m, 3 H), 7,69 (m, 1 H), 7,87 (m, 6 H), 8,64 (d, J=4,78 Hz, 1 H).

15

20

Ejemplo 108

(1S)-1-(((1R,3R,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil)amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Ejemplo 108A

25 (1S)-1-(((1R,3R,4S)-4-amino-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil)amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

30 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 107G (0,042 g, 0,066 mmoles) en diclorometano (1 mL) se trató con ácido trifluoroacético (1 mL), se agitó a 25°C durante 1 hora, se concentró y se repartió entre acetato de etilo y disolución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró.

Ejemplo 108B

(1S)-1-(((1R,3R,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil)amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

35 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 108A (0,066 mmoles) en THF (0,7 mL) se trató con el producto del Ejemplo 10D (0,027 g, 0,080 mmoles), DEPBT (0,030 g, 0,100 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,057 mL, 0,332 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatógrafió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de 0-5% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,027 g, rendimiento 49%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,88 (d, J=1,10 Hz, 18 H), 1,25 (s, 1 H), 1,51 (m, 2 H), 2,46 (s, 3 H), 2,75 (d, J=6,25 Hz, 2 H), 2,87 (m, 1 H), 3,05 (m, 2 H), 3,23 (m, 1 H), 3,48 (m, 5 H), 3,84 (m, 2 H), 3,99 (s, 1 H), 4,14 (m, 1 H), 4,36 (m, 2 H), 4,67 (d, J=5,52 Hz, 1 H), 6,81 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 7,02 (m, 5 H), 7,15 (d, J=7,72 Hz, 1 H), 7,30 (m, 4 H), 7,67 (m, 2 H), 7,87 (m, 5 H), 8,64 (d, J=4,78 Hz, 1 H).

40

Ejemplo 109

(1S,4S,6S,7S,10S)-7-bencil-10-sec-butil-1-terc-butil-6-hidroxi-13-metil-14-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-2,9,12-trioxo-4-[4-(2-piridinil)bencil]-3,8,11,13-tetraazatetradec-1-icarbamato de metilo

Ejemplo 109A

4-(clorometil)-2-metil-1,3-tiazol

50 Una disolución de tioacetamida (2,45 g, 32,6 mmoles) en 2-propanol (130 mL) se trató con dicloroacetona (4,14 g, 32,6 mmoles) y se calentó a 60°C durante 2 horas, se enfrió y se concentró bajo presión reducida. El producto sólido se añadió cuidadosamente a una disolución saturada de NaHCO₃ (desprendimiento de gas) y la mezcla se

repartió entre cloroformo y NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con cloroformo para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 109B

5 N-metil(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metanamina

Una disolución acuosa de metilamina (18 mL, 40%) se trató con el producto del Ejemplo 109A (2,0 g, 13,5 mmoles) en partes durante 0,5 horas, se agitó a 25°C durante 16 horas y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 5% metanol en cloroformo para proporcionar el compuesto del título (1,23 g, rendimiento 64%).

10 Ejemplo 109C

(2S,3S)-3-metil-2-[(4-nitrofenoxi)carbonil]amino]pentanoato de metilo

Una disolución de hidrocloreuro del éster metílico de L-iso-leucina (2,5 g, 13,75 mmoles) en diclorometano (35 mL) a 0°C se trató con clorofornato de 4-nitrofenilo (3,05, 15,13 mmoles) y 4-metilmorfolina (3,2 mL, 29,11 mmoles), se agitó a 25°C durante 64 horas y se repartió entre diclorometano y NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (4,19 g, rendimiento 98%).

Ejemplo 109D

(2S,3S)-3-metil-2-[(metil[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]amino]carbonil]amino]pentanoato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 109B (0,200 g, 1,4 mmoles) en THF (6 mL) se trató con el producto del Ejemplo 109C (0,415 g, 1,4 mmoles), trietilamina (0,196 mL, 1,4 mmoles), y DMAP (0,020 g, 0,16 mmoles) a 25°C, se agitó a reflujo durante 1 hora, se enfrió y se concentró. El residuo se repartió entre acetato de etilo y 5% K₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,38 mg, rendimiento 86%).

Ejemplo 109E

25 ácido (2S,3S)-3-metil-2-[(metil[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]amino]carbonil]amino]pentanoico

Una disolución del producto del Ejemplo 109D (0,38 g, 1,2 mmoles) en dioxano (5 mL) se trató con una disolución acuosa de hidróxido de litio (5,0 mL, 0,5 M), se agitó durante 0,5 horas a 25°C, se trató con HCl acuoso (2,5 mL, 1 N) y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título.

30 Ejemplo 109F

(1S,4S,6S,7S,10S)-7-bencil-10-sec-butil-1-terc-butil-6-hidroxi-13-metil-14-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-2,9,12-trioxo-4-[4-(2-piridinil)bencil]-3,8,11,13-tetraazatetradec-1-ilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 2C (0,025 g, 0,047 mmoles) en THF (0,5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 109E (0,018 g, 0,061 mmoles), DEPBT (0,021 g, 0,071 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,041 mL, 0,235 mmoles), se agitó a 25°C durante 2 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de 0-10% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,030 g, rendimiento 78%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,78 (m, 16 H), 1,01 (m, 1 H), 1,36 (m, 1 H), 1,50 (m, 2 H), 1,70 (m, 1 H), 2,61 (s, 3 H), 2,73 (m, 3 H), 2,86 (s, 3 H), 3,49 (s, 3 H), 3,62 (m, 1 H), 3,83 (d, J=9,93 Hz, 1 H), 3,98 (t, J=7,91 Hz, 1 H), 4,11 (m, 2 H), 4,43 (m, 2 H), 4,86 (d, J=5,88 Hz, 1 H), 6,19 (d, J=8,09 Hz, 1 H), 6,62 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 7,16 (m, 8 H), 7,31 (m, 1 H), 7,42 (d, J=9,19 Hz, 1 H), 7,77 (d, J=8,09 Hz, 1 H), 7,85 (m, 4 H), 8,63 (d, J=4,78 Hz, 1 H).

Ejemplo 110

45 (1S,4S,5S,7S,10S)-7-bencil-10-sec-butil-1-terc-butil-5-hidroxi-13-metil-14-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-2,9,12-trioxo-4-[4-(2-piridinil)bencil]-3,8,11,13-tetraazatetradec-1-ilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 23S (0,025 g, 0,047 mmoles) en THF (0,5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 109E (0,018 g, 0,061 mmoles), DEPBT (0,021 g, 0,071 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,041 mL, 0,235 mmoles), se agitó a 25°C durante 2 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de 0-10% metanol en acetato de etilo. El producto se purificó por cromatografía en fase reversa en una columna C18, eluyendo con 5-100% acetonitrilo en

agua (0,1% TFA). El producto se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ saturado y la fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,011 g, rendimiento 29%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,64 (d, J=6,62 Hz, 3 H), 0,72 (t, J=7,35 Hz, 3 H), 0,83 (s, 9 H), 0,93 (m, 1 H), 1,28 (m, 2 H), 1,49 (m, 2 H), 1,60 (m, 1 H), 2,61 (s, 3 H), 2,73 (m, 3 H), 2,84 (s, 3 H), 3,50 (s, 3 H), 3,62 (m, 1 H), 3,91 (m, 2 H), 4,10 (m, 2 H), 4,41 (m, 2 H), 4,80 (d, J=5,52 Hz, 1 H), 6,01 (d, J=8,46 Hz, 1 H), 6,76 (d, J=9,93 Hz, 1 H), 7,12 (m, 6 H), 7,31 (m, 3 H), 7,60 (m, 2 H), 7,86 (m, 4 H), 8,63 (d, J=4,41 Hz, 1 H).

Ejemplo 111

(1S)-1-[[[(1S,3S,4S)-4-[[[(2S)-2-(3-bencil-2-oxo-1-imidazolidinil)-3,3-dimetilbutanoil]amino]-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil]amino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Método A

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 2C (1,09 g, 2,05 mmoles) en THF (20 mL) se trató con el producto del Ejemplo 70A (0,71 g, 2,45 mmoles), DEPBT (1,0 g, 3,34 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (2,0 mL, 11,5 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de 1% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (1,197 g, rendimiento 73%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,83 (s, 9 H), 0,89 (s, 9 H), 1,56 (m, 2 H), 2,33 (q, J=9,2 Hz, 1 H), 2,58 (dd, J=13,6, 8,8 Hz, 1H), 2,67 (m, 2H), 2,78 (dd, J=13,6, 3,3 Hz, 1H), 2,84 (m, 1 H), 2,94 (q, J=9,2 Hz, 1 H), 3,19 (m, 1 H), 3,50 (s, 3 H), 3,67 (m, 1 H), 3,85 (d, J=9,93 Hz, 1 H), 4,09 (s, 1 H), 4,19 (m, 2 H), 4,31 (s, 2 H), 4,55 (d, J=7,72 Hz, 1 H), 6,63 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 7,07 (m, 5 H), 7,22 (d, J=8,5 Hz, 2 H), 7,29 (m, 4 H), 7,36 (m, 2 H), 7,47 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 7,85 (m, 3H), 7,89 (d, J=8,5 Hz, 2 H), 8,63 (d, J=4,78 Hz, 1H).

Método B

Ejemplo 111-1

(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)acetaldehído

Se añadió ftalimidoacetaldehído dietil acetal (75 g, 284,8 mmoles) en una parte a 450 mL de 2N HCl en un matraz de 1 L de fondo redondo con 3 bocas equipado con agitación mecánica. La suspensión se calentó hasta 70°C. En el momento en el que la temperatura interna alcanzó 70°C, la mezcla de reacción era transparente y el material de partida se había consumido como se determina por HPLC. La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 30 minutos. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente con agitación toda la noche, momento en el cual el producto sólido había precipitado. La reacción se diluyó con 400 mL de agua y se mezcló durante 3 horas. El sólido se filtró y se lavó con 1 L de agua, se secó al aire y se secó en un horno de vacío a temperatura ambiente con una purga de nitrógeno para rendir el compuesto del título (46,5 g, rendimiento 86,4%). ¹H RMN (CDCl₃): δ 9,65 (s, 1 H), 7,94 (m, 2 H), 7,75 (m, 2 H), 4,58 (s, 2 H).

Ejemplo 111-2

N-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-metil-L-valinato de terc-butilo

Una disolución del producto del Ejemplo 111-1 (46,5 g, 246,0 mmoles) en tetrahidrofurano (900 mL) se trató con sal hidrocloreto del éster t-butílico de L-terc-leucina (66,1 g, 295,2 mmoles, 1,2 equivalentes), se agitó a 20°C durante 2 horas, se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (78,2 g, 369,0 mmoles, 1,5 equivalentes) en partes durante 5 minutos (ligeramente exotérmico), se agitó a 20°C durante 2 horas, se diluyó con acetato de etilo (1 L) y se lavó con agua (1 L). La capa orgánica se lavó con agua (1 L), 10% NaHCO₃ (2x 1 L) y disolución salina concentrada (1 L). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para rendir el compuesto del título (87 g, rendimiento 98,2%). ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,82 (m, 2 H), 7,70 (m, 2 H), 3,77 (t, 2 H), 2,92 (m, 1 H), 2,73(s, 1H), 2,68(m, 1H), 1,44(s, 9H), 0,86(s, 9H).

Ejemplo 111-3

N-(2-aminoetil)-3-metil-L-valinato de terc-butilo

El producto del Ejemplo 111-2 (87 g, 241,6 mmoles) se recogió en etanol (2 L) en un matraz de 3L de fondo redondo con 3 bocas equipado con agitación mecánica bajo N₂. Se añadió hidrazina (anhidra, 68,3 mL, 2,17 moles, 9 equivalentes). La mezcla de reacción se calentó hasta 75°C, lo que resultó en la formación de una suspensión muy espesa. Fue necesaria la adición de más etanol con el fin de continuar una agitación eficaz. La reacción se agitó durante 1 hora a 75°C hasta que se completó el consumo del material de partida como se determina por HPLC. La suspensión espesa se enfrió hasta temperatura ambiente y se paró con 1 L de disolución 0,5N de NaOH. La mezcla se diluyó con 0,5N NaOH (2 L) y se extrajo con diclorometano (2x 2 L). La capa orgánica combinada se lavó con disolución salina concentrada (1 L), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró hasta aceite. El aceite se capturó con heptanos para eliminar el etanol y se secó con bomba para

rendir un aceite ligeramente amarillo (50,2 g, rendimiento 93,2 %). $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 2,73(m, 4H), 2,45(m, 1H), 1,64(s, 9H), 0,96(s, 9H).

Ejemplo 111-4

N-[2-(bencilamino)etil]-3-metil-L-valinato de terc-butilo

- 5 Una disolución de benzaldehído (23 g, 217 mmoles) y del producto del Ejemplo 111-3 (50 g, 217 mmoles, 1 equivalente) en una mezcla 50:50 de tolueno y metanol (volumen total = 1.400 mL), se agitó a 50°C toda la noche, se enfrió hasta -3°C, se trató con NaBH_4 (16,6 g, 434 mmoles, 2 equivalentes) lentamente durante 5 horas y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se paró con una disolución saturada de NaHCO_3 (1,400 mL) y se extrajo con acetato de etilo (1,3 L). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (850 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con disolución salina concentrada (900 mL), y se concentraron. El residuo se disolvió en heptanos (700 mL), se decantó la sal inorgánica, se destiló hasta aceite y se capturó para rendir 69,4 g de material crudo. $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 7,05-7,3(m, 7H), 3,75(d, 2H), 2,4-2,8(m, 5H), 1,4(s, 9H), 0,87(s, 9H).

Ejemplo 111-5

- 15 (2S)-2-(3-bencil-2-oxoimidazolidin-1-il)-3,3-dimetilbutanoato de terc-butilo

Una disolución del producto del Ejemplo 111-4 en 1,2-dicloroetano (1.325 mL) se trató con trietilamina (37,5 mL, 269 mmoles, 1,25 equivalentes) y carbonato de N,N-disuccinimidilo (68,9 g, 269 mmoles, 1,25 eq). La mezcla de reacción se agitó a 20°C toda la noche, se lavó con 10% Na_2CO_3 (2x1,5 L). La acuosa se reextrajo con diclorometano (600 mL). Los orgánicos se combinaron y se lavaron con 1,5 L de disolución salina concentrada. La capa orgánica se concentró para rendir 76,8 gm de material crudo. $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 7,15-7,3(m, 5H), 4,25-4,4(m, 3H), 3,75(m, 1H), 3,67(dicloroetano residual), 3,48(m, 1H), 3,1(m, 2H), 1,4(s, 9H), 1,0(s, 9H).

Ejemplo 111-6

ácido (2S)-2-(3-bencil-2-oxoimidazolidinil-1-il)-3,3-dimetilbutanoico

- 25 A una disolución del producto del Ejemplo 111-5 en diclorometano (1,5L) se añadió ácido trifluoroacético (810 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se concentró. El residuo se capturó con heptanos (4x500 mL). El producto se repartió entre diclorometano (1,5 L) y 5% KH_2PO_4 (1,1 L). La capa orgánica se lavó con 5% KH_2PO_4 (900 mL) y disolución salina concentrada (900 mL), y se concentró. Una disolución del residuo en diclorometano (500 mL) se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se recristalizó dos veces de alcohol isopropílico/agua para rendir el compuesto del título. $^1\text{H RMN}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7,2-7,4(m, 5H), 4,28(d, 2H), 4,21(s, 1H), 3,47-3,64(m, 2H), 3,08-3,2(m, 2H), 1,0(s, 9H).

Ejemplo 111-7

2-[4-(bromometil)fenil]piridina

- 35 Una mezcla de 2-(p-tolil) piridina (118,88 g, 702,5 mmoles), N-bromosuccinimida (131,29 g, 737,6 mmoles, 1,05 equivalentes) y CCl_4 (1.190 mL) se trató con peróxido de benzoilo (1,70 g, 7,03 mmoles, 0,01 equivalentes) bajo nitrógeno, se agitó a 70°C durante 1,5 horas y se dejó que se enfriara hasta temperatura ambiente con agitación toda la noche. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con CCl_4 (2x 250 mL), se concentró hasta aceite, se trató con alcohol isopropílico (420 mL) y se enfrió hasta -5°C. El sólido resultante se filtró, se lavó con alcohol isopropílico (140 mL), y se secó en un horno de vacío con una purga de N_2 para rendir el compuesto del título (111,91 g, rendimiento 64,2%). $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 8,70(m, 1H), 7,99(m, 2H), 7,75(m, 2H), 7,52(m, 2H), 7,25(m, 1H), 4,58(s, 2H).

Ejemplo 111-8

(1S)-1-[(2S)-5-oxo-4-(4-piridin-2-ilbencil)tetrahidrofuran-2-il]-2-feniletilcarbamato de terc-butilo

- 45 450 g de (1S)-1-[(2R)-oxiran-2-il]-2-feniletilcarbamato de terc-butilo se trataron con 1,1 equivalentes de malonato de dietilo y 1,05 equivalentes de etóxido de sodio en 1.200 mL de etanol a 5°C durante 0,5 horas y a 25°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se paró con ácido acético hasta que el pH de la mezcla fue aproximadamente 6. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (4 L) y la fase orgánica aislada se lavó secuencialmente con 25% disolución salina concentrada (4 L), 5% NaHCO_3 (5L), y 25% disolución salina concentrada (4 L), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró y se capturó con 2 L de éter terc-butil metílico a sequedad. El aceite se disolvió en 950 mL de éter terc-butil metílico y se calentó hasta 45°C, se añadió heptano (4L) y se enfrió hasta -5°C. El sólido se aisló por filtración para proporcionar (1S)-1-[(2S)-5-oxotetrahidrofuran-2-il]-2-feniletilcarbamato de terc-butilo. Una mezcla de (1S)-1-[(2S)-5-oxotetrahidrofuran-2-il]-2-feniletilcarbamato de terc-butilo (400 g, 1,028 moles), el producto del Ejemplo 111-7 (321 g, 1,08 moles, 1,05 equivalentes) en etanol absoluto (3,35 L) se enfrió hasta 5°C, se trató con una disolución de etóxido de sodio (77,5 g de etóxido de sodio en 0,65 L de etanol absoluto, 1,05 equivalentes) durante 1 hora. La mezcla de reacción se agitó a 3°C durante 3 horas. Se añadió hidróxido de litio monohidrato (215,6 g, 5,138 moles, 5 equivalentes) de una vez y la

temperatura subió hasta 10°C. La mezcla se agitó a 10°C durante 2 horas, se trató con ácido acético (308,6 gm, 5,138 moles, 5 eq) y se agitó a 60°C durante 17 horas. La mezcla de reacción se trató con agua destilada (4 L) durante 20 minutos mientras se mantenía la temperatura interna >55°C. La suspensión de sólidos se enfrió lentamente hasta 14°C durante 2,5 horas, se filtró, se lavó con 1:1 etanol:agua (volumen total = 2 L), heptanos (2 L) y se secó a 55°C en un horno de vacío bajo N₂ durante 40 horas para proporcionar el compuesto del título (451,9 g, rendimiento 91 %). ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,65(m, 1H), 7,90(m, 2H), 7,65-7,75 (m, 2H), 7,17-7,30(m, 8H), 4,63(m, 1H), 4,32(m, 1H), 3,95(m, 1H), 3,32(m, 1H), 2,7-3,0(m, 4H), 2,10 (m, 1H), 1,74(m, 1H), 1,36 (s, 9H).

Ejemplo 111-9

ácido (4S,5S)-5-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-6-fenil-2-(4-piridin-2-ilbencil)hexanoico

Una disolución del producto del Ejemplo 111-8 (250 g, 529 mmoles) en N-metilpirrolidinona (2L) bajo N₂ se trató con hidróxido de litio monohidrato molido (33,3 g, 793,5 mmoles, 1,5 equivalentes) y N,N-(dimetilamino)piridina (6,5 g, 53 mmoles, 0,1 equivalentes) y se agitó a 40°C durante 10 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta aproximadamente 22°C, se trató con imidazol (827,5 g, 12,2 moles, 23 equivalentes) durante 15 minutos, se agitó a 22°C durante 30 minutos, se enfrió hasta 6°C, y se trató con cloruro de t-butildimetilsililo (876,94 g, 5,819 moles, 11 equivalentes) durante 45 minutos. Esta mezcla se calentó hasta 22°C, se agitó a 20°C durante 1,5 horas y se agitó a 40°C toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta 22°C, se cargó con 1,25 L de agua destilada durante 10 minutos y se mezcló durante 2 horas. La mezcla de reacción se cargó con 1,25 L de disolución salina concentrada, 1,25 L de acetato de etilo y 1,25 L de heptanos. La capa acuosa se extrajo con 1,25 L de acetato de etilo y 1,25 L de heptanos. La capa orgánica combinada se lavó con disolución salina concentrada (2x 1,2 L), se concentró y se capturó con heptanos (1,4 L). El aceite resultante se disolvió en N,N-dimetilformamida (812 mL), se repartió entre heptanos (5,25 L) y 10% K₂CO₃ acuoso (1,25 L). La capa de heptano se extrajo con 10% K₂CO₃ (2x 400 mL) y N,N-dimetilformamida (260 mL). La capa acuosa combinada (DMF/K₂CO₃) se lavó con 4x 5L heptanos. La capa acuosa se enfrió hasta 5°C, se cargó con 2,5 L de tolueno, se ajustó a pH 5 con 5% HCl y se extrajo con 1,6 L de tolueno. La capa de tolueno combinada se lavó con disolución salina concentrada (2x 1,75 L), y agua (2x 1,75 L), se concentró hasta aceite y se capturó con tolueno (2x 800mL) para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,50(m, 1H), 7,5-7,8(m, 4H), 7,0-7,2 (m, 8H), 4,6 (m, 1H), 3,6-4,0(m, 2H), 2,5-2,9(m, 4H), 2,25(s, tolueno residual), 1,5-2,0(m, 2H), 1,0-1,3 (s+d, boc), 0,85(s, t-butilo), 0 (m, 6H).

Ejemplo 111-10

(3S,4S)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentilcarbamato de bencilo

Al producto del Ejemplo 111-9 (274 g, 453 mmoles) en tolueno (2,65 L) se añadieron trietilamina (126,5 mL, 906 mmoles, 2 equivalentes) y DPPA (128,5 g, 453 mmoles, 1 equivalente). La mezcla se agitó a 40°C durante 1 hora. Se cargó DPPA adicional (6,3 mL, 17 mmoles, 0,04 equivalentes) en la mezcla de reacción y se mezcló a 40°C durante 3 horas. Se añadió alcohol bencilico (147 g, 1,359 moles, 3 equivalentes) y la mezcla se calentó a 105°C durante 10 horas y 22°C durante 7 horas. La mezcla de reacción se lavó con 10% Na₂CO₃ (1,1 L), NaHCO₃ saturado (1,1 L), y agua (4x 3 L). La capa orgánica se concentró. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (500 mL), se enfrió hasta 5°C y se trató con 1M TBAF en tetrahidrofurano (2,5 L, 5,5 equivalentes) y la mezcla se agitó a 5°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se paró con 5% KH₂PO₄ (2,6 L) y agua (1,1 L), se extrajo con acetato de etilo (5 L). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3,2 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 2,7 L) y se concentraron. El sólido resultante se capturó con heptanos y metanol. El sólido se disolvió en metanol (1,6 L) a 63°C, se enfrió hasta 22°C y se agitó a 22°C hasta que los sólidos precipitaron. La suspensión de sólidos se trató con 800 mL de agua destilada, se mezcló a 22°C durante 3 horas, se filtró, se lavó con 2:1 metanol:agua (volumen total = 600 mL), y heptanos (700 mL). La torta húmeda se secó en un horno de vacío a 50°C bajo N₂ para proporcionar el compuesto del título (proporción diastereomérica = 1.3:1 como se determina por HPLC (Columna: Zorbax C-8 25cm, caudal, Sistema de gradiente: 0-5min, 0,1% H₃PO₄/10% CH₃CN/90% agua a 0,1% H₃PO₄/90% CH₃CN/10% agua, 5-12 mantenido a 0,1% H₃PO₄/90% CH₃CN/10% agua, 12-13 min, 0,1% H₃PO₄/90% CH₃CN/10% agua a 0,1% H₃PO₄/10% CH₃CN/90% agua, 13-15 min, mantenido a 0,1% H₃PO₄/10% CH₃CN/90% agua). ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 8,64(m, 1H), 7,81-7,97(m, 4H), 7,10-7,33(m, 14H), 6,27(m, 1H), 4,83-4,95(m, 2H), 4,60(d, 1H), 3,95(m, 1H), 3,80(m, 1H), 3,55(m, 1H), 2,57-2,77(m, 4H), 1,55(m, 2H), 1,27(s, 9H).

Ejemplo 111-11

(3S,4S)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentilcarbamato de bencilo

Una mezcla del producto del Ejemplo 111-10 (12 g, 20 mmoles), formato de amonio (5,1 g, 81 mmoles, 4 equivalentes) y metanol (360 mL) se trató con Pd/C (4,8 gm, 40% de carga) y se agitó a temperatura ambiente bajo N₂ durante 1,5 horas, se filtró y se concentró. Una disolución del residuo en diclorometano (150 mL) se lavó con NaHCO₃ saturado (2x80 mL) y disolución salina concentrada (2x50 mL). La capa de diclorometano se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (8,75 g, rendimiento 93%). ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 8,61(m, 1H), 7,96(d, 2H), 7,89(d, 1H), 7,82(m, 1H), 7,10-7,32(m, 8H), 6,25(d, 1H), 3,65(m, 1H), 3,55(m, 1H), 2,98(m, 1H), 2,51-2,81(m, 4H), 1,44(m, 1H), 1,15-1,35(s+s, 10H).

Ejemplo 111-12

10 (1S,2S)-1-bencil-2-hidroxi-4-((2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoil)amino)-5-[4-(2-piridinil)fenil]pentilcarbamato de terc-butilo

Una mezcla de ácido (2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoico (Degussa, 8,74 g, 46,18 mmoles, 1,1 equivalentes), K₂CO₃ (11,60 g, 83,96 mmoles, 2 equivalentes), DEPBT (15,08 g, 50,38 mmoles, 1,2 equivalentes) en acetato de etilo (400 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo N₂ durante 1 hora, se trató con el producto del Ejemplo 111-11 (20 g, 41,98 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente bajo N₂ durante 24 horas. La mezcla de reacción se lavó con H₂O (200 mL), 10% NaHCO₃ (200 mL), y H₂O (2x 200 mL). La capa orgánica se concentró y el residuo se cargó con acetato de etilo (30 mL), se calentó hasta 70°C durante 1 hora, se añadieron heptanos (120 mL) gota a gota, se agitó a 70°C durante 30 minutos, se enfrió hasta temperatura ambiente toda la noche. La suspensión de sólidos se filtró y se lavó con 100 mL de 1:1 heptano/acetato de etilo y se secó en un horno de vacío a 50°C toda la noche para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 111-13A

(1S,2S,4R)-1-bencil-2-hidroxi-4-((2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoil)amino)-5-[4-(2-piridinil)fenil]pentilcarbamato de terc-butilo

Un matraz de fondo redondo de 12 L con 3 bocas se cargó con 169,74 gm del producto del Ejemplo 111-12 y 3,5 L de metanol, se calentó hasta 45°C, se añadió agua (1,75 L) lentamente, se agitó a 45-48°C durante aproximadamente 1 hora y se enfrió hasta temperatura ambiente toda la noche. La suspensión de sólidos se filtró y se lavó con 2:1 metanol:agua, se secó con succión durante 1 hora y se secó en un horno de vacío a 50°C toda la noche para proporcionar 60,4 gm del compuesto del título (28:1 proporción diastereomérica como se determina por HPLC (Columna:XDB C8 15cm, Eluyente: CH₃CN/10mM Na₂HPO₄ con H₃PO₄ ajustado a pH₇, Gradiente: 10% CH₃CN a 90% CH₃CN en 15 min, mantenido durante 10min, temperatura del horno columna:35°C).

Ejemplo 111-13B

(1S,2S,4S)-1-bencil-2-hidroxi-4-((2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoil)amino)-5-[4-(2-piridinil)fenil]pentilcarbamato de terc-butilo

35 El licor madre de 7,6 L del Ejemplo 111-13A se calentó hasta 45°C en un matraz de 12 L con 3 bocas, se añadió agua (2,37 L) gota a gota para preparar una disolución 1:1 metanol:agua, se agitó a 45°C durante 2 horas y se enfrió hasta temperatura ambiente toda la noche. La suspensión de sólidos se filtró, se secó en un horno de vacío a 50°C toda la noche para proporcionar 99,52 gm del compuesto del título (27:1 proporción diastereomérica como se determina por HPLC (Columna:XDB C8 15cm, Eluyente: CH₃CN/10mM Na₂HPO₄ con H₃PO₄ ajustado a pH₇, Gradiente: 10% CH₃CN a 90% CH₃CN en 15 min, mantenido durante 10min, temperatura del horno columna:35°C). ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,66(m, 1H), 7,90(d, 2H), 7,65-7,76(m, 2H), 7,11-7,24(m, 8H), 5,74(d, 1H), 5,22 (d, 1H), 4,95(d, 1H), 4,27-4,45(m, 2H), 3,60-3,73(m, 5H), 3,47(m, 1H), 2,70-2,98(m, 4H), 1,82-1,93(m, 1H), 1,25-1,45(m, 10H), 0,75(s, 9H).

Ejemplo 111-14

45 (1S)-1-[[[(1S,3S,4S)-4-amino-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil]amino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una suspensión del producto del Ejemplo 111-13B (113,8 mmoles) en acetato de isopropilo (1.050 mL) se trató con HCl concentrado (72 mL, 869 mmoles, 8 equivalentes) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se cargó con agua (360 mL) y heptanos (900 mL) y las capas se separaron. La capa orgánica se extrajo con agua (360 mL). Las capas acuosas combinadas se lavaron con 1:1 acetato de isopropilo:heptanos (2x 500 mL). La capa acuosa se cargó con acetato de etilo (360 mL), se enfrió hasta <10°C, y se ajustó el pH a 9 con 77 g de Na₂CO₃ mientras se mantenía la temperatura a <10°C y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (720 mL). Las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado (350 mL), y disolución salina concentrada (2x 350 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 8,62(m,

ES 2 372 179 T3

1H), 7,81-7,97(m, 5H), 7,12-7,33(m, 9H), 6,87(d, 1H), 4,51(d, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,80(d, 1H), 3,55(s, 3H), 2,60-2,84(m, 4H), 2,40(m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,50(m, 1H), 0,73(s, 9H).

Ejemplo 111-15

5 (1S)-1-[[{(1S,3S,4S)-4-[[{(2S)-2-(3-bencil-2-oxo-1-imidazolidinil)-3,3-dimetilbutanoil]amino]-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil]amino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

10 Una mezcla del producto del Ejemplo 111-6 (30,7 g, 105,8 mmoles, 1 equivalente), K₂CO₃ (29,2 g, 211,6 mmoles, 2 equivalentes), acetato de etilo (270 mL) y DEPBT (33,2 g, 299,23 mmoles, 1,05 equivalentes) se agitó a 20°C durante 30 minutos, se trató con el producto del Ejemplo 111-14 (56,4 g, 105,8 mmoles) y se agitó a 20°C durante 5 horas. Se añadieron Ejemplo 111-6 (4 g, 0,13 equivalentes), DEPBT (6,4 g, 0,2 equivalentes), K₂CO₃ (2,7 g, 0,18 equivalentes) adicionales y la mezcla se agitó a 20°C toda la noche. La mezcla de reacción se paró con agua (300 mL), se lavó con 10% Na₂CO₃ (3x 480 mL), 5% KH₂PO₄ (2x 480 mL), y disolución salina concentrada (480 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cristalizó de acetato de etilo (420 mL)/heptanos (840 mL) para proporcionar 84 gm del solvato de acetato de etilo del compuesto del título. ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 8,60(m, 1H), 7,85(m, 5H), 7,45 (m, 1H), 7,2-7,4 (m, 8H), 7,1 (m, 2H), 7,0(m, 3H), 6,6(d, 1H), 15 4,5(d, 1H), 4,3(d, 2H), 4,15(m, 2H), 4,07(s, 1H), 3,85(d, 1H), 3,65(m, 1H), 3,49(s, 3H), 3,17(m, 1H), 2,93(q, 1H), 2,8(m, 2H), 2,66(d, 2H), 2,57(m, 1H), 2,33(q, 1H), 1,55(m, 2H), 0,88 (s, 9H)), 0,82(s, 9H). El solvato de acetato de etilo del compuesto del título (90 g, 89,5 g por ensayo) se disolvió en 450 mL de alcohol isopropílico, se cargó con 1.350 mL de agua para cristalizar el compuesto deseado. Después de filtrar y de secar, se obtuvieron 85,3 g del hidrato del compuesto del título.

20 Ejemplo 112

1,2,5,6-tetradexoi-2,5-bis[[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoil]amino]-1,6-bis[4-(2-piridinil)fenil]-L-iditol

Ejemplo 112A

(2S)-3-(4-bromofenil)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]propanoato de metilo

25 Una mezcla de (L)-4-bromofenilalanina (1,0 g, 4,1 mmoles), NaHCO₃ (0,9 g, 10,7 mmoles), y di-terc-butildicarbonato (1,34 g, 6,1 mmoles) en 4:1 1,4-dioxano:agua (25 mL) se agitó a 25°C durante 18 horas, se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con diclorometano (50 mL). La fase acuosa se ajustó a pH ≈ 2 usando 1N HCl, y se extrajo con acetato de etilo (2x50 mL). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Una disolución del concentrado en metanol (20 mL) se enfrió hasta 0°C, se trató con una disolución de trimetilsilil diazometano (2,0 M en Et₂O), se agitó a 25°C durante 18 horas y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con diclorometano para rendir los compuestos del título (1,15 g, rendimiento 78%).

Ejemplo 112B

(1S)-2-hidroxi-1-[4-(2-piridinil)bencil]etilcarbamato de terc-butilo

35 (i) Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 112A (1,15 g, 3,2 mmoles) en THF anhidro (20 mL) a 0°C se trató gota a gota con una disolución de hidruro de litio aluminio (3,2 mL, 1N en THF), se agitó a 0°C durante 1 h, se trató con acetato de etilo (2 mL), se lavó con agua (10 mL), 15% ac. NaOH, y agua (10 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con 30-50% acetato de etilo en hexanos.

40 (ii) Una disolución del producto de la etapa (i) (0,20 g, 0,61 mmoles), 3-tri-n-butilestanil)piridina (0,9 g, 2,44 mmoles), y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (0,13 g, 0,19 mmoles) en acetonitrilo seco (4 mL) se agitó a 80°C durante 18 horas, se filtró y se concentró. El concentrado se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 30-60% acetato de etilo en hexanos para proporcionar el compuesto del título (0,18 g, 90%).

Ejemplo 112C

2,5-bis[[(terc-butoxicarbonil)amino]-1,2,5,6-tetradexoi-1,6-bis[4-(2-piridinil)fenil]-L-iditol

50 (i) Una disolución de cloruro de oxalilo (0,42 mL, 2,0 M en CH₂Cl₂, 0,84 mmoles) en diclorometano anhidro (2 mL) a -63°C (CHCl₃-baño de nieve carbónica) se trató gota a gota con una disolución de DMSO (80 µL, 88 mg, 1,13 mmoles) en diclorometano (2 mL). A esta disolución se añadió gota a gota una disolución del producto del Ejemplo 112B (0,18 g, 0,55 mmoles) en diclorometano anhidro (1 mL).

La mezcla resultante se agitó durante 20 min a -63°C, se trató con trietilamina (0,31 mL, 0,23 g, 2,22 mmoles), se agitó durante 30 min a -63°C, se calentó hasta 25°C, se trató con 10% ácido cítrico (5 mL) y hexanos (5 mL), y las capas se separaron. La capa acuosa se lavó con éter dietílico (2 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con 1:1 acetato de etilo: hexanos para proporcionar el aldehído (0,12 g, 67%).

(ii) Una disolución de complejo cloruro de vanadio (III)-THF (1:3) en CH₂Cl₂ anhidro (0,5 M, 0,4 mL, 0,2 mmoles) bajo N₂ se trató con Zn (7 mg, 0,11 mmoles), se agitó a 25°C durante 30 min. A esta mezcla se añadió una disolución del aldehído de la etapa (i) (60 mg, 0,20 mmoles) en diclorometano anhidro (0,5 mL), y la mezcla resultante se agitó a 25°C durante 18 horas. La mezcla se trató con 0,2 M HCl (2 mL), se agitó a 25°C durante 1 h, se extrajo con diclorometano (3 x 2 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto crudo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 60-100% acetato de etilo en hexanos para proporcionar el compuesto del título (11 mg, 9%).

Ejemplo 112D

1,2,5,6-tetradexoi-2,5-bis(((2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoil)amino)-1,6-bis[4-(2-piridinil)fenil]-L-iditol

Una disolución del producto del Ejemplo 112C (9mg, 14 µmoles) en una mezcla 1:1 de metanol y 4N HCl (0,2 mL) se agitó a 25°C durante 4 horas y se concentró en vacío. Una disolución del residuo en dimetilformamida (0,2 mL) se trató con el producto del Ejemplo 1F (7 mg, 40 µmoles), DEPBT (18 mg, 60 µmoles), y trietilamina (12 µl, 9 mg, 86 µmoles), se agitó a 25°C durante 18 horas y se repartió entre NaHCO₃ saturado (0,5 mL) y acetato de etilo (3x1 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 50-100% acetato de etilo en hexanos para rendir el compuesto del título (6 mg, 55%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,81(s, 18H), 3,02(m, 4H), 3,49 (m, 2H), 3,59(s, 6H), 3,74(m, 2H), 4,14(m, 4H), 5,19(m, 2H), 6,33(m, 2H), 7,34 (d, J=8,09Hz, 4H), 7,74(m, 6H), 7,88(d, J=8,46 Hz, 4H), 8,67(m, 2H).

Ejemplo 113

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)butanoil)amino]-3-hidroxi-1-[4-(6-metoxi-2-piridinil)bencil]-5-fenilpentil}amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Ejemplo 113A

éter metílico de 6-(tributilestanil)-2-piridinilo

Una disolución que contiene 2-bromo-6-metoxipiridina (0,65 mL, 5,3 mmoles) en éter (11 mL) a -78°C se trató con n-butil litio (4,0 mL, 1,6 M en hexanos) gota a gota, se calentó hasta 0°C durante 10 minutos, se enfrió hasta -78°C, se trató con cloruro de tributilestaño (2,25 mL, 8,30 mmoles), se agitó a -78°C durante 0,5 horas y a 0°C durante 0,5 horas. La reacción se paró con disolución saturada de cloruro de amonio y se repartió entre éter y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 113B

(1S,3S,4S)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-1-[4-(6-metoxi-2-piridinil)bencil]-5-fenilpentilcarbamato de bencilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 92D (0,20 g, 0,28 mmoles) en DMF (3 mL) se trató con LiCl (0,119 g, 2,8 mmoles), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,060 g, 0,085 mmoles) y el producto del Ejemplo 113A (0,336 g, 0,84 mmoles), se calentó a 100°C durante 16 horas, se enfrió, se filtró a través de celite®, y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 113C

(1S,3S,4S)-4-[(terc-butoximetil)amino]-3-hidroxi-1-[4-(6-metoxi-2-piridinil)bencil]-5-fenilpentilcarbamato de bencilo

El producto del Ejemplo 113B (0,28 mmoles) se trató con disolución de TBAF en THF (1,4 mL, 1N), se agitó a 25°C durante 16 horas, se concentró y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 20% acetato de etilo en diclorometano para proporcionar el producto del título (0,055 g, rendimiento 31%).

Ejemplo 113D

(1S,3S,4S)-4-amino-3-hidroxi-1-[4-(6-metoxi-2-piridinil)bencil]-5-fenilpentilcarbamato de bencilo

Una disolución del producto del Ejemplo 113C (0,093 g, 0,15 mmoles) en THF (1 mL) se trató con una disolución de HCl (0,26 mL, 4N en dioxano), se agitó a 25°C durante 64 horas y se concentró. El concentrado se trató con etanol y se concentró varias veces para proporcionar el compuesto del título como la sal hidrocioruro.

5 Ejemplo 113E

(1S,3S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino)-3-hidroxi-1-[4-(6-metoxi-2-piridinil)bencil]-5-fenilpentilcarbamato de bencilo

10 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 113D (0,049 mmoles) en THF (0,5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 10D (0,017 g, 0,049 mmoles), DEPBT (0,030 g, 0,099 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,043 mL, 0,246 mmoles), se agitó a 25°C durante 5 horas y se repartió entre cloroformo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró.

Ejemplo 113F

15 (2S)-N-((1S,2S,4S)-4-amino-1-bencil-2-hidroxi-5-[4-(6-metoxi-2-piridinil)fenil]pentil)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanamida

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 113E (0,049 mmoles) en metanol (1 mL) se trató con Pd en carbón (0,005 g, 10% Pd en peso) y disolución de HCl (0,050 mL, 4N en dioxano), se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (presión de balón) a 25°C durante 16 horas, se filtró a través de un lecho de celite®, se lavó con metanol y se concentró para proporcionar el compuesto del título como la sal hidrocioruro.

20 Ejemplo 113G

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino)-3-hidroxi-1-[4-(6-metoxi-2-piridinil)bencil]-5-fenilpentil)amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

25 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 113F (0,049 mmoles) en THF (0,5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 1F (0,010 g, 0,054 mmoles), DEPBT (0,029 g, 0,098 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,043 mL, 0,245 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre cloroformo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en fase reversa en una columna C18, eluyendo con 2% metanol en cloroformo. El producto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 2% metanol en cloroformo. El producto se purificó por cromatografía en fase reversa en una columna C18, eluyendo con 20-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA). El producto se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ saturado y la fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,0065 g, rendimiento 16%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,94(s, 9H), 0,98(s, 9H), 1,77-1,63(m, 2H), 2,69-2,59(m, 1H), 2,59(bs, 3H), 2,86-2,80(m, 4H), 3,21-3,04(m, 2H), 3,41-3,34(m, 1H), 3,62(s, 3H), 3,77-3,72(m, 2H), 4,02(s, 1H), 4,03(s, 3H), 4,34-4,16(m, 2H), 4,64-4,46(m, 2H), 5,36-5,34(d, J=7,72Hz, 1H), 6,04-6,01(d, J=7,35Hz, 1H), 6,43-6,40(d, J=8,82Hz, 1H), 6,68-6,66(d, J=7,72Hz, 1H), 7,33-7,09(m, 10H), 7,64-7,59(m, 2H), 7,95-7,92(d, J=8,09Hz, 2H).

35

Ejemplo 114

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-4-(((2S)-2-(3-bencil-2-oxo-1-imidazolidinil)-3,3-dimetilbutanoil)amino)-3-hidroxi-1-[4-(6-metoxi-2-piridinil)bencil]-5-fenilpentil)amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Ejemplo 114A

40 (1S,3S,4S)-4-(((2S)-2-(3-bencil-2-oxo-1-imidazolidinil)-3,3-dimetilbutanoil)amino)-3-hidroxi-1-[4-(6-metoxi-2-piridinil)bencil]-5-fenilpentilcarbamato de bencilo

45 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 113D (0,049 mmoles) en THF (0,5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 70A (0,016 g, 0,055 mmoles), DEPBT (0,030 g, 0,099 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,043 mL, 0,246 mmoles), se agitó a 25°C durante 5 horas y se repartió entre cloroformo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró.

Ejemplo 114B

(2S)-N-((1S,2S,4S)-4-amino-1-bencil-2-hidroxi-5-[4-(6-metoxi-2-piridinil)fenil]pentil]-2-(3-bencil-2-oxo-1-imidazolidinil)-3,3-dimetilbutanamida

5 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 114A (0,049 mmoles) en metanol (1 mL) se trató con Pd en carbón (0,005 g, 10% Pd en peso) y disolución de HCl (0,050 mL, 4N en dioxano), se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (presión de balón) a 25°C durante 3 horas, se filtró a través de un lecho de celite®, se lavó con metanol y se concentró para proporcionar el compuesto del título como la sal hidrocioruro.

Ejemplo 114C

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-4-(((2S)-2-(3-bencil-2-oxo-1-imidazolidinil)-3,3-dimetilbutanoil)amino)-3-hidroxi-1-[4-(6-metoxi-2-piridinil)bencil]-5-fenilpentil]amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

10 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 114B (0,049 mmoles) en THF (0,5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 1F (0,010 g, 0,054 mmoles), DEPBT (0,029 g, 0,098 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,043 mL, 0,245 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre cloroformo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatógrafió en gel de sílice eluyendo con 2% metanol en cloroformo. El producto se purificó por cromatografía en fase reversa en una columna C18, eluyendo con 40-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA). El producto se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ saturado y la fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,0065 g, rendimiento 16%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,94(s, 9H), 0,98(s, 9H), 1,77-1,63(m, 2H), 2,64-2,55(q, J=9,19Hz, 1H), 2,95-2,81(m, 5H), 3,06-2,97(m, 1H), 3,37-3,30(m, 1H), 3,62(s, 3H), 3,78-3,71(m, 2H), 4,03(s, 4H), 4,31-4,16(m, 2H), 4,43-4,32(m, 2H), 5,38-5,35(d, J=7,35Hz, 1H), 6,07-6,04(d, J=7,72Hz, 1H), 6,43-6,40(d, J=9,19Hz, 1H), 6,69-6,66(d, J=8,46Hz, 1H), 7,18-7,06(m, 5H), 7,23-7,20(d, J=8,46Hz, 2H), 7,37-7,26(m, 6H), 7,65-7,60(m, 1H), 7,95-7,92(d, J=8,46Hz, 2H).

15

20

Ejemplo 115

25 (1S)-1-(((1S,3S,4S)-4-(((2S)-2-{3-[(6-terc-butil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}-3,3-dimetilbutanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil} amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Ejemplo 115A

2,2-dimetil-5-hexen-3-ol

30 Una disolución de trimetilacetaldehído (10,2 mL, 90,9 mmoles) en éter dietílico (200 mL) a 0°C se trató con bromuro de alilmagnesio (100 mL, 1 M en éter), se agitó a 0°C durante 1 hora, se paró con cloruro de amonio saturado y se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (11,6 g).

Ejemplo 115B

5-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutil)-4,5-dihidro-3-isoxazolcarboxilato de etilo

35 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 115A (7,83 g, 61,1 mmoles) y cloroimidoacetato de etilo (20,4 g, 134,4 mmoles) a 0°C en éter dietílico (180 mL) se trató con una disolución de trietilamina (24,7 mL, 177,1 mmoles) en éter dietílico (200 mL) durante 2 horas, se agitó a 0°C durante 1 hora, se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 10% acetato de etilo en diclorometano para proporcionar el compuesto del título (6,76 g).

Ejemplo 115C

40 5-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-4,5-dihidro-3-isoxazolcarboxilato de etilo

45 Una disolución de DMSO (3,94 mL, 55,6 mmoles) en diclorometano (90 mL) a -78°C se trató gota a gota con cloruro de oxalilo (20,8 mL, 2 M en diclorometano), se agitó a -78°C durante 15 minutos, se trató con una disolución del producto del Ejemplo 115B (6,76 g, 27,8 mmoles) en diclorometano (230 mL) durante 10 minutos, se agitó a -78°C durante 20 minutos, se trató gota a gota con trietilamina (16,7 mL, 119,5 mmoles) a -78°C, y después de 10 minutos la reacción se calentó hasta 0°C, y se agitó durante 10 minutos adicionales. La mezcla de reacción se paró con agua y se repartió entre diclorometano y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatógrafió en gel de sílice eluyendo con 5% acetato de etilo en cloroformo para proporcionar el compuesto del título (4,9 g, rendimiento 73%).

Ejemplo 115D

6-terc-butil-2-piridinacarboxilato de etilo

5 Una disolución del producto del Ejemplo 115C (4,95 g, 20,5 mmoles) en etanol (400 mL) se trató con níquel de Raney (20,10 g) y disolución al 48% de HBF₄ (4,13 mL), y la reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (50 psi) a 25°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró, se diluyó con agua, se basificó con disolución diluida de NaOH y se repartió entre diclorometano y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 10% acetato de etilo en hexano para proporcionar el compuesto del título (1,1 g, rendimiento 26%).

Ejemplo 115E

(6-terc-butil-2-piridinil)metanol

10 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 115D (1,1 g, 5,3 mmoles) en THF (20 mL) a -30°C se trató con una disolución de hidruro de litio aluminio (5,3 mL, 1 M en THF), se agitó a -30°C durante 5 minutos, se trató con agua (0,20 mL), 15% NaOH (0,20 mL), y agua (0,40 mL) secuencialmente, se agitó durante 15 minutos a 25°C, se filtró, se lavó con acetato de etilo y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,88 g, cuantitativo).

15 Ejemplo 115F

6-terc-butil-2-piridinacarbaldéido

20 Una disolución de DMSO (0,90 mL, 12,7 mmoles) en diclorometano (10 mL) a -78°C se trató con cloruro de oxalilo (3,1 mL, 2 M en diclorometano) gota a gota, se agitó durante 15 minutos adicionales a -78°C, se trató con una disolución del producto del Ejemplo 115E (0,88 g, 5,3 mmoles) en diclorometano (14 mL) durante 10 minutos, se agitó durante 20 minutos, se trató gota a gota con trietilamina (3,6 mL, 26,1 mmoles) a -78°C, se agitó durante 10 minutos, se calentó hasta 0°C, se agitó durante 10 minutos adicionales, se paró con agua y se repartió entre diclorometano y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 5% acetato de etilo en cloroformo para proporcionar el compuesto del título (0,77 g, rendimiento 88%).

25 Ejemplo 115G

(2S)-2-{3-[(6-terc-butil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}-3,3-dimetilbutanoato de terc-butilo

30 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 6F (1,14 g, 5,0 mmoles) en diclorometano (12 mL) se trató con el producto del Ejemplo 115F (0,77 mL, 4,7 mmoles) y MgSO₄ (2,27 g, 18,9 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas, se filtró y se concentró. Una disolución del residuo en metanol (18 mL) se trató con borohidruro de sodio (0,27 g, 7,1 mmoles), se agitó a 25°C durante 1 hora, se paró con acetona (6 mL) y se concentró. El concentrado se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ saturado y la fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Una disolución del residuo (4,7 mmoles) en 1,2-dicloroetano (18 mL) se trató con carbonato de N,N-disuccinimidilo (1,45 g, 5,70 mmoles) y trietilamina (0,66 mL, 4,70 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió con 10% NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo con diclorometano adicional. La fase orgánica combinada se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 2% metanol en cloroformo para proporcionar el compuesto del título (1,42 g, rendimiento 75%).

Ejemplo 115H

ácido (2S)-2-{3-[(6-terc-butil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}-3,3-dimetilbutanoico

40 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 115G (1,27 g, 3,15 mmoles) en diclorometano (6 mL) se trató con ácido trifluoroacético (3 mL), se agitó a 25°C durante 3 horas y se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se concentró varias veces para proporcionar el producto crudo como la sal del ácido trifluoroacético.

Ejemplo 115I

45 (1S)-1-[[[(1S,3S,4S)-4-[[[(2S)-2-1-{3-[(6-terc-butil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}-3,3-dimetilbutanoil)amino]-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)encil]pencil] amino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

50 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 2C (0,035 g, 0,066 mmoles) en THF (0,66 mL) se trató con el producto del Ejemplo 115H (0,035 g, 0,079 mmoles), DEPBT (0,029 g, 0,098 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,012 mL, 0,069 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre cloroformo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel

de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de 0-5% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,023 g, rendimiento 40%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,83(s, 9H), 0,90(s, 9H), 1,31(s, 9H), 1,60-1,47(m, 2H), 2,37-2,34(m, J=8,82Hz, 1H), 2,61-2,53(m, 1H), 2,68-2,65(d, J=7,35Hz, 2H), 2,80-2,76(m, 1H), 3,03-2,98(m, 1H), 3,24-3,16(m, 1H), 3,50(s, 3H), 3,70-3,60(m, 1H), 3,86-3,83(d, J=9,56Hz, 1H), 4,08(s, 1H), 4,26-4,10(m, 2H), 4,47-4,33(m, 2H), 4,55-4,52(d, J=7,72Hz, 1H), 6,67-6,63(d, J=9,93Hz, 1H), 7,11-7,03(m, 6H), 7,23-7,21(d, J=8,09Hz, 2H), 7,33-7,30(m, 2H), 7,49-7,45(d, J=9,56Hz, 1H), 7,75-7,69(t, J=7,72Hz, 1H), 7,91-7,82(m, 5H), 8,64-8,63(d, J=4,78Hz, 1H).

Ejemplo 116

(1S,4S,5S,7S,10S)-1,10-diterc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-4,7-bis[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo

(i) Una disolución del producto del Ejemplo 112D (14 mg, 18 μmoles) y tiocarbonildiimidazol (10 mg, 56 μmoles) en THF anhidro (0,3 mL) se agitó a 60°C 3 días. El disolvente se concentró y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con 50-80% acetato de etilo en hexanos (7,7 mg, 52%).

(ii) Una disolución del producto de la etapa (i) en tolueno anhidro (0,2 mL) se trató con hidruro de tributilestaño (5 μL, 17 μmoles) y 2,2'-azobisisobutironitrilo (2 mg, 12 μmoles). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 90 min, se enfrió hasta 25°C y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con 50-100% acetato de etilo en hexanos (2,6 mg, 36%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,89(m, 18H), 2,34(m, 2H), 2,88 (m, 4H), 3,62(s, 6H), 3,80(m, 2H), 4,00(m, 1H), 4,18(m, 1H), 5,33(m, 2H), 6,08(m, 1H), 6,21(m, 1H), 7,31(m, 2H), 7,72(m, 6H), 7,89(m, 4H), 8,67(m, 2H).

Ejemplo 117

(1S)-1-(((1R,3S,4S)-3-hidroxi-4-(((2S)-2-{3-[(6-isopropil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3,3-dimetilbutanoil)amino]-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil)amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Ejemplo 117A

(2S)-2-{3-[(6-acetil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}-3,3-dimetilbutanoato de terc-butilo

Una disolución del producto del Ejemplo 17D (1,95 g, 4,815 mmoles) en tetrahidrofurano (50 mL) a -78°C se trató con bromuro de metilmagnesio en éter de butilo (5,7 mL, 1 M). La mezcla se agitó 0,5 horas a -78°C, se paró con acetona (3 mL) y 10% ácido cítrico. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y 1 N NaHCO₃, y la capa de la fase orgánica se decantó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice eluyendo con 25%-50% acetato de etilo en hexano para proporcionar el compuesto del título (1,6 g, rendimiento 85%).

Ejemplo 117B

(2S)-2-{3-[(6-isopropenil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}-3,3-dimetilbutanoato de terc-butilo

Una disolución de bromuro de metiltrifenilfosfonio (0,33 g, 0,923 mmoles) en THF (2,5 mL) se trató con una disolución de terc-butóxido de potasio en THF (0,89 mL, 1 M) gota a gota, se agitó durante 1 hora a 25°C, se trató con una disolución del producto del Ejemplo 117A (0,116 g, 0,298 mmoles) en THF (2 mL), se agitó a 25°C durante 16 horas, se paró con disolución saturada de cloruro de amonio y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 15%-25% acetato de etilo en hexano para proporcionar el compuesto del título (0,040 g, rendimiento 35%).

Ejemplo 117C

(2S)-2-{3-[(6-isopropil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}-3,3-dimetilbutanoato de terc-butilo

Una disolución del producto del Ejemplo 117B (0,038 g, 0,098 mmoles) en metanol (1 mL) se trató con 10% Pd en carbón (0,005 g) y la reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (presión de balón) durante 2 horas. La reacción se filtró y el disolvente se concentró para proporcionar el compuesto del título, que se usó sin más purificación.

Ejemplo 117D

ácido (2S)-2-{3-[(6-isopropil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}-3,3-dimetilbutanoico

Una disolución del producto del Ejemplo 117C (0,098 mmoles) en diclorometano (0,5 mL) se trató con ácido trifluoroacético (0,5 mL) y la mezcla se agitó durante 1 hora a 25°C. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en fase reversa en una columna C18, eluyendo con 5-100% acetoneitrilo en agua (0,1% TFA) para proporcionar el compuesto del título como la sal del ácido trifluoroacético (0,022 g, rendimiento 52%).

Ejemplo 117E

(1S)-1-[[[(1R,3S,4S)-3-hidroxi-4-[[[(2S)-2-{3-[(6-isopropil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}-3,3-dimetilbutanoil)amino]-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil]amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 1H (0,025 g, 0,046 mmoles) en THF (0,5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 117D (0,022 g, 0,051 mmoles), DEPBT (0,021 g, 0,070 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,057 mL, 0,325 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre cloroformo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de 0-5% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,024 g, rendimiento 62%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,80(s, 9H), 0,88(s, 9H), 1,27-1,25(d, J=6,99Hz, 6H), 1,42-1,23(m, 1H), 1,58-1,47(m, 1H), 2,70-2,53(m, 3H), 2,87-2,78(m, 1H), 3,31-2,98(m, 4H), 3,57-3,50(m, 1H), 3,57(s, 3H), 3,85-3,82(d, J=9,56Hz, 1H), 3,99-3,87(m, 1H), 4,03(s, 1H), 4,20-4,10, 4,23-4,13(m, 2H), 4,45(s, 2H), 6,91-6,87(d, J=9,93Hz, 1H), 7,10-7,06(m, 5H), 7,28-7,21(m, 4H), 7,44-7,37(m, 2H), 7,58-7,55(d, J=9,19Hz, 1H), 7,97-7,86(m, 5H), 8,69-8,67(m, 1H).

Ejemplo 118

(1S)-1-[[[(1R,3S,4S)-4-[[[(2S)-2-{3-[(6-terc-butil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}-3,3-dimetilbutanoil)amino]-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil] amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 1H (0,019 g, 0,036 mmoles) en THF (0,43 mL) se trató con el producto del Ejemplo 115H (0,019 g, 0,043 mmoles), DEPBT (0,016 g, 0,054 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,063 mL, 0,360 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre cloroformo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de 0-5% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,012 g, rendimiento 39%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,80(s, 9H), 0,88(s, 9H), 1,30(s, 9H), 1,42-1,23(m, 1H), 1,58-1,47(m, 1H), 2,47-2,42(m, 1H), 2,73-2,55(m, 2H), 2,87-2,78(m, 1H), 3,05-2,99(m, 1H), 3,31-3,18(m, 1H), 3,57-3,50(m, 1H), 3,57(s, 3H), 3,85-3,82(d, J=9,56Hz, 1H), 3,99-3,87(m, 1H), 4,02(s, 1H), 4,23-4,13(m, 1H), 4,44-4,32(m, 2H), 4,44-4,42(d, J=7,35Hz, 1H), 6,90-6,87(d, J=9,19Hz, 1H), 7,09-7,04(m, 6H), 7,25-7,22(d, J=8,46Hz, 2H), 7,34-7,29(m, 2H), 7,54-7,51(d, J=9,91Hz, 1H), 7,73-7,68(t, J=7,72Hz, 1H), 7,90-7,83(m, 3H), 7,97-7,94(d, J=8,09Hz, 2H), 8,65-8,64(m, 1H).

Ejemplo 119

(1S)-1-[[[(1S,2S,4S)-4-[[[(2S)-2-(3-bencil-2-oxo-1-imidazolidinil)-3,3-dimetilbutanoil]amino]-2-hidroxi-1-[4-(6-metoxi-2-piridinil)bencil]-5-fenilpentil]amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Ejemplo 119A

(4S,5S)-5-[(2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-fenilpropil]-4-[4-(6-metoxi-2-piridinil)bencil]-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina-3-carboxilato de bencilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 23I (0,20 g, 0,28 mmoles) en DMF (3 mL) se trató con LiCl (0,119 g, 2,8 mmoles), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,060 g, 0,085 mmoles) y el producto del Ejemplo 113A (0,338 g, 0,85 mmoles), se calentó a 85°C durante 64 horas, se enfrió y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 20% acetato de etilo en hexanos para proporcionar el compuesto del título (0,097 g, rendimiento 51%).

Ejemplo 119B

(1S,2S,4S)-4-amino-2-hidroxi-1-[4-(6-metoxi-2-piridinil)bencil]-5-fenilpentilcarbamato de bencilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 119A (0,095 g, 0,14 mmoles) en THF (1 mL) se trató con una disolución de HCl en dioxano (0,25 mL, 4 N), se agitó a 50°C durante 16 horas, se enfrió y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en etanol y se concentró varias veces para proporcionar el compuesto del título como la sal hidrocioruro, que se usó sin más purificación.

Ejemplo 119C

(1S,2S,4S)-4-[[{(2S)-2-(3-bencil-2-oxo-1-imidazolidinil)-3,3-dimetilbutanoil]amino]-2-hidroxi-1-[4-(6-metoxi-2-piridinil)bencil]-5-fenilpentilcarbamato de bencilo

5 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 119B (0,048 mmoles) en THF (2 mL) se trató con el producto del Ejemplo 70A (0,014 g, 0,048 mmoles), DEPBT (0,029 g, 0,095 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,042 mL, 0,235 mmoles), se agitó a 25°C durante 5 horas. La mezcla se repartió entre cloroformo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatógrafió en gel de sílice eluyendo con 2% metanol en cloroformo para proporcionar el compuesto del título (0,024 g, rendimiento 62%).

10 Ejemplo 119D

(2S)-N-[(1S,3S,4S)-4-amino-1-bencil-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxi-2-piridinil)fenil]pentil]-2-(3-bencil-2-oxo-1-imidazolidinil)-3,3-dimetilbutanamida

15 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 119C (0,024 g, 0,030 mmoles) en metanol (1 mL) se trató con 10% Pd en carbón (0,003 g) y disolución de HCl (0,030 mL, 4N en dioxano), se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (presión de balón) a 25°C durante 16 horas, se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con metanol. El disolvente se concentró para proporcionar el producto crudo como una sal hidrocioruro, que se usó sin más purificación.

Ejemplo 119E

20 (1S)-1-[[[(1S,2S,4S)-4-[[{(2S)-2-(3-bencil-2-oxo-1-imidazolidinil)-3,3-dimetilbutanoil]amino]-2-hidroxi-1-[4-(6-metoxi-2-piridinil)bencil]-5-fenilpentil]amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

25 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 119D (0,030 mmoles) en THF (1 mL) se trató con el producto del Ejemplo 1F (0,006 g, 0,033 mmoles), DEPBT (0,018 g, 0,059 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,026 mL, 0,148 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre cloroformo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 2% metanol en cloroformo para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,96(s, 9H), 1,00(s, 9H), 1,67-1,55(m, 2H), 2,67-2,60(m, 1H), 2,96-2,73m, 5H), 3,08-2,99q, J=8,46Hz, 1H), 3,43-3,36(m, 1H), 3,62(bs, 4H), 3,82-3,79(d, J=8,82Hz, 1H), 4,00(s, 1H), 4,04(s, 3H), 4,16-4,09(m, 2H), 4,45-4,25(m, 2H), 5,34-5,27(m, 1H), 6,12-6,09(m, 2H), 6,69-6,66(d, J=8,09Hz, 1H), 7,15-7,06(m, 6H), 7,36-7,23(m, 7H), 7,65-7,59(m, 1H), 7,95-7,92(d, J=8,09Hz, 2H).

30

Ejemplo 120

(1S,4S,5S,7S,10S)-7-bencil-1,10-diterc-butil-5-hidroxi-4-[4-(6-metoxi-2-piridinil)bencil]-2,9,12-trioxo-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo

Ejemplo 120A

35 (1S,2S,4S)-2-hidroxi-4-[[{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoil]amino]-1-[4-(6-metoxi-2-piridinil)bencil]-5-fenilpentilcarbamato de bencilo

40 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 119B (0,048 mmoles) en THF (2 mL) se trató con el producto del Ejemplo 1F (0,009 g, 0,048 mmoles), DEPBT (0,029 g, 0,095 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,042 mL, 0,235 mmoles), se agitó a 25°C durante 5 horas y se repartió entre cloroformo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatógrafió en gel de sílice eluyendo con 2% metanol en cloroformo para proporcionar el compuesto del título (0,028 g, rendimiento 85%).

Ejemplo 120B

45 (1S)-1-[[[(1S,3S,4S)-4-amino-1-bencil-1-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxi-2-piridinil)fenil]pentil]amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

50 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 120A (0,028 g, 0,041 mmoles) en metanol (1 mL) se trató con 10% Pd en carbón (0,003 g) y disolución de HCl (0,030 mL, 4N en dioxano), y la reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (presión de balón) a 25°C durante 16 horas. La reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con metanol. El disolvente se concentró para proporcionar el compuesto del título como la sal hidrocioruro, que se usó sin más purificación.

Ejemplo 120C

(1S,4S,5S,7S,10S)-7-bencil-1,10-diterc-butil-5-hidroxi-4-[4-(6-metoxi-2-piridinil)bencil]-2,9,12-trioxo-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 120B (0,041 mmoles) en THF (1 mL) se trató con el producto del Ejemplo 1F (0,009 g, 0,045 mmoles), DEPBT (0,024 g, 0,082 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,036 mL, 0,204 mmoles) y la mezcla se agitó a 25°C durante 16 horas. La mezcla se repartió entre cloroformo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 2% metanol en cloroformo para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,91(s, 9H), 0,94(s, 9H), 1,67-1,54(m, 2H), 2,80-2,74(m, 2H), 2,89-2,87(d, J=7,35Hz, 2H), 3,62(s, 3H), 3,67(s, 3H), 3,74-3,61(m, 2H), 3,82-3,79(d, J=9,19Hz, 1H), 4,00-3,93(m, 1H), 4,04(s, 3H), 4,13-4,04(m, 1H), 5,32-5,28(m, 2H), 5,96-5,94(d, J=6,99Hz, 1H), 6,14-6,11 (d, J=8,82Hz, 1H), 6,69-6,67(d, J=7,72Hz, 1H), 7,08-7,06(d, J=6,62Hz, 2H), 7,33-7,15(m, 6H), 7,66-7,60(m, 1H), 7,95-7,92(d, J=8,09Hz, 2H).

Ejemplo 121

(1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-diterc-butil-5-hidroxi-7-[4-(6-metoxi-2-piridinil)bencil]-2,9,12-trioxo-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo

Una disolución del producto del Ejemplo 113C (0,074 g, 0,12 mmoles) en THF (2 mL) se trató con disolución de HCl (0,21 mL, 4N en dioxano) y la reacción se agitó a 50°C durante 16 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y se añadió etanol y se concentró varias veces. Una disolución del concentrado (0,12 mmoles) en metanol (2 mL) se trató con Pd en carbón (0,007 g, 10% Pd en peso) y la reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (presión de balón) a 25°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite®, se lavó con metanol y se concentró. Una disolución del concentrado (0,12 mmoles) en THF (0,5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 1F (0,047 g, 0,25 mmoles), DEPBT (0,142 g, 0,47 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,207 mL, 1,19 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre cloroformo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 1,5% metanol en cloroformo para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, GDCl₃) δ ppm 0,93(s, 18H), 1,65-1,58(m, 2H), 2,90-2,74(m, 4H), 3,63(s, 3H), 3,68(s, 3H), 3,80-3,63(m, 3H), 3,98-3,92(m, 1H), 4,04(s, 3H), 4,20-4,11(m, 1H), 5,32-5,35(m, 2H), 6,02-6,00(d, J=8,09Hz, 1H), 6,11-6,08(d, J=8,82Hz, 1H), 6,69-6,67(d, J=7,72Hz, 1H), 7,33-7,14(m, 8H), 7,65-7,60(m, 1H), 7,94-7,91(d, J=8,09Hz, 2H).

Ejemplo 122

(1S)-1-[(1S,2S,4S)-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino]-2-hidroxi-1-[4-(6-metoxi-2-piridinil)bencil]-5-fenilpentil]amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Ejemplo 122A

(1S,2S,4S)-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino]-2-hidroxi-1-[4-(6-metoxi-2-piridinil)bencil]-5-fenilpentilcarbamato de bencilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 119B (0,048 mmoles) en THF (2 mL) se trató con el producto del Ejemplo 10D (0,016 g, 0,048 mmoles), DEPBT (0,029 g, 0,095 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,042 mL, 0,235 mmoles), se agitó a 25°C durante 5 horas y se repartió entre cloroformo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 2% metanol en cloroformo para proporcionar el compuesto del título (0,018 g, rendimiento 47%).

Ejemplo 122B

(2S)-N-[(1S,3S,4S)-4-amino-1-bencil-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxi-2-piridinil)fenil]pentil]-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanamida

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 122A (0,018 g, 0,022 mmoles) en metanol (1 mL) se trató con 10% Pd en carbón (0,002 g) y disolución de HCl (0,030 mL, 4N en dioxano), se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (presión de balón) a 25°C durante 16 horas, se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con metanol. El disolvente se concentró para proporcionar el producto crudo como la sal hidrocioruro, que se usó sin más purificación.

Ejemplo 122C

(1S)-1-[(1S,2S,4S)-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino]-2-hidroxi-1-[4-(6-metoxi-2-piridinil)bencil]-5-fenilpentil]amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 122B (0,022 mmoles) en THF (1 mL) se trató con el producto del Ejemplo 1F (0,005 g, 0,024 mmoles), DEPBT (0,013 g, 0,044 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,020 mL, 0,111 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre cloroformo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 2% metanol en cloroformo para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm

ES 2 372 179 T3

0,96(s, 9H), 1,01(s, 9H), 1,67-1,59(m, 2H), 2,55(s, 3H), 2,67-2,59(m, 1H), 2,84-2,73(m, 2H), 2,91-2,89(d, J=7,72Hz, 2H), 3,10-3,02(m, 1H), 3,23-3,14(q, J=8,95Hz, 1H), 3,46-3,39(m, 1H), 3,68-3,62(m, 1H), 3,62(s, 3H), 3,82-3,79(d, J=9,19Hz, 1H), 3,99(s, 1H), 4,04(s, 3H), 4,17-4,07(m, 2H), 4,59-4,34(m, 2H), 5,32-5,29(d, J=8,46Hz, 1H), 6,12-6,09(d, J=9,19Hz, 1H), 6,21-6,11(m, 1H), 6,68-6,66(d, J=7,72Hz, 1H), 7,14-7,01(m, 7H), 7,33-7,27(m, 3H), 7,58-7,53(t, J=7,72Hz, 1H), 7,64-7,61(m, 1H), 7,95-7,93(d, J=8,46Hz, 2H).

5

Ejemplo 123

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-4-(((2S)-2-[3-(2-aminobencil)-2-oxo-1-imidazolidinil]-3,3-dimetilbutanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil)amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Ejemplo 123A

10 ácido (2S)-3,3-dimetil-2-[3-(2-nitrobencil)-2-oxo-1-imidazolidinil]butanoico

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 6F (0,162 g, 0,702 mmoles) en una mezcla de benceno (3,5 mL) y metanol (3,5 mL) se trató con 2-nitrobenzaldehído (0,112 mL, 0,737 mmoles), se agitó a 50°C durante 16 horas, se enfrió hasta 25°C, se trató con borohidruro de sodio (0,053 g, 1,4 mmoles), se agitó a 25°C durante 2 horas, se paró con NaHCO₃ saturado y se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Una disolución del concentrado (0,702 mmoles) en 1,2-dicloroetano (7 mL) se trató con carbonato de N,N-disuccinimidilo (0,216 g, 0,842 mmoles) y trietilamina (0,117 mL, 0,842 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas, se diluyó con diclorometano y se repartió con 10% Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Una disolución del concentrado (0,702 mmoles) en diclorometano (3,5 mL) se trató con ácido trifluoroacético (3,5 mL), se agitó a 25°C durante 2 horas y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en fase reversa en una columna G18, eluyendo con un gradiente empezando con 5-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA) para proporcionar el compuesto del título (0,12 g, rendimiento 50%).

15

20

Ejemplo 123B

25 (1S)-1-(((1S,3S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-[3-(2-nitrobencil)-2-oxo-1-imidazolidinil]butanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil)amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 2C (0,082 g, 0,154 mmoles) en THF (1,5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 123A (0,057 g, 0,17 mmoles), DEPBT (0,069 g, 0,231 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,135 mL, 0,77 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatógrafió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato/diclorometano, seguido de 0-5% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,080 g, rendimiento 61%).

30

Ejemplo 123C

35 (1S)-1-(((1S,3S,4S)-4-(((2S)-2-[3-(2-aminobencil)-2-oxo-1-imidazolidinil]-3,3-dimetilbutanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil)amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 123B (0,027 g, 0,031 mmoles) en etanol (1 mL) se trató con 10% Pd en carbón (0,010 g), se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (presión de balón) a 25°C durante 2,5 horas, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en fase reversa en una columna C18, eluyendo con 5-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA). El producto se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ saturado y la fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,014 g, rendimiento 55%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,84(s, 9H), 0,86(s, 9H), 1,63-1,46(m, 2H), 2,16-2,07(m, 1H), 2,65-2,54(m, 3H), 3,00-2,74(m, 3H), 3,18-3,08(m, 1H), 3,50(s, 3H), 3,71-3,62(m, 1H), 3,87-3,83(d, J=9,56Hz, 1H), 4,05(s, 1H), 4,28-4,10(m, 4H), 4,53-4,51(d, J=7,72Hz, 1H), 5,20(s, 2H), 6,56-6,51(t, J=7,35Hz, 1H), 6,68-6,64(m, 2H), 7,08-6,92(m, 7H), 7,24-7,21(d, J=8,09Hz, 2H), 7,33-7,29 (m, 1H), 7,43-7,40(d, J=9,93Hz, 1H), 7,91-7,82(m, 5H), 8,64-8,63 (d, J=4,41Hz, 1H).

40

45

Ejemplo 124

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-4-(((2S)-2-[3-(4-aminobencil)-2-oxo-1-imidazolidinil]-3,3-dimetilbutanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil)amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

50

Ejemplo 124A

ácido (2S)-3,3-dimetil-2-[3-(4-nitrobencil)-2-oxo-1-imidazolidinil]butanoico

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 6F (0,161 g, 0,700 mmoles) en una mezcla de benceno (3,5 mL) y metanol (3,5 mL) se trató con 4-nitrobenzaldehído (0,111 mL, 0,735 mmoles), se agitó a 50°C durante 16 horas, se enfrió hasta 25°C, se trató con borohidruro de sodio (0,053 g, 1,4 mmoles), se agitó a 25°C durante 2

horas, se paró con NaHCO_3 saturado y se repartió entre acetato de etilo y NaHCO_3 saturado. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. Una disolución del concentrado (0,700 mmoles) en 1,2-dicloroetano (7 mL) se trató con carbonato de N,N-disuccinimidilo (0,215 g, 0,839 mmoles) y trietilamina (0,117 mL, 0,842 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas, se diluyó con diclorometano y se repartió con 10% Na_2CO_3 . La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. Una disolución que contiene el concentrado (0,700 mmoles) en diclorometano (3 mL) se trató con ácido trifluoroacético (3 mL) y la mezcla se agitó a 25°C durante 2 horas. El disolvente se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en fase reversa en una columna C18, eluyendo con un gradiente empezando con 5-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA) para proporcionar el compuesto del título (0,17 g, rendimiento 62%).

Ejemplo 124B

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-[3-(4-nitrobencil)-2-oxo-1-imidazolidinil]butanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil)amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 2C (0,074 g, 0,138 mmoles) en THF (1,5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 124A (0,051 g, 0,152 mmoles), DEPBT (0,062 g, 0,207 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,120 mL, 0,691 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na_2CO_3 . La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na_2CO_3 adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se cromatógrafió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de 0-5% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,066 g, rendimiento 56%).

Ejemplo 124C

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-4-(((2S)-2-[3-(4-aminobencil)-2-oxo-1-imidazolidinil]-3,3-dimetilbutanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentilamino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 124B (0,065 g, 0,076 mmoles) en etanol (1,5 mL) se trató con 10% Pd en carbón (0,024 g), se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (presión de balón) a 25°C durante 2,5 horas, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en fase reversa en una columna C18, eluyendo con un gradiente empezando con 5-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA). El producto se repartió entre acetato de etilo y NaHCO_3 saturado y la fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,024 g, rendimiento 39%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,83(s, 9H), 0,87(s, 9H), 1,60-1,48(m, 2H), 2,29-2,20(m, 1H), 2,67-2,53(m, 3H), 2,92-2,75(m, 3H), 3,16-3,08(m, 1H), 3,50(s, 3H), 3,71-3,61(m, 1H), 3,86-3,83(d, J=9,93Hz, 1H), 4,07(s, 1H), 4,11(s, 2H), 4,23-4,09(m, 2H), 4,56-4,53(d, J=7,72Hz, 1H), 5,00(s, 2H), 6,55-6,52(d, J=8,46Hz, 2H), 6,67-6,64(d, J=9,93Hz, 1H), 6,94-6,91(d, J=8,46Hz, 2H), 7,10-7,02(m, 5H), 7,23-7,21(d, J=8,46Hz, 2H), 7,33-7,29(m, 1H), 7,45-7,42(d, J=9,56Hz, 1H), 7,91-7,82(m, 5H), 8,64-8,62(m, 1H).

Ejemplo 125

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-4-(((2S)-2-[3-(3-aminobencil)-2-oxo-1-imidazolidinil]-3,3-dimetilbutanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil)amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Ejemplo 125A

(2S)-3,3-dimetil-2-[3-(3-nitrobencil)-2-oxo-1-imidazolidinil]butanoato de terc-butilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 6F (0,215 g, 0,933 mmoles) en una mezcla de benceno (3 mL) y metanol (3 mL) se trató con 3-nitrobenzaldehído (0,148 mL, 0,98 mmoles), y la mezcla se agitó a 50°C durante 16 horas, se enfrió hasta 25°C, se trató con borohidruro de sodio (0,071 g, 1,88 mmoles), se agitó a 25°C durante 2 horas, se paró con NaHCO_3 saturado y se repartió entre acetato de etilo y NaHCO_3 saturado. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. Una disolución del concentrado (0,933 mmoles) en 1,2-dicloroetano (9 mL) se trató con carbonato de N,N-disuccinimidilo (0,287 g, 1,12 mmoles) y trietilamina (0,156 mL, 1,12 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas, se diluyó con diclorometano y se repartió con 10% Na_2CO_3 . La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se cromatógrafió en gel de sílice eluyendo con 0-25% acetato de etilo en hexano para proporcionar el compuesto del título (0,209 g, rendimiento 56%).

Ejemplo 125B

ácido (2S)-3,3-dimetil-2-[3-(3-nitrobencil)-2-oxo-1-imidazolidinil]butanoico

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 125B (0,209 g, 0,53 mmoles) en diclorometano (2,5 mL) se trató con ácido trifluoroacético (2,5 mL) y la mezcla se agitó a 25°C durante 1 hora. El disolvente se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se concentró varias veces para proporcionar el producto crudo, que se usó sin más purificación.

Ejemplo 125C

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-[3-(3-nitrobencil)-2-oxo-1-imidazolidinil]butanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil)amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

5 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 2C (0,065 g, 0,123 mmoles) en THF (1 mL) se trató con el producto del Ejemplo 125B (0,049 g, 0,147 mmoles), DEPBT (0,055 g, 0,185 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,102 mL, 0,615 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de 0-5% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,077 g, rendimiento 74%).

Ejemplo 125D

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-4-(((2S)-2-[3-(3-aminobencil)-2-oxo-1-imidazolidinil]-3,3-dimetilbutanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil)amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

15 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 125C (0,077 g, 0,091 mmoles) en etanol (2 mL) se trató con 10% Pd en carbón (0,029 g), se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (presión de balón) a 25°C durante 3 horas, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en fase reversa en una columna C18, eluyendo con 5-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA). El producto se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ saturado y la fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,035 g, rendimiento 47%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,83(s, 9H), 0,89(s, 9H), 1,60-1,49(m, 2H), 2,38-2,28(m, 1H), 2,62-2,53(m, 1H), 2,68-2,66(m, 2H), 2,86-2,76(m, 2H), 2,98-2,89(q, J=9,19Hz, 1H), 3,20-3,14(m, 1H), 3,50(s, 3H), 3,70-3,62(m, 1H), 3,86-3,83(d, J=9,93Hz, 1H), 4,07(s, 1H), 4,14(s, 2H), 4,25-4,10(m, 2H), 4,55-4,53(d, J=7,35Hz, 1H), 5,03(s, 2H), 6,42-6,39(d, J=7,35Hz, 1H), 6,48-6,66(m, 2H), 6,62-6,59(d, J=9,93Hz, 1H), 7,01-6,96(t, J=7,91Hz, 1H), 7,11-7,04(m, 5H), 7,24-7,21(d, J=8,09Hz, 2H), 7,33-7,28(m, 1H), 7,40-7,37(d, J=9,19Hz, 1H), 7,91-7,80(m, 5H), 8,64-8,63(d, J=4,41Hz, 1H).

Ejemplo 126

(1S,3S,4S)-4-amino-1-bencil-3-hidroxi-5-fenilpentilcarbamato de terc-butilo, sal succinato. El compuesto del título se preparó a partir de L-fenilalanina usando los procedimientos como se describe en US 5.914.332, Ejemplos 1A a 1F-2.

Ejemplo 127

(2S,3S,5S)-2,5-diamino-1,6-difenil-3-hexanol

35 El compuesto del título se preparó a partir de Cbz-L-fenilalaninol usando los procedimientos como se describe en Kempf, D. J.; Marsh K. C.; Codacovi Fino, L.; Bryant, P.; Craig-Kennard, A.; Sham, H. L.; Zhao, C.; Vasavanonda, S.; Kohlbrenner, W. E.; Wideburg, N. E.; Saldivar, A.; Green, B. E.; Herrin, T.; Norbeck, D. W. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* **1994**, 2, 847-858, y en Kempf, D. J.; Sowin, T. J.; Doherty, E. M.; Hannick, S. M.; Codavoci, L.; Henry, R. F.; Green, B. E.; Spanton, S. G.; Norbeck, D. W. *Journal of Organic Chemistry* **1992**, 57, 5692-5700.

Ejemplo 128

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-[3-[[6-metil-2-piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]butanoil)amino)-3-hidroxi-1-[4-(5-metil-2-piridinil)bencil]-5-fenilpentil)amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Ejemplo 128A

(3S,4S)-1-(4-bromobencil)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-hidroxi-5-fenilpentilcarbamato de bencilo

45 Una disolución de una mezcla de los productos de los Ejemplos 92D y Ejemplo 92E (antes de separar por cromatografía) (2,4g, 3,37 mmoles) se trató con disolución de TBAF en THF (19 mL, 1N), se agitó a 25°C durante 16 horas, se concentró y se repartió entre acetato de etilo y agua. La orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el producto, que se usó sin más purificación.

Ejemplo 128B

(4S,5S)-4-bencil-5-[2-[[benciloxi]carbonil]amino]-3-(4-bromofenil)propil]-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo

50 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 128A (3,37 mmoles) en 2,2-dimetoxipropano (35 mL) se trató con ácido p-toluenosulfónico monohidrato (0,032 g, 0,17 mmoles), se agitó a 25°C durante 1 hora, se trató con trietilamina (0,14 mL, 1,0 mmol), y la reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se

lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el producto (1,16 g, rendimiento 54%) que se usó sin más purificación.

Ejemplo 128C

5 (4S,5S)-4-bencil-5-{2-[[[(benciloxi)carbonil]amino]-3-[4-(5-metil-2-piridinil)fenil]propil]}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo

10 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 128B (0,50 g, 0,78 mmoles) en DMF (8 mL) se trató con diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,165 g, 0,235 mmoles) y el producto del Ejemplo 74A (0,60 g, 1,63 mmoles), se agitó a 100°C durante 6 horas, se enfrió hasta 25°C, se filtró a través de celite®, y se repartió entre acetato de etilo y agua. La orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-15% acetato de etilo en cloroformo para proporcionar el producto (0,322 g, rendimiento 63%).

Ejemplo 128D

(3S,4S)-4-amino-3-hidroxi-1-[4-(5-metil-2-piridinil)bencil]-5-fenilpentilcarbamato de bencilo

15 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 128C (0,322g, 0,496 mmoles) en una mezcla de THF (5 mL), metanol (5 mL) y HCl acuoso (5 mL, 1 N) se agitó a 60°C durante 16 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como la sal hidrocioruro.

Ejemplo 128E

(3S,4S)-4-[[[(2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino]-3-hidroxi-1-[4-(5-metil-2-piridinil)bencil]-5-fenilpentilcarbamato de bencilo

20 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 128D (0,496 mmoles) en THF (5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 10D (0,205 g, 0,600 mmoles), DEPBT (0,225 g, 0,753 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,875 mL, 5,02 mmoles), se agitó a 25°C durante 3 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de 50% metanol en acetato de etilo para proporcionar el producto (0,127 g, rendimiento 32%).

Ejemplo 128F

(2S)-N{[(1S,2S)-4-amino-1-bencil-2-hidroxi-5-[4-(5-metil-2-piridinil)fenil]pentil]-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanamida

30 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 128E (0,127 g, 0,159 mmoles) en metanol (2 mL) se trató con Pd(OH)₂ en carbón (0,035 g, 20% Pd en peso) y disolución de HCl (0,12 mL, 4N en dioxano), se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (presión de balón) a 25°C durante 16 horas, se filtró a través de un lecho de celite® y se lavó con metanol. El disolvente se concentró para proporcionar el compuesto del título como la sal hidrocioruro, que se usó sin más purificación.

Ejemplo 128G

(1S)-1-[[[(1S,3S,4S)-4-[[[(2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino]-3-hidroxi-1-[4-(5-metil-2-piridinil)bencil]-5-fenilpentil]amino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

40 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 128F (0,159 mmoles) en THF (1,6 mL) se trató con el producto del Ejemplo 1F (0,036 g, 0,190 mmoles), DEPBT (0,075 g, 0,251 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,30 mL, 1,72 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-50% acetona en diclorometano, para proporcionar el producto con menor R_f (50% acetona en diclorometano) de la mezcla (0,01 g). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,83 (s, 9 H), 0,90 (s, 9 H), 1,55 (m, 2 H), 2,32 (s, 3H), 2,38 (q, J=9,2 Hz, 1 H), 2,46 (s, 3 H), 2,57 (m, 1 H), 2,67 (d, J=7,0 Hz, 2 H), 2,79 (m, 1 H), 2,97 (m, 1 H), 3,09 (q, J=8,95 Hz, 1 H), 3,21 (m, 1 H), 3,51 (s, 3 H), 3,67 (m, 1 H), 3,85 (d, J=9,6 Hz, 1 H), 4,08 (s, 1H), 4,12 (m, 3 H), 4,35 (m, 2 H), 4,54 (d, J=7,35 Hz, 1 H), 6,63 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 7,09 (m, 5 H), 7,14 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,18 (d, J=8,6 Hz, 2 H), 7,48 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 7,66 (m, 1H), 7,68 (t, J=7,7 Hz, 1 H), 7,86 (m, 4 H), 8,46 (br s, 1 H).

Ejemplo 129

(1S)-1-[[[(1R,3S,4S)-4-[[[(2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino]-3-hidroxi-1-[4-(5-metil-2-piridinil)bencil]-5-fenilpentil]amino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 128F (0,159 mmoles) en THF (1,6 mL) se trató con el producto del Ejemplo 1F (0,036 g, 0,190 mmoles), DEPBT (0,075 g, 0,251 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,30 mL, 1,72 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-50% acetona en diclorometano, para proporcionar el producto con mayor R_f (50% acetona en diclorometano) de la mezcla (0,01 g). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,80 (s, 9 H), 0,88 (s, 9 H), 1,37 (m, 1 H), 1,52 (m, 1 H), 2,32 (s, 3H), 2,45 (s, 3 H), 2,66 (m, 3 H), 2,83 (dd, J=113,79, 6,07 Hz, 1 H), 3,03 (m, 2 H), 3,23 (m, 1 H), 3,53 (m, 4 H), 3,83 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 4,01 (m, 2 H), 4,03 (s, 1H), 4,16 (m, 1 H), 4,33 (m, 2 H), 4,43 (d, J=6,99 Hz, 1 H), 6,88 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 7,09 (m, 5 H), 7,14 (d, J=7,35 Hz, 1H), 7,21 (d, J=8,09 Hz, 2 H), 7,54 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 7,67 (m, 2 H), 7,81 (m, 2 H), 7,93 (d, J=8,45 Hz, 2H), 8,48 (br s, 1 H).

Ejemplo 130

2-(((1S)-1-(((1S,3S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino]-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil)amino)carbonil)-2,2-dimetilpropil)amino)-2-oxoetilcarbamato de terc-butilo

Ejemplo 130A

(1S,3S,4S)-4-amino-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentilcarbamato de bencilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 1C (0,088 g, 0,15 mmoles) en una mezcla de THF (2 mL) y HCl acuoso (0,26 mL, 4 N) se agitó a 25°C durante 16 horas, se calentó a 60°C durante 2 horas, se enfrió y se concentró. El residuo se trató con etanol y se concentró varias veces para proporcionar el compuesto del título como la sal hidrocioruro, que se usó sin más purificación.

Ejemplo 130B

(1S,3S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentilcarbamato de bencilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 130A (0,15 mmoles) en DMF (1 mL) se trató con el producto del Ejemplo 10D (0,045 g, 0,15 mmoles), EDAC (0,072 g, 0,375 mmoles), HOBT (0,051g, 0,375 mmoles) y NMM (0,222 mL, 2,02 mmoles), se agitó a 25°C durante 40 horas y se repartió entre acetato de etilo y agua. La orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 1-5% metanol en cloroformo para proporcionar el producto (0,067 g, rendimiento 58%).

Ejemplo 130C

(2S)-N-(((1S,2S,4S)-4-amino-1-bencil-2-hidroxi-5-[4-(2-piridinil)fenil]pentil)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanamida

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 130B (0,067 g, 0,086 mmoles) en metanol (3 mL) se trató con una disolución de HCl en dioxano (0,025 mL, 4 M) y Pd en carbón (0,007 g, 10% Pd en peso), se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (presión de balón) a 25°C durante 16 horas, se filtró a través de un lecho de celite® y se lavó con metanol. El disolvente se concentró para proporcionar el compuesto del título como la sal hidrocioruro (0,053 g), que se usó sin más purificación.

Ejemplo 130D

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil)amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de terc-butilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 130C (0,053 g, 0,081 mmoles) en DMF (1 mL) se trató con Boc-L-terc-leucina (0,019 g, 0,081 mmoles), EDAC (0,023 g, 0,122 mmoles), HOBT (0,016g, 0,122 mmoles) y NMM (0,018 mL, 0,162 mmoles), se agitó a 25°C durante 40 horas y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 20% acetato de etilo en cloroformo para proporcionar el producto (0,024 g, rendimiento 34%).

Ejemplo 130E

(2S)-2-amino-N-(((1S,3S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil)-3,3-dimetilbutanamida

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 130D (0,024g, 0,028 mmoles) en una mezcla de THF (1 mL) y HCl acuoso (0,050 mL, 4 N) se agitó a 25°C durante 16 horas y se concentró bajo presión reducida. El residuo

se trató con etanol y se concentró varias veces para proporcionar el compuesto del título como la sal hidrocioruro, que se usó sin más purificación.

Ejemplo 130F

5 2-(((1S)-1-[[[(1S,3S,4S)-4-[[((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]butanoil)amino]-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil]amino)carbonil]-2,2-dimetilpropil]amino)-2-oxoetilcarbamato de terc-butilo

10 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 130E (0,028 mmoles) en DMF (1 mL) se añadieron Bocglicina (0,005 g, 0,028 mmoles), EDAC (0,008 g, 0,042 mmoles), HOBT (0,0056g, 0,042 mmoles) y NMM (0,018 mL, 0,162 mmoles), se agitó a 25°C durante 40 horas y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 2% metanol en cloroformo para proporcionar el producto. ES-MS: m/z 920 [M+H]⁺.

Ejemplo 131

15 (1S)-1-[[[(1S,3S,4S)-3-hidroxi-4-[[((2S)-2-{3-[(6-isopropil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]-3,3-dimetilbutanoil)amino]-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil]amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

20 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 2C (0,025 g, 0,066 mmoles) en THF (0,66 mL) se trató con el producto del Ejemplo 117D (0,034 g, 0,079 mmoles), DEPBT (0,030 g, 0,099 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,115 mL, 0,658 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre cloroformo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de 0-5% metanol en acetato de etilo para proporcionar el producto (0,030 g, rendimiento 54%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,82 (s, 9 H), 0,89 (s, 9 H), 1,21 (d, J=2,2 Hz, 3 H), 1,23 (d, J=2,2 Hz, 3 H), 1,41-1,57 (m, 2 H), 2,33 (q, J=8,5 Hz, 1 H), 2,57 (m, 1 H), 2,66 (d, J=7,0 Hz, 2 H), 2,79 (m, 1 H), 2,98 (m, 2 H), 3,19 (m, 1 H), 3,50 (s, 3 H), 3,66 (m, 1 H), 3,85 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 4,08 (s, 1H), 4,13-4,25 (m, 2 H), 4,38 (m, 2 H), 4,53 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 6,65 (d, J=9,55 Hz, 1 H), 7,03-7,13 (m, 7 H), 7,15-7,22 (m, 3H), 7,31 (m, 1 H), 7,47 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 7,71 (t, J=7,7 Hz, 1 H), 7,81-7,90 (m, 3 H), 8,62 (m, 1 H).

Ejemplo 132

30 (1S)-1-[[[(1S,3S,4S)-1-bencil-4-[[((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]butanoil)amino]-3-hidroxi-5-[4-(2-piridinil)fenil]pentil] amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Ejemplo 132A

(1S,3S,4S)-1-bencil-4-[[((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]butanoil)amino]-3-hidroxi-5-[4-(2-piridinil)fenil]pentil]carbamato de terc-butilo

35 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 23Q (0,074 mmoles) en THF (0,8 mL) se trató con el producto del Ejemplo 10D (0,032 g, 0,094 mmoles), DEPBT (0,035 g, 0,117 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,10 mL, 0,574 mmoles), se agitó a 25°C durante 1 hora y se repartió entre cloroformo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de 0-0,5% metanol en acetato de etilo para proporcionar el producto (0,017 g, rendimiento 31%).

Ejemplo 132B

(2S)-N-[[[(1S,2S,4S)-4-amino-2-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil]-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]butanamida

45 A una disolución que contiene el producto del Ejemplo 132A (0,017 g, 0,023 mmoles) en diclorometano (1 mL) se añadió ácido trifluoroacético (1 mL) y la mezcla se agitó a 25°C durante 1 hora y se concentró. El residuo se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ saturado y la fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el producto, que se usó sin más purificación.

Ejemplo 132C

50 (1S)-1-[[[(1S,3S,4S)-1-bencil-4-[[((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]butanoil)amino]-3-hidroxi-5-[4-(2-piridinil)fenil]pentil] amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

A una disolución que contiene el producto del Ejemplo 132B (0,023 mmoles) en THF (0,25 mL) se añadieron el producto del Ejemplo 1F (0,005 g, 0,026 mmoles), DEPBT (0,010 g, 0,033 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,020 mL, 0,115 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre cloroformo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-100% acetato de etilo/diclorometano, seguido de 0-5% metanol en acetato de etilo para proporcionar el producto. El producto se volvió a purificar por TLC preparativa eluyendo con 5% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,002 g, rendimiento 11%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,82 (s, 9 H), 0,91 (s, 9 H), 1,25 (m, 1 H), 1,52 (m, 2 H), 2,41 (m, 1 H), 2,43 (s, 3 H), 2,74 (m, 3H), 2,97 (q, J=9,2 Hz, 1 H), 3,24 (m, 1 H), 3,54 (s, 3 H), 3,66 (m, 1 H), 3,82 (d, J=9,9 Hz, 2 H), 4,09 (s, 1 H), 4,17 (m, 1 H), 4,25 (d, J=16 Hz, 1 H), 4,35 (d, J=16 Hz, 1 H), 4,53 (d, J=7,4 Hz, 1 H), 6,63 (d, J=9,9 Hz, 1 H), 7,11 (m, 8 H), 7,21 (d, J=8,09 Hz, 2 H), 7,51 (d, J=8,56 Hz, 1 H), 7,62 (t, J=7,7 Hz, 1 H), 7,75 (m, 2H), 7,83 (d, J=8,09 Hz, 1 H), 8,60 (d, J=4,1 Hz, 1 H).

Ejemplo 133

(1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-disec-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo

Ejemplo 133A

(1S,2S,4S)-1-bencil-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-hidroxi-5-[4-(2-piridinil)fenil]pentilcarbamato de terc-butilo

Una disolución del producto del Ejemplo 1B (7,32 g, 12,1 mmoles) en tolueno (400 mL) se trató con DPPA (5,2 mL, 24,2 mmoles) y trietilamina (3,4 mL, 24,4 mmoles), se calentó a reflujo durante 2 horas, se enfrió, se trató con alcohol terc-Butílico (41,6 mL), trietilamina (4 mL) y DMAP (0,30 g), se calentó a reflujo durante 64 horas adicionales, se enfrió y se concentró. Una disolución del residuo en THF (60 mL) se trató con disolución de TBAF en THF (36 mL, 1N), se agitó a 25°C durante 40 horas, se concentró y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 0-50% acetato de etilo en diclorometano para proporcionar 0,614 g (rendimiento 9%) del producto con menor R_f por TLC (25% acetato de etilo en diclorometano).

Ejemplo 133B

(2S,3S,5S)-2,5-diamino-1-fenil-6-[4-(2-piridinil)fenil]-3-hexanol

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 133A (0,60 g, 1,07 mmoles) en diclorometano (10 mL) se trató con ácido trifluoroacético (10 mL), se agitó a 25°C durante 1 hora, se concentró y se repartió entre cloroformo y NaHCO₃ saturado. La orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,386 g, rendimiento 98%).

Ejemplo 133C

(1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-disec-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 133B (0,045 g, 0,125 mmoles) en DMF (1,2 mL) se trató con el producto del Ejemplo 5A (0,060 g, 0,317 mmoles), EDAC (0,075 g, 0,391 mmoles), HOBT (0,050g, 0,370 mmoles) y NMM (0,030 mL, 0,272 mmoles), se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en fase reversa en una columna C18, eluyendo con 5-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA). El producto se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ saturado y la fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el producto (0,0072 g, rendimiento 8%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,56 (d, J=7,0 Hz, 3H), 0,64 (t, J=7,0 Hz, 3H), 0,72 (t, J=8,5 Hz, 3H), 0,90-1,07 (m, 2H), 1,20-1,34 (m, 3H), 1,43-1,67 (m, 4H), 2,57 (m, 1H), 2,69-2,77 (m, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 3,60 (m, 1H), 3,71-3,83 (m, 2H), 4,03-4,21 (m, 2H), 6,87 (d, J=9,2 Hz, 1H), 6,70 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,10-7,21 (m, 7H), 7,30 (m, 1H), 7,70 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,81-7,96 (m, 5H), 8,63 (m, 1H).

Ejemplo 134

(1S)-1-(((1S,2S,4S)-1-bencil-2-hidroxi-4-((2S)-3-metil-2-[2-oxo-3-(4-quinolinilmetil)-1-imidazolidinil]pentanoil)amino)-5-fenilpentil) amino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Ejemplo 134A

(1S,2S,4S)-1-bencil-2-hidroxi-4-((2S,3S)-3-metil-2-[2-oxo-3-(4-quinolinilmetil)-1-imidazolidinil]pentanoil)amino)-5-fenilpentilcarbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 3B (0,150 g, 0,276 mmoles) en DMF (3 mL) se trató con el producto del Ejemplo 4A (0,110 g, 0,332 mmoles), EDAC (0,080 g, 0,417 mmoles), HOBT (0,055g, 0,407 mmoles) y NMM (0,090 mL, 0,819 mmoles) a 0°C, se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con 10% ácido cítrico, bicarbonato de sodio diluido y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en fase reversa en una columna C18, eluyendo con 5-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA) para proporcionar el producto (0,122 g, rendimiento 53%).

Ejemplo 134B

(2S,3S)-N-[(1S,3S,4S)-4-amino-1-bencil-3-hidroxi-5-fenilpentil]-3-metil-2-[2-oxo-3-(4-quinolinilmetil)-1-imidazolidinil]pentanamida

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 134A (0,122 g, 0,147 mmoles) en DMF (6 mL) se trató con dietilamina (1,5 mL), se agitó a 25°C durante 1 hora y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar los compuestos del título.

Ejemplo 134C

(1S)-1-(((1S,2S,4S)-1-bencil-2-hidroxi-4-((2S)-3-metil-2-[2-oxo-3-(4-quinolinilmetil)-1-imidazolidinil]pentanoil)amino)-5-fenilpentil)amino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 134B (0,147 mmoles) en DMF (2 mL) se trató con el producto del Ejemplo 1F (0,035 g, 0,185 mmoles), EDAC (0,045 g, 0,235 mmoles), HOBT (0,030g, 0,222 mmoles) y NMM (0,050 mL, 0,455 mmoles) a 0°C, se agitó a 25°C durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con 10% ácido cítrico, bicarbonato de sodio diluido y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en fase reversa en una columna C18, eluyendo con 5-100% acetonitrilo en agua (0,1% TFA) para proporcionar el compuesto del título (0,019 g, rendimiento 17%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,68 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 0,93 (m, 12 H), 0,88-0,97 (m, 1 H), 1,22-1,33 (m, 1H), 1,47-1,56 (m, 2H), 1,72-1,84 (m, 1H), 2,38-2,45 (m, 1H), 2,62-2,73 (m, 3H), 2,79-2,86 (m, 1H), 2,98-3,10 (m, 3H), 3,55-3,63 (m, 4H), 3,89-3,94 (m, 2H), 4,07-4,21 (m, 2H), 4,80 (s, 2H), 6,79 (d, J=9,56 Hz, 1 H), 6,93-7,20 (m, 10 H), 7,41 (d, J=4,41 Hz, 1 H), 7,48-7,53 (m, 1H), 7,57-7,62 (m, 1H), 7,75-7,80 (m, 1H), 7,87 (d, J=9,19 Hz, 1 H), 8,06 (d, J=8,45 Hz, 1 H), 8,30 (d, J=8,08 Hz, 1 H), 8,88 (d, J=4,41 Hz, 1 H).

Ejemplo 135

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-4-((2S)-2-[3-(2-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-3,3-dimetilbutanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-(4-piridin-2-ilbencil)pentil)amino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Ejemplo 135A

N-[2-[(2-fluorobencil)amino]etil]-3-metil-L-valinato de terc-butilo

Una disolución del Ejemplo 6F (0,124 g, 0,538 mmoles) y 2-fluorobenzaldehído (56,7 μL, 0,565 mmoles) en metanol (2,5 mL) y benceno (2,5 mL) se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta 25 °C y se trató con borohidruro de sodio (40,7 mg, 1,076 mmoles) durante 2 h. La mezcla se repartió entre bicarbonato de sodio y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un aceite transparente (183 mg, 100%).

Ejemplo 135B

(2S)-2-[3-(2-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-3,3-dimetilbutanoato de terc-butilo

Una disolución del Ejemplo 135A (183 mg, 0,54 mmoles) y carbonato de disuccinimidilo (0,165 g, 0,645 mmoles) en diclorometano (3 mL) se trató con trietilamina (90 μL, 0,645 mmoles) a 25°C durante 16 h. La mezcla se repartió entre 10% carbonato de sodio y diclorometano. La capa orgánica se separó, se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título crudo (199 mg, rendimiento crudo).

Ejemplo 135C

ácido (2S)-2-[3-(2-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-3,3-dimetilbutanoico

Una disolución del Ejemplo 135B (199 mg, 0,54 mmoles) en diclorometano (1,5 mL) se trató con ácido trifluoroacético (1,5 mL) a 25 °C durante 16 h. Los disolventes se evaporaron y el residuo crudo se purificó usando cromatografía en fase reversa usando 95% agua (0,1% ácido trifluoroacético)/ 5% acetonitrilo - 100% acetonitrilo para proporcionar el compuesto del título (0,121 g, 73%).

Ejemplo 135D

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-4-(((2S)-2-[3-(2-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-3,3-dimetilbutanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-(4-piridin-2-ilbencil)pentil]amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

5 Una disolución del Ejemplo 135C (32 mg, 0,103 mmoles) y Ejemplo 2C (50 mg, 0,094 mmoles) en tetrahidrofurano (1 mL) se trató con DEPBT (42 mg, 0,14 mmoles), y diisopropiletilamina (82 µL, 0,47 mmoles) a 25 °C durante 16 h. El residuo crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando diclorometano a 100% acetato de etilo a 95% acetato de etilo/5% metanol para proporcionar el compuesto del título (47 mg, 61%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,83(s, 9H), 0,88(s, 9H), 1,58-1,49(m, 2H), 2,35-2,27(m, 1H), 2,61-2,54(m, 1H), 2,67-2,65(d, J=6,99 Hz, 2H), 2,87-2,76(m, 2H), 3,03-2,94(q, J=8,70 Hz, 1H), 3,20-3,16(m, 1H), 3,50(s, 3H), 3,70-3,63(m, 1H), 3,86-3,83(d, J=9,93 Hz, 1H), 4,07(s, 1H), 4,23-4,10(m, 2H), 4,46-4,28 (m, 2H), 4,55-4,52(d, J=7,35 Hz, 1H), 6,65-6,62(d, J=9,56 Hz, 1H), 7,09-6,99(m, 4H), 7,26-7,21(m, 4H), 7,40-7,28(m, 3H), 7,50-7,46(d, J=9,56 Hz, 1H), 7,91-7,82(m, 5H), 8,64-8,63(m, 1H).

Ejemplo 136

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-4-(((2S)-2-[3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-3,3-dimetilbutanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-(4-piridin-2-ilbencil)pentil]amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

15 Ejemplo 136A

N-[2-[(4-fluorobencil)amino]etil]-3-metil-L-valinato de terc-butilo

20 Una disolución del Ejemplo 6F (0,124 g, 0,538 mmoles) y 4-fluorobenzaldehído (60,6 µL, 0,565 mmoles) en metanol (2,5 mL) y benceno (2,5 mL) se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta 25 °C y se trató con borohidruro de sodio (40,7 mg, 1,076 mmoles) durante 2 h. La mezcla se repartió entre bicarbonato de sodio y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y los disolventes se evaporaron para proporcionar el compuesto del título como un residuo crudo que se usó directamente en la etapa siguiente.

Ejemplo 136B

(2S)-2-[3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-3,3-dimetilbutanoato de terc-butilo

25 Una disolución del Ejemplo 136A y carbonato de disuccinimidilo (0,165 g, 0,645 mmoles) en diclorometano (3 mL) se trató con trietilamina (90 µL, 0,645 mmoles) a 25°C durante 16 h. La mezcla se repartió entre 10% carbonato de sodio y diclorometano. La capa orgánica se separó, se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y los disolventes se evaporaron para proporcionar el compuesto del título crudo.

Ejemplo 136C

30 ácido (2S)-2-[3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-3,3-dimetilbutanoico

Una disolución del Ejemplo 136B en diclorometano (1,5 mL) se trató con ácido trifluoroacético (1,5 mL) a 25 °C durante 16 h. Los disolventes se evaporaron y el residuo crudo se purificó usando cromatografía en fase reversa, eluyendo con un gradiente de 95% agua (0,1% ácido trifluoroacético)/ 5% acetonitrilo a 100% acetonitrilo para proporcionar el compuesto del título (0,133 g, 80%).

35 Ejemplo 136D

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-4-(((2S)-2-[3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-3,3-dimetilbutanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-(4-piridin-2-ilbencil)pentil]amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

40 Una disolución del Ejemplo 136C (32 mg, 0,103 mmoles) y Ejemplo 2C (50 mg, 0,094 mmoles) en tetrahidrofurano (1 mL) se trató con DEPBT (42 mg, 0,14 mmoles), y diisopropiletilamina (82 µL, 0,47 mmoles) a 25 °C durante 16 h. El residuo crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano, 100% acetato de etilo y 95% acetato de etilo/5% metanol para proporcionar el compuesto del título (49 mg, 62%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,83(s, 9H), 0,88(s, 9H), 1,58-1,49(m, 2H), 2,37-2,28(m, 1H), 2,61-2,54(m, 1H), 2,68-2,66(d, J=7,35 Hz, 2H), 2,90-2,75(m, 2H), 2,98-2,87(q, J=8,46 Hz, 1H), 3,20-3,16(m, 1H), 3,50(s, 3H), 3,70-3,63(m, 1H), 3,86-3,83(d, J=9,93 Hz, 1H), 4,08(s, 1H), 4,21-4,13(m, 2H), 4,30(s, 2H), 4,56-4,54(d, J=7,35 Hz, 1H), 6,65-6,62(d, J=9,56 Hz, 1H), 7,12-7,03(m, 4H), 7,24-7,18(m, 4H), 7,34-7,29(m, 3H), 7,49-7,46(d, J=9,56 Hz, 1H), 7,91-7,82(m, 5H), 8,64-8,63(m, 1H).

Ejemplo 137

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-4-(((2S)-2-[3-(3-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-3,3-dimetilbutanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-(4-piridin-2-ilbencil)pentil]amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

50 Ejemplo 137A

N-[2-[(3-fluorobencil)amino]etil]-3-metil-L-valinato de terc-butilo

Una disolución del Ejemplo 6F (0,14 g, 0,61 mmoles) y 3-fluorobenzaldehído (60,6 μ L, 0,565 mmoles) en metanol (2,5 mL) y benceno (2,5 mL) se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta 25 °C y se trató con borohidruro de sodio (46 mg, 1,2 mmoles) durante 2 h. La mezcla se repartió entre bicarbonato de sodio y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y los disolventes se evaporaron para proporcionar el compuesto del título como un residuo crudo (0,199 g, 0,588 mmoles) que se usó directamente en la etapa siguiente.

Ejemplo 137B

(2S)-2-[3-(3-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-3,3-dimetilbutanoato de terc-butilo

Una disolución del Ejemplo 137A (0,199 g, 0,588 mmoles) y carbonato de disuccinimidilo (0,181 g, 0,7 mmoles) en dicloroetano (6 mL) se trató con trietilamina (98 μ L, 0,71 mmoles) a 25°C durante 16 h. La mezcla se repartió entre 10% carbonato de sodio y diclorometano. La capa orgánica se separó, se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y los disolventes se evaporaron para proporcionar el compuesto del título crudo.

Ejemplo 137C

15 ácido (2S)-2-[3-(3-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-3,3-dimetilbutanoico

Una disolución del Ejemplo 137B en diclorometano (1,5 mL) se trató con ácido trifluoroacético (1,5 mL) a 25 °C durante 16 h. Los disolventes se evaporaron y el residuo crudo se purificó usando cromatografía en fase reversa, eluyendo con un gradiente de 95% agua (0,1% ácido trifluoroacético)/ 5% acetonitrilo a 100% acetonitrilo para proporcionar el compuesto del título (0,14 g, 74%).

Ejemplo 137D

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-4-(((2S)-2-[3-(3-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-3,3-dimetilbutanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-(4-piridin-2-ilbencil)pentil]amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución del Ejemplo 137C (32 mg, 0,103 mmoles) y Ejemplo 2C (50 mg, 0,094 mmoles) en tetrahydrofurano (1 mL) se trató con DEPBT (42 mg, 0,14 mmoles), y diisopropiletilamina (82 μ L, 0,47 mmoles) a 25 °C durante 16 h. El residuo crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano, 100% acetato de etilo y 95% acetato de etilo/5% metanol para proporcionar el compuesto del título (48 mg, 61%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,83(s, 9H), 0,89(s, 9H), 1,58-1,49(m, 2H), 2,39-2,30(q, J=9,19 Hz, 1H), 2,62-2,54(m, 1H), 2,69-2,66(d, J=7,35 Hz, 2H), 2,90-2,77(m, 2H), 3,02-2,93(q, J=8,7 Hz, 1H), 3,27-3,18(m, 1H), 3,50(s, 3H), 3,70-3,63(m, 1H), 3,87-3,83(d, J=9,93 Hz, 1H), 4,09(s, 1H), 4,19-4,14(m, 2H), 4,39-4,27(m, 2H), 4,56-4,54(d, J=7,72 Hz, 1H), 6,65-6,62(d, J=9,56 Hz, 1H), 7,15-7,04(m, 8H), 7,24-7,21(d, J=8,46 Hz, 2H), 7,33-7,29(m, 1H), 7,46-7,39(m, 1H), 7,53-7,50(d, J=9,56 Hz, 1H), 7,91-7,82(m, 4H), 8,65-8,62(m, 1H).

Ejemplo 138

35 (1S)-1-(((1S,3S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-[2-oxo-3-[2-(trifluorometil)bencil]imidazolidin-1-il]butanoil)amino]-3-hidroxi-5-fenil-1-(4-piridin-2-ilbencil)pentil]amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Ejemplo 138A

3-metil-N-(2-[[2-(trifluorometil)bencil]amino]etil)-L-valinato de terc-butilo

Una disolución del Ejemplo 6F (0,137 g, 0,595 mmoles) y o-trifluorometil-benzaldehído (82 μ L, 0,62 mmoles) en metanol (2,5 mL) y benceno (2,5 mL) se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta 25 °C y se trató con borohidruro de sodio (45 mg, 1,2 mmoles) durante 2 h. La mezcla se repartió entre bicarbonato de sodio y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y los disolventes se evaporaron para proporcionar el compuesto del título como un aceite transparente (225 mg, 100%).

Ejemplo 138B

45 (2S)-3,3-dimetil-2-[2-oxo-3-[2-(trifluorometil)bencil]imidazolidin-1-il]butanoato de terc-butilo

Una disolución del Ejemplo 138A (225 mg, 0,595 mmoles) y carbonato de disuccinimidilo (0,183 g, 0,714 mmoles) en dicloroetano (6 mL) se trató con trietilamina (99 μ L, 0,714 mmoles) a 25°C durante 16 h. La mezcla se repartió entre 10% carbonato de sodio y diclorometano. La capa orgánica se separó, se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y los disolventes se evaporaron para proporcionar el compuesto del título crudo.

Ejemplo 138C

ácido (2S)-3,3-dimetil-2-[2-oxo-3-[2-(trifluorometil)bencil]imidazolidin-1-il]butanoico

Una disolución del Ejemplo 138B en diclorometano (1,5 mL) se trató con ácido trifluoroacético (1,5 mL) a 25 °C durante 16 h. Los disolventes se evaporaron y el residuo crudo se purificó usando cromatografía en fase reversa, eluyendo con un gradiente de 95% agua (0,1% ácido trifluoroacético)/5% acetonitrilo a 100% acetonitrilo para proporcionar el compuesto del título (0,121 g, 73%).

5 Ejemplo 138D

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-{2-oxo-3-[2-(trifluorometil)encil]imidazolidin-1-il}butanoil)amino]-3-hidroxi-5-fenil-1-(4-piridin-2-ilencil)pentil]amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

10 Una disolución del Ejemplo 137C (37 mg, 0,103 mmoles) y Ejemplo -2C (50 mg, 0,094 mmoles) en tetrahidrofurano (1 mL) se trató con DEPBT (42 mg, 0,14 mmoles), y diisopropiletilamina (82 µL, 0,47 mmoles) a 25 °C durante 16 h. El residuo crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano, 100% acetato de etilo y 95% acetato de etilo/5% metanol para proporcionar el compuesto del título (57 mg, 63%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,83(s, 9H), 0,91(s, 9H), 1,59-1,52(m, 2H), 2,62-2,44(m, 2H), 2,71-2,68(d, J=6,99 Hz, 2H), 2,82-2,76(m, 1H), 2,92-2,85(m, 1H), 3,07-2,99(q, J=9,19 Hz, 1H), 3,26-3,23(m, 1H), 3,50(s, 3H), 3,71-3,62(m, 1H), 3,87-3,83(d, J=9,93 Hz, 1H), 4,10(s, 1H), 4,25-4,13(m, 2H), 4,55-4,41(m, 2H), 4,58-4,55(d, J=7,72 Hz, 1H), 6,65-6,62(d, J=9,93 Hz, 1H), 7,07-7,05(m, 3H), 7,15-7,12(m, 2H), 7,24-7,21(d, J=8,09 Hz, 2H), 7,33-7,29(m, 1H), 7,55-7,49(m, 3H), 7,78-7,70(dd, J=17,1,7,91 Hz, 2H), 7,92-7,82(m, 4H), 8,64-8,63(m, 1H).

Ejemplo 139

20 (1S)-1-(((1S,3S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-{2-oxo-3-[4-(trifluorometil)encil]imidazolidin-1-ilbutanoil)amino]-3-hidroxi-5-fenil-1-(4-piridin-2-ilencil)pentil]amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Ejemplo 139A

3-metil-N-(2-{[4-(trifluorometil)encil]amino}etil)-L-valinato de terc-butilo

25 Una disolución del Ejemplo 6F (0,124 g, 0,538 mmoles) y p-trifluorometil-benzaldehído (86,8 µL, 0,647 mmoles) en metanol (2,5 mL) y benceno (2,5 mL) se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta 25 °C y se trató con borohidruro de sodio (46,6 mg, 1,22 mmoles) durante 2 h. La mezcla se repartió entre bicarbonato de sodio y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y los disolventes se evaporaron para proporcionar el compuesto del título como un residuo crudo que se usó directamente en la etapa siguiente.

Ejemplo 139B

30 (2S)-3,3-dimetil-2-{2-oxo-3-[4-(trifluorometil)encil]imidazolidin-1-il}butanoato de terc-butilo

Una disolución del Ejemplo 139A y carbonato de disuccinimidilo (0,19 g, 0,74 mmoles) en diclorometano (6 mL) se trató con trietilamina (103 µL, 0,74 mmoles) a 25°C durante 16 h. La mezcla se repartió entre 10% carbonato de sodio y diclorometano. La capa orgánica se separó, se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y los disolventes se evaporaron para proporcionar el compuesto del título crudo (0,262 g).

Ejemplo 139C

ácido (2S)-3,3-dimetil-2-{2-oxo-3-[4-(trifluorometil)bencil]imidazolidin-1-il}butanoico

Una disolución del Ejemplo 139B (0,262 g) en diclorometano (3 mL) se trató con ácido trifluoroacético (3 mL) a 25 °C durante 16 h. Los disolventes se evaporaron y el residuo crudo se purificó usando cromatografía en fase reversa, eluyendo con 95% agua (0,1% ácido trifluoroacético)/5% acetonitrilo a 100% acetonitrilo para proporcionar el compuesto del título (0,172 g, 78%).

Ejemplo 139D

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-{2-oxo-3-[4-(trifluorometil)bencil]imidazolidin-1-il}butanoil)amino]-3-hidroxi-5-fenil-1-(4-piridin-2-ilbencil)pentil]amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución del Ejemplo 139C (37 mg, 0,103 mmoles) y Ejemplo 2C (50 mg, 0,094 mmoles) en tetrahydrofurano (1 mL) se trató con DEPBT (42 mg, 0,14 mmoles), y diisopropiletilamina (82 µL, 0,47 mmoles) a 25 °C durante 16 h. El residuo crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando diclorometano a 100% acetato de etilo a 95% acetato de etilo/5% metanol para proporcionar el compuesto del título (42 mg, 51%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,83(s, 9H), 0,90(s, 9H), 1,58-1,49(m, 2H), 2,44-2,35(q, J=9,07 Hz, 1H), 2,62-2,54(m, 1H), 2,69-2,67(d, J=6,99 Hz, 2H), 2,81-2,76(m, 1H), 2,90-2,84(m, 1H), 3,09-2,95(q, J=8,70, 1H), 3,27-3,18(m, 1H), 3,50(s, 3H), 3,70-3,63(m, 1H), 3,87-3,83(d, J=9,93 Hz 1H), 4,09(s, 1H), 4,26-4,12(m, 2H), 4,41(s, 2H), 4,57-4,55(d, J=7,35 Hz, 1H), 6,66-6,62(d, J=10,30 Hz, 1H), 7,12-7,05(m, 5H), 7,24-7,21(d, J=8,09 Hz, 2H), 7,33-7,29(m, 1H), 7,51-7,49(d, J=7,72 Hz, 3H), 7,76-7,73(d, J=8,46 Hz, 2H), 7,91-7,82(m, 4H), 8,64-8,63(d, J=4,41 Hz, 1H).

Ejemplo 140

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-{2-oxo-3-[3-(trifluorometil)bencil]imidazolidin-1-il}butanoil)amino]-3-hidroxi-5-fenil-1-(4-piridin-2-ilbencil)pentil]amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Ejemplo 140A

3-metil-N-(2-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}etil)-L-valinato de terc-butilo

Una disolución del Ejemplo 6F (0,143 g, 0,623 mmoles) y m-trifluorometil-benzaldehído (87,5 µL, 0,654 mmoles) en metanol (2,5 mL) y benceno (2,5 mL) se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta 25 °C y se trató con borohidruro de sodio (47 mg, 1,25 mmoles) durante 2 h. La mezcla se repartió entre bicarbonato de sodio y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y los disolventes se evaporaron para proporcionar el compuesto del título como un residuo crudo que se usó directamente en la etapa siguiente.

Ejemplo 140B

(2S)-3,3-dimetil-2-{2-oxo-3-[3-(trifluorometil)bencil]imidazolidin-1-il}butanoato de terc-butilo

Una disolución del Ejemplo 140A y carbonato de disuccinimidilo (0,192 g, 0,75 mmoles) en diclorometano (6 mL) se trató con trietilamina (104 µL, 0,75 mmoles) a 25 °C durante 16 h. La mezcla se repartió entre 10% carbonato de sodio y diclorometano. La capa orgánica se separó, se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y los disolventes se evaporaron para proporcionar el compuesto del título crudo (0,261 g, 100%).

Ejemplo 140C

ácido (2S)-3,3-dimetil-2-{2-oxo-3-[3-(trifluorometil)bencil]imidazolidin-1-il}butanoico

Una disolución del Ejemplo 140B (0,261 g, 0,623 mmoles) en diclorometano (3 mL) se trató con ácido trifluoroacético (3 mL) a 25 °C durante 16 h. Los disolventes se evaporaron y el residuo crudo se purificó usando cromatografía en fase reversa, eluyendo con 95% agua (0,1% ácido trifluoroacético)/5% acetonitrilo a 100% acetonitrilo para proporcionar el compuesto del título (0,172 g, 77%).

Ejemplo 140D

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-{2-oxo-3-[3-(trifluorometil)bencil]imidazolidin-1-il}butanoil)amino]-3-hidroxi-5-fenil-1-(4-piridin-2-ilbencil)pentil]amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución del Ejemplo 140C (37 mg, 0,103 mmoles) y Ejemplo 2C (50 mg, 0,094 mmoles) en tetrahydrofurano (1 mL) se trató con DEPBT (42 mg, 0,14 mmoles), y diisopropiletilamina (82 µL, 0,47 mmoles) a 25 °C durante 16 h. El residuo crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con diclorometano, 100% acetato de etilo y 95% acetato de etilo/5% metanol para proporcionar el compuesto del título (55 mg, 67%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,83(s, 9H), 0,90(s, 9H), 1,58-1,49(m, 2H), 2,34-2,25(q, J=9,44 Hz, 1H), 2,62-2,54(m, 1H), 2,68-2,65(d, J=7,35 Hz, 2H), 2,81-2,76(m, 1H), 3,00-2,86(m, 2H), 3,22-3,16(m, 1H), 3,50(s, 3H), 3,70-3,63(m, 1H), 3,87-3,83(d, J=9,56 Hz 1H), 4,09(s, 1H), 4,26-4,12(m, 2H), 4,42(s, 2H), 4,55-4,53(d,

J=7,35 Hz, 1H), 6,66-6,62(d, J=9,93 Hz, 1H), 7,10-7,01 (m, 5H), 7,24-7,21(d, J=8,46 Hz, 2H), 7,33-7,29(m, 1H), 7,54-7,51(d, J=9,56 Hz, 1H), 7,68-7,58(m, 4H), 7,91-7,82(m, 4H), 8,64-8,63(d, J=4,41 Hz, 1H).

Ejemplo 141

5 (1S)-1-(((1S,3S,4S)-4-(((2S)-2-[3-(2-amino-3-metilbencil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-3,3-dimetilbutanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-(4-piridin-2-ilbencil)pentil]amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Ejemplo 141A

3-metil-2-nitrobenzaldehído

10 Una disolución de alcohol 3-metil-2-nitrobenílico (0,4 g, 2,4 mmoles) en acetonitrilo (8 mL) se trató con reactivo de Dess-Martin (1,11 g, 2,63 mmoles) a 25 °C durante 16 h. La mezcla se paró con bicarbonato de sodio/tiosulfato de sodio (1:1, 15 mL), y la mezcla se extrajo con diclorometano, la capa orgánica se separó, se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y los disolventes se evaporaron para proporcionar el compuesto del título crudo (0,387 g, 98%).

Ejemplo 141B

3-metil-N-{2-[(3-metil-2-nitrobencil)amino]etil}-L-valinato de terc-butilo

15 Una disolución del Ejemplo 6F (0,148 g, 0,64 mmoles) y 3-metil-2-nitrobenzaldehído (116,5 mg, 0,705 mmoles) en metanol (2,5 mL) y benceno (2,5 mL) se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta 25 °C y se trató con borohidruro de sodio (48 mg, 1,28 mmoles) durante 2 h. La mezcla se repartió entre bicarbonato de sodio y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y los disolventes se evaporaron para proporcionar el compuesto del título como un residuo crudo que se usó directamente en la etapa siguiente.

Ejemplo 141C

(2S)-3,3-dimetil-2-[3-(3-metil-2-nitrobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il]butanoato de terc-butilo

25 Una disolución del Ejemplo 141B y carbonato de disuccinimidilo (0,197 g, 0,77 mmoles) en diclorometano (6 mL) se trató con trietilamina (107 µL, 0,79 mmoles) a 25°C durante 16 h. La mezcla se repartió entre 10% carbonato de sodio y diclorometano. La capa orgánica se separó, se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y los disolventes se evaporaron para proporcionar el compuesto del título crudo.

Ejemplo 141D

ácido (2S)-3,3-dimetil-2-[3-(3-metil-2-nitrobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il]butanoico

30 Una disolución del Ejemplo 141C en diclorometano (3 mL) se trató con ácido trifluoroacético (3 mL) a 25 °C durante 16 h. Los disolventes se evaporaron y el residuo crudo se purificó usando cromatografía en fase reversa, eluyendo con 95% agua (0,1% ácido trifluoroacético)/5% acetonitrilo a 100% acetonitrilo para proporcionar el compuesto del título (0,172 g, 77%).

Ejemplo 141E

35 (1S)-1-(((1S,3S,4S)-4-(((2S)-2-[3-(2-nitro-3-metilbencil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-3,3-dimetilbutanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-(4-piridin-2-ilbencil)pentil]amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

40 Una disolución del Ejemplo 141D (36 mg, 0,103 mmoles) y Ejemplo 2C (50 mg, 0,094 mmoles) en tetrahydrofurano (1 mL) se trató con DEPBT (42 mg, 0,14 mmoles), y diisopropiletilamina (82 µL, 0,47 mmoles) a 25 °C durante 16 h. El residuo crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano, 100% acetato de etilo y 95% acetato de etilo/5% metanol para proporcionar el compuesto del título (64 mg, 79%).

Ejemplo 141F

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-4-(((2S)-2-[3-(2-amino-3-metilbencil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-3,3-dimetilbutanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-(4-piridin-2-ilbencil)pentil]amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

45 Una disolución del Ejemplo 141E (64 mg, 0,074 mmoles) en etanol (2 mL) se trató con 10% Pd/C (23,6 mg, 0,022 mmoles) con un balón de hidrógeno a 25 °C durante 16 h. El catalizador se filtró a través de Celite®, se lavó con etanol y los disolventes se evaporaron. El residuo crudo se purificó usando cromatografía en fase reversa eluyendo con un gradiente de 95% agua (0,1% ácido trifluoroacético)/5% acetonitrilo a 100% acetonitrilo para proporcionar el compuesto del título (0,051 g, 83%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,83(s, 9H), 0,87(s, 9H), 1,58-1,49(m, 2H), 2,12(s, 3H), 2,23-2,12(m, 1H), 2,61-2,54(m, 1H), 2,66-2,64(d, J=7,35 Hz, 2H), 2,88-2,81(m, 2H), 3,02-2,93(q, J=8,58 Hz, 1H), 3,18-3,12(m, 1H), 3,48(s, 3H), 3,69-3,65(m, 1H), 3,86-3,82(d, J=9,93 Hz, 1H), 4,05(s, 1H), 4,33-4,13(m, 4H), 6,65-6,58(m, 2H), 6,99-6,90(m, 4H), 7,08-7,05(d, J=7,72 Hz, 2H), 7,28-

7,25(d, J=8,46 Hz, 2H), 7,37-7,33(d, J=9,93 Hz, 1H), 7,46-7,42(m, 1H), 7,90-7,83(m,2H), 8,03-7,90(m, 2H), 8,69-8,67(d, J=4,78 Hz, 1H).

Ejemplo 142

5 (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-10-terc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-(4-piridin-2-ilbencil)-1-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo

Ejemplo 142A

N1-[(1S,3S,4S)-4-((2S)-2-azido-2-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]etanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-(4-piridin-2-ilbencil)pentil]-N2-(metoxicarbonil)-3-metil-L-valinamida

10 Una disolución del producto del Ejemplo 2C (0,050 g, 0,094 mmoles) en tetrahidrofurano (1,0 mL) se trató con ácido 2(S)-azido 2-(3(R)-tetrahidrofuranil)acético (J. Med. Chem. 1993, 36, 2300-2310) (0,020 g, 0,117 mmoles), DEPBT (0,045 g, 0,151 mmoles), y N,N diisopropiletilamina (0,080 mL, 0,459 mmoles), se agitó a 25°C durante 12 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La capa orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con un gradiente empezando con cloroformo y terminando con 5% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,041 g, rendimiento 64%).

Ejemplo 142B

(1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-10-terc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-(4-piridin-2-ilbencil)-1-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo

20 A una disolución del producto del Ejemplo 142A (0,038 g, 0,055 mmoles) en una mezcla de metanol (0,40 mL) y acetato de etilo (0,40 mL) se añadió 10% Pd en C (0,038 g) y la reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (presión de balón) durante 2 horas. La mezcla se filtró a través de celite y el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en diclorometano (0,40 mL) y se añadieron piridina (0,007 mL, 0,087 mmoles) y clorofornato de metilo (0,004 mL, 0,052 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con NaHCO₃ diluido y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con un gradiente empezando con cloroformo y terminando con 5% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,017 g, rendimiento 43%). ¹H RMN (300 MHz, MeOH-d₄), δ ppm 0,87 (s, 9 H), 1,51-1,66 (m, 4 H), 2,31-2,43 (m, 1H), 2,66 (dd, J=13,4, 9,0 Hz, 1H), 2,83-2,96 (m, 3 H), 3,44 (dd, J=6,4, 9,0 Hz, 1 H), 3,52 (s, 3 H), 3,55-3,85 (m, 5 H), 3,65 (s, 3 H), 3,91 (d, J= 9,6 Hz, 1 H), 4,24-4,30 (m, 1 H), 4,34-4,42 (m, 1 H), 7,11-7,35 (m, 8 H), 7,78-7,90 (m, 4 H), 8,57 (m, 1 H).

Ejemplo 143

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-3-hidroxi-4-((2S)-2-[3-(3-hidroxi-bencil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-3,3-dimetilbutanoil)amino)-5-fenil-1-(4-piridin-2-ilbencil)pentil)amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

35 Ejemplo 143A

N-{2-[(3-hidroxi-bencil)amino]etil}-3-metil-L-valinato de terc-butilo

40 Una disolución del Ejemplo 6F (0,052 g, 0,226 mmoles) y m-hidroxibenzaldehído (30,3 mg, 0,248 mmoles) en metanol (1,25 mL) y benceno (1,25 mL) se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta 25 °C y se trató con borohidruro de sodio (19 mg, 0,496 mmoles) durante 2 h. La mezcla se repartió entre bicarbonato de sodio y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y los disolventes se evaporaron para proporcionar el compuesto del título como un residuo crudo (0,073 g, 96%) que se usó directamente en la etapa siguiente.

Ejemplo 143B

(2S)-2-[3-(3-hidroxi-bencil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-3,3-dimetilbutanoato de terc-butilo

45 Una disolución del Ejemplo 143A (0,073 g, 0,23 mmoles) y carbonato de disuccinimidilo (0,069 g, 0,27 mmoles) en dicloroetano (3 mL) se trató con trietilamina (38 µL, 0,27 mmoles) a 25°C durante 16 h. La mezcla se repartió entre 10% carbonato de sodio y diclorometano. La capa orgánica se separó, se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y los disolventes se evaporaron para proporcionar el compuesto del título crudo (0,026 g, 32%).

50 Ejemplo 143C

ácido (2S)-2-[3-(3-hidroxi-bencil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-3,3-dimetilbutanoico

Una disolución del Ejemplo 143B (0,026 g, 0,072 mmoles) en diclorometano (1,5 mL) se trató con ácido trifluoroacético (1,5 mL) a 25 °C durante 16 h. Los disolventes se evaporaron y el residuo crudo se purificó usando cromatografía en fase reversa, eluyendo con un gradiente de 95% agua (0,1% ácido trifluoroacético)/5% acetonitrilo a 100% acetonitrilo para proporcionar el compuesto del título (0,022 g, 100%).

5 Ejemplo 143D

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-3-hidroxi-4-(((2S)-2-[3-(3-hidroxi-bencil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-3,3-dimetilbutanoil)amino)-5-fenil-1-(4-piridin-2-il-bencil)pentil]amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

10 Una disolución del Ejemplo 143C (22 mg, 0,072 mmoles) y Ejemplo 2C (25,4 mg, 0,048 mmoles) en tetrahidrofurano (1 mL) se trató con DEPBT (21 mg, 0,072 mmoles), y diisopropiletilamina (42 µL, 0,24 mmoles) a 25 °C durante 16 h. El residuo crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano, 100% acetato de etilo y 95% acetato de etilo/5% metanol para proporcionar el compuesto del título (12 mg, 30%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 0,83(s, 9H), 0,89(s, 9H), 1,58-1,49(m, 2H), 2,35-2,26(m, 1H), 2,61-2,54(m, 1H), 2,68-2,66(d, J=6,99, 2H), 2,86-2,76(m, 2H), 2,98-2,89(m, 1H), 3,19-3,13(m, 1H), 3,50(s, 3H), 3,70-3,63(m, 1H), 3,87-3,83(d, J=9,93Hz, 1H), 4,08(s, 1H), 4,27-4,14(m, 4H), 4,56-4,54(d, J=7,35Hz, 1H), 6,69-6,63(m, 3H), 7,17-7,04(m, 7H), 7,24-7,21(d, J=8,46Hz, 2H), 7,33-7,29(m, 1H) 7,46-7,43(d, J=9,56Hz, 1H), 7,91-7,82(m, 5H), 8,64(m, 1H), 9,39(s, 1H).

Ejemplo 144

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-3-hidroxi-4-(((2S)-2-[3-(4-hidroxi-bencil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-3,3-dimetilbutanoil)amino)-5-fenil-1-(4-piridin-2-il-bencil)pentil]amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

20 Ejemplo 144A

N-[2-[(4-hidroxi-bencil)amino]etil]-3-metil-L-valinato de terc-butilo

25 Una disolución del Ejemplo 6F (0,075 g, 0,326 mmoles) y p-hidroxibenzaldehído (44 mg, 0,358 mmoles) en metanol (1,6 mL) y benceno (1,6 mL) se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta 25 °C y se trató con borohidruro de sodio (25 mg, 0,651 mmoles) durante 2 h. La mezcla se repartió entre bicarbonato de sodio y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y los disolventes se evaporaron para proporcionar el compuesto del título como un residuo crudo (0,1 g, 100%) que se usó directamente en la etapa siguiente.

Ejemplo 144B

(2S)-2-[3-(4-hidroxi-bencil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-3,3-dimetilbutanoato de terc-butilo

30 Una disolución del Ejemplo 144A (0,1 g, 0,32 mmoles) y carbonato de disuccinimidilo (0,1 g, 0,39 mmoles) en dicloroetano (3 mL) se trató con trietilamina (91 µL, 0,65 mmoles) a 25°C durante 16 h. La mezcla se repartió entre 10% carbonato de sodio y diclorometano. La capa orgánica se separó, se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y los disolventes se evaporaron y el residuo crudo se purificó usando cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 100% hexanos a 60% hexanos en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,046 g, 39%).

Ejemplo 144C

ácido (2S)-2-[3-(4-hidroxi-bencil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-3,3-dimetilbutanoico

40 Una disolución del Ejemplo 144B (0,04 g, 0,11 mmoles) en diclorometano (0,5 mL) se trató con ácido trifluoroacético (0,5 mL) a 25°C durante 16h. Los disolventes se evaporaron y el residuo crudo se formó un azeótropo dos veces con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título crudo (0,034 g, 100%).

Ejemplo 144D

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-3-hidroxi-4-(((2S)-2-[3-(4-hidroxi-bencil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-3,3-dimetilbutanoil)amino)-5-fenil-1-(4-piridin-2-il-bencil)pentil]amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

45 Una disolución del Ejemplo 144C (34 mg, 0,11 mmoles) y Ejemplo 2C (53,2 mg, 0,1 mmoles) en tetrahidrofurano (1 mL) se trató con DEPBT (45 mg, 0,15 mmoles), y diisopropiletilamina (87 µL, 0,5 mmoles) a 25 °C durante 16 h. El residuo crudo se purificó usando cromatografía en fase reversa eluyendo con un gradiente de 95% agua (0,1% ácido trifluoroacético)/5% acetonitrilo a 100% acetonitrilo para proporcionar el compuesto del título (10 mg, 12%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 0,83(s, 9H), 0,89(s, 9H), 1,58-1,51(m, 2H), 2,33-2,24(m, 1H), 2,61-2,54(m, 1H), 2,67-2,65(d, J=7,35,2H), 2,81-2,77(m, 2H), 2,94-2,85(m, 1H), 3,14 (m, 1H), 3,50(s, 3H), 3,66(m, 1H), 3,86-3,83(d, J=9,93Hz, 1H), 4,07(s, 1H), 4,24-4,13(m, 4H), 6,66-6,63(d, J=9,53Hz, 1H), 6,75-6,72(d, J=8,46Hz, 2H), 7,09-7,02(m, 7H), 7,24-7,21(d, J=8,09Hz, 2H), 7,33-7,30(m, 1H), 7,46-7,43(d, J=9,93Hz, 1H), 7,91-7,82(m, 5H), 8,65(m, 1H), 9,34(s, 1H).

Ejemplo 145

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-3-hidroxi-4-((2S)-2-[3-(2-hidroxi-bencil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-3,3-dimetilbutanoil)amino)-5-fenil-1-(4-piridin-2-il-bencil)pentil)amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Ejemplo 145A

N-{2-[(2-hidroxi-bencil)amino]etil}-3-metil-L-valinato de terc-butilo

- 5 Una disolución del Ejemplo 6F (0,12 g, 0,521 mmoles) y o-hidroxibenzaldehído (60 µL, 0,573 mmoles) en metanol (2,5 mL) y benceno (2,5 mL) se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta 25 °C y se trató con borohidruro de sodio (40 mg, 1,04 mmoles) durante 2 h. La mezcla se repartió entre bicarbonato de sodio y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y los disolventes se evaporaron para proporcionar el compuesto del título como un aceite transparente (180 mg, 100%).
- 10

Ejemplo 145B

(2S)-2-[3-(2-hidroxi-bencil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-3,3-dimetilbutanoato de terc-butilo

- 15 Una disolución del Ejemplo 145A (180 mg, 0,521 mmoles) y carbonato de disuccinimidilo (0,16 g, 0,625 mmoles) en dicloroetano (5 mL) se trató con trietilamina (87 µL, 0,625 mmoles) a 25°C durante 16 h. La mezcla se repartió entre 10% carbonato de sodio y diclorometano. La capa orgánica se separó, se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y los disolventes se evaporaron para proporcionar el residuo crudo que se purificó usando cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 100% hexanos a 60% hexanos en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,127 g, 67%).

Ejemplo 145C

- 20 ácido (2S)-2-[3-(2-hidroxi-bencil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-3,3-dimetilbutanoico

Una disolución del Ejemplo 145B (0,127 g, 0,35 mmoles) en diclorometano (1,75 mL) se trató con ácido trifluoroacético (1,75 mL) a 25°C durante 16h. Los disolventes se evaporaron y el residuo crudo se formó un azeótropo dos veces con acetato de etilo para proporcionar el material crudo que se usó directamente en la etapa siguiente.

- 25 Ejemplo 145D

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-3-hidroxi-4-((2S)-2-[3-(2-hidroxi-bencil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-3,3-dimetilbutanoil)amino)-5-fenil-1-(4-piridin-2-il-bencil)pentil)amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

- 30 Una disolución del Ejemplo 145C y Ejemplo 2C (58 mg, 0,12 mmoles) en tetrahidrofurano (1,1 mL) se trató con DEPBT (49 mg, 0,163 mmoles), y diisopropiletilamina (95 µL, 0,545 mmoles) a 25 °C durante 16 h. El residuo crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano, 100% acetato de etilo a 95% acetato de etilo/5% metanol para rendir el compuesto del título (45 mg, 50%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,83(s, 9H), 0,88(s, 9H), 1,62-1,48(m, 2H), 2,36-2,27(m, 1H), 2,61-2,54(m, 1H), 2,67-2,64(d, J=6,99, 2H), 2,81-2,79(m, 1H), 2,95-2,84(m, 1H), 3,07-2,95(m, 1H), 3,21-3,17(m, 1H), 3,50(s, 3H), 3,70-3,63(m, 1H), 3,87-3,83(d, J=9,93Hz, 1H), 4,07(s, 1H), 4,15(m, 2H), 4,34-4,24(m, 2H), 4,55-4,53(d, J=7,72Hz, 1H), 6,66-6,63(d, J=9,93Hz, 1H), 6,85-6,77(m, 2H), 7,02(m, 3H), 7,13-7,08(m, 4H), 7,24-7,21(d, J=8,09Hz, 2H), 7,33-7,29(m, 1H), 7,48-7,45(d, J=9,93Hz, 1H), 7,91-7,82(m, 5H), 8,64-8,63(d, J=4,78Hz, 1H), 9,56(s, 1H).
- 35

Ejemplo 146

(1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-di-terc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-[4-(1,3-tiazol-2-il)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo

- 40 Ejemplo 146A

(1S,2S,4S)-4-amino-1-bencil-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-5-[4-(1,3-tiazol-2-il)fenil]pentilcarbamato de terc-butilo

- 45 A una disolución que contiene el producto del Ejemplo 92D (0,050 g, 0,070 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1,8 mL) se añadieron óxido de plata(I) (0,016 g, 0,070 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,004 g, 0,003 mmoles), y 2-tributilestaniltiazol (0,126 g, 0,337 mmoles), y la mezcla se irradió a 60W en un microondas (la temperatura interna alcanzó 100 °C) durante 2 minutos. La mezcla se irradió a 200W en un microondas (la temperatura interna alcanzó 100 °C) durante 4 minutos. La reacción se enfrió, se diluyó con cloroformo y se lavó con NaHCO₃ diluido, y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 30% metanol en cloroformo que contiene 0,2% hidróxido de amonio para proporcionar el compuesto del título (0,053 g).

- 50 Ejemplo 146B

N1-((1S,3S,4S)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-5-fenil-1-[4-(1,3-tiazol-2-il)bencil]pentil)-N2-(metoxicarbonil)-3-metil-L-valinamida

A una disolución que contiene el producto del Ejemplo 146A (0,053 g) en tetrahidrofurano (0,70 mL) se añadieron el producto del Ejemplo 1F (0,015 g, 0,079 mmoles), DEPBT (0,033 g, 0,110 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,065 mL, 0,373 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con un gradiente empezando con cloroformo y terminando con 80% acetato de etilo en cloroformo para proporcionar el producto (0,042 g).

Ejemplo 146C

N1-((1S,3S,4S)-4-amino-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(1,3-tiazol-2-il)bencil]pentil)-N2-(metoxicarbonil)-3-metil-L-valinamida

Al producto del Ejemplo 146B (0,042 g, 0,056 mmoles) se añadió disolución de fluoruro de tetrabutil amonio en tetrahidrofurano (0,28 mL, 1N) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El tetrahidrofurano se evaporó y la mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se disolvió en diclorometano (0,40 mL) y se añadió ácido trifluoroacético (0,20 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre cloroformo y NaHCO₃ diluido y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,035 g) que se usó sin más purificación.

Ejemplo 146D

(1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-di-terc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-[4-(1,3-tiazol-2-il)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo

A una disolución que contiene el producto del Ejemplo 146C (0,035 g, 0,065 mmoles) en tetrahidrofurano (0,70 mL) se añadieron el producto del Ejemplo 1F (0,012 g, 0,063 mmoles), DEPBT (0,029 g, 0,097 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,056 mL, 0,321 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se cromatografió en HPLC de fase reversa en una columna C18, eluyendo con un gradiente empezando con agua (que contiene 0,1% ácido trifluoroacético) y terminando con acetonitrilo para proporcionar el producto (0,021 g, rendimiento 46%). ¹H RMN (300 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 0,86 (s, 9 H), 0,88 (s, 9 H), 1,61-1,71 (m, 2 H), 2,58-2,65 (m, 1 H), 2,76-2,96 (m, 4 H), 3,57 (s, 3 H), 3,65 (s, 3 H), 3,74-3,79 (m, 1 H), 3,81 (s, 1 H), 3,1 (s, 1 H), 4,19-4,28 (m, 1 H), 4,30-4,40 (m, 1 H), 7,10-7,28 (m, 7 H), 7,56 (d, J= 3,3 Hz, 1 H), 7,78 (d, J= 8,1 Hz, 2 H), 7,83 (d, J= 3,3 Hz, 1 H).

Ejemplo 147

(1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-10-terc-butil-5-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-2,9,12-trioxo-7-(4-piridin-2-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo

Una disolución del Ejemplo 5A (8,9 mg, 0,047 mmoles) y Ejemplo 2C (25 mg, 0,047 mmoles) en tetrahidrofurano (0,5 mL) se trató con DEPBT (21 mg, 0,07 mmoles), y diisopropiletilamina (41 µL, 0,235 mmoles) a 25 °C durante 16 h. El residuo crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano, 100% acetato de etilo a 95% acetato de etilo/5% metanol para proporcionar el compuesto del título (23 mg, 69%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 0,66-0,64(d, J=6,62Hz, 3H), 0,76-0,71(t, J=7,35Hz, 3H), 0,80(s, 9H), 1,03-0,93(m, 1H), 1,29-1,23(m, 1H), 1,62-1,44(m, 2H), 2,56-2,51(m, 1H), 2,77-2,71(m, 3H), 3,49(s, 3H), 3,49(m, 1H), 3,54(s, 3H), 3,62(m, 1H), 3,79(m, 1H), 3,84-3,81(d, J=9,56Hz, 1H), 4,15-4,06(m, 2H), 4,92-4,90(d, J=5,52Hz, 1H), 6,64-6,61 (d, J=9,56Hz, 1H), 7,05-7,02(d, J=9,19Hz, 1H), 7,21-7,10(m, 6H), 7,33-7,29(m, 1H), 7,45-7,42(d, J=9,19Hz, 1H), 7,82-7,78(d, J=8,46Hz, 1H), 7,90-7,83(m, 5H), 8,64(m, 1H).

Ejemplo 148

(1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-di-terc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-(4-piridin-3-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo

Ejemplo 148A

(1S,2S,4S)-1-bencil-4-[[benciloxi]carbonil]amino]-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-5-(4-piridin-3-ilfenil)pentilcarbamato de terc-butilo

A una disolución que contiene el producto del Ejemplo 92D (0,50 g, 0,70 mmoles) en N,N-dimetilformamida (7,0 mL) se añadieron cloruro de litio (0,30 g, 7,08 mmoles), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,150 g, 0,214 mmoles), y 3-tributilestanilpiridina (0,776 g, 2,11 mmoles), y la mezcla se calentó hasta 100 °C durante 18 horas. La reacción se filtró, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con un gradiente

empezando con cloroformo y terminando con 25% acetato de etilo en cloroformo para proporcionar el compuesto del título (0,365 g).

Ejemplo 148B

(1S,2S,4S)-1-bencil-4-[[benciloxi]carbonil]amino-2-hidroxi-5-(4-piridin-3-ilfenil)pentilcarbamato de terc-butilo

- 5 Al producto del Ejemplo 148A (0,365 g, 0,51 mmoles) se añadió disolución de fluoruro de tetrabutil amonio en tetrahidrofurano (2,0 mL, 1N) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El tetrahidrofurano se evaporó y la mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se cromatógrafió en gel de sílice eluyendo con un gradiente empezando con cloroformo y terminando con 80% acetato de etilo en cloroformo para proporcionar el compuesto del título (0,172 g, 41% en dos etapas).
- 10

Ejemplo 148C

(1S,2S,4S)-4-amino-1-bencil-2-hidroxi-5-(4-piridin-3-ilfenil)pentilcarbamato de terc-butilo

- 15 El producto del Ejemplo 148B (0,170 g, 0,29 mmoles) se disolvió en una mezcla de acetato de etilo (1,5 mL) y metanol (1,5 mL) y se añadieron 20% Pd(OH)₂ en carbón (0,080 g) y disolución de HCl en dioxano (0,070 mL, 4N), y la reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (presión de balón) durante 18 horas. La mezcla se filtró a través de celite® y el disolvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título como la sal hidrocioruro, que se usó sin más purificación.

Ejemplo 148D

- 20 (1S,2S,4S)-1-bencil-2-hidroxi-4-[[N-(metoxicarbonil)-3-metil-L-valil]amino]-5-(4-piridin-3-ilfenil)pentilcarbamato de terc-butilo

- 25 A una disolución que contiene el producto del Ejemplo 148C (0,29 mmoles) en tetrahidrofurano (3,0 mL) se añadieron el producto del Ejemplo 1F (0,060 g, 0,317 mmoles), DEPBT (0,130 g, 0,435 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,25 mL, 1,44 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se cromatógrafió en gel de sílice eluyendo con un gradiente empezando con 50% acetato de etilo en cloroformo y terminando con 80% acetato de etilo en cloroformo para proporcionar el producto (0,108 g, rendimiento 59%).

Ejemplo 148E

- 30 N1-[(1S,3S,4S)-4-amino-3-hidroxi-5-fenil-1-(4-piridin-3-ilbencil)pentil]-N2-(metoxicarbonil)-3-metil-L-valinamida

A una disolución del producto del Ejemplo 148D (0,108 g, 0,17 mmoles) en diclorometano (2,0 mL) se añadió ácido trifluoroacético (0,5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se evaporó y la reacción se repartió entre acetato de etilo y disolución diluida de NaHCO₃. La capa orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró.

- 35 Ejemplo 148F

(1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-10-di-terc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-(4-piridin-3-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-icarbamato de metilo

- 40 A una disolución que contiene el producto del Ejemplo 148E (0,17 mmoles) en tetrahidrofurano (1,7 mL) se añadieron el producto del Ejemplo 1F (0,036 g, 0,190 mmoles), DEPBT (0,077 g, 0,258 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,15 mL, 0,861 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se cromatógrafió en HPLC de fase reversa en una columna C18, eluyendo con un gradiente empezando con agua y terminando con metanol para proporcionar el producto (0,044 g, rendimiento 37%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,80 (s, 9 H), 0,82 (s, 9 H), 1,42-1,59 (m, 2 H), 2,67-2,79 (m, 3 H), 3,47 (s, 3 H), 3,55 (s, 3 H), 3,59-3,67 (m, 1 H), 3,81 (d, J=9,6 Hz, 1 H), 3,91 (d, J=9,6 Hz, 1 H), 4,02-4,21 (m, 2 H), 4,87 (d, J=5,2 Hz, 1 H), 6,65 (d, J=9,6 Hz, 1 H), 6,80 (d, J=9,9 Hz, 1 H), 7,12-7,23 (m, 8 H), 7,45-7,55 (m, 4 H), 7,80 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 8,01 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 8,54 (d, J=4,8 Hz, 1 H), 8,83 (d, J=1,8 Hz, 1 H).
- 45

Ejemplo 149

- 50 (1S)-1-(((1S,3S,4S)-3-hidroxi-4-(((2S)-2-metil-3-(metilsulfonil)propanoil]amino)-5-fenil-1-(4-piridin-2-ilbencil)pentil]amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Ejemplo 149A

ácido (2S)-2-metil-3-(metiltilio)propanoico

Una disolución de ácido D-(-)-3-acetil-b-mercaptoisobutírico (0,3 g, 1,85 mmoles) en 5M KOH en metanol (0,74 mL, 3,7 mmoles) a 0 °C se agitó durante 25 minutos. La mezcla se trató con sulfato de dimetilo (0,233 g, 1,85 mmoles) y se dejó que se calentara hasta 25 °C durante 1,5 h. La mezcla se filtró a través de Celite® y se lavó con metanol. Los disolventes se evaporaron y el residuo crudo se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se separó, se acidificó con 1N HCl, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y los disolventes se evaporaron para proporcionar el compuesto del título crudo (0,14 g, 56%).

Ejemplo 149B

ácido (2S)-2-metil-3-(metilsulfonyl)propanoico

Una disolución del Ejemplo 149A (0,085 g, 0,63 mmoles) en acetona (1,2 mL) y agua (0,25 mL) a 0 °C se trató con oxona (1,17 g, 1,9 mmoles) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 3 h. La mezcla se filtró, se lavó con acetona y los disolventes se evaporaron. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se secó sobre MgSO₄, se filtró y los disolventes se evaporaron para proporcionar el compuesto del título crudo (47 mg, 45%).

Ejemplo 149C

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-3-hidroxi-4-(((2S)-2-metil-3-(metilsulfonyl)propanoilo)amino)-5-fenil-1-(4-piridin-2-ilbencil)pentil)amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución del Ejemplo 149B (47 mg, 0,283 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1mL) a 0 °C se trató con hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (57,3 mg, 0,42 mmoles), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDAC) (48,2 mg, 0,311 mmoles), diisopropiletilamina (59 µL, 0,34 mmoles) y Ejemplo 2C (0,15 mg, 0,28 mmoles) durante 3 h a 25 °C, y durante 16 h a 0 °C. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y 5% bisulfato de potasio, la capa orgánica se separó, se lavó con bicarbonato de sodio saturado, disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y los disolventes se evaporaron. El residuo crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con diclorometano, 100% acetato de etilo y 95% acetato de etilo/5% metanol para proporcionar el compuesto del título (19 mg, 10%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,93(s, 9H), 1,21-1,18(d, J=6,99 Hz, 3H), 1,71-1,57(m, 2H), 2,57(s, 3H), 2,88-2,76(m, 5H), 3,66-3,48(m, 1H), 3,63(s, 3H), 3,79-3,70(m, 2H), 4,06-4,99(m, 2H), 4,27-4,20(m, 1H), 5,3 8-5,3 5 (d, J=8,82 Hz, 1H), 6,22-6,20(d, J=6,99 Hz, 1H), 6,39-6,32(d, J=9,19 Hz, 1H), 7,27-7,14(m, 8H), 7,77-7,67(m, 2H), 7,89-7,86(d, J=8,46 Hz, 2H), 8,67-8,66(d, J=4,04 Hz, 1H).

Ejemplo 150

(1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-di-terc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-(4-piridin-4-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo

Ejemplo 150A

(1S,2S,4S)-1-bencil-4-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-5-(4-piridin-4-ilfenil)pentilcarbamato de terc-butilo

A una disolución que contiene el producto del Ejemplo 92D (0,50 g, 0,70 mmoles) en N,N-dimetilformamida (7,0 mL) se añadieron cloruro de litio (0,30 g, 7,08 mmoles), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,150 g, 0,214 mmoles), y 4-tributilestanilpiridina (0,776 g, 2,11 mmoles), y la mezcla se calentó hasta 100 °C durante 18 horas. La reacción se filtró, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en acetonitrilo y se lavó dos veces con hexanos y la capa de acetonitrilo se evaporó para proporcionar el compuesto del título (0,422 g).

Ejemplo 150B

(1S,2S,4S)-1-bencil-4-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-hidroxi-5-(4-piridin-4-ilfenil)pentilcarbamato de terc-butilo

Al producto del Ejemplo 150A (0,422 g, 0,60 mmoles) se añadió disolución de fluoruro de tetrabutil amonio en tetrahidrofurano (2,3 mL, 1N) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El tetrahidrofurano se evaporó y la mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con un gradiente empezando con cloroformo y terminando con 80% acetato de etilo en cloroformo para proporcionar el compuesto del título (0,242 g, 58% en dos etapas).

Ejemplo 150C

(1S,2S,4S)-4-amino-1-bencil-2-hidroxi-5-(4-piridin-4-ilfenil)pentilcarbamato de terc-butilo

El producto del Ejemplo 150B (0,242 g, 0,41 mmoles) se disolvió en una mezcla de acetato de etilo (2,0 mL) y metanol (2,0 mL) y se añadieron 20% Pd(OH)₂ en carbón (0,10 g) y una disolución de HCl en dioxano (0,10 mL, 4N), y la reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (presión de balón) durante 18 horas. La mezcla se

filtró a través de celite y el disolvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título como la sal hidrocioruro (0,273 g), que se usó sin más purificación.

Ejemplo 150D

5 (1S,2S,4S)-1-bencil-2-hidroxi-4-[[N-(metoxicarbonil)-3-metil-L-valil]amino]-5-(4-piridin-4-ilfenil)pentilcarbamato de terc-butilo

10 A una disolución que contiene el producto del Ejemplo 150C (0,41 mmoles) en tetrahidrofurano (4,0 mL) se añadieron el producto del Ejemplo 1F (0,085 g, 0,450 mmoles), DEPBT (0,183 g, 0,612 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,36 mL, 2,07 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con un gradiente empezando con cloroformo y terminando con 80% acetato de etilo en cloroformo para proporcionar el producto (0,138 g, 53%).

Ejemplo 150E

15 N1-[(1S,3S,4S)-4-amino-3-hidroxi-5-fenil-1-(4-piridin-4-ilbencil)pentil]-N2-(metoxicarbonil)-3-metil-L-valinamida

A una disolución del producto del Ejemplo 150D (0,138 g, 0,22 mmoles) en diclorometano (2,0 mL) se añadió ácido trifluoroacético (0,5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se evaporó y la reacción se repartió entre acetato de etilo y disolución diluida de NaHCO₃. La capa orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró.

Ejemplo 150F

20 (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-di-terc-butil-3-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-(4-piridin-4-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo

25 A una disolución que contiene el producto del Ejemplo 150E (0,22 mmoles) en tetrahidrofurano (2,5 mL) se añadieron el producto del Ejemplo 1F (0,046 g, 0,243 mmoles), DEPBT (0,099 g, 0,331 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,19 mL, 1,09 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 68 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se cromatografió en HPLC de fase reversa en una columna C18, eluyendo con un gradiente empezando con agua y terminando con metanol para proporcionar el compuesto del título (0,108 g, rendimiento 70%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,79 (s, 9 H), 0,82 (s, 9 H), 1,42-1,59 (m, 2 H), 2,71-2,79 (m, 3 H), 3,48 (s, 3 H), 3,55 (s, 3 H), 3,61-3,67 (m, 1 H), 3,81 (d, J=9,9 Hz, 1 H), 3,91 (d, J=9,6 Hz, 1 H), 4,03-4,20 (m, 2 H), 4,87 (d, J=5,2 Hz, 1 H), 6,64 (d, J=9,6 Hz, 1 H), 6,80 (d, J=9,6 Hz, 1 H), 7,12-7,23 (m, 8 H), 7,50-7,60 (m, 4 H), 7,65 (d, J=5,9 Hz, 2 H), 7,80 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 8,61 (d, J=5,9 Hz, 2 H).

Ejemplo 151

35 (1S)-1-(((1S,3S,4S)-3-hidroxi-4-(((2S)-2-hidroxi-3,3-dimetilbutanoil)amino)-5-fenil-1-(4-piridin-2-ilbencil)pentil]amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

40 Una disolución del producto del Ejemplo 2C (0,020 g, 0,038 mmoles) en tetrahidrofurano (0,40 mL) se trató con ácido (S)-(-)-2-hidroxi-3,3-dimetilbutírico (0,006 g, 0,045 mmoles), DEPBT (0,017 g, 0,057 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,035 mL, 0,201 mmoles), se agitó a 25°C durante 2 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La capa orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con un gradiente empezando con diclorometano y terminando con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,005 g, rendimiento 21%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,70 (s, 9 H), 0,79 (s, 9 H), 1,42-1,54 (m, 2 H), 2,71-2,76 (m, 3 H), 3,42 (d, J=5,9 Hz, 1 H), 3,48 (s, 3 H), 3,61-3,67 (m, 1 H), 3,82 (d, J=9,9 Hz, 1 H), 4,10-4,21 (m, 2 H), 4,98 (d, J=5,5 Hz, 1 H), 5,33 (d, J=5,8 Hz, 1 H), 6,65 (d, J=9,6 Hz, 1 H), 7,09-7,24 (m, 9 H), 7,28-7,32 (m, 1 H), 7,80 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 7,84-7,89 (m, 4 H), 8,62 (m, 1 H).

Ejemplo 152

(1S,4S,6S,7S,10S)-7-bencil-1,10-di-terc-butil-6-hidroxi-12,12-dióxido-2,9-dioxo-4-(4-piridin-2-ilbencil)-12-tia-3,8,11-triazatridec-1-ilcarbamato de metilo

Ejemplo 152A

50 3-metil-N-(metilsulfonyl)-L-valinato de terc-butilo

Una disolución de 3-metil-L-valinato de terc-butilo (50 mg, 0,223 mmoles) en diclorometano (1 mL) a 0 °C se trató con 4-(dimetilamino)piridina (5,4 mg, 0,045 mmoles), trietilamina (93,4 μL, 0,67 mmoles), y cloruro de metanosulfonyl (34,5 μL, 0,45 mmoles), y la mezcla se calentó hasta 25°C durante 1 h. La mezcla se lavó con

5% bisulfato de potasio, bicarbonato de sodio saturado, disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y los disolventes se evaporaron para proporcionar el compuesto del título crudo (59 mg, 100%).

Ejemplo 152B

3-metil-N-(metilsulfonil)-L-valina

- 5 Una disolución del Ejemplo 152A (59 mg, 0,22 mmoles) en 4N HCl en dioxano (1 mL) a 25 °C durante 4 h, y los disolventes se evaporaron para proporcionar el compuesto del título crudo (49 mg, 100%).

Ejemplo 152C

(1S,4S,6S,7S,10S)-7-bencil-1,10-di-terc-butil-6-hidroxi-12,12-dióxido-2,9-dioxo-4-(4-piridin-2-ilbencil)-12-tia-3,8,11-triazatridec-1-ilcarbamato de metilo

- 10 Una disolución del Ejemplo 152B (22.7 mg, 0,108 mmoles) en N,N-dimetilformamida (0,2mL) se trató con hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) (21 mg, 0,153 mmoles), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDAC) (18,2 mg, 0,117 mmoles), Ejemplo 2C (48 mg, 0,09 mmoles) y diisopropiletilamina (79 µL, 0,45 mmoles) a 0°C. Después de 1 h, la mezcla se calentó hasta 25°C durante 16 h. Los disolventes se evaporaron y el residuo crudo se purificó usando cromatografía de fase reversa eluyendo con un gradiente de 95% agua (0,1% ácido trifluoroacético)/5% acetonitrilo a 100% acetonitrilo para proporcionar el compuesto del título (15 mg, 23%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,92(s, 9H), 0,95(s, 9H), 1,70-1,56(m, 2H), 2,47(bs, 3H), 2,91-2,77(m, 5H), 3,43-3,37(m, 1H), 3,64(s, 3H), 3,70(m, 1H), 4,29-4,12(m, 2H), 5,20(m, 1H), 5,31(m, 1H), 6,15-6,12(d, J=8,09Hz, 1H), 6,21(m, 1H), 7,24-7,13(m, 8H), 7,79-7,68(m, 2H), 7,89-7,86(d, J=8,09Hz, 2H), 8,69-8,67(d, J=4,78Hz, 1H).

20 Ejemplo 153

(1R,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-10-terc-butil-5-hidroxi-1-[(metiltio)metil]-2,9,12-trioxo-7-(4-piridin-2-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo

Ejemplo 153A

N-(metoxicarbonil)-S-metil-L-cisteína

- 25 Una disolución de L-cisteína (50 mg, 0,413 mmoles) en metanol (0,4 mL) se trató con 1N NaOH (0,45 mL, 0,45 mmoles) y yoduro de metilo (28,3 µL, 0,45 mmoles) a 0 °C. La mezcla se calentó hasta 25 °C durante 16 h, se volvió a enfriar hasta 0 °C, y se trató con 3N NaOH (0,45 µL, 1,3 mmoles) y clorofornato de metilo (64 µL, 0,83 mmoles) a 25 °C durante 4 h. La mezcla se acidificó con 2N HCl, y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄ y se filtró. Los disolventes se evaporaron para proporcionar el compuesto del título crudo (60 mg, 75%).

Ejemplo 153B

(1R,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-10-terc-butil-5-hidroxi-1-[(metiltio)metil]-2,9,12-trioxo-7-(4-piridin-2-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo

- 35 Una disolución del Ejemplo 153A (25 mg, 0,129 mmoles) en N,N-dimetilformamida (0,3 µL) se trató con hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) (24,8 mg, 0,18 mmoles), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDAC) (21,7 mg, 0,14 mmoles), Ejemplo 2C (57,4 mg, 0,107 mmoles), y diisopropiletilamina (94 µL, 0,54 mmoles) a 25°C durante 16 h. Los disolventes se evaporaron y el residuo crudo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio saturado, disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄ y se filtró. Los disolventes se evaporaron y el residuo crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano a 100% acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (48 mg, 63%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,93(s, 9H), 1,67-1,62(m, 2H), 2,05(s, 3H), 2,72-2,70(d, J=6,25Hz, 2H), 2,80-2,76(m, 1H), 2,93-2,86(m, 3H), 3,62(s, 3H), 3,68(s, 3H), 3,78-3,75(m, 2H), 4,05-3,97(m, 1H), 4,22-4,15(m, 2H), 5,33-5,30(d, J=8,82Hz, 1H), 5,58-5,55(d, J=6,25Hz, 1H), 6,15-6,12(d, J=7,35Hz, 1H), 6,63-6,60(d, J=8,82Hz, 1H), 7,24-7,16(m, 8H), 7,77-7,68(m, 2H), 7,89-7,86(d, J=8,46Hz, 2H), 8,68-8,66(m, 1H).

45 Ejemplo 154

(1R,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-10-terc-butil-5-hidroxi-1-[(metilsulfonil)metil]-2,9,12-trioxo-7-(4-piridin-2-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo

- 50 Una disolución del Ejemplo 153B (20 mg, 0,028 mmoles) en metanol (0,28 mL) y agua (0,28 mL) se trató con oxona (52 mg, 0,082 mmoles) a 25 °C durante 1 h. Los disolventes se evaporaron y el residuo se repartió entre acetato de etilo/agua, la capa orgánica se separó, se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y los disolventes se evaporaron. El residuo crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano, 100% acetato de etilo a 95% acetato de etilo/5% metanol para proporcionar el compuesto del título (9 mg, 43%). ¹H RMN (300 MHz, MeOH-d₆) δ ppm 0,86(s, 9H), 1,69-1,60(m,

2H), 2,70-2,63(m, 1H), 2,89-2,82(m, 3H), 2,93(s, 3H), 3,3-3,23(m, 1H), 3,45-3,39(m, 1H), 3,53(s, 3H), 3,67(s, 3H), 3,77-3,73(t, J=6,62Hz, 1H), 3,81(s, 1H), 4,27-4,22(m, 1H), 4,33(m, 1H), 4,63-4,59(dd, J=8,09, 4,78Hz, 1H), 7,19-7,12(m, 1H), 7,24-7,23(d, J=4,41Hz, 4H), 7,30-7,27(d, J=8,09Hz, 2H), 7,35-7,30(m, 1H), 7,80-7,78(d, J=8,09Hz, 2H), 7,82(m, 1H), 7,87-7,84(dd, J=6,99, 1,84Hz, 1H), 8,58-8,57(d, J=4,04Hz, 1H).

5 Ejemplo 155

(1R)-1-(((1S,2S,4S)-4-[[4-(aminosulfonil)benzoil]amino]-1-bencil-2-hidroxi-5-fenilpentil)amino]carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

10 Una disolución de ácido bencenosulfonamida-4-carboxílico (0,1 g, 0,49 mmoles) y Ejemplo 23S (0,22 g, 0,48 mmoles) en tetrahidrofurano (8 mL) se trató con DEPBT (0,22 g, 0,73 mmoles) y diisopropiletilamina (0,32 g, 2,4 mmoles) a 25°C. La mezcla se agitó durante 16 h y se repartió entre 10% carbonato de sodio y diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y los disolventes se evaporaron. El residuo crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 30% acetato de etilo en diclorometano para proporcionar el compuesto del título (0,17 g, rendimiento 55%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,85 - 0,95 (m, 9 H), 2,74 - 3,08 (m, 5 H), 3,60 (s, 3 H), 3,65 - 3,71 (m, 1 H), 3,78 (s, 2 H), 4,07 (s, 2 H), 4,31 (s, 1 H), 5,27 (d, J=8,82 Hz, 1 H), 6,29 (d, J=8,82 Hz, 1 H), 6,81 (d, J=7,35 Hz, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 7,11 - 7,25 (m, 10 H), 7,64 (d, J=8,46 Hz, 2 H), 7,80 (d, J=8,46 Hz, 2 H).

15

Ejemplo 156

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-3-hidroxi-4-(((2R)-2-hidroxi-3-metil-3-(metilsulfonil)butanoil)amino)-5-fenil-1-(4-piridin-2-ilbencil)pentil)amino]carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

20 Ejemplo 156A

N-[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]-3-(metiltio)-L-valina

25 A una disolución de L-penicilamina (0,60 g, 4,02 mmoles) en mezcla de agua (20 mL) y dioxano (20,0 mL) a temperatura ambiente se añadieron carbonato de potasio (11,04 g, 79,9 mmoles) y yoduro de metilo (0,31 mL, 4,98 mmoles) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadió carbonato de 9 fluorenilmetil succinimidilo (5,39 g, 16,0 mmoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción se evaporó y el residuo se repartió entre éter y agua y la mezcla se ajustó a pH 3 con 2N HCl. La orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con un gradiente empezando con diclorometano y terminando con 10% metanol en diclorometano para proporcionar el producto (2,13 g).

30 Ejemplo 156B

N-[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]-3-(metilsulfonil)-L-valina

35 A una disolución del producto del Ejemplo 156A (2,13 g) en mezcla de agua (11 mL) y acetona (5,5 mL) a temperatura ambiente se añadieron bicarbonato de sodio (3,7 g, 44,0 mmoles) y disolución de hidróxido de sodio (6,6 mL, 1 N). A esta mezcla se añadió una disolución de oxona en agua (4,75 g en 15 mL) gota a gota a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 2 horas. Se añadió acetato de etilo y la disolución se ajustó a pH 3 con HCl concentrado. La orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con un gradiente empezando con diclorometano y terminando con 20% metanol en diclorometano para proporcionar el producto (0,70 g, 42% en dos etapas).

Ejemplo 156C

ácido (2R)-2-hidroxi-3-metil-3-(metilsulfonil)butanoico

A una disolución del producto del Ejemplo 156B (0,35 g, 0,838 mmoles) en N,N-dimetilformamida (3,0 mL) se añadió piperidina (0,17 mL, 1,72 mmoles) y esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y agua. La capa orgánica aislada se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se disolvió en agua (1,0 mL) y se añadió ácido sulfúrico concentrado (0,10 mL) a temperatura ambiente, seguido de calentamiento hasta 50 °C. Se añadió una disolución de nitrito de sodio (0,25 g) en agua (0,60 mL) gota a gota a 50 °C y la reacción se agitó durante 1 hora. La reacción se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua y disolución salina concentrada. La orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo (0,041 g, rendimiento 25%) que se usó sin más purificación.

Ejemplo 156D

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-3-hidroxi-4-(((2R)-2-hidroxi-3-metil-3-(metilsulfonil)butanoil)amino)-5-fenil-1-(4-piridin-2-ilbencil)pentil)amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

A una disolución que contiene el producto del Ejemplo 2C (0,020 g, 0,038 mmoles) en tetrahidrofurano (0,40 mL) se añadieron el producto del Ejemplo 156C (0,008 g, 0,041 mmoles), DEPBT (0,015 g, 0,050 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,020 mL, 0,115 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con un gradiente empezando con diclorometano y terminando con 50% acetona en diclorometano para proporcionar el producto (0,015 g, rendimiento 56%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,81 (s, 9 H), 0,97 (s, 3 H), 1,01 (s, 3 H), 1,49-1,53 (m, 2 H), 2,53-2,60 (m, 1 H), 2,76-2,81 (m, 3 H), 2,93 (s, 3 H), 3,49 (s, 3 H), 3,64-3,70 (m, 1 H), 3,83 (d, J=9,9 Hz, 1 H), 4,21 (d, J=6,3 Hz, 1 H), 4,17-4,30 (m, 2 H), 4,98 (d, J=5,5 Hz, 1 H), 6,28 (d, J=6,3 Hz, 1 H), 6,67 (d, J=9,92 Hz, 1 H), 7,12-7,33 (m, 9 H), 7,52 (d, J=9,6 Hz, 1 H), 7,80-7,91 (m, 5 H), 8,64 (d, J=4,8 Hz, 1 H).

Ejemplo 157

(1S)-1-(((1R,3S,4S)-4-[(4-cloro-2-metilbenzoil)amino]-3-hidroxi-5-fenil-1-(4-piridin-2-ilbencil)pentil)amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución de ácido 4-cloro-o-toluico (8,4 mg, 0,47 mmoles) en N,N-dimetilformamida (0,3 mL) se trató con el Ejemplo 1H (25 mg, 0,047 mmoles), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) (7,6 mg, 0,056 mmoles), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDAC) (11 mg, 0,07 mmoles), diisopropiletilamina (16,4 µL, 0,09 mmoles) a 25°C durante 16 h. Los disolventes se evaporaron y el residuo crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano, 100% acetato de etilo y 95% acetato de etilo/5% metanol para proporcionar el compuesto del título (24 mg, 75%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,81(s, 9H), 1,45-1,38(m, 1H), 1,88-1,79(m, 1H), 2,18(s, 3H), 2,89-2,85(m, 2H), 2,98-2,96(m, 2H), 3,67(s, 3H), 3,74-3,60(m, 2H), 4,33-4,25(m, 1H), 4,47-4,36(m, 1H), 5,31-5,28(d, J=8,46Hz, 1H), 5,96-5,93(d, J=8,82Hz, 1H), 6,12-6,09(d, J=9,19Hz, 1H), 7,02-6,94(m, 2H), 7,10(bs, 1H), 7,33-7,15(m, 8H), 7,71-7,68(m, 1H), 7,86-7,81(m, 1H), 7,91-7,89(d, J=8,09Hz, 2H), 8,76-8,74(d, J=4,04Hz, 1H).

Ejemplo 158

(1S)-1-(((1R,3S,4S)-3-hidroxi-4-[(4-metoxi-2-metilbenzoil)amino]-5-fenil-1-(4-piridin-2-ilbencil)pentil)amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución de ácido 4-metoxi-2-metil benzoico (8,2 mg, 0,49 mmoles) en N,N-dimetilformamida (0,3 mL) se trató con el Ejemplo 1H (25 mg, 0,047 mmoles), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) (7,6 mg, 0,056 mmoles), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDAC) (11 mg, 0,07 mmoles), diisopropiletilamina (16,4 µL, 0,09 mmoles) a 25°C durante 16 h. Los disolventes se evaporaron y el residuo crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano, 100% acetato de etilo y 95% acetato de etilo/5% metanol para proporcionar el compuesto del título (25,8 mg, 80%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,80(s, 9H), 1,46-1,38(m, 1H), 1,91-1,82(m, 1H), 2,27(s, 3H), 2,91-2,77(m, 2H), 2,99-2,96(m, 2H), 3,74-3,59(m, 2H), 3,67(s, 3H), 3,73(s, 3H), 4,32-4,24(m, 1H), 4,44-4,37(m, 1H), 4,50(m, 1H), 5,29-5,26(d, J=8,82Hz, 1H), 5,96-5,93(d, J=8,46Hz, 1H), 6,13-6,10(d, J=9,19Hz, 1H), 6,59-6,55(dd, J=8,46, 2,57Hz, 1H), 6,65(d, J=2,21 Hz, 1H), 7,08-7,06(d, J=8,46Hz, 1H), 7,25-7,14(m, 8H), 7,68-7,66(m, 1H), 7,77-7,72(m, 1H), 7,92-7,90(d, J=8,46Hz, 2H), 8,70-8,68(d, J=4,04Hz, 1H).

Ejemplo 159

(1S)-1-(((1R,3S,4S)-3-hidroxi-4-[(2-metilbenzoil)amino]-5-fenil-1-(4-piridin-2-ilbencil)pentil)amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución de ácido o-toluico (6,7 mg, 0,49 mmoles) en N,N-dimetilformamida (0,3 mL) se trató con el Ejemplo -1H (25 mg, 0,047 mmoles), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) (7,6 mg, 0,056 mmoles), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDAC) (11 mg, 0,07 mmoles), diisopropiletilamina (16,4 µL, 0,09 mmoles) a 25°C durante 16 h. Los disolventes se evaporaron y el residuo crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano, 100% acetato de etilo y 95% acetato de etilo/5% metanol para proporcionar el compuesto del título (25 mg, 83%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,79(s, 9H), 1,47-1,39(m, 1H), 1,93-1,84(m, 1H), 2,25(s, 3H), 2,93-2,77(m, 2H), 3,00-2,97(dd, J=7,72, 2,94Hz, 2H), 3,72-3,60(m, 2H), 3,66(s, 3H), 4,35-4,27(m, 1H), 4,45-4,39(m, 1H), 4,52(m, 1H), 5,28-5,26(d, J=8,46Hz, 1H), 5,91-5,89(d, J=8,46Hz, 1H), 6,16-6,13(d, J=9,56Hz, 1H), 7,14-7,04(m, 3H), 7,25-7,18(m, 9H), 7,69-7,66(m, 1H), 7,78-7,72(m, 1H), 7,93-7,90(d, J=8,09Hz, 2H), 8,70-8,68(d, J=4,04Hz, 1H).

Ejemplo 160

(1S)-1-(((1R,3S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-(2-oxoimidazolidin-1-il)butanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-(4-piridin-2-ilbencil)pentil)amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Ejemplo 160A

(2S)-3,3-dimetil-2-(2-oxoimidazolidin-1-il)butanoato de terc-butilo

A una disolución que contiene el producto del Ejemplo 6F (0,050 g, 0,22 mmoles) en tolueno (4,0 mL) se añadió carbonato de bis(4-nitrofenilo) (0,080 g, 0,263 mmoles) y la mezcla se calentó hasta 100°C durante 48 horas. La reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y se lavó tres veces con 10% Na₂CO₃. La orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con un gradiente empezando con cloroformo y terminando con 50% acetato de etilo en cloroformo para proporcionar el producto (0,062 g).

Ejemplo 160B

ácido (2S)-3,3-dimetil-2-(2-oxoimidazolidin-1-il)butanoico

A una disolución que contiene el producto del Ejemplo 160A (0,050 g, 0,195 mmoles) en diclorometano (1,0 mL) se añadió ácido trifluoroacético (1,0 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se trituró con éter para proporcionar un sólido blanco, que se recogió por filtración y se usó sin más purificación.

Ejemplo 160C

(1S)-1-(((1R,3S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-(2-oxoimidazolidin-1-il)butanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-(4-piridin-2-ilbencil)pentil)amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución del producto del Ejemplo 1H (0,020 g, 0,038 mmoles) en tetrahidrofurano (0,40 mL) se trató con el producto del Ejemplo 160B (0,0075 g, 0,038 mmoles), DEPBT (0,017 g, 0,057 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,035 mL, 0,201 mmoles), se agitó a 25°C durante 12 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La capa orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con un gradiente empezando con diclorometano y terminando con 50% acetona en diclorometano para proporcionar el compuesto del título (0,020 g, rendimiento 74%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,80 (s, 9 H), 0,86 (s, 9 H), 1,33-1,56 (m, 2 H), 2,55-2,72 (m, 4 H), 2,82 (dd, J=5,9, 12,9 Hz, 1 H), 2,89-2,56 (m, 1 H), 3,08 (q, J=8,8Hz, 1 H), 3,24-3,28 (m, 1 H), 3,50-3,57 (m, 4 H), 3,83 (d, J=9,6 Hz, 1 H), 3,87-3,94 (m, 1 H), 3,97 (s, 1 H), 4,14-4,20 (m, 1H), 4,42 (d, J=7,4 Hz, 1 H), 6,29 (s, 1 H), 6,88 (d, J=9,6 Hz, 1 H), 7,09-7,25 (m, 7 H), 7,30-7,34 (m, 1 H), 7,44 (d, J=9,6 Hz, 1 H), 7,83-7,97 (m, 5 H), 8,62 (m, 1 H).

Ejemplo 161

(1S)-1-(((1R,3S,4S)-3-hidroxi-4-(((2S,3S)-3-metil-2-(2-oxoimidazolidin-1-il)pentanoil)amino)-5-fenil-1-(4-piridin-2-ilbencil)pentil)amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Ejemplo 161A

(2S,3S)-3-metil-2-(2-oxoimidazolidin-1-il)pentanoato de terc-butilo

A una disolución que contiene el producto del Ejemplo 3G (0,50 g, 2,08 mmoles) en 1,2-dicloroetano (90,0 mL) se añadió carbonato de bis(4-nitrofenilo) (0,80 g, 2,63 mmoles) y la mezcla se calentó hasta 70°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con 10% de Na₂CO₃ (3X), disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con un gradiente empezando con diclorometano y terminando con acetato de etilo para proporcionar el producto (0,49 g, rendimiento 88%).

Ejemplo 161B

ácido (2S,3S)-3-metil-2-(2-oxoimidazolidin-1-il)pentanoico

A una disolución que contiene el producto del Ejemplo 161A (0,49g, 1,91 mmoles) en tetrahidrofurano (10,0 mL) se añadió disolución acuosa de HCl (5,0 mL, 4 N) y la mezcla se agitó a 60°C durante 12 horas. El disolvente se evaporó para proporcionar un sólido blanco, que se usó sin más purificación.

5 Ejemplo 161C

(1S)-1-(((1R,3S,4S)-3-hidroxi-4-(((2S,3S)-3-metil-2-(2-oxoimidazolidin-1-il)pentanoil)amino)-5-fenil-1-(4-piridin-2-ilbencil)pentil)amino carboxil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución del producto del Ejemplo 1H (0,020 g, 0,038 mmoles) en tetrahidrofurano (0,40 mL) se trató con el producto del Ejemplo 161B (0,0075 g, 0,038 mmoles), DEPBT (0,017 g, 0,057 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,035 mL, 0,201 mmoles), se agitó a 25°C durante 12 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La capa orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatógrafió en gel de sílice eluyendo con un gradiente empezando con diclorometano y terminando con 50% acetona en diclorometano para proporcionar el compuesto del título (0,019 g, rendimiento 71%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,68 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 0,75 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 0,80 (s, 9 H), 0,85-0,96 (m, 1H), 1,24-1,35 (m, 2H), 1,48-1,56 (m, 1 H), 1,70-1,79 (m, 1 H), 2,54-2,72 (m, 3 H), 2,79-2,85 (m, 2H), 2,98-3,14 (m, 3H), 3,50-3,58 (m, 4 H), 3,77-3,91 (m, 3 H), 4,11-4,23 (m, 1H), 4,54 (d, J=7,4Hz, 1 H), 6,31 (s, 1 H), 6,90 (d, J=9,6 Hz, 1 H), 7,09-7,26 (m, 8 H), 7,30-7,34 (m, 1H), 7,80-7,97 (m, 5 H), 8,64 (m, 1 H).

Ejemplo 162

20 (1S)-1-(((1S,2S,4S)-4-[[3-(aminosulfonil)benzoil]amino]-1-bencil-2-hidroxi-5-fenilpentil)amino]carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución de ácido bencenosulfonamida-3-carboxílico (0,05 g, 0,25 mmoles) y Ejemplo 23S (0,11 g, 0,24 mmoles) en tetrahidrofurano (4 mL) se trató con DEPBT (0,11 g, 0,37 mmoles) y diisopropiletilamina (0,16 g, 1,2 mmoles) a 25°C. La mezcla se agitó durante 16 h y se repartió entre 10% carbonato de sodio y diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y los disolventes se evaporaron. El residuo crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 30% acetato de etilo en diclorometano para proporcionar el compuesto del título (0,09 g, rendimiento 58%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,68 (s, 9 H), 2,77 - 3,02 (m, 5 H), 3,54 (s, 3 H), 3,84 (d, J=8,82 Hz, 2 H), 4,00 - 4,17 (m, 2 H), 4,30 - 4,42 (m, 1 H), 5,30 (s, 1 H), 5,79 (s, 2 H), 6,57 (s, 1 H), 7,04 (s, 1 H), 7,09 - 7,23 (m, 10 H), 7,43 (t, J=7,72 Hz, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,92 (d, J=7,35 Hz, 1 H), 8,19 (s, 1H).

Ejemplo 163

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-4-[[3-cloro-2-metilbenzoil]amino]-3-hidroxi-5-fenil-1-(4-piridin-2-ilbencil)pentil)amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

35 Una disolución de ácido 3-cloro-2-metil benzoico (8,4 mg, 0,49 mmoles) en N,N-dimetilformamida (0,3 mL) se trató con el Ejemplo 2C (25 mg, 0,047 mmoles), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) (7,6 mg, 0,056 mmoles), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDAC) (11 mg, 0,07 mmoles), diisopropiletilamina (16,4 µL, 0,09 mmoles) a 25°C durante 16 h. Los disolventes se evaporaron y el residuo crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano, 100% acetato de etilo y 95% acetato de etilo/5% metanol para proporcionar el compuesto del título (17,7 mg, 55%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,92(s, 9H), 1,89-1,72(m, 2H), 2,20(s, 3H), 2,98-2,80(m, 4H), 3,60(s, 3H), 3,79-3,74(m, 2H), 4,05(m, 1H), 4,28-4,20(m, 2H), 5,29(m, 1H), 6,07-6,04(d, J=9,19Hz, 1H), 6,22-6,20(d, J=7,72Hz, 1H), 6,88(m, 1H), 7,02-6,97(t, J=7,72Hz, 1H), 7,32-7,16(m, 9H), 7,68-7,65(m, 1H), 7,77-7,71(m, 1H), 7,89-7,87(d, J=8,09Hz, 2H), 8,68(m, 1H).

Ejemplo 164

45 (1S)-1-(((1S,3S,4S)-3-hidroxi-4-[[3-hidroxi-2-metilbenzoil]amino]-5-fenil-1-(4-piridin-2-ilbencil)pentil)amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

50 Una disolución de ácido 3-hidroxi-2-metil benzoico (7,5 mg, 0,49 mmoles) en N,N-dimetilformamida (0,3 mL) se trató con el Ejemplo 2C (25 mg, 0,047 mmoles), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) (7,6 mg, 0,056 mmoles), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDAC) (11 mg, 0,07 mmoles), diisopropiletilamina (16,4 µL, 0,09 mmoles) a 25°C durante 16 h. Los disolventes se evaporaron y el residuo crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano, 100% acetato de etilo y 95% acetato de etilo/5% metanol para proporcionar el compuesto del título (24,8 mg, 79%). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,89(s, 9H), 1,86-1,77(m, 2H), 1,91(s, 3H), 2,77-2,70(m, 1H), 2,94-2,92(m, 3H), 3,53(s, 3H), 3,85(m, 2H), 4,53-4,48(m, 2H), 6,48-6,45(d, J=6,62Hz, 1H), 6,73-6,71(d, J=7,35Hz, 1H), 6,90-6,85(t, J=7,72Hz, 1H), 7,35-7,18(m, 8H), 7,80-7,75(m, 3H), 7,89-7,84(m, 1H), 8,57(m, 1H).

55 Ejemplo 165

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-3-hidroxi-4-((3-metilisoxazol-4-il)carbonil)amino)-5-fenil-1-(4-piridin-2-ilbencil)pentil)amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

5 Una disolución de 3-metil-4-carboxil isoxazol (6,3 mg, 0,49 mmoles) en N,N-dimetilformamida (0,3 mL) se trató con el Ejemplo 2C (25 mg, 0,047 mmoles), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) (7,6 mg, 0,056 mmoles), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDAC) (11 mg, 0,07 mmoles), diisopropiletilamina (16,4 µL, 0,09 mmoles) a 25°C durante 16 h. Los disolventes se evaporaron y el residuo crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano, 100% acetato de etilo y 95% acetato de etilo/5% metanol para proporcionar el compuesto del título (24 mg, 80%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃-d₆) δ ppm 0,89(s, 9H), 1,75-1,64(m, 2H), 2,39(s, 3H), 2,94-2,79(m, 4H), 3,60(s, 3H), 3,76-3,70(m, 2H), 4,21-4,07(m, 2H), 10 4,29(d, J=4,78Hz, 1H), 5,25-5,22(d, J=8,46Hz, 1H), 6,16-6,13(d, J=7,72Hz, 1H), 6,31-6,28(d, J=8,82Hz, 1H), 7,25-7,15(m, 8H), 7,68-7,65(m, 1H), 7,78-7,73(m, 1H), 7,87-7,84(d, J=8,46Hz, 2H), 8,60(s, 1H), 8,68-8,66(m, 1H).

Ejemplo 166

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-4-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)carbonil)amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-(4-piridin-2-ilbencil)pentil)amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

15 Una disolución de ácido 3,5-dimetil isoxazol 4-carboxílico (6,9 mg, 0,49 mmoles) en N,N-dimetilformamida (0,3 mL) se trató con el Ejemplo 2C (25 mg, 0,047 mmoles), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) (7,6 mg, 0,056 mmoles), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDAC) (11 mg, 0,07 mmoles), diisopropiletilamina (16,4 µL, 0,09 mmoles) a 25°C durante 16 h. Los disolventes se evaporaron y el residuo crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano, 100% acetato de etilo y 95% acetato de etilo/5% metanol para proporcionar el compuesto del título (13 mg, 42%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,90(s, 9H), 1,77-1,63(m, 2H), 2,27(s, 3H), 2,45(s, 3H), 3,02-2,75(m, 4H), 3,60(s, 3H), 3,77-3,70(m, 2H), 4,20-4,11(m, 2H), 4,23-4,22(d, J=4,04Hz, 1 H), 5,25-5,22(d, J=8,82Hz, 1 H), 6,00-5,97(d, J=8,82Hz, 1H), 6,13-6,11 (d, J=6,99Hz, 1H), 7,25-7,13(m, 8H), 7,68-7,66(m, 1H), 7,78-7,73(m, 1H), 7,87-7,84(d, J=8,09Hz, 2H), 8,68(m, 1H).

25 Ejemplo 167

(1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-10-terc-butil-5-hidroxi-1-isobutil-2,9,12-trioxo-7-(4-piridin-2-ilbencil)-13 -oxa-3, 8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo

Ejemplo 167A

30 N1-[(1S,2S,4S)-1-bencil-2-hidroxi-4-[[N-(metoxicarbonil)-3-metil-L-valil]amino]-5-(4-piridin-2-ilfenil)pentil]-N2-[(benciloxi)carbonil]-L-leucinamida

35 Una disolución de N-[(benciloxi)carbonil]-L-leucina (22 µL, 0,083 mmoles) en N,N-dimetilformamida (0,4 mL) se trató con el Ejemplo 2C (40 mg, 0,075 mmoles), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) (12,2 mg, 0,09 mmoles), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDAC) (17,5 mg, 0,112 mmoles), diisopropiletilamina (26 µL, 0,15 mmoles) a 25°C durante 16 h. Los disolventes se evaporaron y el residuo crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente empezando con diclorometano y terminando con 100% acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (45,6 mg, 78%).

Ejemplo 167B

N1-[(1S,2S,4S)-1-bencil-2-hidroxi-4-[[N-(metoxicarbonil)-3-metil-L-valil]amino]-5-(4-piridin-2-ilfenil)pentil]-L-leucinamida

40 Una disolución del Ejemplo 167A (40 mg, 0,051 mmoles) en acetato de etilo (0,25 mL) y metanol (0,25 mL) se trató con 1N HCl en dioxano, un balón de hidrógeno y 10% Pd/C (11 mg, 0,01 mmoles) a 25 °C durante 16h. La mezcla se filtró, se lavó con metanol y los disolventes se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (33 mg, 100%).

Ejemplo 167C

45 (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-10-terc-butil-5-hidroxi-1-isobutil-2,9,12-trioxo-7-(4-piridin-2-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo

50 Una disolución del Ejemplo 167B (11,2 mg, 0,017 mmoles) en diclorometano (0,25 mL) se trató con cloroformato de metilo (2 µL, 0,026 mmoles), y trietilamina (4,8 µL, 0,034 mmoles) a 25 °C durante 1 h. Los disolventes se evaporaron y el residuo crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano, 100% acetato de etilo y 95% acetato de etilo/7% metanol para proporcionar el compuesto del título (7 mg, 57%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,87-0,84(s, 15H), 1,34-1,29(m, 2H), 1,65-1,51(m, 3H), 2,67-2,60(m, 2H), 2,86-2,83(d, J=7,72Hz, 2H), 2,95-2,87(m, 1H), 3,52(s, 3H), 3,65(s, 3H), 3,78-3,73(m, 1H), 3,81(s, 1H), 4,08-4,03(m, 1H), 4,24-4,19(m, 1H), 4,33 (m, 1H), 7,17-7,12(m, 1H), 7,26-7,20(m, H), 7,29-7,26(d, J=8,46Hz, 2H), 7,35-7,30(m, 1H), 7,81-7,77(m, 3H), 7,90-7,84(m, 1H).

Ejemplo 168

(1S,4S,5S,7S,10S)-1-(2-amino-2-oxoetil)-4-bencil-10-terc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-(4-piridin-2-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo

Ejemplo 168A

- 5 N1-[(1S,2S,4S)-1-bencil-2-hidroxi-4-[[N-(metoxicarbonil)-3-metil-L-valil]amino]-5-(4-piridin-2-ilfenil)pentil]-N2-[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]-N4-tritil-L-aspartamida

Una disolución de N₂-[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]-N4-tritil-L-asparagina (47 µL, 0,079 mmoles) en N,N-dimetilformamida (0,3 mL) se trató con el Ejemplo 2C (40 mg, 0,075 mmoles), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) (12,2 mg, 0,09 mmoles), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDAC) (17,5 mg, 0,112 mmoles), diisopropiletilamina (26 µL, 0,15 mmoles) a 25°C durante 16 h. Los disolventes se evaporaron y el residuo crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente empezando con diclorometano y terminando con 100% acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (45 mg, 59%).

Ejemplo 168B

- 15 N1-[(1S,2S,4S)-1-bencil-2-hidroxi-4-[[N-(metoxicarbonil)-3-metil-L-valil]amino]-5-(4-piridin-2-ilfenil)pentil]-N4-tritil-L-aspartamida

Una disolución del Ejemplo 168A (45 mg, 0,04 mmoles) en N,N-dimetilformamida (0,4 mL) se trató con piperidina (80 µL) a 25 °C durante 16 h. Los disolventes se evaporaron para proporcionar el compuesto del título crudo que se usó directamente en la etapa siguiente.

Ejemplo 168C

- 20 N1-[(1S,2S,4S)-1-bencil-2-hidroxi-4-[[N-(metoxicarbonil)-3-metil-L-valil]amino]-5-(4-piridin-2-ilfenil)pentil]-N2-(metoxicarbonil)-N4-tritil-L-aspartamida

Una disolución del Ejemplo 168B (24 mg, 0,027 mmoles) en dioxano (0,25 mL) se trató con cloroformato de metilo (3,2 µL, 0,041 mmoles) y trietilamina (7,5 µL, 0,054 mmoles) a 25 °C durante 0,5 h. Los disolventes se evaporaron para proporcionar el compuesto del título crudo (27,7 mg, 100%).

- 25 Ejemplo 168D

(1S,4S,5S,7S,10S)-1-(2-amino-2-oxoetil)-4-bencil-10-terc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-(4-piridin-2-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo

Una disolución del Ejemplo 168C (27,7 mg, 0,027 mmoles) en diclorometano (0,5 mL) se trató con ácido trifluoroacético (0,25 mL) a 25 °C durante 2 h. Los disolventes se evaporaron y el residuo se disolvió en diclorometano, se lavó con bicarbonato de sodio saturado, se secó sobre MgSO₄, se filtró y los disolventes se evaporaron. El residuo crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano, 100% acetato de etilo y 95% acetato de etilo/7% metanol para proporcionar el compuesto del título (4 mg, 16%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,81(s, 9H), 1,53(m, 2H), 2,42-2,30(m, 2H), 2,64-2,60(m, 1H), 2,79-2,71(m, 4H), 3,50(s, 3H), 3,54(s, 3H), 3,61(m, 1H), 3,79(d, J=4,04Hz, 1H), 4,03(m, 1H), 4,13(m, 1H), 4,27(m, 1H), 4,57(bs, 1H), 6,17(m, 1H), 6,84(m, 1H), 7,12(m, 1H), 7,21-7,19(m, 7H), 7,27(m, 1H), 7,48(d, J=7,81Hz, 1H), 7,82(bs, 2H), 7,87-7,86(d, J=7,81Hz, 2H), 8,62-8,61(d, J=4,39Hz, 1H).

Ejemplo 169

2-[[[(1S,2S,4S)-1-bencil-2-hidroxi-4-[[N-(metoxicarbonil)-3-metil-L-valil]amino]-5-(4-piridin-2-ilfenil)pentil]amino]-1-[(metoxicarbonil)amino]-2-oxoetilcarbamato de metilo

- 40 Ejemplo 169A

ácido bis[(metoxicarbonil)amino]acético

Se combinaron carbamato de metilo (1,0 g, 13,3 mmoles) y ácido glioxílico monohidrato (0,63 g, 6,7 mmoles) en cloroformo (7 mL). Se añadió ácido naftalen sulfónico (13 mg, 0,06 mmoles) y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 horas. La disolución se filtró y el sólido blanco se recogió y se secó para rendir 1,4 g, 51 %:

- 45 Ejemplo 169B

2-[[[(1S,2S,4S)-1-bencil-2-hidroxi-4-[[N-(metoxicarbonil)-3-metil-L-valil]amino]-5-(4-piridin-2-ilfenil)pentil]amino]-1-[(metoxicarbonil)amino]-2-oxoetilcarbamato de metilo

El producto del Ejemplo 169A (13,2 mg, 0,06 mmoles) se disolvió en N,N-dimetilformamida (0,25 mL) y se añadieron N-hidroxibenzotriazol (13 mg, 0,10 mmoles) y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (18,4 mg, 0,10 mmoles) seguido del producto del Ejemplo 2C (34,2 mg, 0,06 mmoles). Se añadió trietilamina (9 µL, 0,06

mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La disolución se concentró y el residuo crudo se purificó en una placa de TLC de gel de sílice preparativa de 2mm (5% CH₃OH/CHCl₃) para proporcionar un sólido amorfo (38,4 mg, 83%). ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,65 (d, 1H), 7,86 (d, 2H), 7,78-7,60 (m, 2H), 7,27-7,11 (m, 9H), 6,94-6,70 (br s, 1H), 6,36-6,24 (br s, 1H), 6,24-6,04 (br d, 1H), 6,02-5,84 (br d, 1H), 5,41-5,25 (m, 2H), 4,23-4,10 (m, 1H), 4,10-3,95 (q, 1H), 3,75 (d, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 2,98-2,8 (m, 3H), 2,8-2,65 (m, 1H), 0,91 (s, 9H).

Ejemplo 170

(1S,4S,6S,7S,10S)-7-bencil-1,10-di-terc-butil-6-hidroxi-2,9,12,14-tetraoxo-4-(4-piridin-2-ilbencil)-15-oxa-3,8,11,13-tetraazahexadec-1-ilcarbamato de metilo

Una disolución del Ejemplo 58C (11,8 mg, 0,0183 mmoles) en dioxano (0,2 mL) se trató con isocianofornato de metilo (2,2 µL, 0,027 mmoles), y trietilamina (5,1 µL, 0,0365 mmoles) a 25 °C durante 1 h. Los disolventes se evaporaron y el residuo crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando diclorometano a 100% acetato de etilo a 95% acetato de etilo/5% metanol para proporcionar el compuesto del título (9 mg, 66%). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,86(s, 9H), 0,92(s, 9H), 1,71-1,65(m, 2H), 2,67-2,60(m, 1H), 2,86-2,81(m, 2H), 2,98-2,92(m, 1H), 3,52(s, 3H), 3,76(s, 3H), 3,82-3,79(d, J=6,99Hz, 2H), 4,08(m, 1H), 4,19(m, 1H), 4,33(m, 1H), 7,11-7,06(m, 1H), 7,33-7,16(m, 6H), 7,73-7,70(d, J=9,19Hz, 1H), 7,81-7,77(m, 3H), 7,90-7,84(m, 1H), 8,56(d, J=4,04Hz, 1H).

Ejemplo 171

(1S,4S,6S,7S,10S)-7-bencil-1,10-di-terc-butil-6-hidroxi-14,14-dimetil-2,9,12,15-tetraoxo-4-(4-piridin-2-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazahexadec-1-ilcarbamato de metilo

Una disolución del Ejemplo 58C (11,2 mg, 0,0173 mmoles) en dioxano (0,2 mL) se trató con acetato de 1-clorocarbonil-1-metil etilo (3,8 µL, 0,0259 mmoles), y trietilamina (4,8 µL, 0,0345 mmoles) a 25 °C durante 1 h. Los disolventes se evaporaron y el residuo crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando diclorometano a 100% acetato de etilo a 95% acetato de etilo/5% metanol para proporcionar el compuesto del título (11 mg, 82%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,90(s, 9H), 0,92(s, 9H), 1,61(s, 3H), 1,67(s, 3H), 1,67-1,61(m, 2H), 2,10(s, 3H), 2,96-2,77(m, 4H), 3,62(s, 3H), 3,60(m, 1H), 3,74(m, 2H), 4,02(m, 1H), 4,06-4,03(d, J=8,46Hz, 1H), 4,24-4,17(m, 1H), 5,36-5,33(d, J=9,19Hz, 1H), 6,16-6,14(d, J=7,72Hz, 1H), 6,25-6,22(d, J=8,82Hz, 1H), 6,43-6,41(d, J=8,09Hz, 1H), 7,23-7,13(m, 8H), 7,77-7,68(m, 2H), 7,88-7,85(d, J=8,09Hz, 2H), 8,68-8,66(d, J=4,78Hz, 1H).

Ejemplo 172

acetato de (4S,7S,8S, 10S,13S)-7-bencil-4,13-di-terc-butil-8-hidroxi-2,5,12,15-tetraoxo-10-(4-piridin-2-ilbencil)-16-oxa-3,6,11,14-tetraazaheptadec-1-ilo

Una disolución del Ejemplo 58C (34 mg, 0,0526 mmoles) en dioxano (0,2 mL) se trató con cloruro de acetoxi acetilo (8,5 µL, 0,079 mmoles), y trietilamina (14,6 µL, 0,105 mmoles) a 25 °C durante 1 h. Los disolventes se evaporaron y el residuo crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando diclorometano a 100% acetato de etilo a 95% acetato de etilo/5% metanol para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 77%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,92(s, 18H), 1,66-1,61(m, 2H), 2,16(m, 1H), 2,17(s, 3H), 2,88-2,77(m, 4H), 3,62(s, 3H), 3,70-3,66(m, 1H), 3,78-3,75(d, J=8,82Hz, 1H), 4,06-3,97(m, 1H), 4,22-4,19(m, 2H), 4,62-4,47(m, 2H), 5,43-5,40(d, J=9,19Hz, 1H), 6,21-6,18(d, J=7,72Hz, 1H), 6,40-6,37(d, J=9,19Hz, 1H), 6,71-6,68(d, J=9,19Hz, 1H), 7,24-7,13(m, 8H), 7,79-7,67(m, 2H), 7,86-7,83(m, 2H), 8,70(m, 1H).

Ejemplo 173

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-4-(((2S)-2-(glicolilamino)-3,3-dimetilbutanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-(4-piridin-2-ilbencil)pentil]amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una disolución del Ejemplo 58C (22 mg, 0,029 mmoles) en metanol (0,15 mL) y tetrahidrofurano (0,15 mL) se trató con carbonato de potasio (12,2 mg, 0,082 mmoles) a 25 °C durante 1 h. Los disolventes se evaporaron y el residuo crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano, 100% acetato de etilo y 95% acetato de etilo/7% metanol para proporcionar el compuesto del título (16 mg, 78%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,88(s, 9H), 0,93(s, 9H), 1,56(m, 2H), 2,97-2,74(m, 4H), 3,58(m, 1H), 3,67(s, 3H), 3,94-3,78(m, 4H), 4,08(m, 1H), 4,22-4,19(d, J=9,56Hz, 1H), 4,55-4,53(d, J=6,25Hz, 1H), 5,44-5,41(d, J=9,19Hz, 1H), 6,82-6,80(d, J=6,25Hz, 1H), 7,30-7,11(m, 11H), 7,70-7,63(m, 3H), 7,81-7,75(m, 1H), 8,65-8,64(d, J=4,05Hz, 1H).

Ejemplo 174

acetato de (3S,6S,7S,9S,12S)-6-bencil-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-12-terc-butil-7-hidroxi-2,2-dimetil-4,11,14-trioxo-9-(4-piridin-2-ilbencil)-15-oxa-5,10,13-triazahexadec-1-ilo

Ejemplo 174A

trifluorometanosulfonato de (3R)-4,4-dimetil-2-oxotetrahidrofuran-3-ilo

5 A una disolución que contiene R(-)-pantolactona (12,0 g, 92,31 mmoles) en diclorometano (125,0 mL) se añadió piridina (9,2 mL, 118,92 mmoles) y la mezcla se enfrió hasta -78 °C y se añadió anhídrido trifílico (17,0 mL, 101,05 mmoles) gota a gota. La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se evaporó y el residuo se disolvió en éter y se lavó con 5% KHSO₄. La orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo (23,71 g) que se usó sin más purificación.

Ejemplo 174B

(3S)-3-azido-4,4-dimetildihidrofuran-2(3H)-ona

10 A una disolución que contiene el producto del Ejemplo 174A (4,6 g, 17,56 mmoles) en tolueno (80,0 mL) se añadió tetra-n-butilamonio azida (5,0 g, 17,57 mmoles) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 5 horas. La reacción se diluyó con éter y se lavó con agua, NaHCO₃ diluido, 10% ácido cítrico y disolución salina concentrada. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el producto crudo, que se usó sin más purificación (2,79 g).

15 Ejemplo 174C

Añadir Nombre

20 A una disolución del producto del Ejemplo 174B (4,58 g, 29,55 mmoles) en metanol (100,0 mL) se añadió 10% Pd en carbón (1,5 g) y la reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (presión de balón) durante 12 horas. La mezcla se filtró a través de celite y el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (150,0 mL) y se añadieron trietilamina (12,0 mL, 86,10 mmoles) y carbonato de di-terc-butilo (7,0 g, 32,07 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con 10% ácido cítrico, NaHCO₃ diluido y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatógrafió en gel de sílice eluyendo con un gradiente empezando con diclorometano y terminando con 10% acetato de etilo en diclorometano para proporcionar el compuesto del título (4,2 g, rendimiento 62%).

25

Ejemplo 174D

N-(terc-butoxicarbonil)-4-hidroxi-3-metil-L-valinato de bencilo

30 A una disolución del producto del Ejemplo 174C (0,20 g, 0,872 mmoles) en dioxano (1,5 mL) se añadió una disolución de hidróxido de potasio (0,050 g, 0,891 mmoles) en agua (1,5 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 60 horas. El disolvente se evaporó y se añadió tolueno y se evaporó dos veces para proporcionar un sólido blanco. El sólido se disolvió en N,N-dimetilformamida (4,0 mL) y se añadió bromuro de bencilo (0,10 mL, 0,841 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatógrafió en gel de sílice eluyendo con un gradiente empezando con hexanos y terminando con 40% acetato de etilo en hexanos para proporcionar el compuesto del título (0,196 g, rendimiento 67%).

35

Ejemplo 174E

4-(acetiloxi)-N-(terc-butoxicarbonil)-3-metil-L-valina

40 A una disolución del producto del Ejemplo 174D (0,175 g, 0,519 mmoles) en diclorometano (5,0 mL) se añadieron 4-(dimetilamino)piridina (0,070 g, 0,573 mmoles) y anhídrido acético (0,054 mL, 0,571 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con 10% ácido cítrico, NaHCO₃ diluido y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en una mezcla de acetato de etilo (4,0 mL) y metanol (1,0 mL) y se añadió 20% Pd(OH)₂ en carbón (0,10 g) y la reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (presión de balón) durante 1 hora. La mezcla se filtró a través de celite y el disolvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título (0,15 g), que se usó sin más purificación.

45

Ejemplo 174F

acetato de (3S,6S,7S,9S,12S)-6-bencil-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-12-terc-butyl-7-hidroxi-2,2-dimetil-4,11,14-trioxo-9-(4-piridin-2-ilbencil)-15-oxa-5,10,13-triazahexadec-1-ilo

50 A una disolución del producto del Ejemplo 2C (0,275 g, 0,517 mmoles) en tetrahidrofurano (0,40 mL) se añadieron el producto del Ejemplo 174E (0,15 g, 0,519 mmoles), DEPBT (0,233 g, 0,779 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,45 mL, 2,58 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La capa orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se

concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con un gradiente empezando con diclorometano y terminando con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,214 g, rendimiento 50%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,80 (m, 15 H), 1,39 (s, 9 H), 1,47-1,56 (m, 2 H), 1,99 (s, 3 H), 2,72-2,79 (m, 3 H), 3,49 (s, 3 H), 3,62-3,65 (m, 2 H), 3,80-3,84 (m, 2 H), 4,05 (d, J=9,9 Hz, 1 H), 4,10-4,24 (m, 2 H), 4,94 (d, J=4,8 Hz, 1 H), 6,60-6,65 (m, 2 H), 7,10-7,21 (m, 8 H), 7,29-7,31 (m, 1 H), 7,52 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,77 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 7,82-7,89 (m, 4 H), 8,64 (m, 1H).

Ejemplo 175

(1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-10-terc-butil-5-hidroxi-1-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-2,9,12-trioxo-7-(4-piridin-2-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo

10 Ejemplo 175A

N1-[(1S,3S,4S)-4-((2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-hidroxi-3,3-dimetilbutanoil)amino]-3-hidroxi-5-fenil-1-(4-piridin-2-ilbencil)pentil]-N2-(metoxicarbonil)-3-metil-L-valinamida

A una disolución del producto del Ejemplo 174F (0,020 g, 0,025 mmoles) en una mezcla de dioxano (0,250 mL) y agua (0,100 mL) se añadió una disolución acuosa de hidróxido de litio (0,028 mL, 1 N) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente 1 hora. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título, que se usó sin más purificación.

Ejemplo 175B

(1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-10-terc-butil-5-hidroxi-1-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-2,9,12-trioxo-7-(4-piridin-2-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo

A una disolución del producto del Ejemplo 175A (0,025 mmoles) en diclorometano (1,0 mL) se añadió ácido trifluoroacético (1,0 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se evaporó y la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y disolución diluida de NaHCO₃. La capa orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (0,25 mL) y se añadieron diisopropiletilamina (0,015 mL, 0,086 mmoles) y clorofornato de metilo (0,002 mL, 0,026 mmoles) a temperatura ambiente. Después de 2 horas, se añadió agua y la reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con un gradiente empezando con diclorometano y terminando con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,006 g, rendimiento 34%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,76 (2s, 6 H), 0,79 (s, 9 H), 1,45-1,56 (m, 2 H), 2,71-2,80 (m, 3 H), 3,08 (dd, J=5,4, 10,9 Hz, 1 H), 3,18 (dd, J=5,4, 10,9 Hz, 1 H), 3,49 (s, 3 H), 3,55 (s, 3 H), 3,59-3,67 (m, 1 H), 3,81 (d, J=9,6 Hz, 1 H), 4,02 (d, J=9,2 Hz, 1 H), 4,04-4,21 (m, 2 H), 4,62 (m, 1 H), 4,90 (d, J=5,5 Hz, 1 H), 6,61 (d, J=9,6 Hz, 1 H), 6,92 (d, J=9,2 Hz, 1 H), 7,10-7,21 (m, 7 H), 7,29-7,31 (m, 1 H), 7,47 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,78 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,82-7,89 (m, 4 H), 8,64 (m, 1 H).

35 Ejemplo 176

(1S,4S,5S,7S,10S)-1-[[aminocarbonil]amino]metil]-4-bencil-10-terc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-(4-piridin-2-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo

Ejemplo 176A

3-[[aminocarbonil]amino]-N-(metoxicarbonil)-L-alanina

Una disolución de ácido 2-amino-3-ureido-propiónico (0,147 g, 1,0 mmol) en 1,4-dioxano (1,0 mL) y 1 N NaOH (3,6 mL) se trató con clorofornato de metilo (0,153 mL, 2,0 mmoles), se agitó a 60°C durante 7 horas y se extrajo con diclorometano. La fase acuosa se acidificó a pH 7 con 1 N HCl y se evaporó a sequedad. El sólido resultante se trituró con 3:1 diclorometano/isopropanol, se filtró y el filtrado se concentró para rendir un sólido blanco (0,11 g, 53,6%) que se usó para la etapa siguiente sin más purificación.

45 Ejemplo 176B

(1S,4S,5S,7S,10S)-1-[[aminocarbonil]amino]metil]-4-bencil-10-terc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-(4-piridin-2-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo

Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 2C (0,025 g, 0,047 mmoles) en tetrahidrofurano (0,5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 176A (0,014 g, 0,07 mmoles), DEPBT (0,028 g, 0,094 mmoles), y trietilamina (0,016 mL, 0,117 mmoles), se agitó a 25°C durante 7 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de NaHCO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de NaHCO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 7% metanol/diclorometano para proporcionar el compuesto del título (0,019 g, rendimiento 55%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,79 (s, 9H), 1,33 - 1,60 (m, 2H), 2,63 - 2,86 (m, 4H), 2,99 - 3,28 (m,

2H), 3,49 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,81 (d, J=9,56Hz, 1H), 3,89 - 4,22 (m, 3H), 4,89 (d, J=6,62Hz, 1H), 5,63 (s, 2H), 5,97 (s, 1H), 6,61 (d, 1H), 7,09 - 7,37 (m, 9H), 7,49 (d, J=9,19Hz, 1H), 7,69 - 7,96 (m, 5H), 8,63 (d, J=4,41 Hz, 1H).

Ejemplo 177

- 5 (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-10-terc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-(4-piridin-2-ilbencil)-1-(piridin-2-ilmetil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo

Ejemplo 177A

N-(metoxicarbonil)-3-piridin-2-il-L-alanina

- 10 Una disolución de ácido 2-amino-3-piridin-2-il-propiónico (0,168 g, 1,0 mmol) en 1,4-dioxano (1,0 mL) y 1 N NaOH (3,6 mL) se trató con cloroformato de metilo (0,153 mL, 2,0 mmoles), se agitó a 60°C durante 7 horas y se extrajo con diclorometano. La fase acuosa se acidificó a pH 7 con 1 N HCl y se evaporó a sequedad. El sólido resultante se trituró con 3:1 diclorometano/isopropanol, se filtró y el filtrado se concentró para rendir un sólido amarillo (0,146 g, 65%) que se usó para la etapa siguiente sin más purificación.

Ejemplo 177B

- 15 (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-10-terc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-(4-piridin-2-ilbencil)-1-(piridin-2-ilmetil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo

- 20 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 2C (0,025 g, 0,047 mmoles) en tetrahidrofurano (0,5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 177B (0,016 g, 0,07 mmoles), DEPBT (0,028 g, 0,094 mmoles), y trietilamina (0,016 mL, 0,117 mmoles), se agitó a 25°C durante 7 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de NaHCO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de NaHCO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 7% metanol/diclorometano para proporcionar el compuesto del título (0,02 g, rendimiento 58%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,79 (s, 9H), 1,35- 1,56 (m, 2H), 2,52 - 2,66 (m, 2H), 2,66 - 2,88 (m, 4H), 3,43 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 3,59 - 3,70 (m, 1H), 3,82 (d, J=9,93Hz, 1H), 3,99 - 4,29 (m, 3H), 4,95 (d, J=5,52Hz, 1H), 6,65 (d, J=10,66Hz, 1H), 7,09 - 7,38 (m, 10H), 7,59 (d, J=7,72Hz, 1H), 7,69 (d, J=9,19Hz, 1H), 7,76 - 7,87 (m, 4H), 7,89 (d, J=8,46Hz, 2H), 8,37 (d, J=4,78Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,61 (d, J=4,78Hz, 1H).

Ejemplo 178

(1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-10-terc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-(4-piridin-2-ilbencil)-1-(1,3-tiazol-4-ilmetil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo

- 30 Ejemplo 178A

N-(metoxicarbonil)-3-(1,3-tiazol-4-il)-L-alanina

- 35 Una disolución de ácido 2-amino-3-tiazol-2-il-propiónico (0,172 g, 1,0 mmol) en 1,4-dioxano (1,0 mL) y 1 N NaOH (3,6 mL) se trató con cloroformato de metilo (0,153 mL, 2,0 mmoles), se agitó a 60°C durante 7 horas y se extrajo con diclorometano. La fase acuosa se acidificó a pH 7 con 1 N HCl y se evaporó a sequedad. El sólido resultante se trituró con 3:1 diclorometano/isopropanol, se filtró y el filtrado se concentró para rendir un sólido blanco (0,155 g, 67%) que se usó para la etapa siguiente sin más purificación.

Ejemplo 178B

(1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-10-terc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-(4-piridin-2-ilbencil)-1-(1,3-tiazol-4-ilmetil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo

- 40 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 2C (0,025 g, 0,047 mmoles) en tetrahidrofurano (0,5 mL) se trató con el producto del Ejemplo 178B (0,016 g, 0,07 mmoles), DEPBT (0,028 g, 0,094 mmoles), y trietilamina (0,016 mL, 0,117 mmoles), se agitó a 25°C durante 7 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de NaHCO₃. La fase orgánica se lavó con disolución al 10% de NaHCO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 7% metanol/diclorometano para proporcionar el compuesto del título (0,019 g, rendimiento 54%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,79 (s, 9H), 1,32 - 1,56 (m, 2H), 2,64 - 2,77 (m, 3H), 2,78 - 3,04 (m, 2H), 3,49 (s, 6H), 3,56 - 3,67 (m, 1H), 3,82 (d, J=10,30Hz, 1H), 4,01 - 4,17 (m, 2H), 4,29 - 4,43 (m, 1H), 4,91 (d, J=5,52Hz, 1H), 6,65 (d, 1H), 7,07 - 7,41 (m, 11H), 7,55 (d, 1H), 7,73 - 7,94 (m, 6H), 8,62 (d, J=4,4Hz, 1H), 8,99 (d, J=1,84Hz, 1H).

- 50 Ejemplo 179

acetato de (3S,6S,7S,9S,12S)-6-bencil-12-terc-butil-7-hidroxi-3-[(metoxicarbonil)amino]-2,2-dimetil-4,11,14-trioxo-9-(4-piridin-2-ilbencil)-15-oxa-5,10,13-triazahexadec-1-ilo

5 A una disolución del producto del Ejemplo 174F (0,030 g, 0,037 mmoles) en dioxano (0,50 mL) a 0°C se añadió una disolución de HCl en dioxano (3,0 mL, 4 N) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (0,40 mL) y se añadieron diisopropiletilamina (0,030 mL, 0,172 mmoles) y clorofornato de metilo (0,0032 mL, 0,041 mmoles) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se añadió agua y la reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con un gradiente empezando con diclorometano y terminando con 50% acetona en diclorometano para proporcionar el compuesto del título (0,019 g, rendimiento 67%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,80-0,82 (m, 15 H), 1,41-1,58 (m, 2 H), 2,00 (s, 3 H), 2,54-2,57 (m, 1 H), 2,71-2,79 (m, 3 H), 3,49 (s, 3 H), 3,55 (s, 3 H), 3,61-3,73 (m, 2 H), 3,78-3,84 (m, 1 H), 4,03-4,24 (m, 3 H), 4,90 (d, J=5,5 Hz, 1 H), 6,62 (d, J=9,6 Hz, 1 H), 7,09 (d, J=9,6 Hz, 1 H), 7,10-7,21 (m, 7 H), 7,29-7,31 (m, 1 H), 7,57 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,80 (d, J=9,9 Hz, 1 H), 7,85-7,89 (m, 4 H), 8,64 (m, 1 H).

Ejemplo 180

15 (1S,4R,6S,7S,10S)-7-bencil-1,10-di-terc-butil-6-hidroxi-15,15-dióxido-2,9-dioxo-4-(4-piridin-2-ilbencil)-15-tia-3,8,11,14-tetraazahexadec-1-ilcarbamato de metilo

Ejemplo 180A

N-(2-(((benciloxi)carbonil)amino)etil)-3-metil-L-valinato de terc-butilo

20 A una disolución que contiene el producto del Ejemplo 6F (0,20 g, 0,870 mmoles) en tetrahidrofurano (9,0 mL) se añadieron trietilamina (0,120 mL, 0,861 mmoles) y N-(benciloxicarboniloxi)succinimida (0,217 g, 0,871 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó tres veces con 10% Na₂CO₃. La orgánica se lavó con disolución salina concentrada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo, que se usó sin más purificación.

Ejemplo 180B

N-(2-(((benciloxi)carbonil)amino)etil)-3-metil-L-valina

25 El producto del Ejemplo 180A (0,870 g, mmoles) se disolvió en una disolución de HCl en dioxano (5,0 mL, 4N) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El disolvente se evaporó para rendir el compuesto del título como la sal hidrocioruro. El residuo se usó sin más purificación.

Ejemplo 180C

30 N1-((1R,3S,4S)-4-(((2S)-2-((2-(benciloxi)carbonilamino)etil)amino)-3,3-dimetilbanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-(4-piridin-2-ilbencil)pentil)-N2-(metoxicarbonil)-3-metil-L-valinamida

35 Una disolución del producto del Ejemplo 1H (0,230 g, 0,432 mmoles) en tetrahidrofurano (4,0 mL) se trató con el producto del Ejemplo 180B (0,435 mmoles), DEPBT (0,20 g, 0,669 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,75 mL, 4,31 mmoles), se agitó a 25°C durante 12 horas y se repartió entre acetato de etilo y disolución al 10% de Na₂CO₃. La capa orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂CO₃ adicional y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con un gradiente empezando con diclorometano y terminando con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,203 g, rendimiento 56%).

Ejemplo 180D

40 N1-((1R,3S,4S)-4-(((2S)-2-((2-amino)etil)amino)-3,3-dimetilbanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-(4-piridin-2-ilbencil)pentil)-N2-(metoxicarbonil)-3-metil-L-valinamida

El producto del Ejemplo 180C (0,200 g, 0,243 mmoles) se disolvió en metanol (2,5 mL) y se añadió 20% Pd(OH)₂ en carbón (0,040 g) y la reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (presión de balón) durante 1,5 horas. La mezcla se filtró a través de celite y el disolvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título, que se usó sin más purificación.

Ejemplo 180E

(1S,4R,6S,7S,10S)-7-bencil-1,10-di-terc-butil-6-hidroxi-15,15-dióxido-2,9-dioxo-4-(4-piridin-2-ilbencil)-15-tia-3,8,11,14-tetraazahexadec-1-ilcarbamato de metilo

50 A una disolución del producto del Ejemplo 180D (0,015 g, 0,022 mmoles) en diclorometano (0,20 mL) a temperatura ambiente se añadieron diisopropiletilamina (0,011 mL, 0,063 mmoles) y cloruro de metanosulfonilo (0,0019 mL, 0,025 mmoles) a temperatura ambiente. Después de 2 horas, se añadió agua y la reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo en primer lugar con un gradiente empezando con diclorometano y terminando con acetato de etilo y con 5% metanol en acetato de etilo para

proporcionar el compuesto del título (0,011 g, rendimiento 66%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,76 (s, 9 H), 0,77 (s, 9 H), 1,17-1,38 (m, 2 H), 1,52-1,60 (m, 1 H), 2,04-2,16 (m, 1 H), 2,57-2,70 (m, 3 H), 2,75-2,88 (m, 7 H), 3,52-3,61 (m, 4 H), 3,81 (d, J=9,6 Hz, 1 H), 3,95-4,03 (m, 1 H), 4,11-4,21 (m, 1H), 4,93 (d, J=4,8 Hz, 1 H), 6,76 (t, J=5,9 Hz, 1 H), 6,87 (d, J=9,6 Hz, 1 H), 7,10-7,25 (m, 7 H), 7,30-7,34 (m, 1 H), 7,56 (d, J=9,2 Hz, 1 H), 7,83-7,96 (m, 5 H), 8,64 (m, 1 H).

5

Ejemplo 181

(1S,4R,6S,7S,10S)-7-bencil-1,10-di-terc-butil-6-hidroxi-2,9,15-trioxo-4-(4-piridin-2-ilbencil)-16-oxa-3,8,11,14-tetraazaheptadec-1-ilcarbamato de metilo

A una disolución del producto del Ejemplo 180D (0,015 g, 0,022 mmoles) en diclorometano (0,20 mL) a temperatura ambiente se añadieron diisopropiletilamina (0,011 mL, 0,063 mmoles) y clorofornato de metilo (0,002 mL, 0,026 mmoles) a temperatura ambiente. Después de 2 horas, se añadió agua y la reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo en primer lugar con un gradiente empezando con diclorometano y terminando con acetato de etilo y con 5% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,012 g, rendimiento 74%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,75 (s, 18 H), 1,13-1,38 (m, 3 H), 1,52-1,62 (m, 1 H), 1,63-1,75 (m, 1 H), 1,96-2,14 (m, 1 H), 2,53-2,92 (m, 8 H), 3,51 (s, 3 H), 3,51-3,58 (m, 1 H), 3,56 (s, 3 H), 3,82 (d, J=9,9 Hz, 1 H), 3,94-4,02 (m, 1 H), 4,11-4,19 (m, 1H), 4,92 (d, J=4,8 Hz, 1 H), 6,63-6,89 (m, 2H), 7,08-7,24 (m, 8 H), 7,30-7,34 (m, 1 H), 7,54 (d, J=9,2 Hz, 1 H), 7,83-7,96 (m, 5 H), 8,64 (m, 1 H).

10

15

20

Ejemplo 182

(1S)-1-(((1R,3S,4S)-4-(((2S)-2-(1,1-dióxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-3,3-dimetilbutanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-(4-piridin-2-ilbencil)pentil)amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

A una disolución del producto del Ejemplo 180D (0,112 g, 0,163 mmoles) en diclorometano (1,60 mL) a 0 °C se añadieron diisopropiletilamina (0,14 mL, 0,80 mmoles) y una disolución de cloruro de sulfurilo en diclorometano (0,20 mL, 1 N), y se dejó que la disolución se calentara hasta temperatura ambiente. Después de 1 hora, se añadió agua y la reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con un gradiente empezando con diclorometano y terminando con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,0093 g, rendimiento 7,6%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,74 (s, 9 H), 0,93 (s, 9 H), 1,13-1,33 (m, 3 H), 1,52-1,64 (m, 1 H), 2,58-2,69 (m, 2 H), 2,73-2,81 (m, 2 H), 2,87-2,97 (m, 1 H), 3,14-3,24 (m, 1 H), 3,37-3,42 (m, 1 H), 3,57 (s, 3 H), 3,67 (s, 1 H), 3,79 (d, J=9,6 Hz, 1 H), 3,84-3,92 (m, 1 H), 4,09-4,20 (m, 1H), 4,66 (d, J=6,6 Hz, 1 H), 6,85 (d, J=9,6 Hz, 1 H), 7,00 (t, J=6,6 Hz, 1 H), 7,11-7,26 (m, 7 H), 7,30-7,34 (m, 1 H), 7,52 (d, J=9,6 Hz, 1 H), 7,74 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 7,83-7,96 (m, 4 H), 8,64 (m, 1 H).

25

30

Ejemplo 183

(5S,8S,10S,11S,14S)-11-bencil-5-terc-butil-10-hidroxi-14-[(metoxicarbonil)amino]-15-metil-3,6,13-trioxo-8-(4-piridin-2-ilbencil)-2-oxa-4,7,12-triazahexadecan-16-oato de metilo

35

Ejemplo 183A

N-[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]-L-aspartato de 1-terc-butil 4-metilo

Se disolvió N-[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]-L-aspartato de 1-terc-butil 4-metilo (516 mg, 1,25 mmoles) en tetrahidrofurano (5 mL). La disolución se enfrió hasta 0°C y se añadió (trimetilsilil)-diazometano (0,75 mL, 2M). Se añadió metanol (550 µL, 13 mmoles) gota a gota y se dejó que la disolución se calentara hasta temperatura ambiente durante 1 hora. La disolución se concentró y se puso en vacío para rendir el compuesto del título como un aceite incoloro.

40

Ejemplo 183B

N-(9-fenil-9H-fluoren-9-il)-L-aspartato de 1-terc-butil 4-metilo

Se disolvió el Ejemplo 183A (1,25 mmoles) en acetonitrilo (8 mL) y se añadió dietilamina (0,39 mL, 3,8 mmoles) y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La disolución se concentró y se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (20-100% acetato de etilo/hexano) para proporcionar un aceite incoloro (176 mg, 69%). A todo este material (176 mg, 0,9 mmoles) se añadió diclorometano (2 mL) y la disolución se trató con trietilamina (253 µL, 1,8 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió nitrato de plomo (192 mg, 0,6 mmoles), seguido de una disolución de 9-bromo-9-fenilfluoreno (362 mg, 1,1 mmoles) en diclorometano (3 mL) y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió metanol (8 mL) y la agitación continuó durante 30 minutos. La disolución se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un residuo crudo que se recogió en 1:1 5% ácido cítrico/éter (10 mL). La capa acuosa se extrajo con éter (3 veces 5 mL), los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con disolución salina saturada (10 mL) y se secaron (Na₂SO₄). La disolución se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un residuo crudo

45

50

55

que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (10% acetato de etilo/hexano) para rendir un aceite incoloro (308 mg, 80%):

Ejemplo 183C

3-metil-N-(9-fenil-9H-fluoren-9-il)-L-aspartato de 1-terc-butil 4-metilo

5 Se añadió bis(trimetilsilil)amida de potasio en tolueno (1,6 mL, 0,5M) a tetrahidrofurano (3 mL) y se enfrió hasta -78°C. Se añadió una disolución del Ejemplo 183B (300 mg, 0,66 mmoles) en tetrahidrofurano (2 mL) gota a gota y la agitación continuó a -78°C durante 20 minutos. Se añadió yoduro de metilo (102 μ L, 1,64 mmoles) y la disolución se agitó a -78°C durante 3 horas. Se añadió potasio bis(trimetilsilil)amida en tolueno (1,6 mL, 0,5M) y la disolución se agitó durante otros 20 minutos a -78°C. Se añadió yoduro de metilo (102 μ L, 1,64 mmoles) y la disolución se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 72 horas. A esta disolución se añadieron 10 mL de NH₄Cl saturado y 10 mL de H₂O. La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 veces 20 mL), los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con disolución salina saturada (20 mL) y se secaron (Na₂SO₄). La disolución se filtró y el filtrado se concentró para rendir un residuo crudo que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (3% acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (79 mg, 25%):

Ejemplo 183D

(5S,8S,10S,11S,14S)-11-bencil-5-terc-butil-10-hidroxi-14-[(metoxicarbonil)amino]-15-metil-3,6,13-trioxo-8-(4-piridin-2-ilbencil)-2-oxa-4,7,12-triazahexadecan-16-oato de metilo

20 Se disolvió el Ejemplo 183C (50 mg, 0,11 mmoles) en diclorometano (1 mL) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió ácido trifluoroacético (1 mL) y la disolución se agitó a 0°C durante 1 hora. Se quitó el baño de hielo y se dejó que la disolución se calentara hasta temperatura ambiente durante 3 horas. La disolución se concentró, se añadió tolueno (5 mL) y la disolución se concentró de nuevo. El residuo se puso en vacío durante 2 horas y se disolvió en dioxano (1 mL). A esta disolución se añadió hidróxido de sodio (120 μ L, 3N) y cloroformato de metilo (17 μ L, 0,22 mmoles) y la disolución se agitó y se calentó a 60°C durante 18 horas. La disolución se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió 4N HCl hasta que el pH fue ácido, se añadió H₂O (5 mL) y la disolución se extrajo con acetato de etilo (3 veces 5 mL) y los extractos se combinaron y se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y el filtrado se concentró para rendir un residuo crudo que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (10% metanol/cloroformo) para proporcionar un sólido color canela (25 mg, 100%). A este sólido (25 mg, 0,11 mmoles) se añadió N,N-dimetilformamida (1 mL) seguido de N-hidroxibenzotriazol (23 mg, 0,17 mmoles), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (33 mg, 0,17 mmoles), trietilamina (16 μ L, 0,11 mmoles) y el producto del Ejemplo 2C (61 mg, 0,11 mmoles). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y se añadió H₂O (5 mL) y la disolución se extrajo con éter (3 veces 5 mL). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con disolución salina concentrada saturada (5 mL), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y el filtrado se concentró para rendir un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (2% CH₃OH/CHCl₃) para rendir un sólido blanco (11 mg, 13%): ¹H RMN δ 8,73-8,61 (d, 1H), 7,89, 7,86 (d, 2H), 7,82-7,63 (m, 2H), 7,26-7,00 (m, 8H), 6,73, 6,70 (d, 1H), 6,18-5,99 (m, 1H), 5,88, 5,85 (d, 1H), 5,39-5,13 (br s, 1H), 4,43-4,29 (m, 1H), 4,21-4,01 (m, 1H), 3,94-3,81 (m, 1H), 3,81-3,71 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,37-3,19 (m, 1H), 3,00-2,63 (m, 3H), 1,26-1,17 (m, 3H), 0,92 (s, 9H).

Ejemplo 184

40 (5S,8S,10S,11S,14S)-11-bencil-5-terc-butil-10-hidroxi-14-[(metoxicarbonil)amino]-15,15-dimetil-3,6,13-trioxo-8-(4-piridin-2-ilbencil)-2-oxa-4,7,12-triazahexadecan-16-oato de metilo

Ejemplo 184A

3,3-dimetil-N-(9-fenil-9H-fluoren-9-il)-L-aspartato de terc-butil 4-metilo

Se añadió bis(trimetilsilil)amida de potasio en tolueno (1,6 mL, 0,5M) a tetrahidrofurano (3 mL) y se enfrió hasta -78°C. Se añadió una disolución del Ejemplo 183B (300 mg, 0,66 mmoles) en tetrahidrofurano (2 mL) gota a gota y la agitación continuó a -78°C durante 20 minutos. Se añadió yoduro de metilo (102 uL, 1,64 mmoles) y la disolución se agitó a -78°C durante 3 horas. Se añadió bis(trimetilsilil)amida de potasio en tolueno (1,6 mL, 0,5M) y la disolución se agitó durante otros 20 minutos a -78°C. Se añadió yoduro de metilo (102 uL, 1,64 mmoles) y la disolución se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 72 horas. A esta disolución se añadieron 10 mL de NH₄Cl saturado y 10 mL de H₂O. La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 veces 20 mL), los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con disolución salina saturada (20 mL) y se secaron (Na₂SO₄). La disolución se filtró y el filtrado se concentró para rendir un residuo crudo que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (3% acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (125 mg, rendimiento 39%):

Ejemplo 184B

(5S,8S,10S,11S,14S)-11-bencil-5-terc-butil-10-hidroxi-14-[(metoxicarbonil)amino]-15,15-dimetil-3,6,13-trioxo-8-(4-piridin-2-ilbencil)-2-oxa-4,7,12-triazahexadecan-16-oato de metilo

Se disolvió el Ejemplo 184A (50 mg, 0,11 mmoles) en diclorometano (1 mL) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió ácido trifluoroacético (1 mL) y la disolución se agitó a 0°C durante 1 hora. Se quitó el baño de hielo y se dejó que la disolución se calentara hasta temperatura ambiente durante 3 horas. La disolución se concentró, se añadió tolueno (5 mL) y la disolución se concentró de nuevo. El residuo se puso en vacío durante 2 horas y se disolvió en dioxano (1 mL) y 10% bicarbonato de sodio (0,25 mL). Mientras se agitaba, se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (47 mg, 0,22 mmoles) y la disolución se agitó durante 18 horas, la disolución se concentró y el residuo se distribuyó entre éter (5 mL) y H₂O (5 mL). Se añadió ácido clorhídrico (0,25 mL, 0,5 M) y la capa acuosa se extrajo con éter (3 veces 5 mL), los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con H₂O (10 mL), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (10% CH₃OH/CHCl₃) para rendir un sólido color canela (21 mg, 72%) que se disolvió en N,N-dimetilformamida (0,5 mL) y se añadieron N-hidroxi-benzotriazol (16 mg, 0,11 mmoles), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (22 mg, 0,11 mmoles), trietilamina (11 uL, 0,08 mmoles) y el producto del Ejemplo 2C (41 mg, 0,08 mmoles). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, se añadió H₂O (5 mL) y la disolución se extrajo con éter (3 veces 5 mL), los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (2% CH₃OH/CHCl₃) para rendir un sólido blanco (21 mg, 35%) que se disolvió en tetrahidrofurano (1 mL) y ácido clorhídrico (1 mL, 4M). La disolución se agitó a 60°C durante 3 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. Se añadió dioxano (1 mL) seguido de hidróxido de sodio (29 uL, 3N) y clorformato de metilo (4 uL, 0,05 mmoles) y la disolución se agitó a 60°C durante 18 horas. La disolución se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en 1:1 acetato de etilo/HCl (1 N) (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 veces 5 mL), los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y el filtrado se concentró para rendir un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (2% CH₃OH/CHCl₃) para rendir un sólido blanco (10 mg, 50%): ¹H RMN δ 8,74-8,62 (d, 1H), 7,94-7,81 (d, 2H), 7,80-7,63 (m, 2H), 7,29-7,08 (m, 8H), 6,44-6,30 (d, 1H), 6,12-5,97 (d, 1H), 5,94-5,83 (d, 1H), 5,35-5,12 (br s, 1H), 4,28, 4,25 (d, 1H), 4,23-4,09 (m, 1H), 4,03-3,90 (m, 1H), 3,80-3,68 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 2,90-2,72 (m, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 0,92 (s, 3H).

Ejemplo 185

(1S)-1-[[[(1S,2S,4S)-1-bencil-2-hidroxi-5-fenil-4-[(tien-2-ilcarbonil)amino]pentil]amino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Un Vial de Smith Porcess (2-5 mL) se cargó con una barra de agitación y resina PS-Carbodiimida (108mg, 0,12 mmoles). Al recipiente se añadieron ácido tiofeno-2-carboxílico (5,6 mg, 0,044 mmoles) en 0,2 mL de dimetil acetamida, hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (5,4 mg, 0,04 mmoles) en 0,5 mL de acetonitrilo (acetonitrilo), diisopropiletilamina (16,7 mg, 0,12 mmoles) en 0,5 mL acetonitrilo y el producto del Ejemplo 23S (19,6 mg, 0,04 mmoles) en 0,7 mL acetonitrilo. El recipiente de reacción se selló y se calentó hasta 100°C durante 300 segundos en un Optimizador Ermys. Después de enfriar, la mezcla de reacción se transfirió a una columna preempaquetada con 1 g de Si-Carbonato (>4 eq. de reactivo funcionalizado), que se había acondicionado previamente con metanol. Los productos de la reacción se recogieron y los disolventes se evaporaron. El residuo crudo se disolvió en 1:1 dimetil sulfóxido/metanol y se purificó por HPLC en fase reversa para proporcionar 8,7 mg (35%) del compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,83 (s, 9 H), 1,55 - 1,76 (m, 2 H), 2,64 - 2,83 (m, 4 H), 3,55 (s, 3 H), 3,60 (t, J=6,26 Hz, 1 H), 3,88 (s, 1 H), 4,18 (d, J=7,63 Hz, 1 H), 4,29 (s, 1 H), 7,01 - 7,25 (m, 12 H), 7,54 (d, J=8,85 Hz, 1 H), 7,60 (d, J=3,66 Hz, 1 H), 7,66 - 7,68 (m, 1 H), 8,18 (d, J=8,85 Hz, 1 H).

Ejemplo 186

(1S)-1-(((1S,2S,4S)-1-bencil-2-hidroxi-5-fenil-4-[(tien-3-ilcarbonil)amino]pentil)amino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

5 Usando el mismo procedimiento que en el Ejemplo 185, la sustitución del ácido tiofeno-3-carboxílico en lugar del ácido tiofeno-2-carboxílico, proporcionó 29% del compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,83 (s, 9 H), 1,52 - 1,71 (m, 2 H), 2,64 - 2,83 (m, 4 H), 3,55 (s, 3 H), 3,60 (t, J=6,26 Hz, 1 H), 3,88 (s, 1 H), 4,19 (d, J=7,93 Hz, 1 H), 4,28 (s, 1 H), 7,06 - 7,24 (m, 12 H), 7,37 (dd, J=4,88, 1,22 Hz, 1 H), 7,51 (dd, J=5,03, 2,90 Hz, 1 H), 7,52 - 7,56 (m, 1 H), 7,94 (dd, J=3,05, 1,22 Hz, 1 H).

Ejemplo 187

10 (1S)-1-(((1S,2S,4S)-1-bencil-2-hidroxi-4-[(3-metiltien-2-il)carbonil]amino)-5-fenilpentil)amino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

15 Usando el mismo procedimiento que en el Ejemplo 185, la sustitución del ácido 3-metiltiofeno-2-carboxílico en lugar del ácido tiofeno-2-carboxílico, proporcionó 32% del compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,84 (s, 9 H), 1,52 - 1,75 (m, 2 H), 2,18 (s, 3 H), 2,65 - 2,85 (m, 4 H), 3,56 (s, 3 H), 3,63 (t, J=6,10 Hz, 1 H), 3,88 (s, 1 H), 4,19 (s, 1 H), 4,30 (s, 1 H), 6,88 (d, J=4,88 Hz, 1 H), 7,08 - 7,27 (m, 11 H), 7,46 (d, J=4,88 Hz, 1 H), 7,56 (d, J=9,15 Hz, 1 H), 7,64 (d, J=8,54 Hz, 1 H).

Ejemplo 188

(1S)-1-(((1S,2S,4S)-1-bencil-2-hidroxi-4-[(5-metiltien-2-il)carbonil]amino)-5-fenilpentil)amino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

20 Usando el mismo procedimiento que en el Ejemplo 185, la sustitución del ácido 5-metiltiofeno-2-carboxílico en lugar del ácido tiofeno-2-carboxílico, proporcionó 32% del compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,83 (s, 9 H), 1,52 - 1,73 (m, 2 H), 2,43 (s, 3 H), 2,62 - 2,85 (m, 4 H), 3,55 (s, 3 H), 3,60 (t, J=6,26 Hz, 1 H), 3,87 (s, 1 H), 4,18 (s, 1 H), 4,24 (s, 1 H), 6,78 (d, J=2,44 Hz, 1 H), 7,06 - 7,25 (m, 12 H), 7,40 (d, J=3,66 Hz, 1 H), 7,53 (d, J=8,85 Hz, 1 H).

Ejemplo 189

25 (1S)-1-(((1S,2S,4S)-1-bencil-2-hidroxi-4-[(1-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-5-fenilpentil)amino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

30 Usando el mismo procedimiento que en el Ejemplo 185, la sustitución del ácido N-1-metilpirrol-2-carboxílico en lugar del ácido tiofeno-2-carboxílico, proporcionó 30% del compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,84 (s, 9 H), 1,52 - 1,72 (m, 2 H), 2,65 - 2,87 (m, 4 H), 3,55 (s, 3 H), 3,57 - 3,63 (m, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 3,88 (s, 1 H), 4,14 - 4,32 (m, 2 H), 5,96 (dd, J=3,81, 2,59 Hz, 1 H), 6,57 (dd, J=3,97, 1,83 Hz, 1 H), 6,81 (t, J=1,98 Hz, 1 H), 7,03 - 7,26 (m, 12 H), 7,53 (d, J=9,15 Hz, 1 H).

Ejemplo 190

(1S)-1-(((1S,2S,4S)-1-bencil-4-[(3,5-dimetilisoxazol-4-il)carbonil]amino)-2-hidroxi-5-fenilpentil)amino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

35 Usando el mismo procedimiento que en el Ejemplo 185, la sustitución del ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-carboxílico en lugar del ácido tiofeno-2-carboxílico, proporcionó 37% del compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,85 (s, 9 H), 1,54 - 1,75 (m, 2 H), 1,99 (s, 3 H), 2,17 (s, 3 H), 2,57 - 2,64 (m, 1 H), 2,68 - 2,90 (m, 3 H), 3,56 (s, 3 H), 3,59 - 3,67 (m, 1 H), 3,90 (s, 1 H), 4,19 (d, J=7,02 Hz, 1 H), 4,34 (s, 1 H), 7,12 (t, J=7,02 Hz, 1 H), 7,14 - 7,30 (m, 10 H), 7,57 (d, J=9,15 Hz, 1 H), 7,80 (d, J=8,85 Hz, 1 H).

40 Ejemplo 191

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-4-[(2S)-2-(3-bencil-2-oxoimidazolidin-1-il)-3,3-dimetilbutanoil]amino)-5-fenil-3-(fosfonooxi)-1-(4-piridin-2-ilbencil)pentil)amino]carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Ejemplo 191A

45 (1S,3S)-1-((1S)-1-((2S)-2-(3-bencil-2-oxoimidazolidin-1-il)-3,3-dimetilbutanoil)amino)-2-feniletil)-3-[[N-(metoxicarbonil)-3-metil-L-valil]amino]-4-(4-piridin-2-ilfenil)butil fosfato de dibencilo

50 Una disolución del compuesto del Ejemplo 111 (0,100 g, 0,124 mmoles), dietilfosforamidita de dibencilo (0,088 mL, 294 mmoles), y 1H-tetrazol (0,045 g, 0,642 mmoles) en tetrahidrofurano (1,2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadió diclorometano (1,2 mL) y la mezcla se enfrió hasta -45°C, seguido de la adición de ácido m-cloroperbenzoico (0,075 g, 0,434 mmoles). Después de agitar durante 30 minutos a -45°C, la reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó dos veces con 10% Na₂CO₃ y con disolución salina concentrada. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente empezando con diclorometano y terminando con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,104 g, rendimiento 80%).

Ejemplo 191B

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-4-(((2S)-2-(3-bencil-2-oxoimidazolidin-1-il)-3,3-dimetilbutanoil)amino)-5-fenil-3-(fosfonooxi)-1-(4-piridin-2-ilbencil)pentil)amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

5 A una disolución del producto del Ejemplo 191A (0,100 g, 0,094 mmoles) en una mezcla de acetato de etilo (1,0 mL) y metanol (1,0 mL) se añadieron una disolución de HCl en dioxano (0,006 mL, 4 N) y Pd(OH)₂ en carbón (0,027 g, 20% en peso. Pd), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (presión de balón) durante 30 minutos. La reacción se filtró a través de celite y el disolvente se evaporó. Se añadieron metanol y agua y el pH se ajustó a 9 por adición de NaHCO₃ (0,030 g), y se purificó por cromatografía usando una columna C18, eluyendo con un gradiente empezando con agua y terminando con metanol, para proporcionar el compuesto del título como una sal disodio (0,066 g, rendimiento 76%). ¹H RMN (300 MHz, MeOH-d₄), δ ppm 0,79 (s, 9 H), 1,01 (s, 9 H), 2,76-3,01 (m, 6 H), 3,13-3,19 (m, 1 H), 3,60 (s, 3 H), 3,99 (s, 1 H), 4,09 (s, 1 H), 4,29-4,47 (m, 2 H), 4,34 (s, 3 H), 6,94-7,01 (m, 3 H), 7,13-7,15 (m, 2 H), 7,27-7,39 (m, 8 H), 7,78-7,89, (m, 4 H), 8,55-8,57 (m, 1 H).

Ejemplo 192

15 (1S)-1-(((1R,3S,4S)-4-(((2S)-2-(3-[[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]metil]-2-oxoimidazolidin-1-il)-3,3-dimetilbutanoil)amino)-5-fenil-3-(fosfonooxi)-1-(4-piridin-2-ilbencil)pentil)amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Ejemplo 192A

20 (1S,3R)-1-((1S)-1-(((2S)-2-(3-[[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]metil]-2-oxoimidazolidin-1-il)-3,3-dimetilbutanoil)amino)-2-feniletil)-3-[[N-(metoxicarbonil)-3-metil-L-valil]amino]-4-(4-piridin-2-ilfenil)butil fosfato de dibencilo

25 Una disolución del compuesto del Ejemplo 50 (0,100 g, 0,116 mmoles), dietilfosforamidita de dibencilo (0,080 mL, 267 mmoles), y 1H-tetrazol (0,040 g, 0,571 mmoles) en tetrahidrofurano (1,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadió diclorometano (1,0 mL) y la mezcla se enfrió hasta -45°C, seguido de la adición de ácido m-cloroperbenzoico (0,072 g, 0,417 mmoles). Después de agitar durante 30 minutos a -45°C, la reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó dos veces con 10% Na₂CO₃ y con disolución salina concentrada. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente empezando con diclorometano y terminando con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,104 g, rendimiento 80%).

Ejemplo 192B

30 (1S)-1-(((1R,3S,4S)-4-(((2S)-2-(3-[[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]metil]-2-oxoimidazolidin-1-il)-3,3-dimetilbutanoil)amino)-5-fenil-3-(fosfonooxi)-1-(4-piridin-2-ilbencil)pentil)amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

35 A una disolución del producto del Ejemplo 192A (0,104 g, 0,093 mmoles) en una mezcla de acetato de etilo (0,5 mL) y metanol (0,5 mL) se añadieron una disolución de HCl en dioxano (0,046 mL, 4 N) y Pd(OH)₂ en carbón (0,020 g, 20% en peso. Pd), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (presión de balón) durante 30 minutos. La reacción se filtró a través de celite y el disolvente se evaporó. Se añadieron metanol y agua y el pH se ajustó a 9 por adición de NaHCO₃ (0,045 g), y se purificó por cromatografía usando una columna C18, eluyendo con un gradiente empezando con agua y terminando con metanol, para proporcionar el compuesto del título como la sal disodio (0,059 g, rendimiento 65%). ¹H RMN (300 MHz, MeOH-d₄), δ ppm 0,88 (s, 9 H), 0,89 (s, 9 H), 1,52 (s, 3 H), 1,53 (s, 3 H), 1,65-1,74 (m, 1 H), 2,03-2,06 (m, 1 H), 2,31 (q, J=9,3 Hz, 1 H), 2,91-3,04 (m, 5 H), 3,18 (q, J=9,8 Hz, 1 H), 3,26-3,28 (m, 1 H), 3,64 (s, 3 H), 3,97 (s, 1 H), 4,06-4,08 (m, 1 H), 4,14 (s, 1 H), 4,39 (d, J=15,6 Hz, 1H), 4,43-4,49 (m, 2H), 4,57 (d, J=15,6 Hz, 1 H), 6,97-7,05 (m, 3 H), 7,16-7,21 (m, 3 H), 7,30-7,32 (m, 1 H), 7,37 (d, J=7,8 Hz, 2 H), 7,52 (d, J=7,3 Hz, 1 H), 7,75-7,88 (m, 5 H), 8,57 (m, 1 H).

Ejemplo 193

45 (2S)-2-aminopropanoato de (1S,3S)-1-((1S)-1-(((2S)-2-(3-bencil-2-oxoimidazolidin-1-il)-3,3-dimetilbutanoil)amino)-2-feniletil)-3-(((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoil)amino)-4-(4-piridin-2-ilfenil)butilo

Ejemplo 193A

N-(terc-butoxicarbonil)-L-alaninato de (1S,3S)-1-((1S)-1-(((2S)-2-(3-bencil-2-oxoimidazolidin-1-il)-3,3-dimetilbutanoil)amino)-2-feniletil)-3-[[N-(metoxicarbonil)-3-metil-L-valil]amino]-4-(4-piridin-2-ilfenil)butilo

50 A una disolución que contiene el compuesto del Ejemplo 111 (0,100 g, 0,124 mmoles), N-(terc-butoxicarbonil) L-alanina (0,028 g, 0,147 mmoles), y 4-(dimetilamino)piridina (0,018 g, 0,147 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1,0 mL) se añadió hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDAC) (0,029 g, 0,151 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se realizaron dos adiciones posteriores de N-(terc-butoxicarbonil) L-alanina (0,028 g) e hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDAC) (0,029 g) en intervalos de dos horas. El disolvente se evaporó y la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y

55

NaHCO₃ acuoso. La capa orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente empezando con cloroformo y terminando con 66% acetato de etilo en cloroformo, para proporcionar el compuesto del título (0,100 g, 82%).

5 Ejemplo 193B

(2S)-2-aminopropanoato de (1S,3S)-1-((1S)-1-(((2S)-2-(3-bencil-2-oxoimidazolidin-1-il)-3,3-dimetilbutanoil)amino)-2-feniletil)-3-(((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoil)amino)-4-(4-piridin-2-ilfenil)butilo

10 A una disolución del producto del Ejemplo 193A (0,098 g, 0,037 mmoles) en diclorometano (1,0 mL) a temperatura ambiente se añadió una disolución de HCl en dioxano (0,13 mL, 4 N) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título como la sal bis hidrocloreto (0,089 g). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,88 (s, 9 H), 0,91 (s, 9 H), 1,57 (d, J=7,4 Hz, 1 H), 1,69-1,74 (m, 2 H), 2,27 (q, J=9,6 Hz, 1 H), 2,53-2,56 (m, 2 H), 2,72-2,85 (m, 3 H), 2,94 (q, J=8,8 Hz, 1 H), 3,17-3,24 (m, 1 H), 3,46 (s, 3 H), 3,87 (d, J=9,9 Hz, 1 H), 4,14 (s, 1 H), 4,19-4,37 (m, 4 H), 4,31 (s, 2 H), 4,60-4,70 (m, 1 H), 5,14 (t, J=7,4 Hz, 1 H), 6,66 (d, J=9,6 Hz, 1 H), 7,00-7,08 (m, 3 H), 7,08-7,16 (m, 2 H), 7,26-7,47 (m, 8 H), 7,90-7,99 (m, 6 H), 8,46-8,57 (m, 3 H), 8,67-8,68 (m, 1 H).

Ejemplo 194

(1S)-1-(((1R,3S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-[3-((6-[1-metil-1-(fosfonooxi)etil]piridin-2-il)metil)-2-oxoimidazolidin-1-il]butanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-(4-piridin-2-ilbencil)pentil]amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

20 Ejemplo 194A

terc-butil carbonato de (1S,3R)-1-((1S)-1-(((2S)-2-(3-((6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il)metil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-3,3-dimetilbutanoil)amino)-2-feniletil)-3-[[N-(metoxicarbonil)-3-metil-L-valil]amino]-4-(4-piridin-2-ilfenil)butilo

25 A una disolución del producto del Ejemplo 50 (1,0 g, 1,16 mmoles) en tetrahidrofurano (11,0 mL) se añadieron 4-(dimetilamino)piridina (0,155 g, 1,27 mmoles) y dicarbonato de di-terc-butilo (0,33 g, 1,51 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadió acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con NaHCO₃ diluido y disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el producto crudo, que se usó sin más purificación.

Ejemplo 194B

30 terc-butil carbonato de (1S,3R)-1-((1S)-1-(((2S)-2-(3-((6-(1-[[bis(benciloxi)fosforil]oxi)-1-metiletil]piridin-2-il)metil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-3,3-dimetilbutanoil)amino)-2-feniletil)-3-[[N-(metoxicarbonil)-3-metil-L-valil]amino]-4-(4-piridin-2-ilfenil)butilo

35 Una disolución del compuesto del Ejemplo 194A (1,16 mmoles), dietilfosforamidita de dibencilo (1,25 mL, 4,17 mmoles), y 1H-tetrazol (0,40 g, 5,71 mmoles) en tetrahidrofurano (11,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadió diclorometano (11,0 mL) y la mezcla se enfrió hasta -45°C, seguido de la adición de ácido m-cloroperbenzoico (1,15 g, 6,66 mmoles). Después de agitar durante 1 hora a -45°C, la reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó dos veces con 10% Na₂CO₃ y con disolución salina concentrada. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente empezando con diclorometano y terminando con 75% acetato de etilo en diclorometano, para proporcionar el compuesto del título (0,684 g, rendimiento 48% en dos etapas).

40 Ejemplo 194C

(1S)-1-(((1R,3S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-[3-((6-[1-metil-1-(fosfonooxi)etil]piridin-2-il)metil)-2-oxoimidazolidin-1-il]butanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-(4-piridin-2-ilbencil)pentil]amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

45 A una disolución del producto del Ejemplo 194B (0,684 g, 0,559 mmoles) en diclorometano (10,0 mL) se añadió ácido trifluoroacético (10,0 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y el disolvente se evaporó. Se añadieron metanol y agua y el pH se ajustó a 8 por adición de NaHCO₃ y la mezcla se purificó por cromatografía usando una columna C18, eluyendo con un gradiente empezando con agua y terminando con metanol, para proporcionar el compuesto del título como la sal disodio (0,342 g, rendimiento 62%). ¹H RMN (300 MHz, MeOH-d₄), δ ppm 0,86 (s, 9 H), 0,90 (s, 9 H), 1,43-1,53 (m, 1 H), 1,66-1,75 (m, 1 H), 1,78 (s, 3 H), 1,81 (s, 3 H), 2,28-2,36 (m, 1 H), 2,68-3,06 (m, 5 H), 3,19 3,27 (m, 2 H), 3,66 (s, 3 H), 3,77 (d, J=10,3 Hz, 1 H), 3,88 (s, 1 H), 4,00 (s, 1 H), 4,04-4,08 (m, 1 H), 4,36 (d, J=15,4 Hz, 1 H), 4,41-4,51 (m, 1 H), 4,58 (d, J=15,4 Hz, 1 H), 7,07-7,16 (m, 6 H), 7,32-7,36 (m, 3 H), 7,69 -7,91 (m, 5 H), 8,58 (m, 1 H).

Ejemplo 195

(dimetilamino)acetato de (3S,5S,8S)-3-((1S)-1-[[2S)-2-(3-bencil-2-oxoimidazolidin-1-il)-3,3-dimetilbutanoil]amino]-2-feniletíl)-8-terc-butíl-7,10-dioxo-5-(4-piridin-2-ilbencil)-2,11-dioxa-6,9-diazadodec-1-ilo

Ejemplo 195A

5 N1-[(1S,3S,4S)-4-[[2S)-2-(3-bencil-2-oxoimidazolidin-1-il)-3,3-dimetilbutanoil]amino]-3-[(metiltio)metoxi]-5-fenil-1-(4-piridin-2-ilbencil)pentil]-N2-(metoxicarbonil)-3-metil-L-valinamida

10 A una disolución del compuesto del Ejemplo 111 (1,4 g, 1,74 mmoles) y sulfuro de metilo (3,2 mL, 43,3 mmoles) en acetonitrilo (18 mL) a 0°C se añadió peróxido de benzoilo (1,7 g), y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. La reacción se enfrió hasta 0°C y se añadió peróxido de benzoilo (1,7 g) y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Se añadió agua y la reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con 10% Na₂CO₃ y disolución salina concentrada. La orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se cromatógrafió en gel de sílice eluyendo con un gradiente empezando con diclorometano y terminando con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (1,24 g, rendimiento 83%).

Ejemplo 195B

15 (dimetilamino)acetato de (3S,5S, 8S)-3-((1S)-1-[[2S)-2-(3-bencil-2-oxoimidazolidin-1-il)-3,3-dimetilbutanoil]amino]-2-feniletíl)-8-terc-butíl-7,10-dioxo-5-(4-piridin-2-ilbencil)-2,11-dioxa-6,9-diazadodec-1-ilo

20 A una disolución del producto del Ejemplo 195A (0,045 g, 0,052 mmoles) en 1,2-diclorometano (1,5 mL) se añadieron tamices moleculares (4Å, 0,24 g), hidrocloreto de N,N-dimetilglicina (0,075 g, 0,537 mmoles), seguido de N-yodosuccinimida (0,013 g, 0,058 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se filtró a través de celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una mezcla de NaHCO₃ diluido y Na₂S₂O₃, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se disolvió en éter y se añadieron 2 equivalentes de 4 N HCl en dioxano. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente empezando con diclorometano y terminando con metanol para proporcionar el compuesto del título como la sal bis hidrocloreto (0,037 g, rendimiento 77%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,87 (s, 9 H), 0,88 (s, 9 H), 1,60-1,73 (m, 2 H), 2,22 (s, 6 H), 2,29 (q, J=9,6 Hz, 1 H), 2,54-2,84 (m, 6 H), 2,93 (q, J=8,8 Hz, 1 H), 3,08-3,24 (m, 4 H), 3,53 (s, 3 H), 3,72-3,76 (m, 1 H), 3,87 (d, J=9,6 Hz, 1 H), 4,11-4,35 (m, 5 H), 5,26 (d, J=6,6 Hz, 1 H), 5,37 (d, J=6,6 Hz, 1 H), 6,78 (d, J=9,6 Hz, 1 H), 6,94-7,15 (m, 5 H), 7,22-7,40 (m, 8 H), 7,82-7,95 (m, 6 H), 8,63 (m, 1 H).

Ejemplo 196

30 (fosfonooxi)metil carbonato de (1S,3S)-1-((1S)-1-[[2S)-2-(3-bencil-2-oxoimidazolidin-1-il)-3,3-dimetilbutanoil]amino]-2-feniletíl)-3-[[2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoil]amino]-4-(4-piridin-2-ilfenil)butilo

Ejemplo 196A

clorometil carbonato de (1S,3S)-1-((1S)-1-[[2S)-2-(3-bencil-2-oxoimidazolidin-1-il)-3,3-dimetilbutanoil]amino]-2-feniletíl)-3-[[N-(metoxicarbonil)-3-metil-L-valil]amino]-4-(4-piridin-2-ilfenil)butilo

35 A una disolución del producto del Ejemplo 111 (0,050 g, 0,062 mmoles) en piridina (0,60 mL) a temperatura ambiente se añadió cloroformato de clorometilo (0,007 mL, 0,079 mmoles) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió cloroformato de clorometilo adicional (0,007 mL) y la reacción se agitó durante 30 minutos. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ diluido y disolución salina concentrada. La orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (0,047 g, rendimiento 84%) que se usó sin más purificación.

Ejemplo 196B

45 [[bis(benciloxi)fosforil]oxi]metil carbonato de (1S,3S)-1-((1S)-1-[[2S)-2-(3-bencil-2-oxoimidazolidin-1-il)-3,3-dimetilbutanoil]amino]-2-feniletíl)-3-[[N-(metoxicarbonil)-3-metil-L-valil]amino]-4-(4-piridin-2-ilfenil)butilo

50 A una disolución de fosfato de dibencilo (0,175 g, 0,62 mmoles) en metanol (6,0 mL) se añadió una disolución de hidróxido de tetrametilamonio en metanol (0,23 mL, 25%), y el disolvente se evaporó. A esta sal se añadió una disolución del producto del Ejemplo 196A (0,047 g, 0,052 mmoles) en N,N-dimetilformamida (0,60 mL) y la reacción se agitó a 50°C durante 5 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ diluido y disolución salina concentrada. La orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El compuesto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente empezando con cloroformo y terminando con 66% acetato de etilo en cloroformo, para proporcionar el compuesto del título (0,022 g, rendimiento 37%).

Ejemplo 196C

(fosfonooxi)metil carbonato de (1S,3S)-1-((1S)-1-[[2S)-2-(3-bencil-2-oxoimidazolidin-1-il)-3,3-dimetilbutanoil]amino]-2-feniletíl)-3-[[2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoil]amino]-4-(4-piridin-2-ilfenil)butilo

A una disolución del producto del Ejemplo 196B (0,125 g, 0,110 mmoles) en una mezcla de acetato de etilo (1,0 mL) y metanol (1,0 mL) se añadió Pd(OH)₂ en carbón (0,10 g, 20% en peso Pd), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (presión de balón) durante 1 hora. La reacción se filtró a través de celite y el disolvente se evaporó. El compuesto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente empezando con 20% metanol en acetato de etilo y terminando con 50% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,078 g, rendimiento 74%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,86 (s, 9 H), 0,87 (s, 9 H), 1,73-1,78 (m, 2 H), 2,17 (q, J=9,2 Hz, 1 H), 2,58-2,83 (m, 5 H), 2,91 (q, J=8,8 Hz, 1 H), 3,09-3,17 (m, 2 H), 3,48 (s, 3 H), 3,86 (d, J=9,9 Hz, 1 H), 4,18 (s, 1 H), 4,20-4,31 (m, 1 H), 4,31 (s, 2 H), 4,46-4,55 (m, 1 H), 4,94 (t, J=7,0 Hz, 1 H), 5,49-5,59 (m, 2 H), 6,72 (d, J=9,9 Hz, 1 H), 6,97-7,06 (m, 3 H), 7,11-7,17 (m, 2 H), 7,23-7,40 (m, 9 H), 7,81-7,92 (m, 4 H), 8,01 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 8,17 (d, J=9,6 Hz, 1 H), 8,63 (m, 1 H).

Ejemplo 197

(dimetilamino)acetato de (5S,7S,10S)-5-((1S)-1-(((2S)-2-(3-bencil-2-oxoimidazolidin-1-il)-3,3-dimetilbutanoil]amino)-2-feniletil)-10-terc-butil-3,9,12-trioxa-7-(4-piridin-2-ilbencil)-2,4,13-trioxa-8,11-diazatetradec-1-ilo

A una disolución del producto del Ejemplo 196A (0,202 g, 0,22 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1,0 mL) se añadieron hidrocloreto de N,N-dimetilglicina (0,156 g, 1,12 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,58 mL, 3,33 mmoles), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 68 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ diluido y disolución salina concentrada. La orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El compuesto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente empezando con 5% metanol en cloroformo y terminando con 50% metanol en cloroformo para proporcionar el compuesto del título (0,085 g, rendimiento 40%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,86 (s, 9 H), 0,89 (s, 9 H), 1,75-1,85 (m, 2 H), 2,24 (q, J=9,2 Hz, 1 H), 2,57-2,84 (m, 5 H), 2,93 (q, J=8,9 Hz, 1 H), 3,13-3,23 (m, 1 H), 3,18 (s, 3 H), 3,19 (s, 3 H), 3,49 (s, 3 H), 3,86 (d, J=9,6 Hz, 1 H), 4,17 (s, 1 H), 4,17-4,26 (m, 1 H), 4,31 (s, 2 H), 4,48-4,56 (m, 1 H), 4,94 (t, J=6,6 Hz, 1 H), 5,68 (s, 2 H), 6,71 (d, J=9,6 Hz, 1 H), 7,01-7,06 (m, 3 H), 7,14-7,17 (m, 2 H), 7,24-7,41 (m, 8 H), 7,82-7,93 (m, 4 H), 8,03 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 8,17 (d, J=9,2 Hz, 1 H), 8,63 (m, 1 H).

Ejemplo 198

ácido (5S,8S,10S)-10-((1S)-1-(((2S)-2-(3-bencil-2-oxoimidazolidin-1-il)-3,3-dimetilbutanoil]amino)-2-feniletil)-5-terc-butil-3,6,12-trioxa-8-(4-piridin-2-ilbencil)-2,11-dioxa-4,7-diazapentadecan-15-oico

Una disolución del Ejemplo 111 (60 mg, 0,074 mmoles) en tetrahidrofurano (0,25 mL) y éter dietílico (0,5 mL) se trató con anhídrido succínico (8,2 mg, 0,082 mmoles) y diciclohexilamina (16,3 μL, 0,082 mmoles) a 25 °C durante 6h. En los 2 días siguientes, se añadió más anhídrido succínico (16,4 mg, 0,16 mmoles) en partes. La mezcla se repartió entre diclorometano y 10% ácido cítrico. La capa orgánica se separó, se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, y los disolventes se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (66 mg, 98%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,86(s, 9H), 0,89(s, 9H), 1,25(m, 1H), 1,66(m, 1H), 2,34-2,24(m, 1H), 2,83-2,55(m, 9H), 2,98-2,89(m, 1H), 3,22-2,12(m, 1H), 3,46(s, 3H), 3,86-3,83(d, J=9,93Hz, 1H), 4,48-1,09(m, 6H), 5,15-5,10(m, 1H), 6,61-6,58(d, J=9,56Hz, 1H), 7,05-7,00(m, 3H), 7,13-7,11(m, 2H), 7,31-7,25(m, 4H), 7,44-7,36(m, 3H), 7,92-7,87(m, 3H), 7,96(m, 2H), 8,06-8,02(d, J=9,56Hz, 1H), 8,68-8,66(m, 1H).

Ejemplo 199

{{etoxi(hidroxi)fosforil]oxi}metil carbonato de (1S,3S)-1-((1S)-1-(((2S)-2-(3-bencil-2-oxoimidazolidin-1-il)-3,3-dimetilbutanoil]amino)-2-feniletil)-3-(((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoil]amino)-4-(4-piridin-2-ilfenil)butilo

A una disolución de fosfato de etilo (0,170 g, 1,35 mmoles) en metanol (6,0 mL) se añadió una disolución de hidróxido de tetrametilamonio en metanol (0,50 mL, 25%), y el disolvente se evaporó. A esta sal se añadió una disolución del producto del Ejemplo 196A (0,150 g, 0,167 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2,0 mL) y la reacción se agitó a 50°C durante 20 horas y a 70°C durante 8 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y disolución salina concentrada. La orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. Se añadieron metanol y agua y el pH se ajustó a 8 por adición de NaHCO₃ y la mezcla se purificó por cromatografía usando una columna C18, eluyendo con un gradiente empezando con agua y terminando con metanol, para proporcionar el compuesto del título como una sal monosodio (0,035 g, rendimiento 20%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,85 (s, 9 H), 0,87 (s, 9 H), 1,10 (t, J=7,0 Hz, 3 H), 1,67-1,84 (m, 2 H), 2,24 (q, J=9,2 Hz, 1 H), 2,54-2,96 (m, 6 H), 3,11-3,19 (m, 1 H), 3,48 (s, 3 H), 3,69 (m, 2 H), 3,86 (d, J=9,6 Hz, 1 H), 4,20 (s, 1 H), 4,27-4,36 (s, 3 H), 4,44-4,51 (m, 1 H), 4,80-4,85 (m, 1 H), 5,37-5,51 (m, 2 H), 6,89 (d, J=9,9 Hz, 1 H), 7,00-7,02 (m, 3 H), 7,12-7,15 (m, 2 H), 7,23-7,40 (m, 8 H), 7,81-7,92 (m, 4 H), 8,13 (d, J=9,2 Hz, 1 H), 8,33 (d, J=9,2 Hz, 1 H), 8,63 (m, 1 H).

Ejemplo 200

(1S,4S,6S)-6-((1S)-1-(((2S)-2-(3-bencil-2-oxoimidazolidin-1-il)-3,3-dimetilbutanoil]amino)-2-feniletil)-1-terc-butil-10-hidroxi-10-óxido-2-oxo-4-(4-piridin-2-ilbencil)-7,9,11-trioxa-3-aza-10-fosfatridec-1-ilcarbamato de metilo

A una disolución del producto del Ejemplo 195A (0,050 g, 0,058 mmoles) en 1,2-diclorometano (1,0 mL) a 0°C se añadieron tamices moleculares (4Å, 0,200 g), fosfato de etilo (0,100 g, 0,794 mmoles), seguido de N-yodosuccinimida (0,016 g, 0,071 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se filtró a través de celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una mezcla de NaHCO₃ diluido y Na₂S₂O₃, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. Se añadieron metanol y agua y el pH se ajustó a 8 por adición de NaHCO₃ y la mezcla se purificó por cromatografía usando una columna C18, eluyendo con un gradiente empezando con agua y terminando con metanol, para proporcionar el compuesto del título como la sal monosodio (0,040 g, rendimiento 74%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 0,67 (s, 9 H), 0,92 (s, 9 H), 1,11 (t, J=7,0 Hz, 3 H), 1,47-1,60 (m, 1 H), 1,81-1,92 (m, 1 H), 2,26 (q, J=9,2 Hz, 1 H), 2,54-2,93 (m, 6 H), 3,07-3,13 (m, 1 H), 3,52 (s, 3 H), 3,67-3,76 (m, 1 H), 3,92-4,11 (m, 5 H), 4,28 (s, 2 H), 4,94-5,04 (m, 2 H), 6,98-7,04(m, 5 H), 7,23-7,38 (m, 8 H), 7,63 (d, J=9,2 Hz, 1 H), 7,81-7,92 (m, 4 H), 8,63 (m, 1 H).

Ejemplo 201

(1S,4S,6S)-6-((1S)-1-[[[(2S)-2-(3-bencil-2-oxoimidazolidin-1-il)-3,3-dimetilbutanoil]amino]-2-feniletil]-1-terc-butil-10,10-dihidroxi-10-óxido-2-oxo-4-(4-piridin-2-ilbencil)-7,9-dioxa-3-aza-10-fosfadec-1-ilcarbamato de metilo

A una disolución del producto del Ejemplo 195A (1,24 g, 1,43 mmoles) en tetrahidrofurano (7,0 mL) a temperatura ambiente se añadieron tamices moleculares (4Å, 3,5 g), una disolución de ácido fosfórico en N,N-dimetilformamida (14,0 mL, 0,5 M), y N-yodosuccinimida (0,650 g, 2,89 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La reacción se diluyó con metanol (250 mL) y se filtró a través de celite. El filtrado se trató con Na₂S₂O₃ (saturado) y el pH se ajustó a 9 con 10% Na₂CO₃. El metanol se evaporó y la mezcla se purificó por cromatografía usando una columna C18, eluyendo con un gradiente empezando con agua y terminando con metanol, para proporcionar el compuesto del título como la sal disodio (0,76 g, rendimiento 55%). ¹H RMN (300 MHz, MeOH-d₄), δ ppm 0,86 (s, 9 H), 0,95 (s, 9 H), 1,69-1,77 (m, 1H), 2,02-2,20 (m, 2 H), 3,73-3,02 (m, 6 H), 3,17-3,23 (m, 1 H), 3,56 (s, 3 H), 3,81-3,86 (m, 1 H), 3,96 (s, 1 H), 4,07 (s, 1 H), 4,35 (s, 2 H), 4,41-4,50 (m, 1 H), 5,06 (dd, J=9,0, 5,3 Hz, 1 H), 5,20 (dd, J=8,8, 5,5 Hz, 1 H), 6,95-7,03 (m, 3 H), 7,14-7,17 (m, 2 H), 7,27-7,39 (m, 8 H), 7,79-7,89, (m, 4 H), 8,56 (m, 1 H).

Ejemplo 202

(1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-bis(terc-butil)-2,9,12-trioxa-5-(fosfonooxi)-7-(4-piridin-2-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo

Ejemplo 202A

(1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-bis(terc-butil)-2,9,12-trioxa-5-[[bis(benciloxi)fosforil]oxi]-7-(4-piridin-2-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo

Una disolución del Ejemplo 2D (98,7 mg, 0,14 mmoles) en tetrahidrofurano (1,4 mL) se trató con dibencilfosforamidita de dietilo (99 uL, 0,28 mmoles) y tetrazol (49 mg, 0,7 mmoles) a 25 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta -45 °C y se trató con ácido m-cloroperbenzoico (70%, 87 mg, 0,35 mmoles) y se agitó durante 1 h. La mezcla se paró con 10% carbonato de sodio, se calentó hasta 25 °C, y la capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, y los disolventes se evaporaron. El residuo crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando diclorometano a 100% acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (110mg, 81%).

Ejemplo 202B

(1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-bis(terc-butil)-2,9,12-trioxa-5-(fosfonooxi)-7-(4-piridin-2-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo

Una disolución del Ejemplo 202A (105 mg, 0,109 mmoles) en acetato de etilo (2 mL) y metanol (2 mL) se trató con un balón de hidrógeno, 20% Pd(OH)₂ (8 mg, 0,011 mmoles), y 4N HCl en dioxano (27 uL, 0,109 mmoles) a 25 °C durante 1 h. La mezcla se filtró a través de Celite, se lavó con metanol, se combinó con agua (1 mL) y se trató con bicarbonato de sodio (71 mg, 0,84 mmoles). Esta mezcla se purificó usando cromatografía en fase reversa en columna C 18 usando 0-100% metanol/agua para proporcionar el compuesto del título como la sal disodio (80 mg, 89%). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,69(s, 9H), 0,99(s, 9H), 1,69(m, 1H), 2,10(m, 1H), 2,88-2,76(m, 3H), 3,06-2,98(m, 1H), 3,62(s, 3H), 3,63(s, 3H), 3,90(s, 1H), 3,99(s, 1H), 4,32-4,19(m, 3H), 7,13-7,01(m, 3H), 7,21-7,19(m, 2H), 7,32-7,29(m, 3H), 7,88-7,76(m, 4H), 8,57(m, 1H).

849122 Ejemplo 203 David Degoe

(1S,4S,5S,7S,10S)-7-bencil-1,10-bis(terc-butil)-2,9,12-trioxa-5-[(fosfonooxi)metoxi]-4-(4-piridin-2-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo

Ejemplo 203A

(1S)-1-(((1S,3S,4S)-1-bencil-4-[[N-(metoxicarbonil)-3-metil-L-valil]amino]-3-[(metiltio)metoxi]-5-(4-piridin-2-ilfenil)pentil]amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

5 A una disolución del compuesto del Ejemplo 25 (0,125 g, 0,178 mmoles) y sulfuro de metilo (0,405 mL, 5,48 mmoles) en acetonitrilo (0,75 mL) a 0°C se añadió peróxido de benzoilo (0,63 g, 2,60 mmoles), y la mezcla se calentó hasta 0°C durante 1 hora. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con 10% Na₂CO₃ y disolución salina concentrada. La orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con un gradiente empezando con diclorometano y terminando con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,104 g, rendimiento 77%).

Ejemplo 203B'

10 (1S,4S,5S,7S,10S)-7-bencil-1,10-bis(terc-butil)-2,9,12-trioxo-5-[(fosfonooxi)metoxi]-4-(4-piridin-2-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo

15 A una disolución del producto del Ejemplo 203A (0,104 g, 0,136 mmoles) en tetrahidrofurano (2,0 mL) a temperatura ambiente se añadieron tamices moleculares (4Å, 0,40 g) y ácido fosfórico (0,125 g, 1,28 mmoles) y la reacción se enfrió hasta 0°C, seguido de la adición de N-yodosuccinimida (0,060 g, 0,267 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se diluyó con metanol y se filtró a través de celite. El filtrado se trató con Na₂S₂O₃ (saturado) y el pH se ajustó a 9 con 10% Na₂CO₃. El metanol se evaporó y la mezcla se purificó por cromatografía usando una columna C18, eluyendo con un gradiente empezando con agua y terminando con metanol, para proporcionar el compuesto del título como la sal disodio (0,060 g, rendimiento 52%). ¹H RMN (300 MHz, MeOH-d₄), δ ppm 0,83 (s, 9 H), 0,85 (s, 9 H), 1,65-1,74 (m, 1H), 1,97-2,06 (m, 1 H), 2,62-2,79 (m, 2 H), 2,87-3,05 (m, 2 H), 3,49 (s, 3 H), 3,67 (s, 3 H), 3,71-3,75 (m, 1 H), 3,92 (s, 1 H), 3,95 (s, 1 H), 4,17-4,27 (m, 1 H), 4,37-4,42 (m, 1 H), 5,05 (dd, J=8,5, 5,5 Hz, 1 H), 5,15 (dd, J=9,2, 5,5 Hz, 1 H), 7,07-7,16 (m, 5 H), 7,28-7,33 (m, 1 H), 7,37 (d, J=8,1 Hz, 2 H), 7,76-7,88 (m, 4 H), 8,56 (m, 1 H).

Ejemplo 204

25 (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-bis(terc-butil)-2,9,12-trioxo-5-[(fosfonooxi)metoxi]-7-(4-piridin-2-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo

Ejemplo 204A

(1S)-1-(((1S,2S,4S)-1-bencil-4-[[N-(metoxicarbonil)-3-metil-L-valil]amino]-2-[(metiltio)metoxi]-5-(4-piridin-2-ilfenil)pentil]amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

30 Una suspensión de sólidos del Ejemplo 2D (2,5 g, 3,55 mmoles) en acetonitrilo (70,0 mL) se trató con sulfuro de dimetilo (6,6 mL, 89,2 mmoles) a 25°C seguido de peróxido de benzoilo (3,4 g, 14,0 mmoles), y la mezcla se agitó a 25°C durante 15 minutos. La mezcla se trató con peróxido de benzoilo adicional (3,4 g, 14,0 mmoles), y se agitó durante 1 hora a 25°C. Se añadió agua y la mezcla se repartió entre acetato de etilo y 10% Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y los disolventes se evaporaron. El residuo crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente empezando con diclorometano y terminando con 100% acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (2,46 g, 91%).

Ejemplo 204B

(1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-bis(terc-butil)-2,9,12-trioxo-5-[(fosfonooxi)metoxi]-7-(4-piridin-2-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo

40 Una disolución del Ejemplo 204A (2,46 mg, 3,2 mmoles) en tetrahidrofurano (16,0 mL) se trató con tamices moleculares 4Å (8,0 g), una disolución de ácido fosfórico (32,0 mL, 0,5 M en DMF), y N-yodosuccinimida (1,45 g, 6,4 mmoles) a 25°C durante 45 minutos. La mezcla se vertió en 10% carbonato de sodio frío, se diluyó con metanol, se filtró a través de celite. El filtrado se descoloró con tiosulfato de sodio saturado y se concentró. El concentrado resultante se disolvió en metanol, se filtró y se concentró. Se añadieron metanol y agua al concentrado resultante y el pH se ajustó a 9 por adición de 10% Na₂CO₃ y la mezcla se purificó por HPLC en fase reversa usando una columna C18, eluyendo con un gradiente empezando con agua y terminando con metanol, para proporcionar el compuesto del título como una sal disodio (1,53 g, rendimiento 56%). ¹H RMN (300 MHz, MeOH-d₄), δ ppm 0,80 (s, 9 H), 0,88 (s, 9 H), 1,67-1,76 (m, 1H), 2,00-2,10 (m, 1 H), 2,68-2,99 (m, 4 H), 3,54 (s, 3 H), 3,65 (s, 3 H), 3,70-3,74 (m, 1 H), 3,93 (s, 1 H), 3,94 (s, 1 H), 4,22-4,32 (m, 1 H), 4,34-4,38 (m, 1 H), 5,02 (dd, J=8,8, 5,5 Hz, 1 H), 5,15 (dd, J=8,8, 5,2 Hz, 1 H), 7,05-7,33 (m, 8 H), 7,77-7,89 (m, 4 H), 8,56 (m, 1 H).

Ejemplo 205

(1S,4S,6S)-6-((1S)-1-(((2S)-2-(3-bencil-2-oxoimidazolidin-1-il)-3,3-dimetilbutanoil]amino)-2-feniletil)-1-terc-butil-10,10-dihidroxi-8-metil-10-óxido-2-oxo-4-(4-piridin-2-ilbencil)-7,9-dioxa-3-aza-10-fosfadec-1-ilcarbamato de metilo

Ejemplo 205A

N1-[(1S,3S,4S)-4-[[[(2S)-2-(3-bencil-2-oxoimidazolidin-1-il)-3,3-dimetilbutanoil]amino]-3-[1-(etiltio)etoxi]-5-fenil-1-(4-piridin-2-ilbencil)pentil]-N2-(metoxicarbonil)-3-metil-L-valinamida

5 A una disolución del compuesto del Ejemplo 111 (0,200 g, 0,248 mmoles) y sulfuro de etilo (0,70 mL, 6,48 mmoles) en acetonitrilo (2,0 mL) a 0°C se añadió peróxido de benzoilo (0,38 g, 1,57 mmoles), en tres partes durante 2 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con 10% Na₂CO₃ y disolución salina concentrada. La orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con un gradiente empezando con diclorometano y terminando con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,210 g, rendimiento 95%).

Ejemplo 205B

10 (1S,4S,6S)-6-((1S)-1-[[[(2S)-2-(3-bencil-2-oxoimidazolidin-1-il)-3,3-dimetilbutanoil]amino]-2-feniletil]-1-terc-butil-10,10-dihidroxi-8-metil-10-óxido-2-oxo-4-(4-piridin-2-ilbencil)-7,9-dioxa-3-aza-10-fosfadec-1-ilcarbamato de metilo

15 A una disolución del producto del Ejemplo 205A (0,285 g, 0,319 mmoles) en N,N-dimetilformamida (6,0 mL) a temperatura ambiente se añadieron tamices moleculares (4Å, 1,20 g) y la reacción se enfrió hasta 0°C. Se añadió una disolución de ácido fosfórico (0,100 g, 1,02 mmoles) en N,N-dimetilformamida (5,0 mL) seguido de la adición de N-yodosuccinimida (0,145 g, 0,644 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se diluyó con metanol y se filtró a través de celite. El filtrado se trató con Na₂S₂O₃ (saturado) y el pH se ajustó a 9 con 10% Na₂CO₃. El metanol se evaporó y la mezcla se purificó por cromatografía usando una columna C18, eluyendo con un gradiente empezando con agua y terminando con metanol, para proporcionar el compuesto del título como la sal disodio (0,069 g, rendimiento 22%). ¹H RMN (300 MHz, MeOH-d₄), δ ppm 0,79 (s, 9 H), 0,97, 1,01 (2s, 9 H), 1,49 (d, J=5,2 Hz, 1,5 H), 1,51 (d, J=5,2 Hz, 1,5 H), 1,54-1,77 (m, 1H), 1,92-2,31 (m, 2 H), 2,63-3,02 (m, 6 H), 3,12-3,21 (m, 1 H), 3,57, 3,59 (2s, 3 H), 3,99-4,03 (m, 2,5 H), 4,17-4,21 (m, 0,5 H), 4,29-4,47 (m, 4 H), 5,39-5,46 (m, 0,5 H), 5,46-5,53 (m, 0,5 H), 6,95-6,99 (m, 3 H), 7,06-7,12 (m, 2 H), 7,27-7,39 (m, 8 H), 7,79-7,89, (m, 4 H), 8,56 (m, 1 H).

Ejemplo 206

25 (1S,4S,5S)-4-bencil-1-terc-butil-5-((2S)-2-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metilpiridin-2-il)metil]-2-oxoimidazolidin-1-il}butanoil)amino)-3-fenilpropil)-9,9-dihidroxi-9-óxido-2-oxo-6,8-dioxa-3-aza-9-fosfanon-1-ilcarbamato de metilo

Ejemplo 206A

N1-((1S,2S,4S)-1-bencil-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metilpiridin-2-il)metil]-2-oxoimidazolidin-1-il}butanoil)amino)-2-[(metiltio)metoxi]-5-fenilpentil)-N2-(metoxicarbonil)-3-metil-L-valinamida

30 Una disolución que contiene el producto del Ejemplo 10E (1,71 g, 2,3 mmoles) en DMSO (3,3 g, 42,3 mmoles) se trató con ácido acético (4,1 g, 69 mmoles) y anhídrido acético (2,35 g, 23 mmoles) a 25°C durante 3 días. Se añadió hielo en exceso a la mezcla que se hizo alcalina con 10% carbonato de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se separó, se lavó con 10% carbonato de sodio, agua (3x), disolución salina concentrada y se secó sobre sulfato de sodio. Los disolventes se evaporaron y el producto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 30-100% acetato de etilo/diclorometano para proporcionar el compuesto del título (1,1 g, rendimiento 60%).

Ejemplo 206B

(1S,4S,5S)-4-bencil-1-terc-butil-5-((2S)-2-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metilpiridin-2-il)metil]-2-oxoimidazolidin-1-il}butanoil)amino)-3-fenilpropil)-9,9-dihidroxi-9-óxido-2-oxo-6,8-dioxa-3-aza-9-fosfanon-1-ilcarbamato de metilo

40 Una mezcla del Ejemplo 206A, ácido fosfórico (0,85 g, 8,6 mmoles), y tamices moleculares (4A, 6 g) en N,N-dimetilformamida (28 mL) a 0 °C se trató con NIS (0,41 g, 1,78 mmoles) durante 3 h. La mezcla se filtró, los sólidos se lavaron con metanol y el filtrante resultante se trató con sulfito de sodio hasta que se volvió incoloro y se hizo alcalino con 10% carbonato de sodio a pH 9. La mezcla se volvió a filtrar y los disolventes se evaporaron. El residuo se trituró con metanol, se filtró y los disolventes se evaporaron. El residuo crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con (fase reversa) 100% agua - 100% metanol para proporcionar el compuesto del título como la sal disodio (0,68 g, rendimiento 55%). ¹H RMN (300 MHz, MeOD-d₄) δ ppm 0,84 - 0,93 (m, 9 H), 0,95 (s, 9 H), 1,61 - 1,87 (m, 1 H), 1,97 - 2,14 (m, 1 H), 2,39 - 2,49 (m, 2 H), 2,54 (s, 3 H), 2,75 (s, 1 H), 2,77 - 2,82 (m, 1 H), 2,86 (d, J=5,15 Hz, 1 H), 2,90 - 2,98 (m, 1 H), 2,98 - 3,08 (m, 1 H), 3,13 (q, J=8,82 Hz, 1 H), 3,34 - 3,36 (m, 2 H), 3,66 (s, 3 H), 3,70 (s, 1 H), 3,98 (s, 1 H), 4,10 (s, 1 H), 4,38 (s, 1 H), 4,44 (d, J=5,15 Hz, 2 H), 4,56 (s, 1 H), 5,03 (dd, J=9,3 8, 5,33 Hz, 1 H), 5,18 (dd, J=8,82, 5,52 Hz, 1 H), 6,98 - 7,31 (m, 12 H), 7,72 (t, J=7,72 Hz, 1 H).

Ejemplo 207

(1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-bis(terc-butil)-2,9,12-trioxa-5-[1-(fosfonooxi)etoxi]-7-(4-piridin-2-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo

55 Ejemplo 207A

(1S)-1-(((1S,2S,4S)-1-bencil-2-[1-(etilio)etoxi]-4-[[N-(metoxicarbonil)-3-metil-L-valil]amino]-5-(4-piridin-2-ilfenil)pentil]amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

5 A una suspensión de sólidos del compuesto del Ejemplo 2D (2,00 g, 2,84 mmoles) y sulfuro de etilo (8,0 mL, 74,06 mmoles) en acetonitrilo (28,0 mL) a temperatura ambiente se añadió peróxido de benzoilo (4,95 g, 20,45 mmoles), en tres partes durante 2 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con 10% Na₂CO₃ y disolución salina concentrada. La orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con un gradiente empezando con diclorometano y terminando con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (2,35 g, rendimiento 84%).

Ejemplo 207B

10 (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-bis(terc-butil)-2,9,12-trioxo-5-[1-(fosfonooxi)etoxi]-7-(4-piridin-2-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo

15 A una suspensión de sólidos del producto del Ejemplo 207A (1,10 g, 1,39 mmoles) y tamices moleculares (4Å, 3,5 g) en N,N-dimetilformamida (7,0 mL) a 0°C se añadieron una disolución de ácido fosfórico en N,N-dimetilformamida (13,0 mL, 0,5 M), y N-yodosuccinimida (0,626 g, 2,78 mmoles), y la mezcla se agitó a 0°C durante 4 horas. La reacción se trató con Na₂S₂O₃ (saturado) y el pH se ajustó a 9 con 10% Na₂CO₃. La mezcla se diluyó con metanol y se filtró a través de celite. El metanol se evaporó y la mezcla se purificó por cromatografía usando una columna C18, eluyendo con un gradiente empezando con agua y terminando con metanol, para proporcionar el compuesto del título como la sal disodio (0,70 g, rendimiento 58%). ¹H RMN (300 MHz, MeOH-d₄), δ ppm 0,69 (s, 9 H), 0,93, 1,00 (2s, 9 H), 1,44 (d, J=5,2 Hz, 1,5 H), 1,47 (d, J=4,8 Hz, 1,5 H), 1,52-1,76 (m, 1H), 1,95-2,05 (m, 0,5 H), 2,30-2,40 (m, 0,5 H), 2,76-2,91 (m, 4 H), 3,58, 3,60 (2s, 3 H), 3,64 (s, 3 H), 3,84, 3,87 (2s, 1 H), 3,89-3,97 (m, 0,5 H), 4,03, 4,06 (2s, 1 H), 4,14-4,37 (m, 2,5 H), 5,34-5,41 (m, 0,5 H), 5,43-5,50 (m, 0,5 H), 7,02-7,19 (m, 5 H), 7,28-7,37 (m, 3 H), 7,77-7,89, (m, 4 H), 8,57 (m, 1 H).

20

Ejemplo 208

25 (1S)-3-amino-1-(((1S,2S,4S)-1-bencil-2-hidroxi-4-[[N-(metoxicarbonil)-3-metil-L-valil]amino]-5-(4-piridin-2-ilfenil)pentil]amino)carbonil)-2,2-dimetil-3-oxopropilcarbamato de metilo

Ejemplo 208A

(3S)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-carboxi-2,2-dimetilpropanoato de metilo

30 Se disolvió el Ejemplo 184A (100 mg, 0,21 mmoles) en diclorometano (2 mL) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió ácido trifluoroacético (2 mL) y la disolución se agitó a 0°C durante 1 hora. Se quitó el baño de hielo y se dejó que la disolución se calentara hasta temperatura ambiente durante 3 horas. La disolución se concentró, se añadió tolueno (5 mL) y la disolución se concentró de nuevo. El residuo se puso en vacío durante 2 horas y se disolvió en dioxano (4 mL) y 10% bicarbonato de sodio (1 mL). Mientras se agitaba, se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (93 mg, 0,42 mmoles) y la disolución se agitó durante 18 horas, la disolución se concentró y el residuo se distribuyó entre éter (10 mL) y H₂O (10 mL). Se añadió ácido clorhídrico (1 mL, 0,5 M) y la capa acuosa se extrajo con éter (3 veces 10 mL), los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con H₂O (10 mL), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (10% metanol/cloroformo) para rendir un sólido color canela.

35

Ejemplo 208B

40 N'-[(1S,2S,4S)-1-bencil-2-hidroxi-4-[[N-(metoxicarbonil)-3-metil-L-valil]amino]-5-(4-piridin-2-ilfenil)pentil]-N2-(terc-butoxicarbonil)-3,3-dimetil-L-asparaginato de metilo

45 Se disolvió el Ejemplo 208A (0,21 mmoles) en tetrahidrofurano (1 mL) y se añadieron el producto del Ejemplo 2C (114 mg, 0,21 mmoles), diisopropiletilamina (111 uL, 0,64 mmoles) y 3-(dietoxifosforilo)1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona (127 mg, 0,42 mmoles). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió 10% Na₂CO₃ (5 mL) y la agitación continuó durante 20 minutos. Se añadió H₂O (5 mL) y la disolución se extrajo con acetato de etilo (3 veces 10 mL), los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con 10% Na₂CO₃ (10 mL) y disolución salina concentrada (10 mL), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (5% CH₃OH/CHCl₃) para rendir un sólido blanco (138 mg, 82%).

Ejemplo 208C

50 (1S)-3-amino-1-(((1S,2S,4S)-1-bencil-2-hidroxi-4-[[N-(metoxicarbonil)-3-metil-L-valil]amino]-5-(4-piridin-2-ilfenil)pentil]amino)carbonil)-2,2-dimetil-3-oxopropilcarbamato de metilo

55 Al Ejemplo 208B (56 mg, 0,07 mmoles) se añadieron dioxano (1 mL) y LiOH (0,28 mL, 0,5 M en H₂O) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y se siguió de la adición de HCl (0,5 mL, 1,0 N) y H₂O (3 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 veces 5 mL) y los extractos de acetato de etilo combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo crudo (19 mg, 0,024 mmoles) se disolvió en dioxano (1 mL) y

a esta disolución se añadió amoniaco (61 μ L, 2M en metanol) seguido de N-hidroxibenzotriazol (5 mg, 0,037 mmoles) y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (7 mg, 0,0037 mmoles) y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 4 horas. La disolución se concentró y el residuo crudo se disolvió en diclorometano (1 mL) y se añadió ácido trifluoroacético (1 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La disolución se concentró y se añadió tolueno (5 mL) y la disolución se concentró de nuevo. El residuo se puso en vacío durante 2 horas, se disolvió en dioxano (1 mL) y a esta disolución se añadió hidróxido de sodio (27 μ L, 3N) y clorofornato de metilo (5 μ L, 0,037 mmoles). La mezcla se agitó a 60°C durante 18 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo crudo se purificó en una placa de TLC preparativa (gel de sílice, 20 x 20 cm, 5% metanol/cloroformo) para proporcionar un producto sólido blanco (7 mg, 39%); ¹H RMN (d₆-DMSO) δ 8,64 (d, 1H), 7,97-7,30 (m, 6H), 7,35-6,82 (m, 6H), 6,71-6,57 (t, 1H), 4,85-4,75 (m, 1H), 4,23-4,05 (m, 2H), 3,87-3,76 (d, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,85-2,63 (m, 4H), 1,70-1,36 (m, 4H), 1,23 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,80 (s, 9H).

Un experto en la técnica puede preparar los compuestos adicionales siguientes de la presente invención usando metodología sintética conocida o usando la metodología sintética descrita en los Esquemas y los Ejemplos contenidos en la presente memoria. Los compuestos adicionales englobados por las tablas siguientes pueden describirse tomando un núcleo de la Tabla 1, un sustituyente R¹ de la Tabla 2, un sustituyente R² de la Tabla 3, un sustituyente R³ de la Tabla 4, un sustituyente R⁶ de la Tabla 5, un sustituyente R⁷ de la Tabla 6 y un sustituyente R⁸ de la Tabla 7; en los que X₁ en las tablas de sustituyentes representa la Estructura del Núcleo del Anillo.

Tabla 1: Ejemplos de Estructuras de Núcleo del Anillo

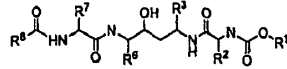
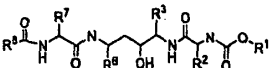
	
	2
	
4	

Tabla 2: Ejemplos de Sustituyentes R¹










X1-CH ₃			
1	2	3	4
			
5	6	7	8

Tabla 3: Ejemplos de Sustituyentes R²

	X ₁ -CH ₃		
	2	3	4

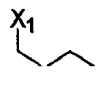
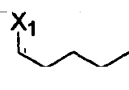

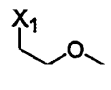




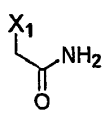
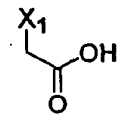
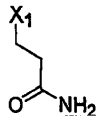
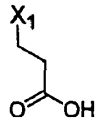


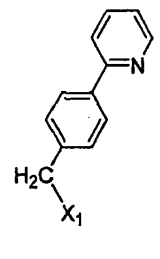
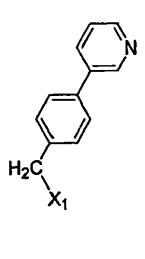
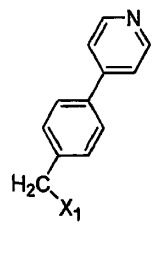
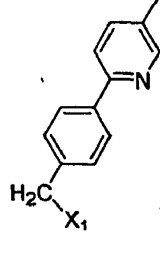
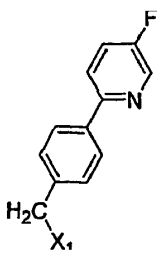
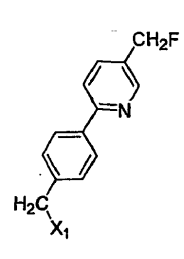
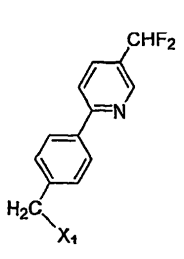
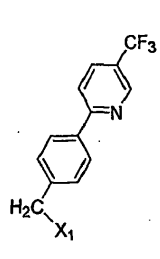
			
5	6	7	8
			
9	10	11	12
			
13	14	15	16
			
17	18		

Tabla 4: Ejemplos de Sustituyentes R³

			
1	2	3	4
			
5	6	7	8

9	10	11	12

Tabla 5: Ejemplos de Sustituyentes R⁶

1	2	3	4
5	6	7	8
9	10	11	12
13	14	15	16

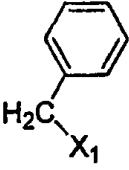
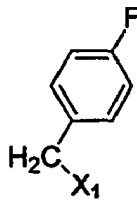
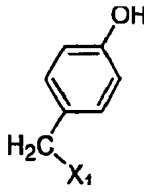
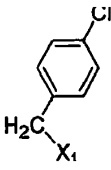
			
17	18	19	20

Tabla 6: Ejemplos de Sustituyentes R7



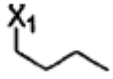
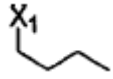
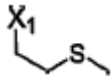
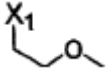




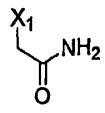
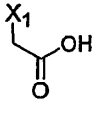
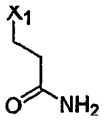
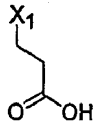


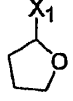
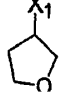


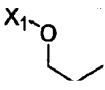
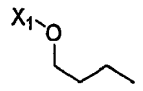
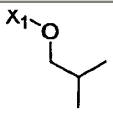
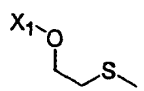
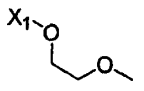
	$X_1\text{-CH}_3$		
	2	3	4
			
5	6	7	8
			
9	10	11	12
			
13	14	15	16
			
17	18	19	20

Tabla 7: Ejemplos de Sustituyentes R8

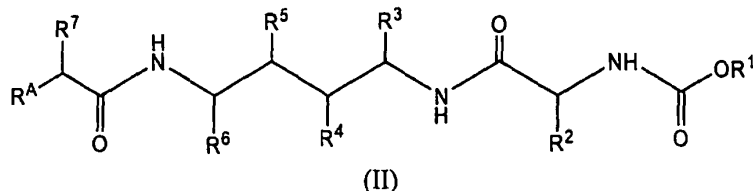
$X_1\text{-OCH}_3$			
1	2	3	4
			

ES 2 372 179 T3

5	6	7	8
---	---	---	---

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (II)



5 o una forma de sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de éste, en el que:

R^A es $N(H)C(O)R^8$, $-O(R_a)$, $-OC(O)OR_a$, $-NR_aR_b$, $-N(R_b)S(O)_2R_a$, $-N(R_b)alquiloN(R_b)S(O)_2R_a$, $-N(R_b)alquiloN(R_b)C(O)OR_a$, $-N(R_b)alquiloN(R_b)C(O)NR_aR_b$, $-alquiloSR_a$, $-alquiloS(O)R_a$ o $-alquiloS(O)_2R_a$;

10 R^1 es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo o heteroarilo; en el que cada R^1 está sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, halo, nitro, oxo, alquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, alcoxi, $-NH_2$, $-N(H)(alquilo)$, $-N(alquilo)_2$, $-SH$, $-S(alquilo)$, $-SO_2(alquilo)$, $-N(H)C(O)alquilo$, $-N(alquilo)C(O)alquilo$, $-N(H)C(O)NH_2$, $-N(H)C(O)N(H)(alquilo)$, $-N(H)C(O)N(alquilo)_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)Oalquilo$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(H)(alquilo)$, $-C(O)N(alquilo)_2$, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, $-alquiloNH_2$, $-alquiloN(H)(alquilo)$, $-alquiloN(alquilo)_2$, $-alquiloN(H)C(O)NH_2$, $-alquiloN(H)C(O)N(H)(alquilo)$, $-alquiloN(H)C(O)N(alquilo)_2$, $-alquiloC(O)OH$, $-alquiloC(O)Oalquilo$, $-alquiloC(O)NH_2$, $-alquiloC(O)N(H)(alquilo)$, $-alquiloC(O)N(alquilo)_2$, y R^{1a} ;

20 R^{1a} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo o heteroarilo; en el que cada R^{1a} está sustituido con 0, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, halo, nitro, oxo, alquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, alcoxi, $-NH_2$, $-N(H)(alquilo)$, $-N(alquilo)_2$, $-SH$, $-S(alquilo)$, $-SO_2(alquilo)$, $-N(H)C(O)alquilo$, $-N(alquilo)C(O)alquilo$, $-N(H)C(O)NH_2$, $-N(H)C(O)N(H)(alquilo)$, $-N(H)C(O)N(alquilo)_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)Oalquilo$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(H)(alquilo)$, $-C(O)N(alquilo)_2$, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, $-alquiloNH_2$, $-alquiloN(H)(alquilo)$, $-alquiloN(alquilo)_2$, $-alquiloN(H)C(O)NH_2$, $-alquiloN(H)C(O)N(H)(alquilo)$, $-alquiloN(H)C(O)N(alquilo)_2$, $-alquiloC(O)OH$, $-alquiloC(O)Oalquilo$, $-alquiloC(O)NH_2$, $-alquiloC(O)N(H)(alquilo)$ y $-alquiloC(O)N(alquilo)_2$;

25 R^2 es alquilo sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, $-OR_a$, $-SR_a$, $-SOR_a$, $-SO_2R_a$, $-NR_aR_b$, $-NR_bC(O)R_a$, $-N(R_b)C(O)OR_a$, $-N(R_a)C(=N)NR_aR_b$, $-N(R_a)C(O)NR_aR_b$, $-C(O)NR_aR_b$, $-C(O)OR_a$ y R^{2a} ;

30 R^{2a} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo o heteroarilo; en el que cada R^{2a} está sustituido con 0, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, halo, nitro, oxo, alquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, alcoxi, $-NH_2$, $-N(H)(alquilo)$, $-N(alquilo)_2$, $-SH$, $-S(alquilo)$, $-SO_2(alquilo)$, $-N(H)C(O)alquilo$, $-N(alquilo)C(O)alquilo$, $-N(H)C(O)NH_2$, $-N(H)C(O)N(H)(alquilo)$, $-N(H)C(O)N(alquilo)_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)Oalquilo$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(H)(alquilo)$, $-C(O)N(alquilo)_2$, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, $-alquiloNH_2$, $-alquiloN(H)(alquilo)$, $-alquiloN(alquilo)_2$, $-alquiloN(H)C(O)NH_2$, $-alquiloN(H)C(O)N(H)(alquilo)$, $-alquiloN(H)C(O)N(alquilo)_2$, $-alquiloC(O)OH$, $-alquiloC(O)Oalquilo$, $-alquiloC(O)NH_2$, $-alquiloC(O)N(H)(alquilo)$ y $-alquiloC(O)N(alquilo)_2$;

35 R^3 es arilalquilo en el que el resto arilo del arilalquilo está sustituido con un R^{3a} ;

40 R^{3a} es arilo o heteroarilo; en el que R^{3a} está sustituido con 0, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, halo, oxo, alquilo, alquenilo, hidroxilo, alcoxi, $-NH_2$, $-N(H)(alquilo)$, $-N(alquilo)_2$, $-SH$, $-S(alquilo)$, $-SO_2(alquilo)$, $-N(H)C(O)alquilo$, $-N(alquilo)C(O)alquilo$, $-N(H)C(O)NH_2$, $-N(H)C(O)N(H)(alquilo)$, $-N(H)C(O)N(alquilo)_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)Oalquilo$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(H)(alquilo)$, $-C(O)N(alquilo)_2$, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, $-alquiloNH_2$, $-alquiloN(H)(alquilo)$, $-alquiloN(alquilo)_2$, $-alquiloN(H)C(O)NH_2$, $-alquiloN(H)C(O)N(H)(alquilo)$, $-alquiloN(H)C(O)N(alquilo)_2$, $-alquiloC(O)OH$, $-alquiloC(O)Oalquilo$, $-alquiloC(O)NH_2$, $-alquiloC(O)N(H)(alquilo)$, y $-alquiloC(O)N(alquilo)_2$;

R^4 es H y R^5 es OR^{16} ;

o

seleccionado del grupo que consiste en oxo, -OR₁₀₅, -R₁₀₅, -N(R₁₀₅)₂, -CN, -C(O)OR₁₀₅, -C(O)N(R₁₀₅)₂, -SO₂N(R₁₀₅), -N(R₁₀₅)C(O)R₁₀₅, -C(O)R₁₀₅, -SR₁₀₅, -S(O)R₁₀₅, -SO₂R₁₀₅, -OCF₃, -SR₁₀₆, -SOR₁₀₆, -SO₂R₁₀₆, -N(R₁₀₅)SO₂R₁₀₅, halo, -CF₃, NO₂ y fenilo; siempre que cuando M es -N(R₁₀₅)₂, Z₁ y Z₂ son -CH₂;

Z₁ es CH₂, O, S, -N(R₁₀₅), o, cuando M está ausente, H;

5 Z₂ es CH₂, O, S o -N(R₁₀₅);

Q es O o S;

W es P o S; en el que cuando W es S, Z₁ y Z₂ no son S;

10 M' es H, alquilo, alquenilo o R₁₀₆; en el que 1 a 4 radicales -CH₂ del alquilo o alquenilo se reemplazan opcionalmente con un grupo heteroátomo seleccionado de O, S, S(O), SO₂, o N(R₁₀₅); y en el que cualquier hidrógeno en dicho alquilo, alquenilo o R₁₀₆ se reemplaza opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en oxo, -OR₁₀₅, -R₁₀₅, -N(R₁₀₅)₂, -CN, -C(O)OR₁₀₅, -C(O)N(R₁₀₅)₂, -SO₂N(R₁₀₅), -N(R₁₀₅)C(O)R₁₀₅, -C(O)R₁₀₅, -SR₁₀₅, -S(O)R₁₀₅, -SO₂R₁₀₅, -OCF₃, -SR₁₀₆, -SOR₁₀₆, -SO₂R₁₀₆, -N(R₁₀₅)SO₂R₁₀₅, halo, -CF₃ y NO₂;

15 R₁₀₆ es un sistema de anillo monocíclico o bicíclico seleccionado del grupo que consiste en arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo y heterociclo; en el que cualquiera de dichos sistemas de anillo heteroarilo y heterociclo contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, S, SO, SO₂ y N(R₁₀₅); y en el que dicho sistema de anillo está sustituido con 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo, alcoxi y -OC(O)alquilo;

20 cada R₁₀₅ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H o alquilo; en el que dicho alquilo está sustituido opcionalmente con un sistema de anillo seleccionado del grupo que consiste en arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo y heterociclo; en el que cualquiera de dichos sistemas de anillo heteroarilo y heterociclo contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, S, SO, SO₂ y N(R₁₀₅); y en el que uno cualquiera de dichos sistemas de anillo está sustituido con 0, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, -OR₁₀₅, -R₁₀₅, -N(R₁₀₅)₂, -N(R₁₀₅)C(O)R₁₀₅, -CN, -C(O)OR₁₀₅, -C(O)N(R₁₀₅)₂, halo y -CF₃;

25 cada R₁₀₇ y R₁₀₈ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

q es 0 ó 1;

m es 0 ó 1;

m' es 0 ó 1;

30 m" es 0 ó 1;

r es 0, 1, 2, 3 ó 4;

t es 0 ó 1;

35 R_a y R_b en cada aparición se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclo; en el que cada R_a y R_b, en cada aparición, está sustituido independientemente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, nitro, halo, oxo, hidroxilo, alcoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, -NH₂, -N(H)(alquilo), -N(alquilo)₂, -SH, -S(alquilo), -SO₂(alquilo), -N(H)C(O)alquilo, -N(alquilo)C(O)alquilo, -N(H)C(O)NH₂, -N(H)C(O)N(H)(alquilo), -N(H)C(O)N(alquilo)₂, -C(O)OH, -C(O)Oalquilo, -C(O)NH₂, -C(O)N(H)(alquilo), -C(O)N(alquilo)₂, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, -alquiloNH₂, -alquiloN(H)(alquilo), -alquiloN(alquilo)₂, -alquiloN(H)C(O)NH₂, -alquiloN(H)C(O)N(H)(alquilo), -alquiloN(H)C(O)N(alquilo)₂, -alquiloC(O)OH, -alquiloC(O)Oalquilo, -alquiloC(O)NH₂, -alquiloC(O)N(H)(alquilo) y -alquiloC(O)N(alquilo)₂ y R_c;

45 alternativamente, R_a y R_b, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo seleccionado del grupo que consiste en heteroarilo y heterociclo; en el que cada uno del heteroarilo y heterociclo está sustituido independientemente con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, ciano, formilo, nitro, halo, oxo, hidroxilo, alcoxi, -NH₂, -N(H)(alquilo), -N(alquilo)₂, -SH, -S(alquilo), -SO₂(alquilo), -N(H)C(O)alquilo, -N(alquilo)C(O)alquilo, -N(H)C(O)NH₂, -N(H)C(O)N(H)(alquilo), -

N(H)C(O)N(alquilo)₂, -C(O)OH, -C(O)Oalquilo, -C(O)NH₂, -C(O)N(H)(alquilo), -C(O)N(alquilo)₂, cianoalquilo, formilalquilo, nitroalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, -alquiloNH₂, -alquiloN(H)(alquilo), -alquiloN(alquilo)₂, -alquiloN(H)C(O)NH₂, -alquiloN(H)C(O)N(H)(alquilo), -alquiloN(H)C(O)N(alquilo)₂, -alquiloC(O)OH, -alquiloC(O)Oalquilo, -alquiloC(O)NH₂, -alquiloC(O)N(H)(alquilo), -alquiloC(O)N(alquilo)₂ y R_c; y

5 R_c es arilo, heteroarilo o heterociclo; en el que cada R_c está sustituido independientemente con 0, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, nitro, oxo, alquilo, alqueno, alquino, hidroxilo, alcoxi, -NH₂, -N(H)(alquilo), -N(alquilo)₂, -SH, -S(alquilo), -SO₂(alquilo), -N(H)C(O)alquilo, -N(alquilo)C(O)alquilo, -N(H)C(O)NH₂, -N(H)C(O)N(H)(alquilo), -N(H)C(O)N(alquilo)₂, -C(O)OH, -C(O)Oalquilo, -C(O)NH₂, -C(O)N(H)(alquilo), -C(O)N(alquilo)₂, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, -alquilo-NH₂, -alquilo-N(H)(alquilo), -alquilo-N(alquilo)₂, -alquilo-N(H)C(O)NH₂, -alquilo-N(H)C(O)N(H)(alquilo), -alquilo-N(H)C(O)N(alquilo)₂, -alquilo-C(O)OH, -alquilo-C(O)Oalquilo, -alquilo-C(O)NH₂, -alquilo-C(O)N(H)(alquilo) y -alquilo-C(O)N(alquilo)₂.

15 2. El compuesto de la reivindicación 1, o una forma de sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste, seleccionado del grupo que consiste en:

(1S,4R,6S,7S,10S)-7-bencil-1,10-diterc-butil-6-hidroxi-2,9,12-trioxo-4-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;

(1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-diterc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;

20 (1S,4S,5S,7S,10S)-7-bencil-1,10-diterc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-4-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;

(1R,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-10-terc-butil-5-hidroxi-1-[1-metil-1-(metilsulfanil)etil]-2,9,12-trioxo-7-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;

25 (1R,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-10-terc-butil-5-hidroxi-1-[1-metil-1-(metilsulfonil)etil]-2,9,12-trioxo-7-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;

(1R,4S,6S,7S,10S)-4-bencil-10-terc-butil-6-hidroxi-1-[1-metil-1-(metilsulfanil)etil]-2,9,12-trioxo-7-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;

(1R,4S,6S,7S,10S)-4-bencil-10-terc-butil-6-hidroxi-1-[1-metil-1-(metilsulfonil)etil]-2,9,12-trioxo-7-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;

30 (1S)-1-(((1S,3S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-((fenoxiacetil)amino)butanoilamino)-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil)amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;

(1S,4S,6S,7S,10S)-7-bencil-1,10-diterc-butil-6-hidroxi-2,9,12-trioxo-4-[4-(2-piridinil)bencil]-14-oxa-3,8,11-triazapentadec-1-ilcarbamato de metilo;

35 (1S)-1-(((1S,3S,4S)-4-(((2S)-3,3-dimetil-2-(((6-metil-3-piridinil)oxi)acetil)amino)butanoil)amino)-3-hidroxi-5-fenil-1-[4-(2-piridinil)bencil]pentil)amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;

(1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-diterc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de 3-piridinilmetilo;

(1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-diterc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de bencilo;

40 (1S,4S,5S,7S,10S)-7-bencil-1,10-diterc-butil-5-hidroxi-4-[4-(6-metil-3-piridinil)bencil]-2,9,12-trioxo-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;

(1S,4S,5S,7S,10S)-7-bencil-1,10-diterc-butil-5-hidroxi-4-[4-(5-metil-2-piridinil)bencil]-2,9,12-trioxo-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;

45 (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-diterc-butil-5-hidroxi-7-[4-(5-metil-2-piridinil)bencil]-2,9,12-trioxo-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;

(1R,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-10-terc-butil-5-hidroxi-1-[1-metil-1-((R)-metilsulfonil)etil]-2,9,12-trioxo-7-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;

(1R,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-10-terc-butil-5-hidroxi-1-[1-metil-1-((S)-metilsulfonil)etil]-2,9,12-trioxo-7-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;

- (1S,4S,5S,7S,10S)-7-bencil-1,10-diterc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-4-[4-(3-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;
- (1S,4S,5S,7S,10S)-7-bencil-1,10-diterc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-4-[4-(4-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;
- 5 (1S,4R,5R,7R,10S)-1,10-diterc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-4,7-bis[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;
- (1S,4S,5S,7S,10S)-7-bencil-1,10-diterc-butil-5-hidroxi-4-[4-(6-metoxi-2-piridinil)bencil]-2,9,12-trioxo-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;
- 10 (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-diterc-butil-5-hidroxi-7-[4-(6-metoxi-2-piridinil)bencil]-2,9,12-trioxo-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;
- (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-disec-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;
- (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-10-terc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-(4-piridin-2-ilbencil)-1-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;
- 15 (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-diterc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-[4-(1,3-tiazol-2-il)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;
- (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-10-terc-butil-5-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-2,9,12-trioxo-7-(4-piridin-2-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;
- 20 (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-di-terc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-(4-piridin-3-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;
- (1S)-1-([(1S,3S,4S)-3-hidroxi-4-[(2S)-2-metil-3-(metilsulfonyl)propanoil]amino]-5-fenil-1-(4-piridin-2-ilbencil)pentil]amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-di-terc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-(4-piridin-4-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;
- 25 (1S)-1-([(1S,3S,4S)-3-hidroxi-4-[(2S)-2-hidroxi-3,3-dimetilbutanoil]amino]-5-fenil-1-(4-piridin-2-ilbencil)pentil]amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- (1S,4S,6S,7S,10S)-7-bencil-1,10-di-terc-butil-6-hidroxi-12,12-dióxido-2,9-dioxo-4-(4-piridin-2-ilbencil)-12-tia-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;
- 30 (1R,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-10-terc-butil-5-hidroxi-1-[(metiltio)metil]-2,9,12-trioxo-7-(4-piridin-2-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;
- (1R,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-10-terc-butil-5-hidroxi-1-[(metilsulfonyl)metil]-2,9,12-trioxo-7-(4-piridin-2-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;
- (1S)-1-([(1S,3S,4S)-3-hidroxi-4-[(2R)-2-hidroxi-3-metil-3-(metilsulfonyl)butanoil]amino]-5-fenil-1-(4-piridin-2-ilbencil)pentil]amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- 35 (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-10-terc-butil-5-hidroxi-1-isobutil-2,9,12-trioxo-7-(4-piridin-2-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;
- (1S,4S,5S,7S,10S)-1-(2-amino-2-oxoetil)-4-bencil-10-terc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-(4-piridin-2-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;
- 40 2-([(1S,2S,4S)-1-bencil-2-hidroxi-4-[[N-(metoxicarbonil)-3-metil-L-valil]amino]-5-(4-piridin-2-ilfenil)pentil]amino)-1-[(metoxicarbonil)amino]-2-oxoetilcarbamato de metilo;
- (1S,4S,6S,7S,10S)-7-bencil-1,10-di-terc-butil-6-hidroxi-2,9,12,14-tetraoxo-4-(4-piridin-2-ilbencil)-15-oxa-3,8,11,13-tetraazaheptadec-1-ilcarbamato de metilo;
- (1S,4S,6S,7S,10S)-7-bencil-1,10-di-terc-butil-6-hidroxi-14,14-dimetil-2,9,12,15-tetraoxo-4-(4-piridin-2-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazaheptadec-1-ilcarbamato de metilo;
- 45 (4S,7S,8S,10S,13S)-7-bencil-4,13-di-terc-butil-8-hidroxi-2,5,12,15-tetraoxo-10-(4-piridin-2-ilbencil)-16-oxa-3,6,11,14-tetraazaheptadec-1-il acetato;
- (1S)-1-([(1S,3S,4S)-4-[(2S)-2-(glicoloilamino)-3,3-dimetilbutanoil]amino]-3-hidroxi-5-fenil-1-(4-piridin-2-ilbencil)pentil]amino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;

- (3S,6S,7S,9S,12S)-6-bencil-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-12-terc-butil-7-hidroxi-2,2-dimetil-4,11,14-trioxo-9-(4-piridin-2-ilbencil)-15-oxa-5,10,13-triazahexadec-1-il acetato;
- (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-10-terc-butil-5-hidroxi-1-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-2,9,12-trioxo-7-(4-piridin-2-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;
- 5 (1S,4S,5S,7S,10S)-1-[[aminocarbonil]amino]metil-4-bencil-10-terc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-(4-piridin-2-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;
- (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-10-terc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-(4-piridin-2-ilbencil)-1-(piridin-2-ilmetil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;
- 10 (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-10-terc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-(4-piridin-2-ilbencil)-1-(1,3-tiazol-4-ilmetil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;
- (3S,6S,7S,9S,12S)-6-bencil-12-terc-butil-7-hidroxi-3-[(metoxicarbonil)amino]-2,2-dimetil-4,11,14-trioxo-9-(4-piridin-2-ilbencil)-15-oxa-5,10,13-triazahexadec-1-il acetato;
- (1S,4R,6S,7S,10S)-7-bencil-1,10-di-terc-butil-6-hidroxi-15,15-dióxido-2,9-dioxo-4-(4-piridin-2-ilbencil)-15-tia-3,8,11,14-tetrazaahexadec-1-ilcarbamato de metilo;
- 15 (1S,4R,6S,7S,10S)-7-bencil-1,10-di-terc-butil-6-hidroxi-2,9,15-trioxo-4-(4-piridin-2-ilbencil)-16-oxa-3,8,11,14-tetrazaheptadec-1-ilcarbamato de metilo;
- (5S,8S,10S,11S,14S)-11-bencil-5-terc-butil-10-hidroxi-14-[(metoxicarbonil)amino]-15-metil-3,6,13-trioxo-8-(4-piridin-2-ilbencil)-2-oxa-4,7,12-triazahexadecan-16-oato de metilo;
- 20 (5S,8S,10S,11S,14S)-11-bencil-5-terc-butil-10-hidroxi-14-[(metoxicarbonil)amino]-15,15-dimetil-3,6,13-trioxo-8-(4-piridin-2-ilbencil)-2-oxa-4,7,12-triazahexadecan-16-oato de metilo;
- (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-bis(terc-butil)-2,9,12-trioxo-5-(fosfonooxi)-7-(4-piridin-2-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;
- (1S,4S,5S,7S,10S)-7-bencil-1,10-bis(terc-butil)-2,9,12-trioxo-5-[(fosfonooxi)metoxi]-4-(4-piridin-2-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;
- 25 (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-bis(terc-butil)-2,9,12-trioxo-5-[(fosfonooxi)metoxi]-7-(4-piridin-2-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;
- (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-bis(terc-butil)-2,9,12-trioxo-5-[1-(fosfonooxi)etoxi]-7-(4-piridin-2-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo; y
- 30 (1S)-3-amino-1-(((1S,2S,4S)-1-bencil-2-hidroxi-4-[[N-(metoxicarbonil)-3-metil-L-valil]amino]-5-(4-piridin-2-ilfenil)pentil]amino)carbonil)-2,2-dimetil-3-oxopropilcarbamato de metilo.
3. El compuesto de la reivindicación 1 que es (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-diterc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo, o una forma de sal, estereoisómero, éster, sal de un éster farmacéuticamente aceptable, o combinación de éstos.
4. El compuesto de la reivindicación 1 que es (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-bis(terc-butil)-2,9,12-trioxo-5-[(fosfonooxi)metoxi]-7-(4-piridin-2-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo, o una forma de sal, estereoisómero, éster, sal de un éster farmacéuticamente aceptable, o combinación de éstos.
5. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, o combinación de compuestos de la reivindicación 1, o una forma de sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 40 6. La composición farmacéutica de la reivindicación 5 en la que el compuesto de la reivindicación 1 se selecciona del grupo que consiste en
- (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-diterc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo;
- 45 y (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-bis(terc-butil)-2,9,12-trioxo-5-[(fosfonooxi)metoxi]-7-(4-piridin-2-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo, o una forma de sal, estereoisómero, éster, sal de un éster farmacéuticamente aceptable, o combinación de éstos y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
7. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o combinación de compuestos de la reivindicación 1, o una forma de sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste, y uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis agentes seleccionados del grupo que consiste en un segundo inhibidor de la proteasa de VIH, un inhibidor de la transcriptasa inversa de VIH, un inhibidor de la

entrada/fusión de VIH, un inhibidor de la integrasa de VIH y un inhibidor de la gemación/maduración de VIH y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 8. La composición farmacéutica de la reivindicación 7 en la que el segundo inhibidor de la proteasa de VIH se selecciona del grupo que consiste en ritonavir, lopinavir, saquinavir, amprenavir, fosamprenavir, nelfinavir, tipranavir, indinavir, atazanavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, R00334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684 y GW640385X.

10 9. La composición farmacéutica de la reivindicación 7 en la que el inhibidor de la transcriptasa inversa de VIH se selecciona del grupo que consiste en lamivudina, estavudina, zidovudina, abacavir, zalcitabina, didanosina, tenofovir, emtricitabina, amdoxovir, elvucitabina, alovudina, MIV-210, Racivir (\pm -FTC), D-D4FC (Reverset, DPC-817), SPD754, nevirapina, delavirdina, efavirenz, capravirina, emivirina, calanolida A, GW5634, BMS-56190 (DPC-083), DPC-961, MIV-150, TMC-120 y TMC-125.

10. La composición farmacéutica de la reivindicación 7 en la que el inhibidor de la entrada/fusión de VIH se selecciona del grupo que consiste en enfuvirtida (T-20), T-1249, PRO 2000, PRO 542, PRO 140, AMD-3100, BMS-806, FP21399, GW873140, Schering C (SCH-C), Schering D (SCH-D), TNX-355 y UK-427857.

15 11. La composición farmacéutica de la reivindicación 7 en la que el inhibidor de la integrasa de VIH se selecciona del grupo que consiste en S-1360, zintevir (AR-177), L-870812 y L-870810.

12. La composición farmacéutica de la reivindicación 7 en la que el inhibidor de la gemación/maduración de VIH es PA-457.

20 13. La composición farmacéutica de la reivindicación 7 en la que el compuesto de la reivindicación 1 se selecciona del grupo que consiste en

(1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-diterc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo; o una forma de sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste.

25 14. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o combinación de compuestos de la reivindicación 1, o una forma de sal, estereoisómero, éster, sal de un éster farmacéuticamente aceptable, o combinación de éstos, ritonavir o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de ritonavir y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15. La composición farmacéutica de la reivindicación 14 en la que el compuesto de la reivindicación 1 se selecciona del grupo que consiste en,

30 (1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-diterc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo; y

(1S,4S,5S,7S,10S)-4-bencil-1,10-bis(terc-butil)-2,9,12-trioxo-5-[(fosfonooxi)metoxi]-7-(4-piridin-2-ilbencil)-13-oxa-3,8,11-triazatetradec-1-ilcarbamato de metilo, o una forma de sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste.

35 16. Un compuesto o combinación de compuestos de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 y 4, o una forma de sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste para usarse como un medicamento.

17. Un compuesto o combinación de compuestos de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 y 4, o una forma de sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste para usarse como un inhibidor de la replicación de un virus VIH.

40 18. Un compuesto o combinación de compuestos de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 y 4, o una forma de sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste para usarse como un inhibidor de la proteasa de VIH.

45 19. Un compuesto o combinación de compuestos de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 y 4, o una forma de sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste para usarse en el tratamiento o prevención de una infección por VIH.

20. Uso de un compuesto o combinación de compuestos de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 y 4, o una forma de sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste para la fabricación de un medicamento para inhibir la replicación de un virus VIH.

50 21. Uso de un compuesto o combinación de compuestos de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 y 4, o una forma de sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste para la fabricación de un medicamento para inhibir la proteasa de VIH.

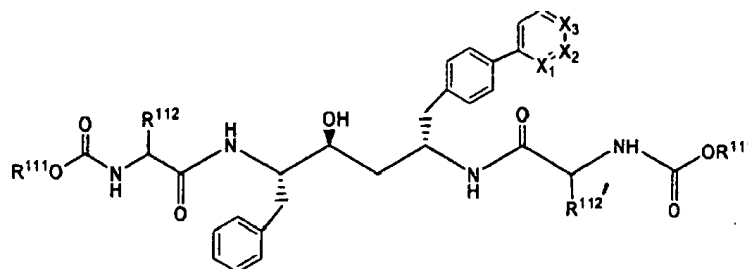
22. Uso de un compuesto o combinación de compuestos de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 y 4, o una forma de sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una infección por VIH.

23. Composición de una cualquiera de las reivindicaciones 5-15 para usarse como un medicamento.

5 24. Composición de una cualquiera de las reivindicaciones 5-15 para usarse en el tratamiento o prevención de una infección por VIH.

25. Uso de una composición de una cualquiera de las reivindicaciones 5-15 para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una infección por VIH.

26. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (XVIII)



(XVIII)

en el que

X₁ es CH o N;

X₂ es CH o N;

X₃ es CH o N; siempre que sólo uno de X₁, X₂, X₃ sea N y los otros dos sean CH;

15 R¹¹² es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo o heteroarilo; en el que cada R¹¹² está sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, -OR_a, -SR_a, -SOR_a, -SO₂R_a, -NR_aR_b, -N(R_b)C(O)R_a, -N(R_b)C(O)OR_a, -N(R_b)C(=N)NR_aR_b, -N(R_b)C(O)NR_aR_b, -C(O)NR_aR_b, -C(O)OR_a y R^{112a};

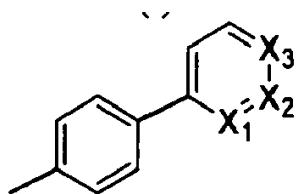
20 R^{112'} es alquilo sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, -OR_a, -SR_a, -SOR_a, -SO₂R_a, -NR_aR_b, -N(R_b)C(O)R_a, -N(R_b)C(O)OR_a, -N(R_b)C(=N)NR_aR_b, -N(R_b)C(O)NR_aR_b, -C(O)NR_aR_b, -C(O)OR_a y R^{112a};

25 R^{112a} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo o heteroarilo; en el que cada R^{112a} está sustituido con 0, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, halo, nitro, oxo, alquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, alcoxi, -NH₂, -N(H)(alquilo), -N(alquilo)₂, -SH, -S(alquilo), -SO₂(alquilo), -N(H)C(O)alquilo, -N(alquilo)C(O)alquilo, -N(H)C(O)NH₂, -N(H)C(O)N(H)(alquilo), -N(H)C(O)N(alquilo)₂, -C(O)OH, -C(O)Oalquilo, -C(O)NH₂, -C(O)N(H)(alquilo), -C(O)N(alquilo)₂, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, -alquiloNH₂, -alquiloN(H)(alquilo), -alquiloN(alquilo)₂, -alquiloN(H)C(O)NH₂, -alquiloN(H)C(O)N(H)(alquilo), -alquiloN(H)C(O)N(alquilo), -alquiloC(O)OH, -alquiloC(O)Oalquilo, -alquiloC(O)NH₂, -alquiloC(O)N(H)(alquilo) y -alquilo-C(O)N(alquilo)₂;

30 R¹¹¹ es alquilo C₁-C₆ o fenilmetilo; y

R_a y R_b se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo, en el que el proceso comprende las etapas de:

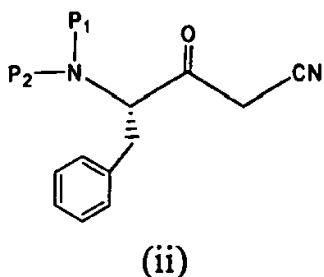
(a) poner en contacto un compuesto de fórmula (i)



(i)

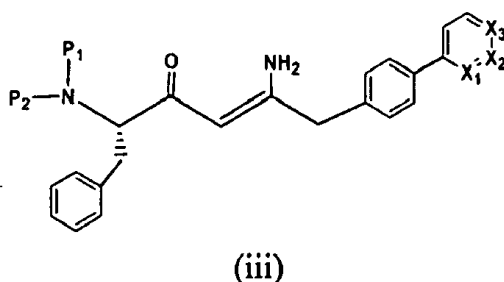
35 con terc-butóxido de potasio y n-butil litio en un primer disolvente;

(b) poner en contacto una primera base con cetonitrilo de fórmula (ii)



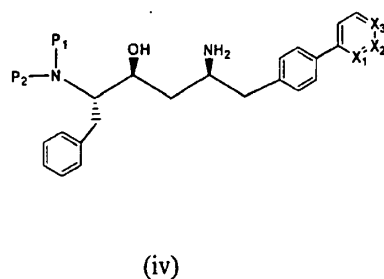
en el que P₁ y P₂ son grupo protector de nitrógeno y P₁ y P₂ pueden ser el mismo o diferente, en el primer disolvente;

5 (c) poner en contacto el producto de la etapa (b) con el producto de la etapa (a) para proporcionar un compuesto de fórmula (iii)



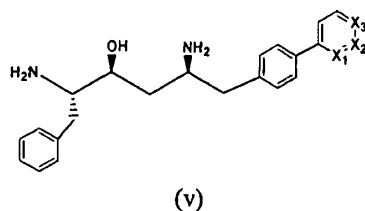
(d) poner en contacto el compuesto de fórmula (iii) con un primer agente reductor y un ácido en un segundo disolvente;

10 (e) poner en contacto el producto de la etapa (d) en el segundo disolvente con un segundo agente reductor, para proporcionar un compuesto de fórmula (iv);



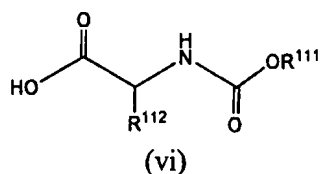
(f) poner en contacto el compuesto de fórmula (iv) con una fuente de hidrógeno y un catalizador en un tercer disolvente para proporcionar un compuesto de fórmula (v);

15



y

(g) poner en contacto el compuesto de fórmula (v) con un compuesto de fórmula (vi),



un reactivo de acoplamiento y una segunda base en un cuarto disolvente para proporcionar el compuesto de fórmula (XVIII).