

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 381 308**

51 Int. Cl.:

C07K 5/08 (2006.01)

A61K 31/401 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07864446 .5**

96 Fecha de presentación: **15.11.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2086995**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.08.2009**

54 Título: **Inhibidores del virus de la hepatitis C**

30 Prioridad:
16.11.2006 US 866130 P
14.11.2007 US 939780

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.05.2012

73 Titular/es:
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
ROUTE 206 AND PROVINCE LINE ROAD
PRINCETON NJ 08543-4000, US

72 Inventor/es:
WANG, Alan Xiangdong;
ZHENG, Barbara Zhizhen;
D'ANDREA, Stanley;
ZHAO, Qian y
SCOLA, Paul Michael

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 381 308 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores del virus de la hepatitis C

La presente divulgación se refiere, en general, a compuestos antivirales y más específicamente se refiere a compuestos que inhiben la función de la NS3 proteasa (denominada también en el presente documento “serina proteasa”) codificada por el virus de la Hepatitis C (VHC), a composiciones que comprenden tales compuestos y a procedimientos para inhibir la función de la NS3 proteasa.

El VHC es un patógeno humano importante, que infecta a un número estimado de 170 millones de personas en todo el mundo, aproximadamente cinco veces el número de infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1. Una fracción sustancial de estos individuos infectados por VHC desarrolla enfermedad hepática progresiva grave, incluyendo cirrosis y carcinoma hepatocelular.

En la actualidad, la terapia para VHC más eficaz emplea una combinación de interferón-alfa y ribavirina, lo que conduce a una eficacia prolongada en el 40% de los pacientes. Recientes resultados clínicos demuestran que, como monoterapia, el interferón-alfa pegilado es superior al interferón-alfa no modificado. Sin embargo, incluso con regímenes terapéuticos experimentales que implican combinaciones de interferón-alfa pegilado y ribavirina, una fracción sustancial de los pacientes no tiene una reducción prolongada en la carga viral. Por lo tanto, existe una clara e insatisfecha necesidad de desarrollar terapias eficaces para el tratamiento de infección por el VHC.

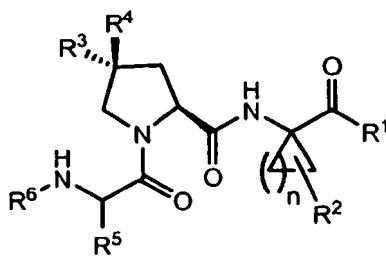
El VHC es un virus de ARN de cadena positiva. Basándose en una comparación de la secuencia de aminoácidos deducida y la amplia similitud en la región 5' no traducida, el VHC se ha clasificado como un género distinto en la familia Flaviviridae. Todos los miembros de la familia Flaviviridae tienen viriones con envoltura que contienen un genoma de ARN de cadena positiva que codifica todas las proteínas específicas de virus conocidas mediante traducción de una única fase de lectura abierta ininterrumpida.

Se encuentra heterogeneidad considerable dentro del nucleótido y la secuencia de aminoácidos codificada a lo largo del genoma del VHC. Se han caracterizado seis genotipos principales y se han descrito más de 50 subtipos. Los principales genotipos del VHC difieren en su distribución a nivel mundial y la importancia clínica de la heterogeneidad genética del VHC sigue siendo difícil de alcanzar a pesar de numerosos estudios del posible efecto de los genotipos en la patogénesis y terapia.

El genoma de ARN de VHC monocatenario tiene aproximadamente una longitud de 9.500 nucleótidos y posee una fase de lectura abierta (ORF, por sus siglas en inglés) sencilla que codifica una poliproteína grande sencilla de aproximadamente 3000 aminoácidos. En células infectadas, esta poliproteína se escinde en múltiples sitios por proteasas celulares y virales para producir las proteínas estructurales y no estructurales (NS, por sus siglas en inglés). En el caso del VHC, la generación de proteínas no estructurales maduras (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B) se efectúa por dos proteasas virales. La primera de ellas escinde en el punto de unión NS2-NS3; la segunda es una serina proteasa contenida dentro de la región N-terminal de NS3 y media todas las escisiones posteriores cadena abajo de NS3, tanto en cis, en el sitio de escisión NS3-NS4A, como en trans, para los sitios restantes NS4A-NS4B, NS4B-NS5A, NS5A-NS5B. Parece que la proteína NS4A cumple múltiples funciones, actuando como un cofactor para la proteasa NS3 y posiblemente ayudando a la localización de membrana de NS3 y otros componentes de replicasa viral. La formación del complejo de la proteína NS3 con NS4A es esencial para el procesamiento eficaz de la poliproteína, potenciando la escisión proteolítica en todos los sitios. La proteína NS3 también muestra actividades nucleósido trifosfatasa y ARN helicasa. La NS5B es una ARN polimerasa dependiente de ARN que está implicada en la replicación del VHC.

La presente divulgación proporciona compuestos peptídicos que pueden inhibir el funcionamiento de la proteasa NS3, por ejemplo, en combinación con la proteasa NS4A. Adicionalmente, la presente divulgación describe la administración de terapia de combinación a un paciente mediante la cual un compuesto de acuerdo con la presente divulgación, que es eficaz para inhibir la proteasa NS3 del VHC, puede administrarse con uno o dos compuestos adicionales que tienen actividad anti-VHC.

En un primer aspecto la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I)



(I),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 1, 2 ó 3;

R^1 se selecciona entre hidroxilo y $-NHSO_2R^7$;

R^2 se selecciona entre hidrógeno, alqueno, alquilo, cianoalquilo, cicloalquilo y haloalquilo;

5 R^3 se selecciona entre alqueno, alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterociclilo y heterocicliilalquilo;

R^4 es $-OR^8$;

R^5 se selecciona entre alqueno, alcoxilalquilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, arilalquilo, carboxialquilo, cianoalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, haloalcoxilalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, (NR^aR^b) alquilo y (NR^aR^b) carbonilalquilo;

10 R^6 se selecciona entre alcoxycarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, cicloalquilo, haloalcoxycarbonilo, haloalquilo, haloalquilcarbonilo, (NR^aR^b) carbonilo y (NR^aR^b) sulfonilo; o

R^6 se selecciona entre fenilo y un anillo parcial o totalmente insaturado de cinco o seis miembros que contiene opcionalmente uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre; en el que cada uno de los anillos está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, carboxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, $-NR^gR^h$, (NR^iR^k) carbonilo, (NR^iR^k) sulfonilo y oxo;

15 R^7 se selecciona entre alquilo, arilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterociclilo y $-NR^cR^d$;

R^8 se selecciona entre alcoxilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, cicloalquilcarbonilo, haloalcoxilalquilo, haloalquilo, (NR^eR^f) carbonilo y $-P(O)(OR^i)_2$; en el que R^e y R^f se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo y arilalquilo; o R^e y R^f , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico monocíclico de cinco o seis miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, NR^x y S; en el que R^x se selecciona entre hidrógeno y alquilo; y donde R^i se selecciona entre hidrógeno y alquilo;

20 R^a y R^b se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alcoxi, alcoxilalquilo, alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, haloalcoxilalquilo, haloalquilo, heterociclilo y heterocicliilalquilo;

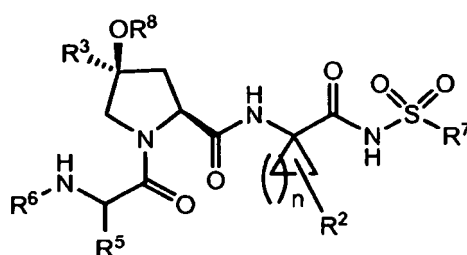
R^c y R^d se seleccionan independientemente entre alcoxi, alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterociclilo y heterocicliilalquilo; o R^c y R^d junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros;

25 R^g y R^h se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alcoxilalquilo, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilalquilo y haloalquilo; y

R^i y R^k se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo y heterociclilo; en el que el arilo, la parte arilo del arilalquilo y el heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi, alquilo y halo.

30

En un segundo aspecto de la presente divulgación se proporciona un compuesto de fórmula (II)



(II),

35

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 1, 2 ó 3;

R^2 se selecciona entre hidrógeno, alqueno, alquilo, cianoalquilo, cicloalquilo y haloalquilo;

R^3 se selecciona entre alqueno, alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterociclilo y heterocicliilalquilo;

40 R^5 se selecciona entre alqueno, alcoxilalquilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, arilalquilo, carboxialquilo, cianoalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, haloalcoxilalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, (NR^aR^b) alquilo y (NR^aR^b) carbonilalquilo;

R^6 se selecciona entre alcoxycarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, cicloalquilo, haloalcoxycarbonilo, haloalquilo, haloalquilcarbonilo, (NR^aR^b) carbonilo, and (NR^aR^b) sulfonilo; o

45 R^6 se selecciona entre fenilo y un anillo parcial o totalmente insaturado de cinco o seis miembros que contiene opcionalmente uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre; en el que cada uno de los anillos está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, carboxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, $-NR^gR^h$, (NR^iR^k) carbonilo, (NR^iR^k) sulfonilo y oxo;

50 R^7 se selecciona entre alquilo, arilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterociclilo y $-NR^cR^d$;

R^8 se selecciona entre alcoxilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo,

cicloalquilcarbonilo, haloalcoxialquilo, haloalquilo, (NR^eR^f) carbonilo y $-P(O)(OR^g)_2$; en los que R^e y R^f se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo y arilalquilo; o R^e y R^f , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico monocíclico de cinco o seis miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, NR^x y S; en el que R^x se selecciona entre hidrógeno y alquilo; y en el que R^g se selecciona entre hidrógeno y alquilo;

R^a y R^b se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alcoxi, alcoxialquilo, alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, haloalcoxialquilo, haloalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo;

R^c y R^d se seleccionan independientemente entre alcoxi, alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo; o R^c y R^d junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros;

R^g y R^h se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilalquilo y haloalquilo; y

R^j y R^k se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo y heterociclilo; en el que el arilo, la parte arilo del arilalquilo y el heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi, alquilo y halo.

En una primera realización del segundo aspecto de la presente divulgación se proporciona un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

n es 1;

R^2 se selecciona entre alqueno, alquilo y haloalquilo;

R^3 se selecciona entre alqueno, alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo;

R^5 se selecciona entre alqueno, alquilo y arilalquilo;

R^6 se selecciona entre alcoxycarbonilo, cicloalquiloxycarbonilo, haloalcoxycarbonilo, (NR^aR^b) carbonilo; o

R^6 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi y halo; y

R^7 es cicloalquilo.

En una segunda realización del segundo aspecto de la presente divulgación se proporciona un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

n es 1;

R^2 se selecciona entre alqueno, alquilo y haloalquilo;

R^3 se selecciona entre arilo y heterociclilo;

R^5 se selecciona entre alqueno, alquilo y arilalquilo;

R^6 se selecciona entre alcoxycarbonilo, cicloalquiloxycarbonilo, haloalcoxycarbonilo, (NR^aR^b) carbonilo; o R^6 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi y halo; y

R^7 es cicloalquilo.

R^7 es cicloalquilo.

En una tercera realización del segundo aspecto de la presente divulgación se proporciona un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

n es 1;

R^2 se selecciona entre alqueno, alquilo y haloalquilo;

R^3 es arilo;

R^5 se selecciona entre alqueno, alquilo y arilalquilo;

R^6 se selecciona entre alcoxycarbonilo, cicloalquiloxycarbonilo, haloalcoxycarbonilo, (NR^aR^b) carbonilo; o

R^6 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi y halo; y

R^7 es cicloalquilo.

En un tercer aspecto, la presente divulgación proporciona una composición que comprende el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una primera realización del tercer aspecto, la composición comprende adicionalmente al menos un compuesto adicional que tiene actividad anti-VHC. En una segunda realización del tercer aspecto al menos uno de los compuestos adicionales es un interferón o una ribavirina. En una tercera realización del tercer aspecto el interferón se selecciona de interferón alfa 2B, interferón alfa pegilado, interferón consenso, interferón alfa 2A e interferón tau linfoblastoide.

En una cuarta realización del tercer aspecto la presente divulgación proporciona una composición que comprende el compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos un compuesto adicional que tiene actividad anti-VHC, en la que al menos uno de los compuestos adicionales se selecciona de interleucina 2, interleucina 6, interleucina 12, un compuesto que potencia el desarrollo de una respuesta de linfocitos T auxiliares de tipo 1, ARN de interferencia, ARN antisentido, Imiquimod, ribavirina, un inhibidor de inosina 5'-monofosfato deshidrogenasa, amantadina y rimantadina.

En una quinta realización del tercer aspecto la presente divulgación proporciona una composición que comprende el compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, o un vehículo farmacéuticamente aceptable, y al menos un compuesto adicional que tiene actividad anti-VHC, en la que al menos uno de los compuestos adicionales es eficaz para inhibir la función de una diana seleccionada de metaloproteasa del VHC, serina proteasa del VHC, polimerasa del VHC, helicasa del VHC, proteína NS4B del VHC, entrada del VHC, ensamblaje del VHC, salida del VHC, proteína NS5A del VHC e IMPDH para el tratamiento de una infección por VHC.

Un cuarto aspecto desvelado es un procedimiento para el tratamiento de una infección por VHC en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. En una primera realización del cuarto aspecto el procedimiento comprende adicionalmente administrar al menos un compuesto adicional que tiene actividad anti-VHC antes de, después de, o de manera simultánea con, el compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. En una segunda realización del cuarto aspecto al menos uno de los compuestos adicionales es un interferón o una ribavirina. En una tercera realización del cuarto aspecto el interferón se selecciona de interferón alfa 2B, interferón alfa pegilado, interferón consenso, interferón alfa 2A e interferón tau linfoblastoide.

Una cuarta realización del cuarto aspecto desvelado se refiere a un procedimiento para el tratamiento de un paciente una infección por VHC que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable y al menos un compuesto adicional que tiene actividad anti-VHC antes de, después de, o de manera simultánea con, el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que al menos uno de los compuestos adicionales se selecciona de interleucina 2, interleucina 6, interleucina 12, un compuesto que potencia el desarrollo de una respuesta de linfocitos T auxiliares de tipo I, ARN de interferencia, ARN antisentido, Imiquimod, ribavirina, un inhibidor de inosina 5'-monofosfato deshidrogenasa, amantadina y rimantadina.

Una quinta realización del cuarto aspecto desvelado se refiere a un procedimiento para el tratamiento de un paciente de una infección por VHC que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable y al menos un compuesto adicional que tiene actividad anti-VHC antes de, después de o de manera simultánea con, el compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que al menos uno de los compuestos adicionales es eficaz para inhibir la función de una diana seleccionada de metaloproteasa del VHC, serina proteasa del VHC, polimerasa del VHC, helicasa del VHC, proteína NS4B del VHC, entrada del VHC, ensamblaje del VHC, salida del VHC, proteína NS5A del VHC e IMPDH para el tratamiento de una infección por VHC.

En un quinto aspecto la presente divulgación proporciona una composición que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable y uno, dos, tres, cuatro o cinco compuestos adicionales que tienen actividad anti-VHC, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una primera realización del quinto aspecto la composición comprende tres o cuatro compuestos adicionales que tienen actividad anti-VHC. En una segunda realización del quinto aspecto la composición comprende uno o dos compuestos adicionales que tienen actividad anti-VHC.

Un sexto aspecto desvelado se refiere a un procedimiento para el tratamiento de un paciente de una infección por VHC, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable y uno, dos, tres, cuatro o cinco compuestos adicionales que tienen actividad anti-VHC antes que, después de, o de manera simultánea con, el compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. En una primera realización del sexto aspecto el procedimiento comprende administrar tres o cuatro compuestos adicionales que tienen actividad anti-VHC. En una segunda realización del sexto aspecto el procedimiento comprende administrar uno o dos compuestos adicionales que tienen actividad anti-VHC.

Pueden encontrarse otros aspectos más y realizaciones en la descripción que se proporcionan en el presente documento.

La descripción de la presente divulgación en el presente documento debe interpretarse de forma coherente con las leyes y principios del enlace químico. En algunos casos, puede ser necesario para retirar un átomo de hidrógeno para acomodar un sustituyente en una localización dada.

Debe entenderse que los compuestos abarcados por la presente divulgación son aquellos que son estables adecuadamente para uso como agentes farmacéuticos.

Como se usa en la presente memoria, los siguientes términos tienen los siguientes significados:

Como se usa en el presente documento, las formas singulares "un", "uno" y "el" incluyen referencias al plural a menos que el contexto dicte claramente otra cosa.

El término "alqueno", como se usa en el presente documento, se refiere un grupo de cadena lineal o ramificada de dos a seis átomos de carbono que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono.

El término "alcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular precursor a través de un átomo de oxígeno.

El término "alcoxialquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos alcoxi.

- 5 El término "alcoxicarbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alcoxi unido al resto molecular precursor a través de a grupo carbonilo.

El término "alcoxicarbonilalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos alcoxicarbonilo.

- 10 El término "alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo obtenido a partir de un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a diez átomos de carbono.

El término "alquilcarbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular precursor a través de a grupo carbonilo.

El término "alquilsulfanilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular precursor a través de un átomo de azufre.

- 15 El término "alquilsulfonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular precursor a través de un grupo sulfonilo.

- 20 El término "arilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo fenilo o un sistema de anillos condensados bicíclico, en el que uno o ambos anillos es un grupo fenilo. Los sistemas de anillos condensados bicíclicos constan de un grupo fenilo condensado a un anillo aromático, no aromático o carbocíclico de cuatro a seis miembros. Los grupos arilo de la presente divulgación pueden estar unidos al resto molecular precursor a través de cualquier átomo de carbono adecuado en el grupo. Los ejemplos representativos de grupos arilo incluyen, pero sin limitación, indanilo, indenilo, naftilo, fenilo y tetrahidronaftilo. Los grupos arilo de la presente divulgación puede estar opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi, alcoxicarbonilo, alquilo, un segundo grupo arilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro, $-NR^xR^y$, (NR^xR^y) alcoxi, (NR^xR^y) alquilo, (NR^xR^y) carbonilo, y oxo; en el que el segundo grupo arilo, el heterociclilo y la parte heterociclilo del heterociclilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxilo y nitro.

- 30 El término "arilalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos arilo.

El término "carbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a $-C(O)-$.

El término "carboxi", como se usa en el presente documento, se refiere a $-CO_2H$.

El término "carboxialquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos carboxi.

- 35 El término "ciano", como se usa en el presente documento, se refiere a $-CN$.

El término "cianoalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos ciano.

- 40 El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillos de hidrocarburo saturado, monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene de tres a catorce átomos de carbono y cero heteroátomos. Los ejemplos representativos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclopentilo, biciclo[3,1,1]heptilo y adamantilo. Los grupos cicloalquilo de la presente divulgación puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre alqueno, alcoxi, alcoxialquilo, alquilo, arilalquilo, arilcarbonilo, ciano, cicloalqueno, (cicloalquil)alquilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo y (NR^jR^k) carbonilo; en el que R^j y R^k se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo y heterociclilo; en el que el arilo, la parte arilo del arilalquilo y el heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi, alquilo y halo.

El término "(cicloalquil)alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos cicloalquilo.

- 50 El término "cicloalquilcarbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo cicloalquilo unido al resto molecular precursor a través de a grupo carbonilo.

El término "cicloalquiloxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo cicloalquilo unido al resto

molecular precursor a través de un átomo de oxígeno.

El término "cicloalquiloalcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo cicloalquilo unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo.

Los términos "halo" y "halógeno", como se usan en el presente documento, se refieren a F, Cl, Br y I.

- 5 El término "haloalcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo haloalquilo unido al resto molecular precursor a través de un átomo de oxígeno.

El término "haloalcoxialquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos haloalcoxi.

- 10 El término "haloalcoxicarbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo haloalcoxi unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo.

El término "haloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos, tres o cuatro átomos de halógeno.

El término "haloalquilcarbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo haloalquilo unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo.

- 15 El término "heterociclilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo de cinco, seis o siete miembros que contiene, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. El anillo de cinco miembros tiene de cero a dos dobles enlaces y los anillos de seis y siete miembros tienen de cero a tres dobles enlaces. El término "heterociclilo" también incluye grupos bicíclicos en los que el anillo heterociclilo está condensado con un anillo aromático, no aromático o carbocíclico de cuatro a seis miembros u otro grupo heterociclilo monocíclico. Los grupos heterociclilo de la presente divulgación pueden estar unidos a resto molecular precursor a través de un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno en el grupo. Los ejemplos de grupos heterociclilo incluyen, pero sin limitación, benzotienilo, furilo, imidazolilo, indolinilo, indolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, piperazinilo, piperidinilo, pirazolilo, piridinilo, pirrolidinilo, pirrolopiridinilo, pirrolilo, tiazolilo, tienilo y tiomorfolinilo. Los grupos heterociclilo de la presente divulgación pueden estar opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi, alcoxycarbonilo, alquilo, arilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, un segundo grupo heterociclilo, heterociclilalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro, -NR^xR^y, (NR^xR^y)alcoxi, (NR^xR^y)alquilo, (NR^xR^y)carbonilo y oxo; en el que el arilo, el segundo grupo heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterociclilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxilo y nitro.

El término "heterociclilalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos heterociclilo.

El término "hidroxilo", como se usa en el presente documento, se refiere a -OH.

- 35 El término "hidroxialquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos hidroxilo.

El término "-NR^aR^b", como se usa en el presente documento, se refiere a dos grupos, R^a y R^b, que están unidos al resto molecular precursor a través de un átomo de nitrógeno. Cada uno de R^a y R^b se selecciona independientemente entre hidrógeno, alcoxi, alcoxialquilo, alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, haloalcoxialquilo, haloalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo.

- 40 El término "(NR^aR^b)alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos -NR^aR^b.

El término "(NR^aR^b)carbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo -NR^aR^b unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo.

- 45 El término "(NR^aR^b)carbonilalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos (NR^aR^b)carbonilo.

El término "(NR^aR^b)sulfonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo -NR^aR^b unido al resto molecular precursor a través de un grupo sulfonilo.

- 50 El término "-NR^cR^d", como se usa en el presente documento, se refiere a dos grupos, R^c y R^d, que están unidos al resto molecular precursor a través de un átomo de nitrógeno. R^c y R^d se seleccionan independientemente entre alcoxi, alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo; o R^c y R^d junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros.

- El término " $-NR^eR^f$ ", como se usa en el presente documento, se refiere a dos grupos, R^e y R^f , que están unidos al resto molecular precursor a través de un átomo de nitrógeno. R^e y R^f se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo y arilalquilo; o R^e y R^f , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico monocíclico de cinco o seis miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, NR^x , y S; en el que R^x se selecciona entre hidrógeno y alquilo; y en el que R^f se selecciona entre hidrógeno y alquilo.
- 5 El término " $-NR^gR^h$ ", como se usa en el presente documento, se refiere a dos grupos, R^g y R^h , que están unidos al resto molecular precursor a través de un átomo de nitrógeno. R^g y R^h se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alcoxilalquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilalquilo y haloalquilo.
- 10 El término " $-NR^jR^k$ ", como se usa en el presente documento, se refiere a dos grupos, R^j y R^k , que están unidos al resto molecular precursor a través de un átomo de nitrógeno. R^j y R^k se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo y heterociclilo; en el que el arilo, la parte arilo del arilalquilo y el heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi, alquilo, y halo.
- 15 El término " (NR^lR^k) carbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo $-NR^lR^k$ unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo.
- El término " (NR^lR^k) sulfonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo $-NR^lR^k$ unido al resto molecular precursor a través de un grupo sulfonilo.
- 20 El término " $-NR^xR^y$ ", como se usa en el presente documento, se refiere a dos grupos, R^x y R^y , que están unidos al resto molecular precursor a través de un átomo de nitrógeno. R^x y R^y se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo.
- El término " (NR^xR^y) alcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo (NR^xR^y) alquilo unido al resto molecular precursor a través de un átomo de oxígeno.
- 25 El término " (NR^xR^y) alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos $-NR^xR^y$.
- El término " (NR^xR^y) carbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo $-NR^xR^y$ unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo.
- El término "nitro", como se usa en el presente documento, se refiere a $-NO_2$.
- El término "oxo", como se usa en el presente documento, se refiere a $=O$.
- 30 El término "sulfonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a $-SO_2-$.
- Los compuestos descritos en el presente documento pueden existir como profármacos. El término "profármaco", como se usa en el presente documento, representa compuestos que, por hidrólisis en sangre, se transforman rápidamente *in vivo* en los precursores. Los profármacos de los compuestos descritos en el presente documento incluyen ésteres de grupos hidroxilo en la molécula parental, ésteres de grupos carboxilo en la molécula parental y amidas de aminas en la molécula parental.
- 35 Los compuestos de la presente divulgación pueden existir como sales farmacéuticamente aceptables. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, representa sales o formas zwitteriónicas de los compuestos de la presente divulgación que pueden dispersarse o son solubles en agua o aceite, que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de los pacientes sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación en relación con una proporción beneficio/riesgo razonable y que son eficaces para el uso al cual se destinan. Las sales pueden prepararse durante el aislamiento y la purificación final de los compuestos o por separado haciendo reaccionar una funcionalidad básica adecuada con un ácido adecuado. Las sales de adición de ácidos representativas incluyen, acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, becenosulfonato, bisulfato, butirato, camforato, camforsulfonato; digluconato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, formato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, mesitilensulfonato, metanosulfonato, naftilensulfonato, nicotinato, 2-naftalensulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tricloroacetato, trifluoroacetato, fosfato, glutamato, bicarbonato, para-tolueno sulfonato y undecanoato. Los ejemplos de ácidos que pueden emplearse para formar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables
- 40 incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico y ácidos inorgánicos tales como ácido oxálico, maleico, succínico y cítrico.
- 45
- 50 Las sales de adición de bases pueden prepararse durante el aislamiento y purificación final de los compuestos haciendo reaccionar un grupo ácido con una base adecuada tal como hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico o con amoníaco o una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Los cationes de sales

5 farmacéuticamente aceptables incluyen litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio, así como cationes de amina cuaternaria no tóxicos tales como amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina, tributilamina, piridina, *N,N*-dimetilanilina, *N*-metilpiperidina, *N*-metilmorfolina, dicitclohexilamina, procaína, dibencilamina, *N,N*-dibencilfenetilamina y *N,N'*-dibenciletilendiamina. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de bases incluyen etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina y piperazina.

Como se usa en el presente documento, la expresión “actividad anti-VHC” significa que el compuesto es eficaz para tratar los virus del VHC.

10 La expresión “compuestos de la divulgación” y expresiones equivalentes, pretende incluir compuestos de fórmula (I) y enantiómeros, diaestereómeros y sales de los mismos farmacéuticamente aceptables. De manera similar, referencias a productos intermedios, pretenden incluir sus sales cuando el contexto así lo permita.

El término “paciente” incluye seres humanos y otros mamíferos.

15 La expresión “composición farmacéutica” significa una composición que comprende un compuesto de la divulgación en combinación con al menos un transportador farmacéutico adicional, es decir, adyuvante, excipiente o vehículo, tal como diluyentes, agentes conservantes, rellenos, agentes de regulación de flujo, agentes disgregantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, agentes edulcorantes, agentes saporíferos, agentes perfumantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes lubricantes y agentes dispersantes, dependiendo de la naturaleza del modo de administración y de las formas de dosificación. Por ejemplo, pueden usarse, los principios enumerados en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a ed., Mack Publishing Company, Easton, PA (1999).

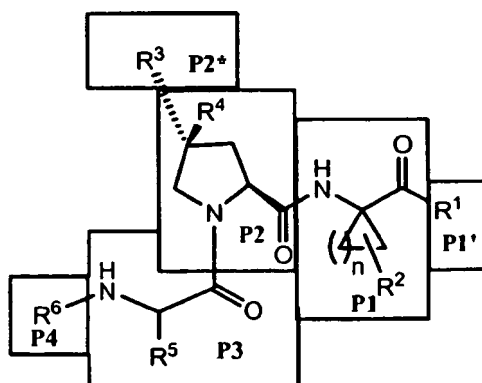
En el presente documento, la frase “farmacéuticamente aceptable”, se emplea para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de los pacientes sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación en relación con una proporción beneficio/riesgo razonable.

25 La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” significa la cantidad total de cada componente activo que es suficiente para mostrar un beneficio significativo para el paciente, por ejemplo, una reducción prolongada en la carga viral. Cuando se aplica a un principio individual activo, administrado en solitario, la expresión se refiere a ese principio en solitario. Cuando se aplica a una combinación, la expresión se refiere a cantidades combinadas de los principios activos que da como resultado el efecto terapéutico, ya sea administrado en combinación, en serie o de manera simultánea.

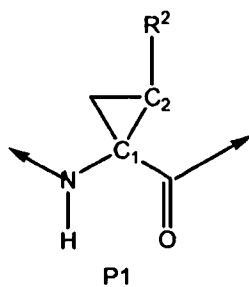
30 Los términos “tratar” y “tratamiento” se refieren a: (i) prevenir una enfermedad, trastorno o afección que se produce en un paciente que puede estar predispuesto a la enfermedad, trastorno y/o afección pero al cual aún no se le ha diagnosticado que lo posea; (ii) inhibir la enfermedad, trastorno o afección, es decir, detener su desarrollo; y/o (iii) mitigar la enfermedad, trastorno o afección, es decir, produciendo el retroceso de la enfermedad, trastorno y/o afección.

40 Cuando se usan para nombrar compuestos de la presente descripción, las denominaciones P1', P1, P2, P2*, P3 y P4, como se usa en el presente documento, representan posiciones relativas de los restos de aminoácidos de un inhibidor de proteasa que se une, respecto a la unión del sustrato de escisión del péptido natural. La escisión se produce en el sustrato natural entre P1 y P1', en el que las posiciones sin prima designan aminoácidos empezando por el extremo C-terminal del sitio de escisión del péptido natural, que se extiende hacia el extremo N terminal; mientras que las posiciones con prima empiezan en el extremo N-terminal de la denominación del sitio de escisión y se extienden hacia el extremo C terminal. Por ejemplo, P1' se refiere a la primera posición desde el extremo a mano derecha del C terminal, del sitio de escisión (es decir, la primera posición N-terminal); mientras que P1 empieza la numeración desde el lado a mano izquierda del sitio de escisión C-terminal, P2: segunda posición desde el C-terminal, etc.). (véase Berger A. & Schechter I., Transactions of the Royal Society London series (1970), B257, 249-264).

La siguiente figura muestra las designaciones para los compuestos de la presente divulgación.

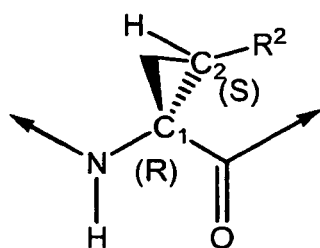


Existen centros asimétricos en los compuestos de la presente divulgación. Por ejemplo, los compuestos pueden incluir un elemento ciclopropilo P1 de fórmula



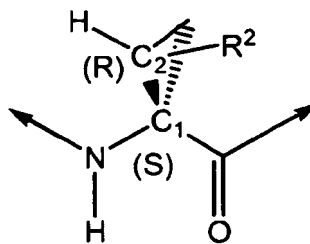
5

en la que cada uno de C₁ y C₂ representa un átomo de carbono asimétrico en las posiciones 1 y 2 del anillo ciclopropilo.



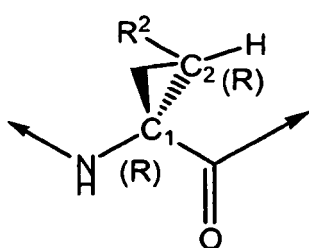
(1R,2S)

R² es syn con respecto a carbonilo



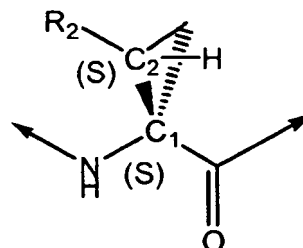
(1S,2R)

R² es syn con respecto a carbonilo



(1R,2R)

R² es syn con respecto a amida



(1S,2S)

R² es syn con respecto a amida

Debe entenderse que la divulgación incluye todas las formas estereoquímicas, o sus mezclas, que poseen la capacidad de inhibir la proteasa del VHC.

5 Determinados compuestos de la presente divulgación también pueden existir en formas conformacionales estables diferentes que pueden separarse. La simetría torsional debida a rotación restringida sobre un enlace sencillo asimétrico, debido, por ejemplo, a un impedimento estérico o una cadena en anillo, puede permitir la separación de diferentes conformaciones. La presente divulgación incluye cada isómero conformacional de estos compuestos y sus mezclas.

Determinados compuestos de la presente divulgación pueden existir en forma zwitteriónica y la presente divulgación incluye cada forma zwitteriónica de estos compuestos y sus mezclas.

10 Cuando sea posible que, para su uso en terapia, como producto químico en bruto, puedan administrarse cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de fórmula (I), así como sus sales farmacéuticamente aceptables, es posible ofrecer el principio activo como una composición farmacéutica. Por consiguiente, la divulgación también proporciona composiciones farmacéuticas, que incluyen cantidades terapéuticamente eficaces de compuesto de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables son como se ha descrito anteriormente. El vehículo (o vehículos), diluyente (o diluyentes) o excipiente (o excipientes) deben ser aceptables en cuanto a ser compatibles con los otros principios de la formulación y no perjudiciales al receptor de los mismos. De acuerdo con otro aspecto de la divulgación también se proporciona un proceso para la preparación de una formulación farmacéutica que incluye mezclar un compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

25 Las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse en formas de dosificación unitaria conteniendo una cantidad predeterminada del principio activo por dosis unitaria. Para la prevención y el tratamiento de una enfermedad mediada por el VHC son típicos niveles de dosificación de los compuestos de la divulgación de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 250 miligramos por kilogramo ("mg/kg") de peso corporal al día, preferentemente entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día. Típicamente, las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación pueden administrarse desde aproximadamente 1 a aproximadamente 5 veces al día o, como alternativa, como una infusión continua. Tal administración puede usarse como una terapia crónica o aguda. La cantidad del principio activo que puede combinarse con los materiales transportadores para producir una forma de dosificación sencilla variará dependiendo de la afección que vaya a tratarse, de la gravedad de la afección, del tiempo de administración, de la vía de administración, de la velocidad de excreción del compuesto empleado, de la duración del tratamiento y de la edad, género, peso y estado del paciente. Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son las que contienen una dosis o subdosis diaria, como se ha indicado anteriormente en el presente documento, o una fracción apropiada de la misma, de un principio activo. Generalmente, el tratamiento se inicia con pequeñas dosificaciones, sustancialmente menores que la dosis óptima del compuesto. Por lo tanto, la dosificación aumenta en pequeños incrementos hasta alcanzar el efecto óptimo en las circunstancias. En general, es más deseable administrar el compuesto a un nivel de concentración que generalmente permita resultados antiviralmente eficaces sin producir ningún efecto secundario dañino o perjudicial.

40 Cuando las composiciones de la presente divulgación comprenden una combinación de un compuesto de la divulgación y uno o más agentes terapéuticos o profilácticos adicionales, tanto el compuesto como el agente adicional estarán normalmente presentes a niveles de dosificación de entre aproximadamente el 10 al 150%, y más preferentemente entre aproximadamente el 10 y el 80% de la dosificación normalmente administrada en un régimen de monoterapia.

45 Las composiciones farmacéuticas pueden adaptarse para la administración mediante cualquier vía apropiada, por ejemplo por vía oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (infusiones o inyecciones subcutánea, intracutánea, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intralesional, intravenosa o intradérmica). Tales formulaciones pueden prepararse mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica farmacéutica, por ejemplo asociando el principio activo con el vehículo (o vehículos) o excipiente (o excipientes).

50 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración oral pueden presentarse como unidades separadas tales como cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o batidos comestibles; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones de agua en aceite.

55 Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente farmacológico activo puede combinarse con un vehículo oral, no tóxico, inerte, farmacéuticamente aceptable, tal como etanol, glicerol, agua y similar. Los polvos se preparan triturando el compuesto a un tamaño fino adecuado y mezclando con un vehículo farmacéutico igualmente triturado tal como un hidrato de carbono comestible, como por ejemplo, almidón o manitol. También pueden estar presentes agentes saporíferos, conservantes, dispersantes y colorantes.

Las cápsulas se fabrican preparando una mezcla en polvo, como se ha descrito anteriormente, y rellenando carcasas de gelatina formadas. Antes de la operación de relleno, a la mezcla pueden añadirse emolientes y

lubricantes, tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol sólido. También puede añadirse un agente disgregante o solubilizante tal como agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingiere la cápsula.

Además, cuando se desee o sea necesario, también pueden incorporarse en la mezcla agentes aglutinantes, lubricantes, disgregantes y colorantes adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de almidón, gomas naturales y sintéticas, tales como goma arábica, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantano, y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o precomprimiendo, añadiendo un lubricante y un disgregante y presionando en comprimidos. Una mezcla en polvo se prepara mezclando los compuestos, triturados adecuadamente, con un diluyente o una base, como se ha descrito anteriormente, y opcionalmente, con un aglutinante tal como carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, una solución retardante tal como parafina, un acelerador de la reabsorción tal como una sal cuaternaria y/o un agente de absorción tal como bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo puede granularse humedeciendo con un aglutinante tal como jarabe, pasta de almidón; mucílago de goma arábica o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos y haciéndolos pasar a través de un tamiz. Como una alternativa a la granulación, la mezcla en polvo puede procesarse dentro de la compresora y el resultado son lingotes imperfectamente formados que se fraccionan en gránulos. Los gránulos pueden lubricarse para evitar la adherencia de los comprimidos en formación a la matriz mediante la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral. Después, la mezcla lubricada se comprime para formar los comprimidos. Los compuestos de la presente divulgación también pueden combinarse con un vehículo inerte fluido y comprimirse en comprimidos directamente sin pasar por las etapas de granulación o precompresión. También puede proporcionarse un revestimiento protector transparente u opaco que consiste en un revestimiento de goma laca sellado, un revestimiento de azúcar o de material polimérico y un revestimiento pulido de cera. A estos revestimientos también pueden añadirse pigmentos para diferenciar diferentes dosificaciones unitarias.

Los fluidos orales, tales como soluciones, jarabes y elixires pueden prepararse en forma unitaria de dosificación de manera que una cantidad proporcionada contenga una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes pueden prepararse disolviendo el compuesto en una solución acuosa adecuadamente aromatizada, mientras que los elixires se preparan usando un vehículo no tóxico. También pueden añadirse solubilizantes y emulsionantes, tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados y ésteres de polioxietileno de sorbitol, aditivos conservantes, saporíferos tales como aceite de menta o edulcorantes naturales, o sacarina u otros edulcorantes artificiales y similares.

Cuando sea apropiado, las formulaciones unitarias de dosificación para administración oral pueden microencapsularse. La formulación también puede prepararse para prolongar o sostener la liberación, como por ejemplo, revistiendo o incluyendo material particulado en polímeros, cera o similares.

Los compuestos de fórmula (I), y sus sales farmacéuticamente aceptables, también pueden administrarse en forma de sistemas de administración liposómicos, tales como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden formarse a partir de una diversidad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de fórmula (I), y sus sales farmacéuticamente aceptables, también pueden administrarse usando anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los cuales se acoplan las moléculas del compuesto. Los compuestos también pueden acoplarse con polímeros solubles como vehículos farmacológicos direccionables. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropil metacrilamida fenol, polihidroxietil aspartamida fenol o polietilenoóxido polilisina sustituido con restos palmitoilo. Adicionalmente, los compuestos pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de hidrogeles de bloque reticulados o amfipáticos.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración transdérmica pueden estar presentes como parches separados destinados para permanecer en contacto íntimo con la epidermis del receptor durante un periodo de tiempo prolongado. Por ejemplo, el principio activo puede administrarse desde el parche por iontoforesis, como se describe, en general, en Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración tópica pueden formularse como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizaciones, aerosoles o aceites.

Para tratamientos del ojo o de otros tejidos externos, por ejemplo la boca y la piel, las formulaciones se aplican preferentemente como una pomada o crema tópica. Cuando se formulan en una pomada, el principio activo puede emplearse con una base de pomada parafínica o miscible en agua. Como alternativa, el principio activo puede formularse en una crema con una base cremosa de aceite en agua o una base de agua en aceite.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración tópica en el ojo incluyen gotas oculares en las que el principio activo se disuelve o se suspende en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración tópica en la boca incluyen pastillas para chupar, pastillas y lavados bucales.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración rectal pueden presentarse como supositorios o como enemas.

5 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración nasal, en las que el vehículo es un sólido que incluyen un polvo grueso que posee un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 20 a 500 micrómetros, se administran de manera inhalada, es decir, por inhalación rápida a través de los conductos nasales desde un recipiente que contiene el polvo en contacto con la nariz. Las formulaciones adecuadas en las que el vehículo es un líquido, para la administración, las gotas nasales o pulverización nasal, incluyen soluciones acuosas u oleaginosas del principio activo.

10 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración por inhalación incluyen polvos o vapores de partículas finas, que pueden generarse por medio de diversos tipos de aerosoles, nebulizadores o insufladores presurizados, de dosis medida.

15 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en pulverización.

20 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor al cual se destinan; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones también pueden presentarse en envases unidos o multidosis, por ejemplo ampollas y viales sellados y pueden conservarse en un estado criodesecado (liofilizado) que solo requiere la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones para inyección improvisada pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

25 Debe entenderse que, junto con los principios particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones pueden incluir otros agentes convencionales en la materia que están relacionados con el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, los que son adecuados para administración oral pueden incluir agentes saporíferos.

30 La siguiente Tabla 1 enumera algunos ejemplos ilustrativos de compuestos que pueden administrarse con los compuestos de la divulgación. Los compuestos de la divulgación pueden administrarse con otros compuestos con actividad anti-VHC en terapia de combinación, conjuntamente o por separado, o combinando los compuestos en una composición.

Tabla 1

| Nombre Comercial | Clase Fisiológica | Tipo de inhibidor o Diana | Compañía proveedora |
|--|-------------------|--------------------------------|--|
| NIM811 | | Inhibidor de Ciclofilina | Novartis |
| Zadaxin | | Inmunomodulador | Sciclone |
| Suvus | | Azul de metileno | Bioenvision |
| Actilon (CPG10101) | | Agonista de TLR9 | Coley |
| Batabulina (T67) | Anticanceroso | Inhibidor de β -tubulina | Tularik Inc., South San Francisco, CA |
| ISIS 14803 | Antiviral | antisentido | ISIS Pharmaceutical s Inc, Carlsbad, CA/Elan Phamaceuticals Inc., Nueva York, NY |
| Stummetrel | Antiviral | antiviral | Endo Pharmaceutical s Holdings Inc., Chadds Ford, PA |
| Gas-9132 (ACH-806) | Antiviral | Inhibidor del VHC | Achillion / Gilead |
| Compuestos de pirazolopirimidina y sales del documento WO-2005047288 26 de mayo 2005 | Antiviral | Inhibidores del VHC | Arrow Therapeutics Ltd. |

ES 2 381 308 T3

(Continuación)

| <i>Nombre Comercial</i> | <i>Clase Fisiológica</i> | <i>Tipo de inhibidor o Diana</i> | <i>Compañía proveedora</i> |
|---------------------------------|--------------------------|----------------------------------|--|
| Levovirina | Antiviral | Inhibidor de IMPDH | Ribaphann Inc., Costa Mesa, CA |
| Merimepodib (VX-497) | Antiviral | Inhibidor de IMPDH | Vertex Pharmaceutical s Inc., Cambridge, MA |
| XTL-6865 (XTL-002) | Antiviral | anticuerpo monoclonal | XTL Biopharmaceuti cals Ltd., Rehovot, Isreal |
| Telaprevir (VX-950, LY- 570310) | Antiviral | inhibidor de serina proteasa NS3 | Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA/ Eli Lilly y Co. Inc., Indianapolis, IN |
| HCV--796 | Antiviral | inhibidor de replicasa NS5B | Wyeth / Viropharma |
| NM-283 | Antiviral | inhibidor de replicasa NS5B | Idenix / Novartis |
| GL-59728 | Antiviral | inhibidor de replicasa NS5B | Gene Labs / Novartis |
| GL-60667 | Antiviral | inhibidor de replicasa NS5B | Gene Labs / Novartis |
| 2'C MeA | Antiviral | inhibidor de replicasa NS5B | Gilead |
| PSI6130 | Antiviral | inhibidor de replicasa NS5B | Roche |
| R1626 | Antiviral | inhibidor de replicasa NS5B | Roche |
| 2'C Metil adenosina | Antiviral | inhibidor de replicasa NS5B | Merck |
| JTK-003 | Antiviral | Inhibidor de RdRp | Japan Tobacco Inc., Tokio, Japón |
| Levovirina | Antiviral | ribavirina | ICN Pharmaceutical s, Costa Mesa, CA |
| Ribavirina | Antiviral | ribavirina | Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ |
| Viramidina | Antiviral | Profármaco de Ribavirina | Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA |
| Heptazima | Antiviral | ribozima | Ribozyme Pharmaceutical s Inc., Boulder, CO |
| BILN-2061 | Antiviral | inhibidor de serina proteasa | Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Alemania |
| SCH 503034 | Antiviral | inhibidor de serina proteasa | Schering Plough |
| Zadazim | Modulador inmune | Inmunomodulador | SciClone Pharmaceutical s Inc., San Mateo, CA |
| Ceplene | Inmunomodulador | Inmunomodulador | Maxim Pharmaceutical s Inc., San Diego, CA |
| CellCept | Inmunosupresor | Inmunosupresor de IgG del VHC | F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Suiza |
| Civacir | Inmunosupresor | Inmunosupresor de IgG del VHC | Nabi Biopharmaceuti cals Inc., Boca Raton, FL |
| Albuferon- α | Interferón | IFN- α 2b de albúmina | Human Genome Sciences Inc., Rockville, MD |
| Inférgen A | Interferón | alfacon-1 IFN | InterMune Pharmaceutical s Inc., Brisbane, CA |
| Omega IFN | Interferón | IFN- ω | Intarcia Therapeutics |

(Continuación)

| <i>Nombre Comercial</i> | <i>Clase Fisiológica</i> | <i>Tipo de inhibidor o Diana</i> | <i>Compañía proveedora</i> |
|-------------------------|--------------------------|---|--|
| IFN- β y EMZ701 | Interferón | IFN- β y EMZ701 | Transition Therapeutics Inc., Ontario, Canadá |
| Rehif | Interferón | IFN- β 1a | Serono, Ginebra, Suiza |
| Referón A | Interferón | IFN- α 2a | F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza |
| Intrón A | Interferón | IFN- α 2b | Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ |
| Intron A y Zadaxina | Interferón | IFN- α 2b/ α 1-timosina | RegeneRx Biopharmaceuticals Inc., Bethesda, MD/ SciClone Pharmaceutical s Inc, San Mateo, CA |
| Rebetron | Interferón | IFN- α 2b/ribavirina | Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ |
| Actimmune | Interferón | INF- γ | InterMune Inc., Brisbane, CA |
| Interferon- β | Interferón | Interferón- β -1a | Serono |
| Multiferon | Interferón | IFN de larga duración | Viragen/Valenti s |
| Wellferon | Interferón | IFN- α 1 linfoblastoide | GlaxoSmithKline plc, Uxbridge, UK |
| Omniferon | Interferón | IFN- α natural | Viragen Inc., Plantation, FL |
| Pegasys | Interferón | IFN- α 2a PEGilado | F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Suiza |
| Pegasys y Ceplene | Interferón | IFN- α 2a PEGilado/inmunomodulador | Maxim Pharmaceutical s Inc., San Diego, CA |
| Pegasys y Ribavirina | Interferón | IFN- α 2a PEGilado/ribavirina | F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Suiza |
| PEG-Intrón | Interferón | IFN- α 2b PEGilado | Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ |
| PEG-Intrón / Ribavirina | Interferón | IFN- α 2b PEGilado/ribavirina | Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ |
| IP-501 | Protección hepática | antifibrótico | Indevus Pharmaceutical s Inc., Lexington, MA |
| IDN-6556 | Protección hepática | inhibidor de caspasa | Idun Pharmaceutical s Inc., San Diego, CA |
| ITMN-191 (R-7227) | Antiviral | inhibidor de serina proteasa | InterMune Pharmaceutical s Inc., Brisbane, CA |
| GL-59728 | Antiviral | Inhibidor de replicasa NS5B | Genelabs |
| ANA-971 | Antiviral | agonista de TLR-7 | Anadys |
| TMC-465350 | Antiviral | inhibidor de serina proteasa | Medivir/ Tibotec |

Los compuestos de la divulgación también pueden usarse como reactivos de laboratorio. Los compuestos pueden ser un instrumento para proporcionar herramientas de investigación para diseñar ensayos de replicación viral, validación de sistemas de ensayo en animales y estudios biológicos estructurales para potenciar adicionalmente el conocimiento de mecanismos de enfermedades por el VHC. Adicionalmente, los compuestos de la presente divulgación son útiles para establecer o determinar el sitio de unión de otros compuestos antivirales, por ejemplo, por inhibición competitiva.

Los compuestos de la presente divulgación también pueden usarse para tratar o prevenir la contaminación viral de materiales y por lo tanto reducir el riesgo de infección viral del personal de laboratorio o médico o pacientes que se ponen en contacto con tales materiales, por ejemplo, sangre, tejidos, instrumentos y prendas quirúrgicas, instrumentos y prendas de laboratorio y aparatos y materiales de extracción y transfusión de sangre.

- 5 La presente divulgación pretende incluir compuestos que poseen la fórmula (I) cuando se preparan por procesos sintéticos o por procesos metabólicos, incluyendo los que se producen en el cuerpo humano o animal (*in vivo*) o los que se producen *in vitro*.

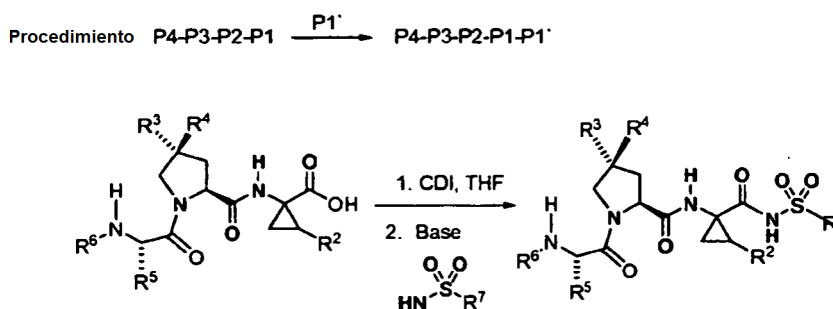
Las abreviaturas usadas en la presente solicitud, incluyendo particularmente en los esquemas ilustrativos y ejemplos siguientes, con bien conocidas para los expertos en la materia. Algunas de las abreviaturas usadas son como se indica a continuación: CDI para 1,1'-carbonyldiimidazol; THF para tetrahidrofurano; DBU durante 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno; TFA para ácido trifluoroacético; HATU para fosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio; PyBOP para hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio; MeI para yoduro de metilo; Boc o BOC para *tert*-butoxicarbonilo; OtBu para *tert*-butoxi; TBME para *tert*-butil metil éter; Et₃N para trietilamina; DMSO para dimetilsulfóxido; OAc para acetato; DPPA para difenilfosforil azida; Me para metilo; TBAF para fluoruro de tetrabutilamonio; DMAP para 4-N,N-dimetilaminopiridina; tBuLi para *tert*-butillitio; LiHMDS para hexametildisilazida de litio; Tle para *tert*-butilleucina, también denominada *tert*-butil glicina; 4-BiphMgBr para bromuro de 4-bifenilmagnesio; DCM para diclorometano; MeO para metoxi; EDAC o EDC para clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; y HOBT para 1-hidroxibenzotriazol.

Los materiales de partida útiles para sintetizar los compuestos de la presente divulgación son conocidos para los expertos en la materia y pueden fabricarse fácilmente o están disponibles en el mercado.

Los siguientes procedimientos que se exponen a continuación se proporcionan para propósitos ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la divulgación reivindicada. Se reconocerá que para proporcionar un compuesto de la presente divulgación puede ser necesario preparar un compuesto en el que se protege un grupo funcional usando un grupo protector convencional, para después retirar dicho protector. Los detalles concernientes al uso de grupos protectores de acuerdo con la presente divulgación con conocidos para los expertos en la materia.

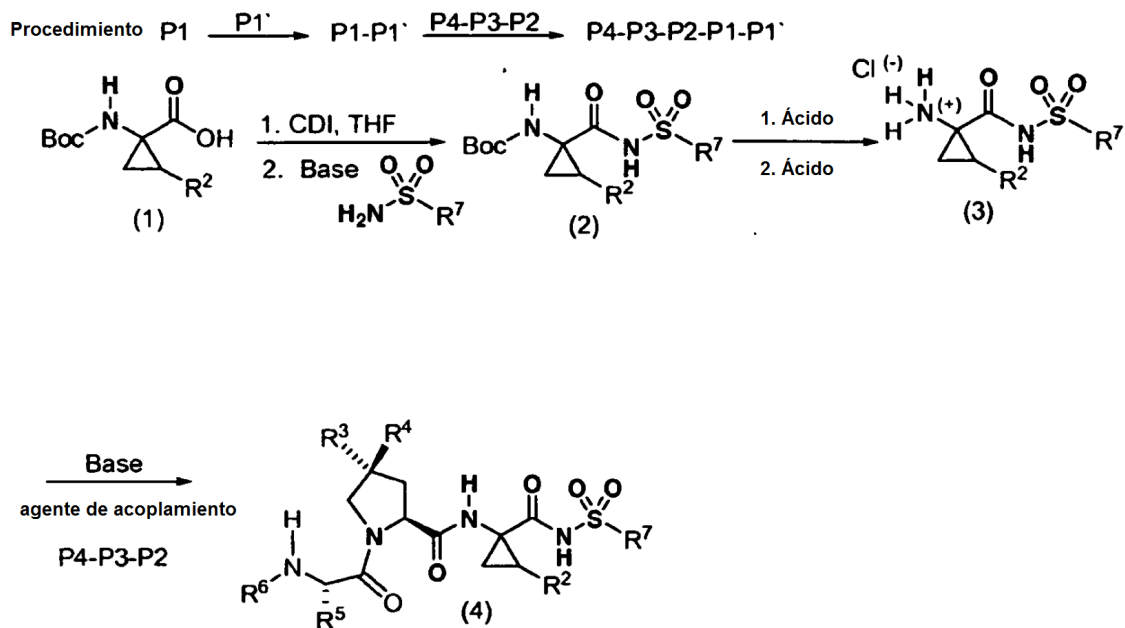
El Esquema II muestra el procedimiento general en el que se construyen compuestos de fórmula (I) por el acoplamiento de un ácido carboxílico tripeptídico con una sulfonamida P1'. Dicha reacción de acoplamiento requiere tratamiento del ácido carboxílico (1) con un reactivo de acoplamiento, tal como carbonyl diimidazol, en un disolvente, tal como THF, que puede calentarse a reflujo, seguido de la adición de del derivado formado de (1) a la sulfonamida P1', en un disolvente, tal como THF o diclorometano, en presencia de una base, tal como DBU.

Esquema II



Un procedimiento alternativo para la construcción de compuestos de fórmula (I) se muestra en el Esquema III. El elemento sulfonamida P1 se acopla al elemento P I usando los procedimientos empleados en el Esquema I. Después, el resto P1-P1' resultante puede desprotegerse en su extremo amino. En este ejemplo general, se emplea un grupo protector Boc, pero un experto en la materia reconocerá que podrían emplearse una diversidad de grupos protectores amino adecuados en este procedimiento. El grupo protector Boc puede eliminarse usando un ácido, tal como ácido trifluoroacético, en un disolvente, tal como dicloroetano, para proporcionar la amina desprotegida en forma de la sal TFA. La sal de amina de TFA puede emplearse directamente en la reacción de acoplamiento posterior, o como alternativa, la sal de amina de TFA puede convertirse en primer lugar en la sal de amina de HCl, y esta sal de amina de HCl se usa en dicha reacción de acoplamiento como se muestra en el Esquema III. Con el acoplamiento de la sal de amina de HCl (3) con el extremo carboxilo puede conseguirse un intermedio P4-P3-P2 usando reactivos de acoplamiento, tales como HATU, en disolventes, tales como diclorometano, para proporcionar compuestos de fórmula (I) (4).

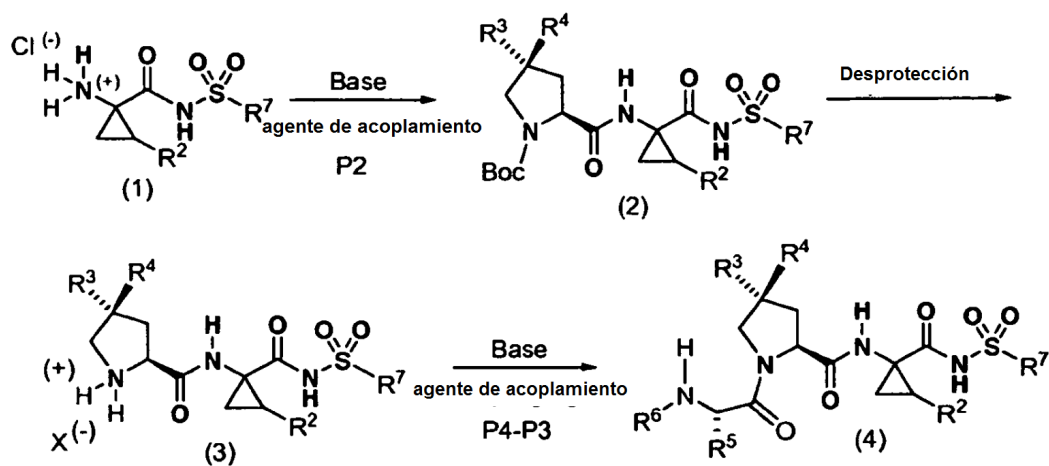
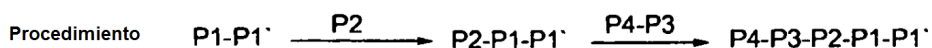
Esquema III



Compuestos de fórmula (I)

Un procedimiento alternativo para la construcción de compuestos de fórmula (I) se muestra en el Esquema IV. En el presente documento, la sal clorhidrato las aminas terminales P1-P1' (1) se acopla con el grupo carboxilo libre del elemento P2 usando agentes de acoplamiento, tales como PyBOP, en presencia de una base, tal como diisopropilamina, y en un disolvente, tal como diclorometano. El intermedio P2-P1-P1' resultante puede convertirse en compuestos de fórmula (I) en un procedimiento en dos etapas, en el que la primera etapa es desprotección del extremo de amina P2 usando un ácido, tal como TFA, en un disolvente, tal como diclorometano. La sal de ácido trifluoroacético resultante puede acoplarse con el término carboxilo del elemento P4-P3 usando agentes de acoplamiento convencionales, tales como PyBOP, en presencia de una base, tal como diisopropilamina, y usando disolventes, tales como diclorometano, para proporcionar compuestos de fórmula (I) (4).

Esquema IV

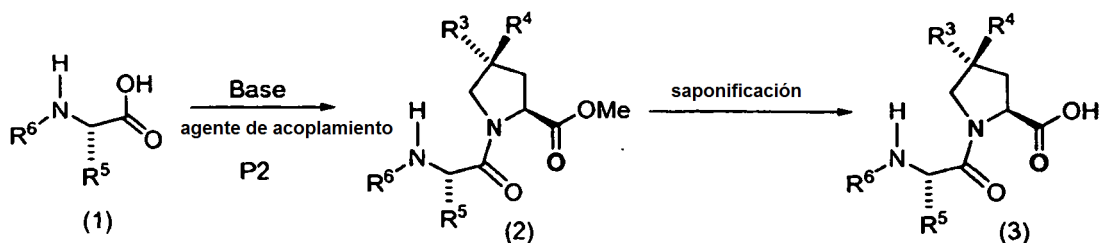
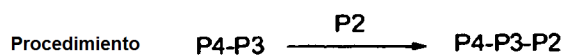


Compuestos de fórmula (I)

El intermedio P4-P3-P2 utilizado en los esquemas anteriores puede construirse como se ha descrito anteriormente, con una descripción adicional de este procedimiento que se muestra en el Esquema general V. En él, el extremo carboxilo libre del intermedio P4-P3 (1), puede acoplarse al extremo amino del elemento P2 para proporcionar el dipéptido P4-P3-P2 (2). El extremo carboxilo del intermedio P4-P3-P2 puede desprotegerse por saponificación del grupo éster para proporcionar P4-P3-P2 en forma del ácido carboxílico libre (3). Intermedio como (3) pueden convertirse en compuestos de fórmula (I) usando los procedimientos descritos en el presente documento.

5

Esquema V



Los compuestos de fórmula (I) también pueden convertirse en otros compuestos de fórmula (I) como se describe en el presente documento. Un ejemplo de dicho procedimiento se muestra en el Esquema VI, en el que un compuesto de fórmula (I) (1) que porta un grupo Boc en la posición P4 se convierte en un compuesto de fórmula (I) (3), en el que dicho compuesto porta un grupo urea en la posición P4. La conversión de (1) en (3) puede realizarse en un procedimiento en dos etapas, la primera de las mismas es la conversión de (1) en la amina (2) por tratamiento de (1) con un ácido, tal como TFA, en un disolvente, tal como diclorometano. La sal de TFA de amina resultante puede tratarse con un isocianato, tal como isocianato de *tert*-butilo, en presencia de un equivalente de base para proporcionar un compuesto de fórmula (I) (3), en el que el resto P3 está cubierto con una urea. Como se ha indicado anteriormente, un experto en la materia reconocerá que el intermedio (2) puede usarse como material de partida para la preparación de compuestos de fórmula (I), en los que el grupo P3 está cubierto con una amida, una sulfonamida, tiourea o una sulfamida. La construcción de dichos compuestos de fórmula (I) puede conseguirse usando condiciones convencionales para la formación de dichas funcionalidades P4 a partir de aminas.

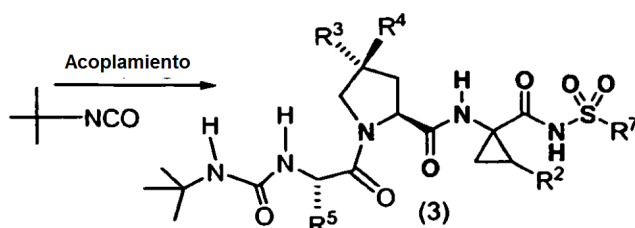
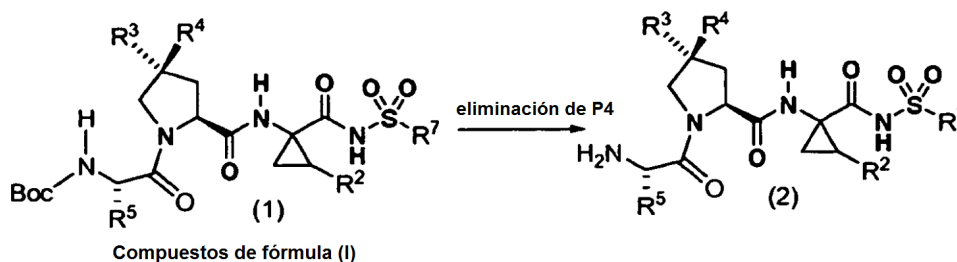
10

15

20

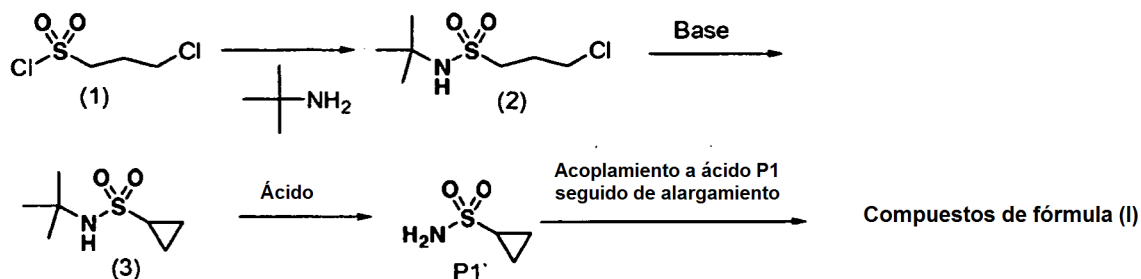
Esquema VI

Procedimiento. P4-P3-P2-P1-P1' → P3-P2-P1-P1' → P4-P3-P2-P1-P1'



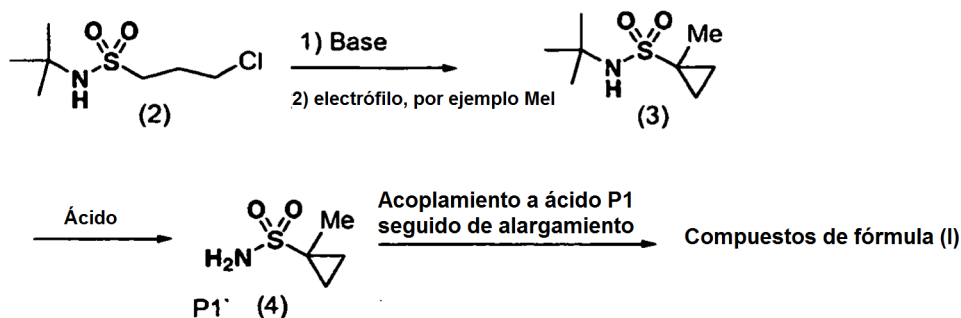
En la construcción de los compuestos de fórmula (I), los términos P1' se incorporan en las moléculas usando uno de los procedimientos generales indicados anteriormente y que se describen con mayor detalle más adelante. En algunos ejemplos, los elementos P1' son cicloalquil- o alquil- sulfonamidas que están disponibles en el mercado o pueden prepararse a partir del cloruro de alquil- o cicloalquil-sulfonilo correspondiente, tratando dicho cloruro de sulfonilo con amoniaco. Como alternativa, estas sulfonamidas pueden sintetizarse usando los procedimientos generales indicados en el Esquema VII. En él, el cloruro de 3-cloro-propilsulfonilo (1) disponible en el mercado se convierte en una sulfonamida protegida adecuada, por ejemplo, por tratamiento con *tert*-butilamina. Después, la sulfonamida obtenida (2) se convierte en la cicloalquilsulfonamida correspondiente por tratamiento con dos equivalentes de una base, tal como butillitio, en un disolvente, tal como THF. La cicloalquilsulfonamida resultante puede desprotegerse por tratamiento con un ácido para proporcionar la cicloalquilsulfoamida desprotegida deseada.

Esquema VII



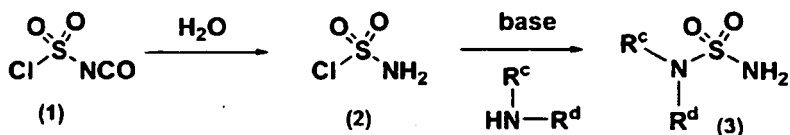
También pueden incorporarse cicloalquilsulfonamidas sustituidas en compuestos de fórmula (I) usando una modificación del dicho procedimiento anterior. Por ejemplo, el intermedio 2 del Esquema VIII puede tratarse con dos equivalentes de base, tales como butillitio, y la mezcla de reacción resultante puede tratarse con un electrófilo, tal como yoduro de metilo para proporcionar una cicloalquilsulfonamida sustituida (3). Este intermedio (3) puede desprotegerse en el extremo N, y el compuesto resultante (4) utilizarse como un intermedio en la preparación de compuestos de fórmula (I).

Esquema VIII



Los intermedios P1' empleados en la generación de compuestos de fórmula (I) se obtienen en algunos casos a partir de derivados de sulfamida. En dichos casos los intermedios de sulfamida están disponibles por varias rutas sintéticas, como por ejemplo, por la ruta indicada en el Esquema IX.

Esquema IX



5

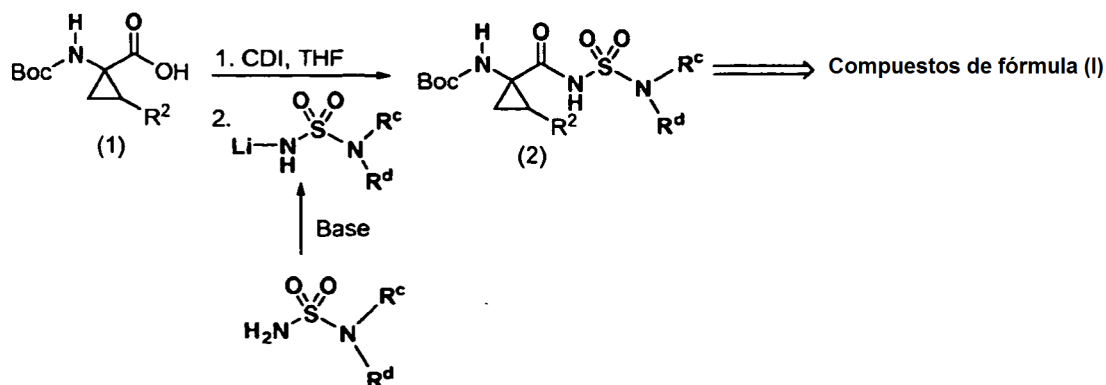
10

Puede prepararse el cloruro de sulfamoilo (2) *in situ* mediante la adición de agua (por ejemplo, 1 equiv.) a isocianato de clorosulfonilo I (por ejemplo, 1 equiv.), en un disolvente, tal como THF, mantenido a una temperatura baja, tal como -20 °C, y la solución resultante se deja calentar a 0 °C. A esta solución se le añade una base, tal como trietilamina anhidra (por ejemplo, 1 equiv.), seguido de una amina (por ejemplo, 1 equiv.). Después, la mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente, se filtra y el filtrado se concentra para proporcionar las sulfamidas deseadas (3).

15

Las sulfamidas pueden incorporarse en compuestos de fórmula (I) siguiendo la ruta sintética definida en el Esquema X. En él, un elemento de ácido carboxílico P1 (1) se trata con un agente de activación, tal como CDI. En un matraz separado, se añade una base fuerte a una solución de la sulfamida descrita anteriormente y la mezcla de reacción resultante se agita durante varias horas, después de lo cual se añade la mezcla de reacción al matraz que contiene el ácido carboxílico activado, para proporcionar derivados de acilsulfamida (2). Intermedios como 2 pueden convertirse en compuestos de fórmula (I) como se describe en el presente documento.

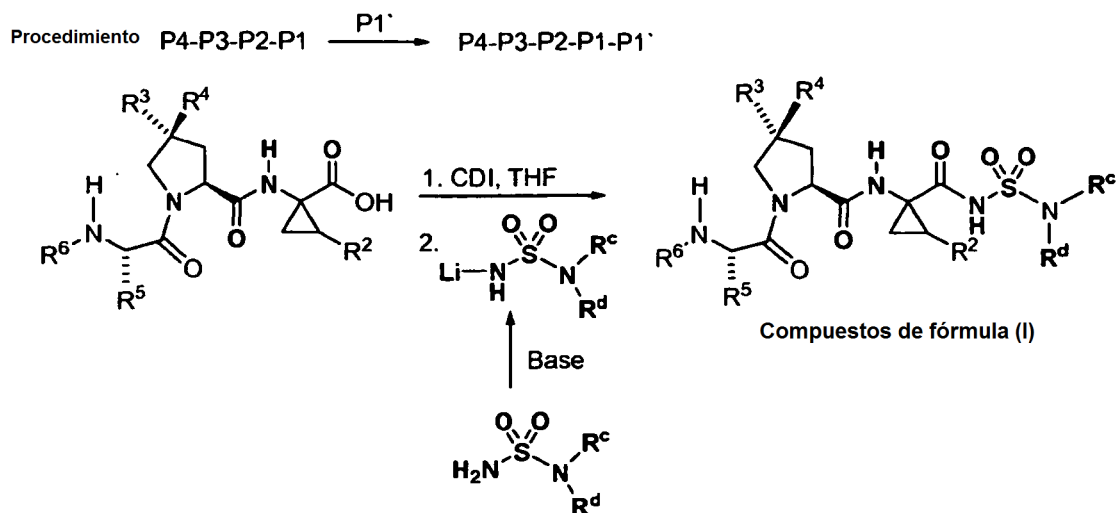
Esquema X



20

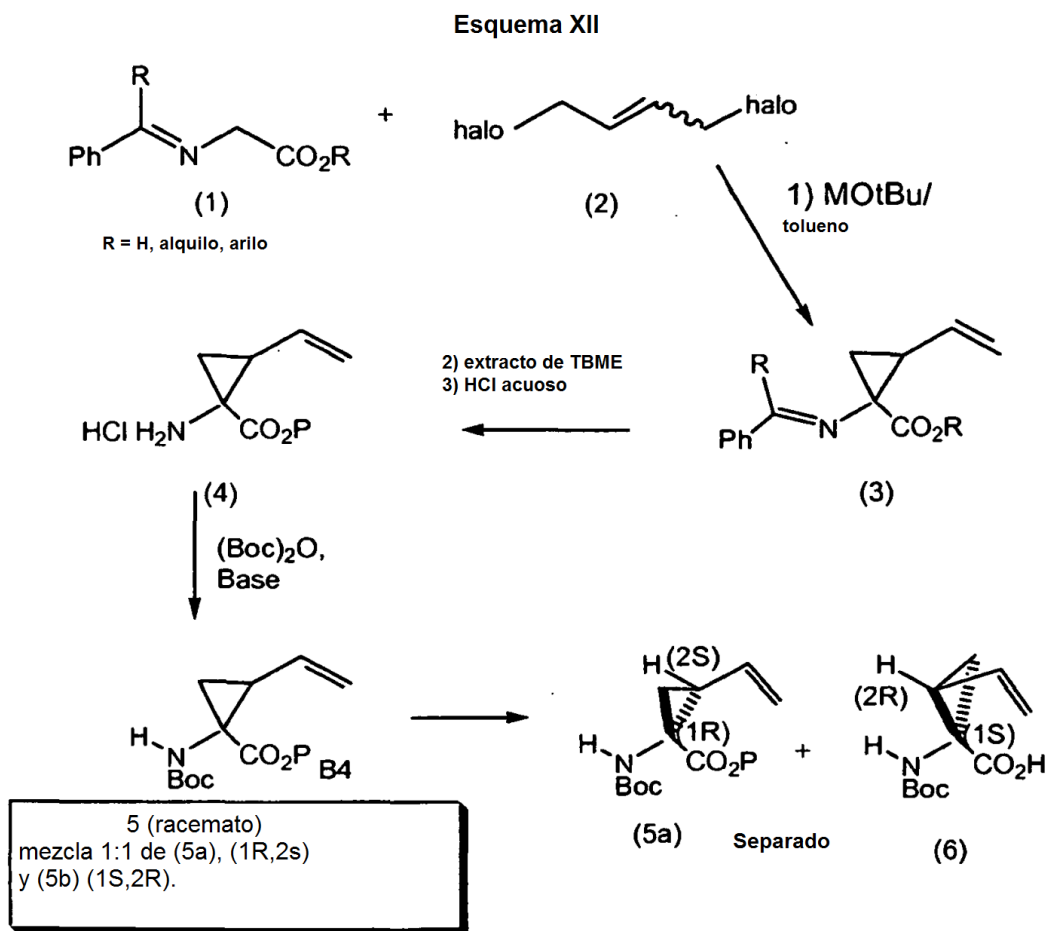
Debe apreciarse que también pueden prepararse derivados de acilsulfamida a partir de ácidos carboxílicos tripeptídicos en un procedimiento de una sola etapa como se define en el Esquema XI.

Esquema XI



Los elementos P I utilizados en la generación de compuestos de fórmula (I) están, en algunos casos, disponibles en el mercado, pero en caso contrario, se sintetizan usando los procedimientos conocidos por un experto en la materia y, en un sentido no limitante, se describen en el presente documento y se incorporan posteriormente en los compuestos de fórmula (I) usando los procedimientos descritos en el presente documento. Los ciclopropilaminoácidos sustituidos P1 pueden sintetizarse siguiendo los procedimientos generales indicados en el Esquema XII.

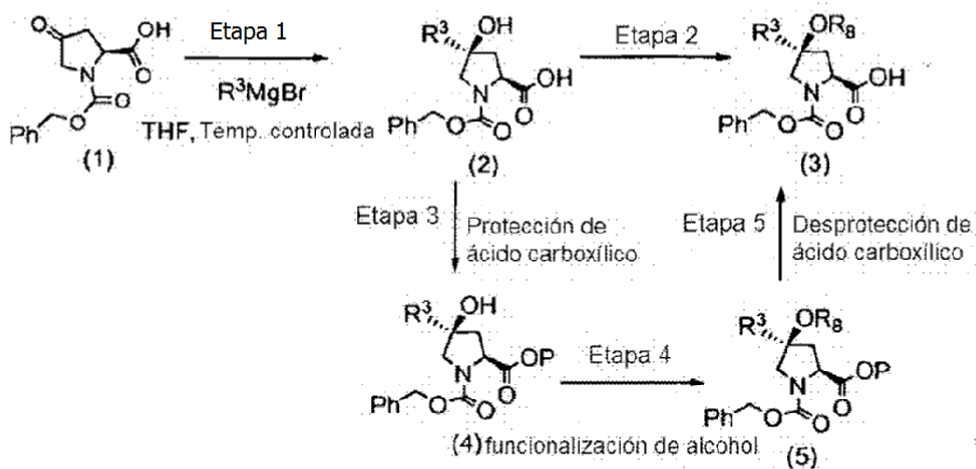
El tratamiento de la imina (1) disponible en el mercado o fácilmente sintetizable con 1,4-dihalobuteno (2) en presencia de una base producida, proporciona la imina resultante (3). Después, la hidrólisis ácida de (3) proporciona (4), que tiene un sustituyente alilo syn con respecto al grupo carboxilo, como producto principal. El resto amina de (4) puede protegerse usando un grupo Boc para proporcionar el aminoácido totalmente protegido (5). Este intermedio es un racemato que puede resolverse por un procedimiento enzimático, en el que el resto éster de (5) se escinde mediante una proteasa para proporcionar el ácido carboxílico correspondiente. Sin estar ligado a ninguna teoría en particular, se cree que esta reacción es selectiva, ya que uno de los enantiómeros experimenta la reacción a un ritmo mucho más rápido que su imagen especular haciendo posible una resolución cinética del racemato intermedio. En una realización de los citados en el presente documento, el estereoisómero para la integración en compuestos de fórmula (I) es (5a) que aloja la estereoquímica (1R,2S). En presencia de la enzima, este enantiómero no experimenta escisión del éster y por tanto este enantiómero (5a) se recupera de la mezcla de reacción. Sin embargo, el otro enantiómero, (5b) que aloja la estereoquímica (1S,2R) experimenta escisión del éster, es decir, hidrólisis, para proporcionar el ácido libre (6). Después de que se completa esta reacción, el éster (5a) puede separarse del producto ácido (6) por procedimientos rutinarios, tales como, por ejemplo, procedimientos de extracción acuosa o cromatografía.



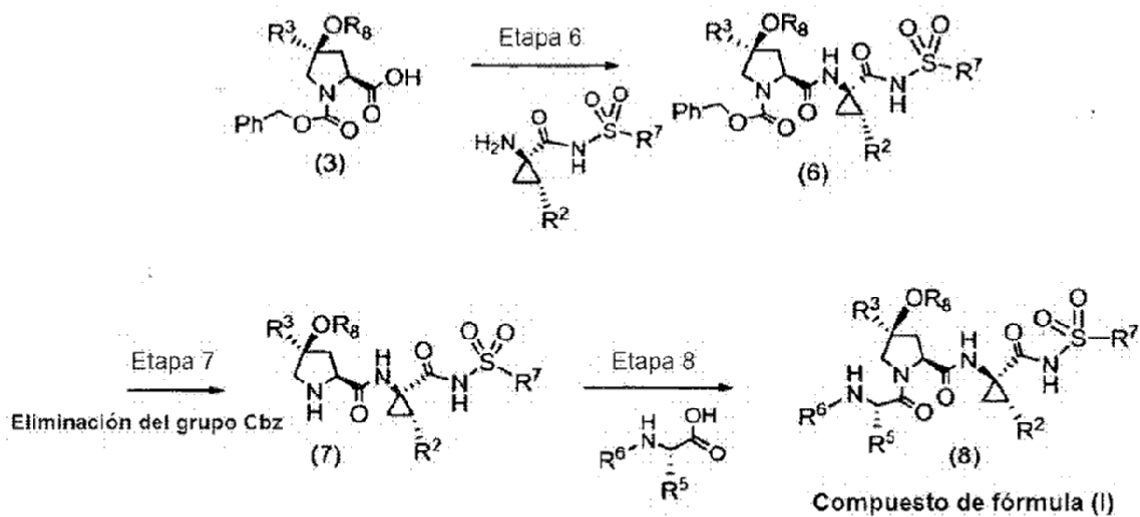
Se muestran procedimientos no limitantes para fabricar intermedios P2 y compuestos de fórmula (I) en los Esquemas posteriores. Dichos intermedios, condiciones de reacción y procedimientos dados en los ejemplos específicos pueden aplicarse en general a compuestos con otros patrones de sustitución. Por ejemplo, la síntesis de elementos P2 encontrada en compuestos de fórmula (1) del Esquema XIII puede prepararse siguiendo la ruta sintética definida. En ella, se trata N- Boc-4-oxo-L-prolina, o N-Cbz-4-oxo-L-prolina fácilmente disponible o disponible en el mercado con un reactivo organometálico, tal como un reactivo de Grignard (o como alternativa, una especie alquil o aril litio, o como alternativa una especie alquil o aril cinc) para proporcionar el intermedio (2) en el que la posición C4 de la prolina porta un sustituyente R³ y un grupo hidroxilo terciario libre. Después, la funcionalidad alcohol del intermedio (2) puede funcionalizarse para proporcionar la funcionalidad R⁸ deseada. En este procedimiento, el alcohol del intermedio (2) puede acoplarse mediante una serie de reacciones bien establecidas en la técnica. Por ejemplo, el alcohol de (2) puede acilarse para proporcionar ésteres, carbamatos o carbonatos; alquilarse para proporcionar éteres y fosfonarse para proporcionar fosfatos. Para la conversión del intermedio (2) en el intermedio (3) del Esquema XIII puede ser necesario proteger en primer lugar el grupo ácido carboxílico de (2) como se muestra.

Los procedimientos químicos para la funcionalización de alcoholes se describen en libros de texto convencionales en el tema, tales como: Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations. Segunda edición, por Richard Larock. Este libro de texto se publica por Wiley and Sons. En él, se destacan referencias específicas y reseñas que un experto en la materia puede emplear fácilmente para la conversión del intermedio (2) del Esquema XIII en el intermedio (3). Por ejemplo, pueden encontrarse condiciones y referencias pertinentes para la formación de éteres a partir de alcoholes en las páginas 883 a 929 del libro de texto de Larock. Más específicamente, las condiciones y referencias citadas en las páginas 890-894 son las más pertinentes para la construcción de la práctica de la presente invención. De forma análoga, pueden encontrarse condiciones para la conversión de alcoholes en los derivados éster correspondientes en las páginas 1952 y 1955 del libro de texto de Larock. Además, los procedimientos químicos descritos en Journal of Organic Chemistry 2001, volumen 66, página 8926 y referencias pertinentes citadas en su interior son útiles para la construcción de la práctica de la presente divulgación.

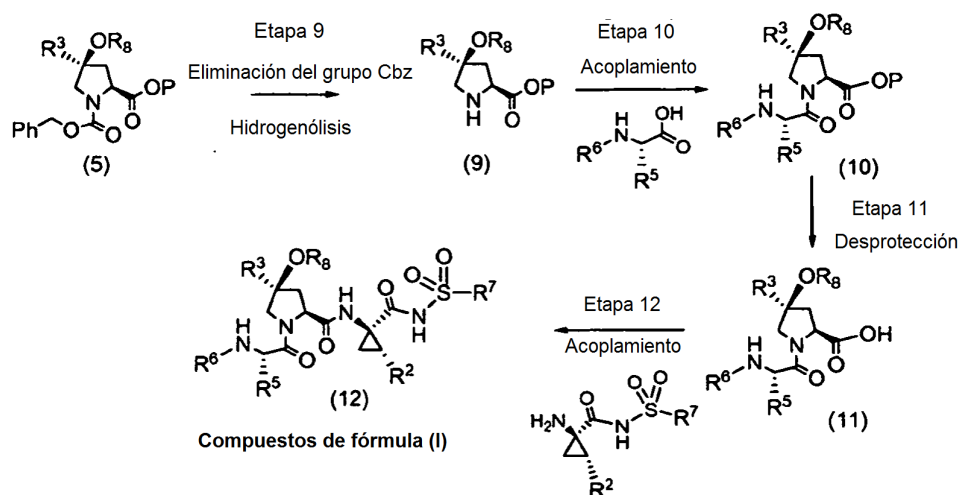
Esquema XIII



Procedimiento 1: Acoplamiento a P1-P1' después P3-P4

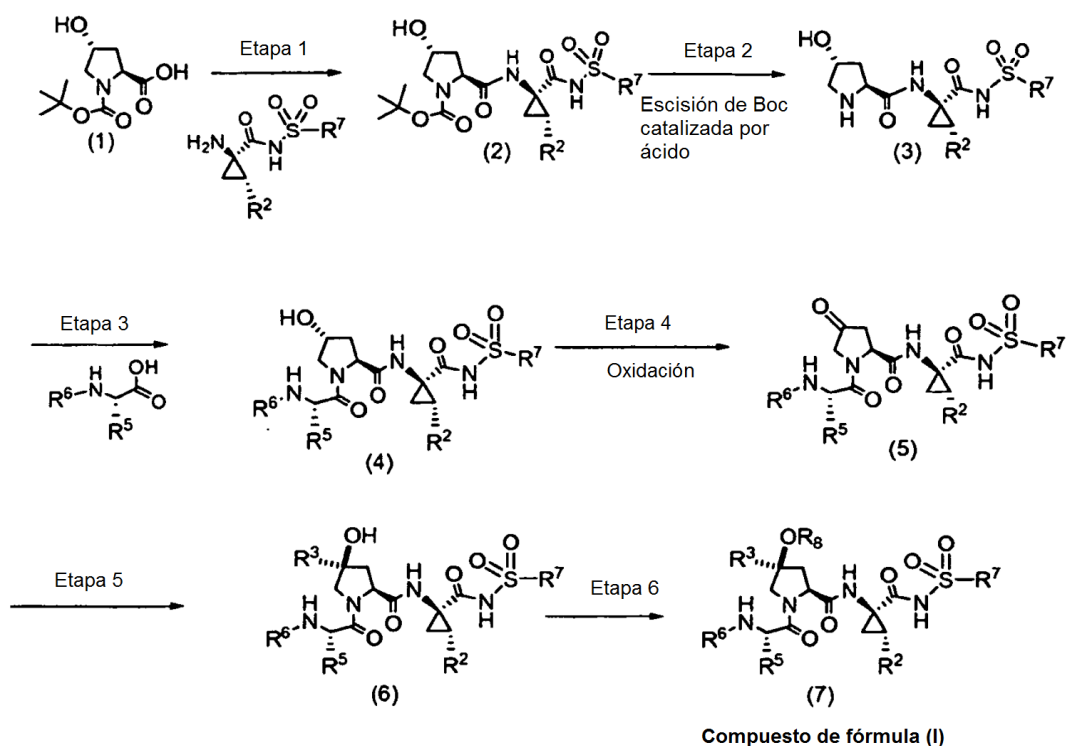


Procedimiento 2: Acoplamiento a P3-P3 después P1-P1'



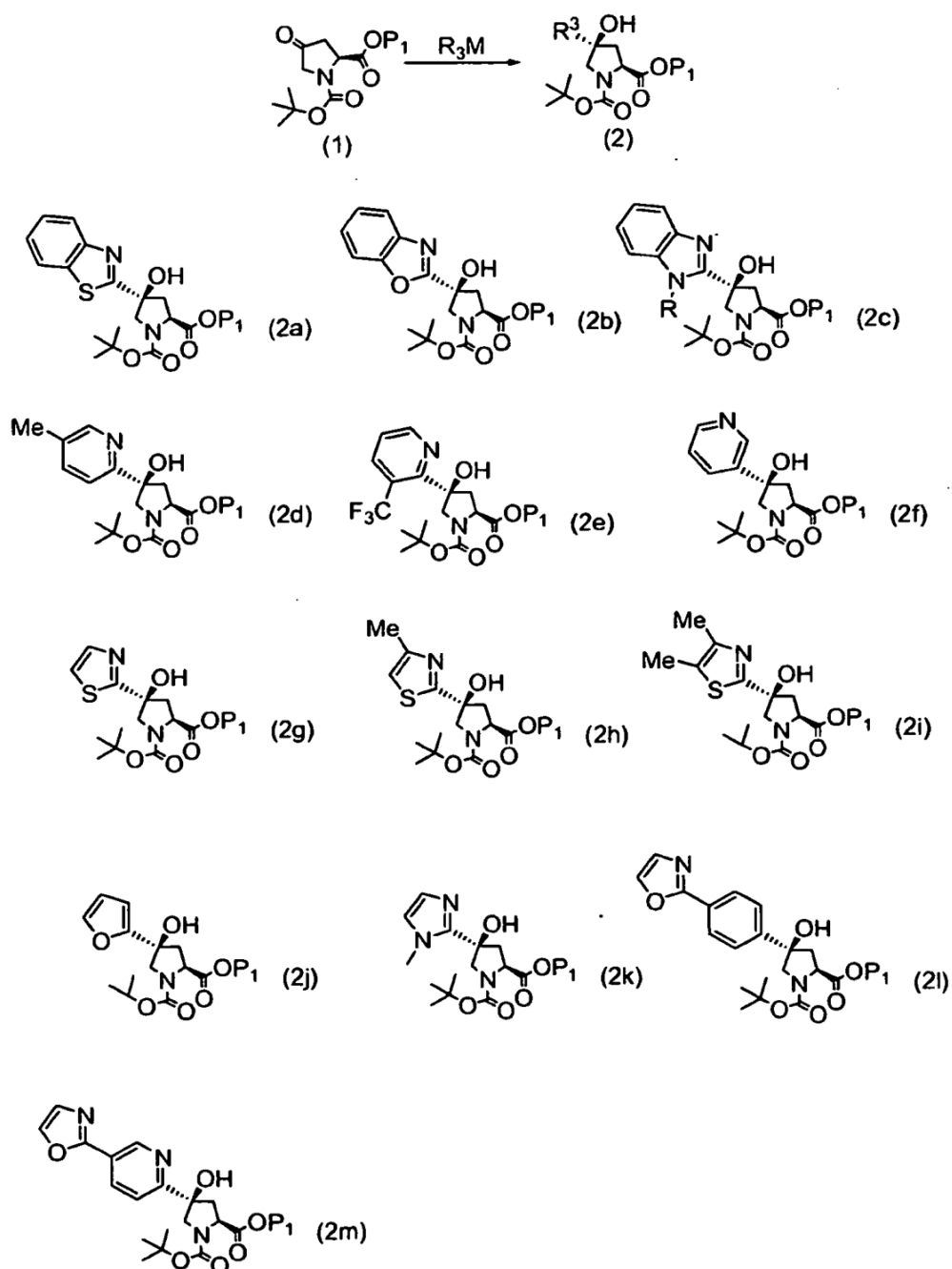
Un enfoque alternativo a la síntesis de compuestos de fórmula (I) representado en el Esquema XIII se muestra en el Esquema XIV. La funcionalización de la posición C4 de los grupos prolina ocurre mediante adición de Grignard a un intermedio de una etapa posterior (5) para proporcionar el intermedio 6 que después puede convertirse en los compuestos de fórmula (I). El intermedio (5) está disponible mediante una secuencia de 4 etapas que comienza con un intermedio disponible en el mercado (1), la primera etapa de la misma implica el acoplamiento de (1) con reactivos de acoplamiento intermedios P1-P1 establecidos en la técnica. La desprotección catalizada por ácido del grupo N-Boc del intermedio (2) proporciona el intermedio de amina libre (3) que posteriormente se acopla con el fragmento P3-P4 para proporcionar el intermedio (4). La oxidación selectiva del grupo hidroxilo C4 en el intermedio (4) para proporcionar el intermedio (5) puede conseguirse usando reactivos de oxidación, tales como el reactivo Dess-Martin.

Esquema XIV



Debe apreciarse que la adición de agentes organometálicos al resto cetona del derivado de prolina I (Esquema XVI) está bien establecida en la técnica. Por ejemplo, Hruby y colaboradores (J. Org. Chem. 2001, 66, 3593) han descrito la adición de bromuro de fenilmagnesio a intermedios de la estructura general 1 (Esquema XVI). Estos descubrimientos proporcionan pruebas de que se obtienen rendimientos óptimos de los productos de adición 1,2 deseados (2, del Esquema XVI) cuando se emplea un grupo *tert*-butil éster como grupo protector del resto carboxilo C2. Además, este trabajo proporcionó una prueba evidente en forma de cristalografía de rayos X en cuanto a la estereoquímica resultante de esta reacción de adición. Específicamente, como resultado de la adición de Grignard mencionada anteriormente para la cetona 1, se obtuvo un solo producto en el que el grupo hidroxilo C4 y el grupo carboxilo C2 asumen una orientación relativa *syn* entorno al anillo de cinco miembros. A partir de esta determinación de estructura, se dedujo que la selectividad respecto a las caras en la adición de R_3M a la cetona de 1 era *alfa* en el contexto de la estructura 1 del Esquema XVI. Es decir, la selectividad organometálica se añade a la cara de abajo (cara inferior) del carbonilo en 1 para proporcionar el alcohol terciario correspondiente (2) con la estereoquímica mostrada.

Esquema XVI



El trabajo mencionado anteriormente de Hruby describe la adición de un reactivo de Grignard específico a derivados de I (Esquema XVI). Sin embargo, la adición de una diversidad de reactivos de Grignard a la prolina 1 se ilustra en la presente divulgación. El cuerpo de la bibliografía que describe la adición de agentes organometálicos, incluyendo reactivos de Grignard, a cetonas es considerable y se resume en descripciones generales en la técnica, tales como:

5 Comprehensive Organic Functional Group Transformations. Volumen 2: Synthesis: Carbon with one heteroatom attached by a single bond. Editor in Chief Alan. R. Katritzky, y col. 1995, Capítulo 2,02, pagina 37. Esta clase de reacciones también se describe en Comprehensive Organic synthesis. Editor in Chief Barry M Trost, Volume 1: Additions to C-X pi-bonds (part 1). 1991.

10 Investigaciones recientes en la técnica proporcionan condiciones para la optimización adicional de reactivos de Grignard en reacciones de adición a cetonas, y estos trabajos pueden ser útiles en la presente divulgación. Por ejemplo, Ishihara y colaboradores (Org. Lett. 2005, Vol. 7, Nº 4, 573) describieron recientemente la formación y utilidad de complejos ato de magnesio. Se obtienen complejos ato de magnesio, R_3MgLi , de reactivos de Grignard y alquilios. Como se describe por Ishihara, estos complejos proporcionan rendimientos excelentes de productos de adición 1,2 en reacciones con cetonas. En un estudio separado, Knochel y colaboradores (Angew. Chem Int. Ed.

15 2006, 45, 497) han descrito el uso de de sales de lantánidos solubles, tales como $LnCl_3$ junto con reactivos de organomagnesio. La presencia de estas sales de lantánido da como resultado una mejora en la eficacia de la reacción de adición 1,2 para compuestos carbonilo. Estos trabajos, y referencias citadas en los mismos, establecen el estado de la técnica con respecto a la optimización de la reacción de Grignard en adiciones simples para compuestos carbonilo carbonil y sirven como una fuente de información importante en la presente divulgación.

20 También debe apreciarse que una variedad de reactivos organometálicos participan en reacciones de adición para cetonas. En este conjunto de obras se incluyen reactivos, tales como arillio, alquillio y reactivos heteroarillio, que son bien conocidos para su adición de una manera 1,2 a restos carbonilo. Por ejemplo, en un estudio reciente de Dondoni y colaboradores (J. Org. Chem. 2005, 70, 9257) se litia benzotiazol usando $BuLi$, y la especie C2-litio resultante se añade de una manera 1,2 a una lactona. De manera análoga podría esperarse que al añadir benzotiazol litiado de una manera 1,2 a la cetona 1 del Esquema XVI se obtenga un intermedio similar 2a.

25

Un experto en la materia reconocería que reactivos organometálicos obtenidos a partir de heterociclos, tales como oxazoles, tiazoles e imidazoles también pueden participar en reacciones de adición 1,2 a la cetona 1. Existe un cuerpo de bibliografía considerable que define las condiciones únicas empleadas para cada uno de estos sistemas de heterociclilo y esta información está fácilmente disponible para un experto en la materia. Por ejemplo, el uso de reactivos organometálicos obtenidos a partir de benzoxazol u oxazol, en reacciones de adición a cetonas requiere el uso de magnesatos de litio. Los datos concretos de este estudio reciente de Bayh y colaboradores se describen en J. Org. Chem., 2005, 70,5190. La adición de benzoxazol a la cetona 1 del Esquema XVI facilitaría el acceso a intermedios similares 2b.

30

Existe una bibliografía significativa anterior para la adición a cetonas usando una amplia gama de reactivos organometálicos obtenidos a partir de heterociclos. Por ejemplo, el trabajo de Behinda y colaboradores (Tet. Lett. 42, 2001, 647) describe la formación de un benzoimidazol litiado y su adición a una lactona simple. por analogía, el uso de este benzimidazol litiado en reacciones de adición a la cetona 1 del Esquema XVI facilitaría el acceso a intermedios similares 2c. Además, un estudio reciente de Kawasaki y colaboradores (Bioorganic and Medicinal Chem. Lett. 13, 2003, 87) describe la formación de una serie de compuestos heteroaromáticos litiados y sus reacciones de adición a amidas activadas. Por analogía, el uso de estos intermedios heteroaromáticos litiados en reacciones de adición a la cetona 1 del Esquema XVI facilitaría el acceso a los intermedios 2d-2k.

35

40

El empleo de reactivos organometálicos obtenidos a partir de biarilo o sistemas heteroaril-arilo en reacciones de adición 1,2 a la cetona I, también es relevante para la presente divulgación. La adición de esta clase de reactivos organometálicos a la cetona I facilitaría el acceso a intermedios similares 21 y 2m. Debe apreciarse que en la ilustración de la presente divulgación, puede ser necesario sintetizar biarilo o reactivos organometálicos de heteroarilo para su uso posterior en reacciones de adición a la cetona I del Esquema XVI. Un experto en la materia reconocería que el cuerpo relevante de la bibliografía describe la preparación de reactivos organometálicos de este tipo y precursores de los mismos. Por ejemplo, un estudio reciente de Chinchilla y colaboradores (Chem. Rev. 2004, 104, 2667) describe la preparación de heterociclos metalados y su utilidad. Los procedimientos químicos básicos para la preparación de biarilo o sistemas heteroaril-arilo emplean normalmente reacciones de acoplamiento similares a Suzuki. Un cuerpo de bibliografía de Gregory Fu describe el estado de la técnica en dichas reacciones de acoplamiento y un subconjunto de estas referencias aparece a continuación: JACS 2004, 126, 1340; JACS, 2002, 124, 13662; Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, Nº 11, 1945; Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, Nº 20, 3910; JACS 2002, 122, 4020; JACS 2001, 123, 10099; Org. Lett. 2001, Vol. 3, Nº 26, 4295; Angew. Chem. Int. Ed. 1998, 37, Nº24, 3387. Además de este cuerpo de trabajo, están disponibles estudios críticos en el área, tales como los de Rossi en Synthesis 2004, Nº 15, 2419.

45

50

55

Ejemplos

La presente divulgación se describirá ahora junto con ciertas realizaciones. Por el contrario, la presente divulgación cubre todas las alternativas, modificaciones y equivalentes que pueden incluirse dentro del alcance de las reivindicaciones. Por lo tanto, los siguientes ejemplos, que incluyen realizaciones específicas, ilustrarán una práctica

60

de la presente divulgación, entendiéndose que los ejemplos son propósitos de ilustración de ciertas realizaciones y se presentan para proporcionar lo que se cree que es la descripción más útil y fácilmente comprensible de sus procedimientos y aspectos conceptuales.

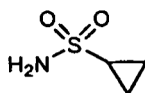
5 Los porcentajes de solución expresan una relación peso a volumen, y las proporciones de solución expresan una relación volumen a volumen, a menos que se indique lo contrario. Se registraron espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) en un espectrómetro Bruker a 300, 400 o 500 MHz; los desplazamientos químicos (δ) se indican en partes por millón. La cromatografía ultrarrápida se realizó sobre gel de sílice (SiO_2) de acuerdo con la técnica de cromatografía ultrarrápida de Still (J. Org. Chem. 1978, 43, 2923).

10 Los intermedios descritos en los Ejemplos encontrados en el presente documento pueden emplearse para sintetizar compuestos de Fórmula 1.

Ejemplo 1. Preparación de intermedios P1'

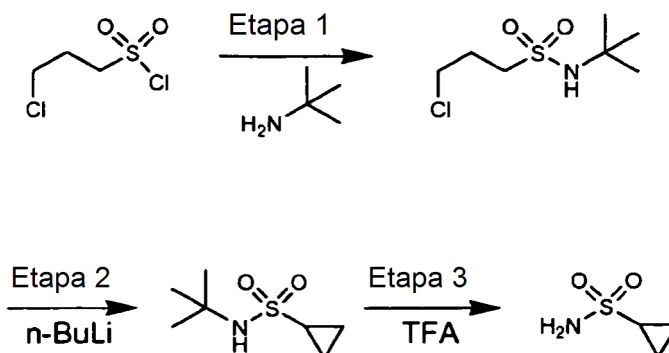
1. Preparación de ciclopropilsulfonamida

Procedimiento 1:



ciclopropanosulfonamida

Esquema 1



15 Etapa 1:

Se disolvió *tert*-butilamina (3,0 mol, 315 ml) en THF (2,5 l). La solución se enfrió a $-20\text{ }^\circ\text{C}$. Se añadió lentamente cloruro de 3-cloro-propanosulfonilo (1,5 mol, 182 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (2,0 l). La solución resultante se lavó con HCl 1,0 M (1,0 l), agua (1,0 l) y salmuera (1,0 l), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío para dar un sólido de color ligeramente amarillo, que se cristalizó en hexano, proporcionando el producto en forma de un sólido de color blanco (316,0 g, 99%). RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,38 (s, 9H), 2,30-2,27 (m, 2H), 3,22 (t, $J = 7,35\text{ Hz}$, 2H), 3,68 (t, $J = 6,2\text{ Hz}$, 2H), 4,35 (a, 1 H).

20 Etapa 2:

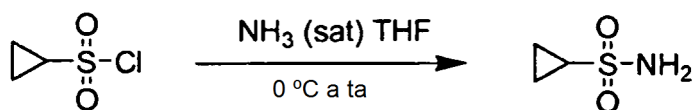
A una solución del producto de la Etapa 1 (2,14 g, 10,0 mmol) en THF (100 ml) se le añadió *n*-BuLi (2,5 M en hexano, 8,0 ml, 20,0 mmol) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante un periodo de 1 hora y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua (cada uno 200 ml). La fase orgánica separada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se recristalizó en hexano, proporcionando el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (1,0 g, 56%). RMN ^1H (CDCl_3) δ 0,98-1,00 (m, 2H), 1,18-1,19 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 2,48-2,5 (m, 1 H), 4,19(a, 1H).

30 Etapa 3:

Una solución del producto de la Etapa 2 (110 g, 0,62 mmol) en TFA (500 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se recristalizó en acetato de etilo/hexano (60 ml/240

ml), proporcionando el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (68,5 g, 91%). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 0,84-0,88 (m, 2H), 0,95-0,98 (m, 2H), 2,41-2,58 (m, 1H), 6,56 (a, 2H).

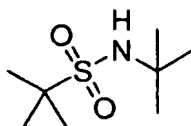
Procedimiento 2:



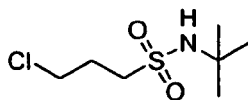
- 5 A una solución de 100 ml de THF enfriado a 0 °C se le burbujeó amoníaco caseoso hasta que se alcanzó la saturación. A esta solución se le añadió una solución de 5 g (28,45 mmol) de cloruro de ciclopropilsulfonylo (adquirido de Array Biopharma) en 50 ml de THF. La solución se calentó a temperatura ambiente durante una noche y se agitó durante un día más. La mezcla se concentró hasta que quedaron 1-2 ml de disolvente y se vertió en un lecho de 30 g de SiO₂ (eluyendo con acetato de etilo del 30% al 60%/hexanos) para proporcionar 3,45 g (100%) de
- 10 ciclopropilsulfonamida en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (metanol-d₄) δ 0,94-1,07 (m, 4H), 2,52-2,60 (m, 1H); RMN ¹³C (metanol) δ 5,92, 33,01.

2. Preparación de ciclopropilsulfonamidas sustituidas en C1

2a. Preparación de N-terc-butil-(1-metil)ciclopropil-sulfonamida

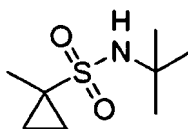


- 15 Etapa 1: Preparación de N-terc-butil-(3-cloro)propilsulfonamida



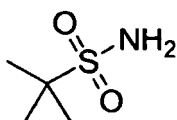
Se preparó como se ha descrito anteriormente.

Etapa 2: Preparación de N-terc-butil-(1-metil)ciclopropil-sulfonamida



- 20 Una solución del producto de la Etapa 1 (4,3 g, 20 mmol) se disolvió en THF seco (100 ml) y se enfrió a -78 °C. A esta solución se le añadió lentamente n-butilitio (17,6 ml, 44 mmol, 2,5 M en hexano). El baño de hielo seco se retiró y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante un periodo de 1,5 horas. Esta mezcla se enfrió a -78 °C y se añadió una solución de n-butilitio (20 mmol, 8 ml, 2,5 M en hexano). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se enfrió a -78 °C durante un periodo de 2 horas y se trató con una solución pura de yoduro de metilo (5,68 g, 40 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante una noche, después se inactivó con NH₄Cl saturado (100 ml) a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó (MSO₄), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo que se cristalizó en hexano, proporcionando el producto deseado en forma de un sólido de color ligeramente amarillo (3,1 g, 81%): RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,79 (m, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,52 (m, 2H), 1,62 (s, 3H), 4,10 (s a,
- 25 1H).
- 30

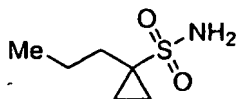
Etapa 3: Preparación de 1-metilciclopropilsulfonamida



Una solución del producto de la Etapa 2 (1,91 g, 10 mmol) se disolvió en TFA (30 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se retiró al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo que se cristalizó en acetato de etilo/hexano (1:4, 40 ml), proporcionando el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (1,25 g, 96%): RMN ^1H (CDCl_3) δ 0,84 (m, 2H), 1,41 (m, 2H), 1,58 (s, 3H), 4,65 (s a, 2H). Calc. Anal. Para $\text{C}_4\text{H}_9\text{NO}_2\text{S}$: C, 35,54; H, 6,71; N, 10,36. Encontrado: C, 35,67; H, 6,80; N, 10,40.

5

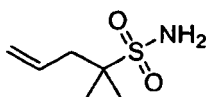
2b. Preparación de 1-propilciclopropilsulfonamida



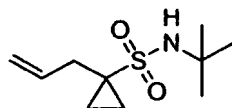
Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para la preparación de 1-metilciclopropilsulfonamida sustituyendo yoduro de metilo por haluro de propilo en la segunda etapa de este procedimiento.

10

2c. Preparación de 1-aliilciclopropilsulfonamida



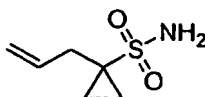
Etapa 1: Preparación de N-terc-butil-(1-aliil)ciclopropilsulfonamida



15

Este compuesto se obtuvo con un rendimiento del 97% de acuerdo con el procedimiento descrito en la síntesis de N-terc-butil-(1-metil)ciclopropilsulfonamida usando 1,25 equivalentes de bromuro de alilo como electrófilo. El compuesto se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional: RMN ^1H (CDCl_3) δ 0,83 (m, 2H), 1,34 (s, 9H), 1,37 (m, 2H), 2,64 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 4,25 (s a, 1H), 5,07-5,10 (m, 2H), 6,70-6,85 (m, 1H).

Etapa 2: Preparación de 1-aliilciclopropilsulfonamida

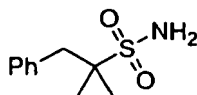


20

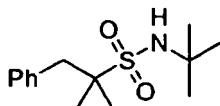
Este compuesto se obtuvo con un rendimiento del 40% a partir del producto de la Etapa 1 de acuerdo con el procedimiento descrito en la síntesis de 1-metilciclopropilsulfonamida. El compuesto se purificó por cromatografía en columna sobre SiO_2 usando metanol al 2% en diclorometano como eluyente: RMN ^1H (CDCl_3) δ 0,88 (m, 2H), 1,37 (m, 2H), 2,66 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,80 (s, 2H), 5,16 (m, 2H), 5,82 (m, 1H); RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 11,2, 35,6, 40,7, 119,0, 133,6.

25

2d. Preparación de 1-Bencilciclopropilsulfonamida



Etapa 1: Preparación de N-terc-butil-(1-bencil)ciclopropil-sulfonamida.

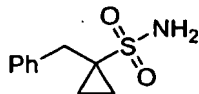


30

Este compuesto se obtuvo con un rendimiento del 60% usando el procedimiento descrito para la síntesis de N-terc-butil-(1-metil)ciclopropilsulfonamida con la excepción de que se usaron 1,05 equivalentes de bromuro de bencilo,

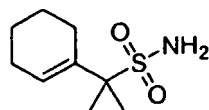
seguido de trituración con acetato de etilo al 10% en hexano: RMN ^1H (CDCl_3) δ 0,92 (m, 2H), 1,36 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 3,25 (s, 2H), 4,62 (s a, 1H), 7,29-7,36 (m, 5H).

Etapa 2: Preparación de 1-bencilciclopropilsulfonamida



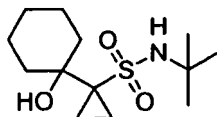
- 5 Este compuesto se obtuvo con un rendimiento del 66% a partir de *N*-*tert*-butil(1-bencil)ciclopropilsulfonamida usando el procedimiento descrito para la síntesis de 1-metilciclopropilsulfonamida, seguido de recristalización en la cantidad mínima de 0% acetato de etilo en hexano: RMN ^1H (CDCl_3) δ 0,90 (m, 2H), 1,42 (m, 2H), 3,25 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 7,29 (m, 3H), 7,34 (m, 2H); RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 11,1, 36,8, 41,9, 127,4, 128,8, 129,9, 136,5.

2e. Preparación de 1-(1-ciclohexenil)ciclopropil-sulfonamida



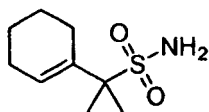
10

Etapa 1: Preparación de *N*-*tert*-butil-[1-(1-hidroxil)ciclohexil]-ciclopropilsulfonamida



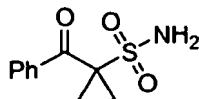
- 15 Este compuesto se obtuvo con un rendimiento del 84% usando el procedimiento descrito para la síntesis de *N*-*tert*-butil-(1-metil)ciclopropilsulfonamida excepto porque se usaron 1,30 equivalentes de ciclohexanona, seguido de recristalización en la cantidad mínima de acetato de etilo al 20% en hexano: RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,05 (m, 4H), 1,26 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,57-1,59 (m, 6H), 1,97 (m, 2H), 2,87 (s a, 1H), 4,55 (s a, 1H).

Etapa 2: Preparación de 1-(1-ciclohexenil)ciclopropil-sulfonamida



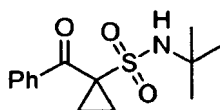
- 20 Este compuesto, 1-(1-ciclohexenil)-ciclopropilsulfonamida, se obtuvo con un rendimiento del 85% a partir de *N*-*tert*-butil-[1-(1-hidroxil)ciclohexil]-ciclopropilsulfonamida usando el procedimiento descrito para la síntesis de 1-metilciclopropilsulfonamida, seguido de recristalización en la cantidad mínima de acetato de etilo y hexano: RMN ^1H (DMSO-d_6) δ 0,82 (m, 2H), 1,28 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 2,01 (s, 2H), 2,16 (s, 2H), 5,89 (s, 1H), 6,46 (s, 2H); RMN ^{13}C (DMSO-d_6) δ 11,6, 21,5, 22,3, 25,0, 27,2, 46,9, 131,6, 132,2; BR-EM (IEN): 200 ($\text{M}^+ - 1$).

2f. Preparación de 1-benzoilciclo-propilsulfonamida



25

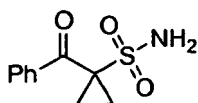
Etapa 1: Preparación de *N*-*tert*-butil-(1-benzoil)ciclopropil-sulfonamida



Este compuesto se obtuvo con un rendimiento del 66% usando el procedimiento descrito para la síntesis de *N*-*tert*-butil-(1-metil)ciclopropilsulfonamida excepto porque se usaron 1,2 equivalentes de benzoato de metilo como

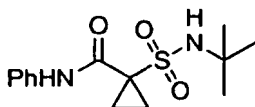
electrófilo. El compuesto se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ usando diclorometano del 30% al 100% en hexano: RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,31 (s, 9H), 1,52 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 4,16 (s a, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,57 (m, 1H), 8,05 (d, J = 8,5 Hz, 2H).

Etapa 2: Preparación de 1-benzoilciclo-propilsulfonamida



5 Este compuesto se obtuvo con un rendimiento del 87% a partir de N-*terc*-butil(1-benzoil)ciclopropilsulfonamida usando los procedimientos descritos para la síntesis de 1-metilciclopropilsulfonamida, seguido de recristalización en la cantidad mínima de acetato de etilo en hexano: RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,39 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 7,22 (s, 2H), 7,53 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,65 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,2 Hz, 2H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 2,3,48,4, 128,1, 130,0, 133,4, 135,3, 192,0.

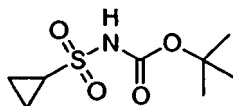
2g. Preparación de N-*terc*-butil-(1-fenilaminocarboxil)-ciclopropilsulfonamida



15 Este compuesto se obtuvo con un rendimiento del 42% usando el procedimiento descrito para la síntesis de N-*terc*-butil-(1-metil)ciclopropilsulfonamida usando 1 equivalente de isocianato de fenilo, seguido de recristalización en la cantidad mínima de acetato de etilo en hexano RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,38 (s, 9H), 1,67-1,71 (m, 4H), 4,30 (s a, 1H), 7,10 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,53 (t, J = 7,5 Hz, 2H).

3. Preparación de ciclopropanosulfonamidas sustituidas en C1: El uso de un grupo protector N-Boc

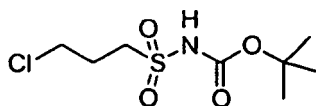
3a. Preparación de *terc*-butil carbamato de ciclopropilsulfonilamina, un intermedio clave en la preparación de ciclopropilsulfonamidas sustituidas en C1



20 Etapa 1: Preparación de 3-cloropropilsulfonamida

Una solución de cloruro de 3-cloropropanosulfonilo (55 g, 310,7 mmol) se disolvió en THF (200 ml) y se añadió gota a gota durante 30 minutos a una solución de NH₄OH (200 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 1 hora y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (4 x 500 ml). Los extractos combinados se lavaron con HCl 1 N (150 ml), agua (150 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El sólido en bruto se recristalizó en la cantidad mínima de diclorometano en hexanos, proporcionando el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (45,3 g, 93%). RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,34 (m, 2H), 3,32 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,70 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 4,83 (s, 2H); RMN ¹³C (CDCl₃) δ 27,10, 42,63, 52,57.

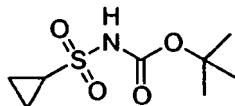
30 Etapa 2: Preparación de *terc*-butilcarbamato de 3-cloropropilsulfonilamina



Una solución del producto de la Etapa 1 (30,2 g, 191,5 mmol), trietilamina (30,2 ml, 217,0 mmol) y 4-DMAP (2,40 g, 19,6 mmol) en diclorometano (350 ml) a 0 °C se trató gota a gota con una solución de dicarbonato de di-*terc*-butilo (47,2 g, 216,9 mmol) en diclorometano (250 ml) durante 30 minutos. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 3 horas más y se lavó con HCl 1 N (300 ml), agua (300 ml) y salmuera (300 ml), se secó

sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío, proporcionando el producto en bruto. Este material se trituró con 70 ml de diclorometano al 5% en hexanos, proporcionando el producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino (47,2 g, 96%): RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,51 (s, 9H), 2,33 (m, 2H), 3,60 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,68 (t, $J = 6,21$ Hz, 2H); RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 26,50, 27,95, 42,37, 50,40, 84,76, 149,53.

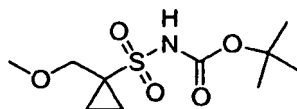
5 Etapa 3: Preparación de *tert*-butil carbamato de ciclopropilsulfonilamina



Una solución de *n*-butillitio (74,7 ml, 119,5 mmol, 1,6 M en hexano) se disolvió en THF seco (105 ml) y se enfrió a -78 °C en una atmósfera de argón. A esta solución se le añadió gota a gota una solución del producto de la Etapa 2 (14 g, 54,3 mmol) en THF seco (105 ml) durante 20-30 minutos. El baño de hielo seco se retiró y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante un periodo de 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con ácido acético glacial (3,4 ml), se concentró al vacío y se repartió entre diclorometano (100 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío, proporcionando el producto deseado en forma de un sólido ceroso de color blanquecino (12,08 g, 100%): RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,10 (m, 2H), 1,34 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 2,88 (m, ^1H), 7,43 (s, ^1H). RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 6,21, 28,00, 31,13, 84,07, 149,82.

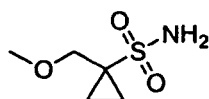
15 3b. Preparación de 1-metoxi-metilciclopropil-sulfonamida

Etapa 1: Preparación de *tert*-butilcarbamato de 1-metoximetilciclopropilsulfonilamina



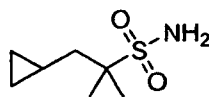
A una solución de *tert*-butil carbamato de ciclopropilsulfonilamina (1,0 g, 4,5 mmol) disuelto en THF (30 ml) y enfriada a -78 °C, se le añadió *n*-butillitio (6,4 ml, 10,2 mmol, 1,6 M en hexano) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. A esta solución se le añadió una solución pura de clorometil metil éter (0,40 ml, 5,24 mmol) y la mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante una noche. La solución pH se ajustó a 3 usando HCl acuoso 1 N y después se extrajo lentamente con acetato de etilo (porciones de 4 x 50 ml). Los extractos combinados se secaron (MSO_4), se filtraron y se concentraron para proporcionar *tert*-butilcarbamato de 1-metoximetilciclopropilsulfonilamina, en forma de un sólido ceroso (1,20 g, 100%) que se recogió directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional: RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,03 (m, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,66 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 7,54 (s, 1H); RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 11,37, 28,29, 40,38, 58,94, 73,43, 83,61, 149,57.

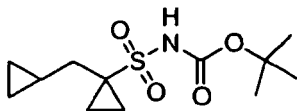
Etapa 2: Preparación de 1-metoximetilciclopropilsulfonamida



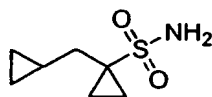
Una solución de *tert*-butilcarbamato de 1-metoximetilciclopropilsulfonilamina (1,14 g, 4,30 mmol) se disolvió en una solución de TFA al 50%/diclorometano (30 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se sometió a cromatografía sobre 80 g de SiO_2 (eluyendo con acetato de etilo del 0% al 60%/hexanos para dar 1-metoximetilciclopropilsulfonamida en forma de un sólido de color blanco (0,55 g, 77% total en dos etapas): RMN ^1H (CDCl_3) δ 0,95 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 4,85 (s, 2H); RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 11,17, 40,87, 59,23, 74,80; EMBR m/z 183 ($\text{M}^+ + \text{NH}_4$).

35 3c. Preparación de 1-ciclopropilmetilciclopropilsulfonamida

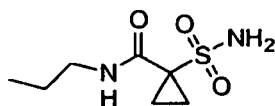
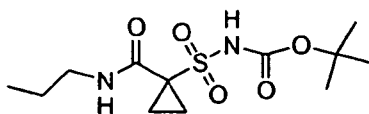


Etapa 1: Preparación de *tert*-butilcarbamato de 1-ciclopropilmetilciclopropilsulfonilamina

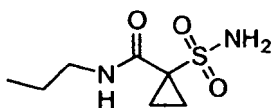
- 5 Se obtuvo *tert*-butilcarbamato de 1-ciclopropilmetilciclopropilsulfonilamina con un rendimiento del 92% de acuerdo con el procedimiento descrito en la síntesis de *tert*-butilcarbamato de 1-metoximetilciclopropilsulfonilamina, excepto por que se usaron 1,10 equivalentes de bromuro de ciclopropilmetilo como electrófilo. El compuesto se recogió directamente en la siguiente reacción sin purificación: RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,10 (m, 2H), 0,51 (m, 2H), 0,67 (m, 1H), 1,10 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,62 (m, 2H), 1,87 (d, J = 7,0 Hz, 2H).

Etapa 2: Preparación de 1-ciclopropilmetil-ciclopropilsulfonamida

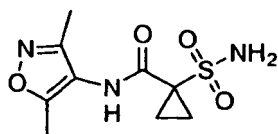
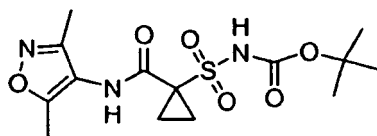
- 10 Este compuesto se obtuvo con un rendimiento del 65% a partir de *tert*-butilcarbamato de 1-ciclopropilmetilciclopropilsulfonilamina de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de 1-metoximetilciclopropilsulfonamida. El compuesto se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ usando acetato de etilo del 0% al 60% en hexanos como eluyente RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,15 (m, 2H), 0,51 (m, 2H), 1,01 (m, 2H), 1,34 (m, 3H), 1,86 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 4,83 (s, 2H); RMN ¹³C (CDCl₃) δ 4,65, 7,74, 11,26, 35,62, 41,21; EMBR m/z 193 (M⁺+NH₄).
- 15

3d. Preparación de 1-propilcarbamoilciclopropano-sulfonamidaEtapa 1: Preparación de *tert*-butilcarbamato de 1-propilcarbamoilciclopropanosulfonamida

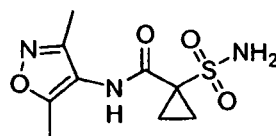
- 20 Este compuesto se obtuvo con un rendimiento en bruto del 100% de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de *tert*-butil-carbamato de 1-metoximetilciclopropilsulfonilamina excepto por que se usaron 1,10 equivalentes de isocianato de n-propilo como electrófilo. El compuesto se recogió directamente en la siguiente reacción sin purificación: RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,10 (m, 2H), 0,51 (m, 2H), 0,67 (m, 1H), 1,10 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,62 (m, 2H), 1,87 (d, J = 7,0 Hz, 2H).

25 Etapa 2: Preparación de 1-propilcarbamoilciclopropano-sulfonamida

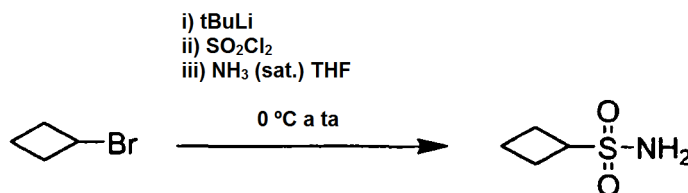
- 30 Este compuesto se obtuvo con un rendimiento del 50% a partir de *tert*-butilcarbamato de 1-propilcarbamoilciclopropanosulfonamida de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de 1-metoximetilciclopropilsulfonamida, excepto porque no se usó cromatografía puesto que el material se había recristalizado en la cantidad mínima de diclorometano/hexanos: RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,15 (m, 2H), 0,51 (m, 2H), 1,01 (m, 2H), 1,34 (m, 3H), 1,86 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 4,83 (s, 2H); RMN ¹³C (CDCl₃) δ 4,65, 7,74, 11,26, 35,62, 41,21; EMBR m/z 193 (M⁺+NH₄).

3e. Preparación de 1-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)carbamoilciclopropanosulfonamidaEtapa 1: Preparación de *tert*-butilcarbamato de 1-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)carbamoilciclopropanosulfonamida

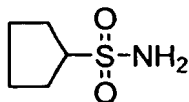
- 5 Este compuesto se obtuvo con un rendimiento en bruto del 100% de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de *tert*-butilcarbamato de 1-metoximetilciclopropilsulfonilamina excepto por que se usaron 1,20 equivalentes de 4-isocianato de 3,5-dimetilisoxazol como electrófilo. El compuesto se recogió directamente en la siguiente reacción sin purificación.

Etapa 2: Preparación de 1-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)carbamoilciclopropanosulfonamida

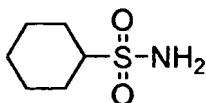
- 10 Este compuesto se obtuvo con un rendimiento del 50% (580 mg) a partir de 1,62 g (4,52 mmol) de *tert*-butilcarbamato de 1-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)carbamoilciclopropanosulfonamida usando 30 ml (120 mmol) de HCl 4 N/dioxanos, agitación durante una noche, concentración y cromatografía sobre una columna Biotage 40M (eluyendo con metanol del 0% al 5%/diclorometano: RMN ¹H (metanol-d₄) δ 1,57 (m, 2H), 1,61 (m 2H), 2,15 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 4,84 (s, 3H); RMN ¹³C (metanol-d₄) δ 9,65, 10,94, 15,01, 46,11, 114,82, 159,45, 165,55, 168,15; EMBR m/z 260 (M⁺+H).

4. Preparación de cicloalquilsulfonamidas a partir de bromuros de cicloalquilo4a. Preparación de ciclobutilsulfonamida a partir de bromuro de ciclobutilo

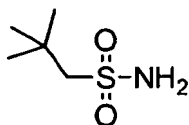
- 20 A una solución de 5,0 g (37,0 mmol) de bromuro de ciclobutilo en 30 ml de éter dietílico anhidro (éter dietílico) enfriada a -78 °C se le añadieron 44 ml (74,8 mmol) de *tert*-butillitio 1,7 M en pentanos. La solución se calentó lentamente a -35 °C durante 1,5 horas. Esta mezcla se canuló lentamente en una solución de 5,0 g (37,0 mmol) de cloruro de sulfurilo recién destilado en 100 ml de hexanos enfriada a -40 °C, se calentó a 0 °C durante 1 hora y se concentró cuidadosamente al vacío. Esta mezcla se disolvió de nuevo en éter dietílico, se lavó una vez con un poco
- 25 de agua enfriada con hielo, se secó (MgSO₄) se filtró y se concentró cuidadosamente. Esta mezcla se disolvió de nuevo en 20 ml de THF, se añadió gota a gota a 500 ml de NH₃ saturado en THF y se dejó en agitación durante una noche. La mezcla se concentró al vacío para dar un sólido en bruto de color amarillo y se recrystalizó en la cantidad mínima de diclorometano en hexanos con 1-2 gotas de metanol para proporcionar 1,90 g (38%) del producto deseado en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,95-2,06 (m, 2H), 2,30-2,54 (m, 4H), 3,86 (p, J = 8 Hz, 1H), 4,75 (s a, 2H); RMN ¹³C (CDCl₃) δ 16,43, 23,93, 56,29, HRMS m/z (M-H)⁻ calc. para C₄H₈NSO₂: 134,0276, encontrado 134,0282.

4b. Preparación de ciclopentil sulfonamida

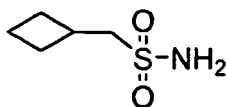
Una solución de 18,5 ml (37,0 mmol) de cloruro de ciclopentilmagnesio 2 M en éter se añadió gota a gota a una solución de 3,0 ml (37,0 mmol) de cloruro de sulfurilo recién destilado (obtenido de Aldrich) en 100 ml de hexanos enfriada a -78 °C. La mezcla se calentó a 0 °C durante 1 hora y después se concentró cuidadosamente al vacío. Esta mezcla se disolvió de nuevo en éter dietílico (200 ml), se lavó una vez con un poco de agua enfriada con hielo (200 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró cuidadosamente. Esta mezcla se disolvió de nuevo en 35 ml de THF, se añadió gota a gota a 500 ml de NH₃ saturado en THF y se dejó en agitación durante una noche. La mezcla se concentró al vacío para dar un sólido en bruto de color amarillo, el residuo se filtró a través de 50 g de gel de sílice usando acetato de etilo al 70%-hexanos como eluyente y después la solución se concentró. El residuo se recristalizó en la cantidad mínima de diclorometano en hexanos con 1-2 gotas de metanol, proporcionando 2,49 g (41%) del producto deseado en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,58-1,72 (m, 2H), 1,74-1,88 (m, 2H), 1,94-2,14 (m, 4H), 3,48-3,59 (m, 1H), 4,80 (s a, 2H); RMN ¹³C (CDCl₃) δ 25,90, 28,33, 63,54; EM m/e 148 (M-H)-.

4c. Preparación de ciclohexil sulfonamida

Una solución de 18,5 ml (37,0 mmol) de cloruro de ciclohexilmagnesio 2 M (TCI Americas) en éter dietílico se añadió gota a gota a una solución de 3,0 ml (37,0 mmol) de cloruro de sulfurilo recién destilado en 100 ml de hexanos enfriada a -78 °C. La mezcla se calentó a 0 °C durante 1 hora y después se concentró cuidadosamente al vacío. Esta mezcla se disolvió de nuevo en éter dietílico (200 ml), se lavó una vez con un poco de agua enfriada con hielo (200 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró cuidadosamente. Esta mezcla se disolvió de nuevo en 35 ml de THF, se añadió gota a gota a 500 ml de NH₃ saturado en THF y se dejó en agitación durante una noche. La mezcla se concentró al vacío para dar un sólido en bruto de color amarillo, el residuo se filtró a través de 50 g de gel de sílice usando acetato de etilo al 70%-hexanos como eluyente y se concentró. El concentrado se recristalizó en la cantidad mínima de diclorometano en hexanos con 1-2 gotas de metanol para proporcionar 1,66 g (30%) del producto deseado en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,11-1,37 (m, 3H), 1,43-1,56 (m, 2H), 1,67-1,76 (m, 1 H), 1,86-1,96 (m, 2H), 2,18-2,2R (m, 2H), 2,91 (tt, J = 12, 3,5 Hz, 1 H), 4,70 (s a, 2H); RMN ¹³C (CDCl₃) δ 25,04, 25,04, 26,56, 62,74; EM m/e 162 (M-1)⁺.

4d. Preparación de neopentilsulfonamida

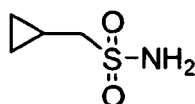
Siguiendo el procedimiento para la preparación de ciclohexilsulfonamida, se convirtieron 49 ml (37 mmol) de cloruro de neopentilmagnesio 0,75 M (Alfa) en éter dietílico en 1,52 g (27%) del producto deseado en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,17 (s, 9H), 3,12 (s, 2H), 4,74 (s a, 2H); RMN ¹³C (CDCl₃) δ 29,46, 31,51, 67,38; EM m/c 150 (M-1)⁺.

4e. Preparación de ciclobutilcarbinilsulfonamida

Una solución de 12,3 g (83 mmol) de bromuro de ciclobutilcarbinilo (Aldrich) y 13,7 g (91 mmol) de yoduro sódico en 150 ml de acetona se calentó a reflujo durante una noche y después se enfrió a temperatura ambiente. Los sólidos inorgánicos se retiraron por filtración y la acetona y el yoduro de ciclopropilcarbinilo (8,41 g, 46%) se retiraron por destilación (temperatura ambiente y 0,02 MPa (150 torr) a 80 °C, respectivamente).

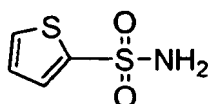
Una solución de 4,0 g (21,9R mmol) de yoduro de ciclobutilcarbinilo en 30 ml de éter dietílico anhídrido enfriada a -78 °C se canuló en una solución de 17 ml (21,98 mmol) de sec-butillitio 1,3 M en ciclohexanos y la solución se agitó durante 5 minutos. A esta mezcla se le canuló una solución de 3,0 g (21,98 mmol) de cloruro de sulfurilo recién destilado en 110 ml de hexanos enfriada a -78 °C, la mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se concentró cuidadosamente al vacío. Esta mezcla se disolvió de nuevo en éter dietílico, se lavó una vez con un poco de agua enfriada con hielo, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró cuidadosamente. Esta mezcla se disolvió de nuevo en 30 ml de THF, se añadió gota a gota a 500 ml de NH₃ saturado en THF y se dejó en agitación durante una noche. La mezcla se concentró al vacío para dar un sólido en bruto de color amarillo y se recristalizó en la cantidad mínima de diclorometano en hexanos con 1-2 gotas de metanol, proporcionando 1,39 g (42%) del producto deseado en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,81-2,03 (m, 4H), 2,14-2,2R (m, 2H), 2,81-2,92 (m, 1H), 3,22 (d, J = 7 Hz, 2H), 4,74 (s a, 2H); RMN ¹³C (CDCl₃) δ 19,10, 28,2 1, 30,64, 60,93, MS m/e 148 (M-H).

4f. Preparación de ciclopropilcarbinilsulfonamida



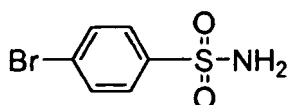
Usando el procedimiento empleado para la preparación de ciclobutilcarbinilsulfonamida, se preparó ciclopropilcarbinilsulfonamida a partir de bromuro de ciclopropilcarbinilo (Aldrich) (véase también JAGS 1981, p. 442-445). RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,39-0,44 (m, 2H), 0,67-0,76 (m, 2H), 1,13-1,27 (m, 1H), 3,03 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 4,74 (m e, 2H); RMN ¹³C (CDCl₃) δ 4,33, 5,61, 59,93; EM m/e 134 (M-1).

4 g. Preparación de 2-tiofenosulfonamida



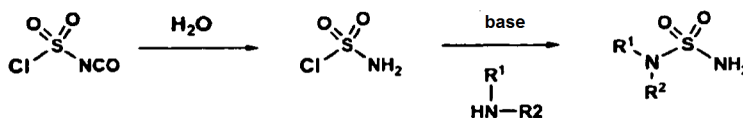
El producto deseado se preparó a partir de cloruro de 2-tiofenosulfonilo (adquirido de Aldrich) usando el procedimiento descrito en Justus Liebig's Ann. Chem. 1933, 501, p.174-182.

4h. Preparación de 4-bromobencenosulfonamida



Se preparó 4-bromofenilsulfonamida por tratamiento de cloruro de 4-bromosulfonilo disponible en el mercado con amoníaco saturado en THF.

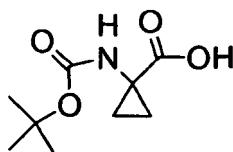
5. Procedimiento general para la preparación de sulfamidas



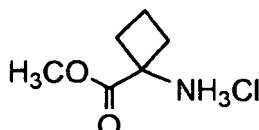
El cloruro de sulfamoilo intermedio se preparó mediante la adición de agua (1 equiv.) en THF a una solución fría (-20 °C) en agitación de isocianato de clorosulfonilo (1 equiv.) en THF y la solución resultante se dejó calentar a 0 °C. A esta solución se le añadió trietilamina anhidra (1 equiv.) seguido de amina secundaria necesaria (1 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, después se filtró y el filtrado se concentró, proporcionando las sulfamidas deseadas.

Ejemplo 2: Preparación de intermedios P1

5. Ácido 1-*tert*-butoxicarbonilaminociclopropanocarboxílico está disponible en el mercado



6. Preparación de éster metílico del ácido 1-aminociclobutanocarboxílico-clorhidrato

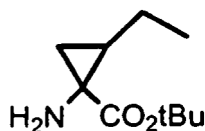


5

Se disolvió ácido 1-aminociclobutanocarboxílico (100 mg, 0,869 mmol) (Tocris) en 10 ml de metanol. Se burbujeó HCl gas durante 2 horas. La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas y después se concentró al vacío para dar 144 mg de un aceite de color amarillo. La trituración con 10 ml de éter dietílico proporcionó 100 mg del producto deseado en forma de un sólido de color blanco. RMN (CDCl₃) δ 2,10-2,25 (m, 1H), 2,28-2,42 (m, 1H), 2,64-2,82 (m, 4H), 3,87 (s, 3H), 9,21 (s a, 3H).

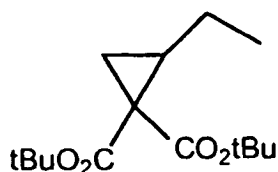
10

7a. Preparación de éster *tert*-butílico del ácido (1R,2R)/(1S,2S) 1-amino-2-etilciclopropanocarboxílico (mezcla racémica)



etil syn con respecto a carbonilo

Etapla 1: Preparación de di-*tert*-butil éster del ácido 2-etilciclopropano-1,1-dicarboxílico, mostrada a continuación



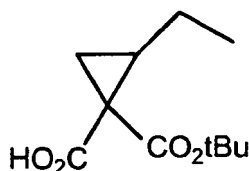
15

A una suspensión de cloruro de benciltriethylamonio (21,0 g, 92,2 mmol) en una solución acuosa de NaOH al 50% (92,4 g en 185 ml de H₂O) se le añadieron 1,2-dibromobutano (30,0 g, 138,9 mmol) y malonato de di-*tert*-butilo (20,0 g, 92,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 18 horas a temperatura ambiente y se trató con una mezcla de hielo y agua. El producto en bruto se extrajo con diclorometano (3 x) y se lavó secuencialmente con agua (3 x) y salmuera. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (MSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (100 g de SiO₂, éter dietílico al 3% en hexano), proporcionando el producto deseado (18,3 g, 67,8 mmol, rendimiento del 73%) que se usó directamente en la siguiente reacción.

20

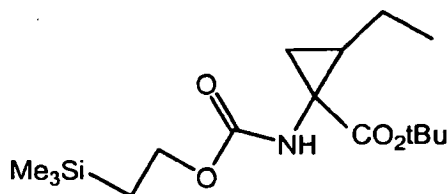
Etapla 2: Preparación de éster *tert*-butílico del ácido 2-etilciclopropano-1,1-dicarboxílico racémico, mostrada a continuación

25



5 El producto de la Etapa 1 (18,3 g, 67,8 mmol) se añadió a una suspensión de *tert*-butóxido potásico (33,55 g, 299,0 mmol) en éter dietílico seco (500 ml) a 0 °C, se trató con H₂O (1,35 ml, 75,0 mmol) y se agitó vigorosamente durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de hielo y agua, se lavó con éter dietílico (3 x). La fase acuosa se ajustó a pH ácido con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico a 0 °C y se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x) y salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo pálido (10 g, 46,8 mmol, rendimiento del 69%).

Etapa 3: Preparación de éster *tert*-butílico del ácido (1R,2R)/(1S,2S)2-etil-1-(2-trimetilsilaniletotoxicarbonilamino)ciclopropanocarboxílico, mostrada a continuación



10 A una suspensión del producto de la Etapa 2 (10 g, 46,8 mmol) y 3 g de tamices moleculares 4A recién activados en benceno seco (160 ml) se le añadieron trietilamina (7,50 ml, 53,8 mmol) y DPPA (11 ml, 10,21 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3,5 horas, se trató con 2-trimetilsililetanol (13,5 ml, 94,2 mmol) y se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se filtró, se diluyó con éter dietílico, se lavó secuencialmente con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico, agua, NaHCO₃ acuoso saturado, agua (2 x) y salmuera (2 x), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se suspendió con 10 g de resina de poliisocianato neutralizadora de Aldrich en 120 ml de diclorometano, se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se filtró, proporcionando el producto deseado (8 g, 24,3 mmol; 52%) en forma de un aceite de color amarillo pálido: RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,03 (s, 9H), 0,97 (m, 5H), 1,20 (m a, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,40-1,70 (m, 4H), 4,16 (m, 2H), 5,30 (s a, 1H).

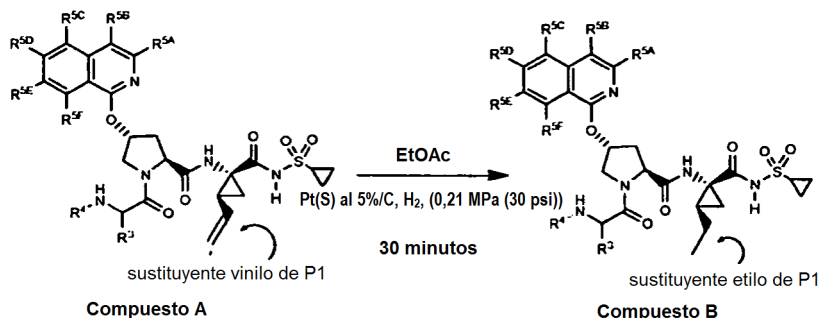
20 Etapa 4: Preparación de éster *tert*-butílico del ácido (1R,2R)/(1S,2S) 1-amino-2-etilciclopropanocarboxílico (mezcla racémica), mostrada a continuación



etil syn con respecto a carbonilo

25 Al producto de la Etapa 3 (3 g, 9 mmol) se le añadió una solución 1,0 M de TBAF en THF (9,3 ml, 9,3 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con 500 ml de acetato de etilo. La solución se lavó sucesivamente con agua (2 x 100 ml) y salmuera (2 x 100 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío, proporcionando el producto deseado.

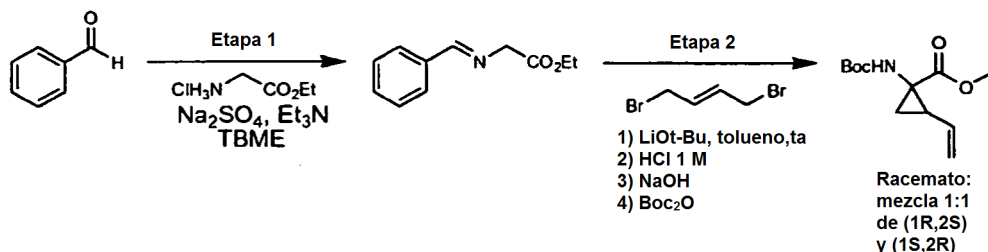
7b. Un procedimiento general para la conversión de Compuestos de Fórmula I que portan un sustituyente P1 vinilo P1 I, en el análogo de P1 saturado correspondiente como se muestra



30 Una suspensión el Compuesto A (aproximadamente 100 mg) y Pt(S)/C (5%, 10 mg) en aproximadamente 15 ml de EtOAc se hidrogenó, H₂ (0,21 MPa (30 PSI)) durante 0,5 h. Después de la filtración a través de un lecho de Celite, el filtrado se concentró y se purificó para dar el producto deseado, Compuesto B.

8. Preparación de éster etílico del ácido (1R,2S)/(1S,2R)-1-amino-2-vinilciclopropanocarboxílico racémico:

Esquema 1

Etapa 1:

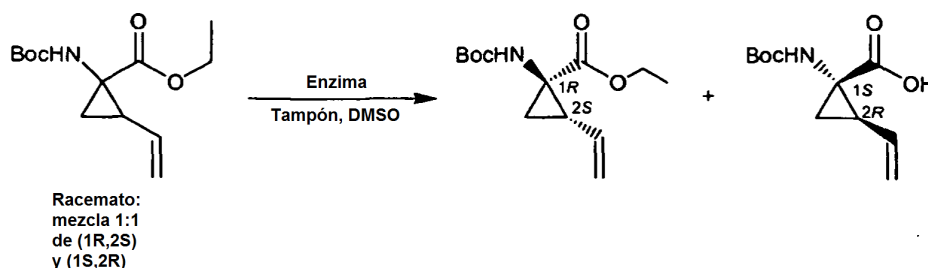
5 Se suspendió etil éster clorhidrato de glicina (304 g, 2,16 mol) en *tert*-butilmetil éter (1,6 l). Se añadieron benzaldehído (231 g, 2,16 mol) y sulfato sódico anhidro (155 g, 1,09 mol), y la mezcla se enfrió a 0 °C usando un baño de hielo-agua. Se añadió gota a gota trietilamina (455 ml, 3,26 mol) durante 30 minutos y la mezcla se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente. Después, la reacción se detuvo mediante la adición de agua enfriada con hielo (1 l) y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con *tert*-butilmetil éter (0,5 l) y las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con una mezcla de NaHCO_3 acuoso saturado (1 l) y salmuera (1 l). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 392,4 g del producto de N-bencilimina en forma de un aceite espeso de color amarillo que se usó directamente en la siguiente etapa. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 4,24 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,41 (d, J = 1,1 Hz, 2H), 7,39-7,47 (m, 3H), 7,7R-7,81 (m, 2H), 8,31 (s, 1H).

Etapa 2:

15 A una suspensión de *tert*-butóxido de litio (84,1 g, 1,05 mol) en tolueno seco (1,2 l), se le añadió gota a gota una mezcla de la N-bencilimina de etil éster de glicina (100 g, 0,526 mol) y trans-1,4-dibromo-2-buteno (107 g, 0,500 mol) en tolueno seco (0,6 l) durante 60 minutos. Después de que se completara la adición, la mezcla de color rojo intenso se inactivó mediante la adición de agua (1 l) y *tert*-butilmetil éter (TBME, 1 l). La fase acuosa se separó y se extrajo una segunda vez con TBME (1 l). Las fases orgánicas se combinaron, se añadió HCl 1,0 M (1 l) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La fase orgánica se separó y se extrajo con agua (0,8 l). Después, las fases acuosas se combinaron, se saturaron con sal (700 g), se añadió TBME (1 l) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Después, la mezcla en agitación se hizo básica a pH = 14 mediante la adición gota a gota de NaOH 10,0 M, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con TBME (2 x 500 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron hasta un volumen de 1 l. A esta solución de amina libre se le añadió Boc_2O o dicarbonato de di-*tert*-butilo (131 g, 0,600 mol) y la mezcla se agitó durante 4 días a temperatura ambiente. Se añadió más cantidad de dicarbonato de di-*tert*-butilo (50 g, 0,23 mol) a la reacción y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas y después se dejó enfriar a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 80 g de material en bruto. Este residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (2,5 kg de SiO_2 , eluido con CH_3OH del 1% al 2%/ CH_2Cl_2) para proporcionar 57 g (53%) de éster etílico del ácido N-Boc-(1R,2S)/(1S,2R)-1-amino-2-vinilciclopropanocarboxílico racémico en forma de un aceite de color amarillo que se solidificó mientras reposaba en el frigorífico: RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,43-1,49 (m, 1H), 1,76-1,82 (m a, 1H), 2,14 (c, J = 8,6 Hz, 1H), 4,18 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 5,12 (dd J = 10,3, 1,7 Hz, 1H), 5,25 (s a, 1H), 5,29 (dd, J = 17,6, 1,7 Hz, 1H), 5,77 (ddd, J = 17,6, 10,3, 8,9 Hz, 1H); EM m/z 254,16 (M-1).

35 9. Resolución de éster etílico del ácido N-Boc-(1R,2S)/(1S,2R)-1-amino-2-vinilciclopropanocarboxílico

Esquema 2



| Posición | Protón (patrón) ppm | C-13 ppm | Protón (patrón) ppm | C-13 ppm |
|----------|------------------------------------|----------|-----------------------|----------|
| 1 | — | 40,9 | — | 40,7 |
| 2 | 2,10 (c, J = 9,0 Hz) | 34,1 | 2,17(c, J = 9,0 Hz) | 35,0 |
| 3a | 1,76 (a) | 23,2 | 1,79 (a) | 23,4 |
| 3b | 1,46 (a) | | 1,51, (a) | |
| 4 | — | 170,8 | — | 175,8 |
| 5 | 5,74 (ddd, J = 9,0, 10,0, 17,0 Hz) | 133,7 | 5,75 (m) | 133,4 |
| 6a | 5,25 (d, J = 17,0 Hz) | 117,6 | 5,28 (d, J = 17,0 Hz) | 118,1 |
| 6b | 5,08 (dd, J = 10,0, 1,5 Hz) | | 5,12(d, J = 10,5 Hz) | |
| 7 | — | 155,8 | — | 156,2 |
| 8 | — | 80,0 | — | 80,6 |
| 9 | 1,43 (s) | 28,3 | 1,43 (s) | 28,3 |
| 10 | 4,16 (m) | 61,3 | — | — |
| 11 | 1,23 (t, J = 7,5 Hz) | 14,2 | — | — |

Resolución B

- 5 A 0,5 ml de tampón HepsNa 100 mM (pH 8,5) en un pocillo de una placa de 24 pocillos (capacidad: 10 ml/pocillo), se le añadieron 0,1 ml de Savinase 16,0L (proteasa de *Bacillus clausii*) (Novozymes North America Inc.) y una solución del éster etílico del ácido N-Boc-(1R,2S)/(1S,2R)-1-amino-2-vinilciclopropanocarboxílico racémico (10 mg) en 0,1 ml de DMSO. La placa se cerró herméticamente y se incubó a 250 rpm a 40 °C. Después de 18 horas, se determinó que el exceso enantiomérico del éster era 44,3% como se indica a continuación: se retiraron 0,1 ml de la mezcla de reacción y se mezclaron bien con 1 ml de etanol; después de centrifugación, se analizaron 10 microlitros ("µl") del sobrenadante la HPLC quiral. A la mezcla de reacción restante, se le añadieron 0,1 ml de DMSO y la placa se incubó durante 3 días más a 250 rpm a 40 °C, después de lo cual se añadieron cuatro ml de etanol al pocillo. Después de centrifugación, se analizaron 10 µl del sobrenadante con la HPLC quiral y se determinó que el exceso enantiomérico del éster era del 100%.

Resolución C

- 15 A 0,5 ml de tampón HepsNa 100 mM (pH 8,5) en un pocillo de una placa de 24 pocillos (capacidad: 10 ml/pocillo), se le añadieron 0,1 ml de Esperase 8,0L, (proteasa del *Bacillus halodurans*) (Novozymes North America Inc.) y una solución del éster etílico del ácido N-Boc-(1R,2S)/(1S,2R)-1-amino-2-vinilciclopropanocarboxílico racémico (10 mg) en 0,1 ml de DMSO. La placa se cerró herméticamente y se incubó a 250 rpm, a 40 °C. Después de 18 horas, se determinó que el exceso enantiomérico era 39,6% como se indica a continuación: se retiraron 0,1 ml de la mezcla de reacción y se mezclaron bien con 1 ml de etanol; después de centrifugación, se analizaron 10 µl con la HPLC quiral. A la mezcla de reacción restante, se le añadieron 0,1 ml de DMSO y la placa se incubó durante 3 días más a 250 rpm, a 40 °C, después de lo cual se añadieron 4 ml de etanol al pocillo. Después de centrifugación, se analizaron 10 µl del sobrenadante con la HPLC quiral y se determinó que el exceso enantiomérico del éster era del 100%.

Se realizaron análisis de las muestras de la siguiente manera:

- 25 1) Preparación de la muestra: Se mezclaron bien aproximadamente 0,5 ml de la mezcla de reacción con 10 volúmenes de etanol. Después de centrifugación, se inyectaron 10 µl del sobrenadante en la columna de HPLC.
2) Determinación de conversión:

- 30 Columna: YMC ODS A, 4,6 x 50 mm, S-5 µl
Disolvente: A, HCl 1 mM en agua; B, CH₃CN
Gradiente: B al 30% durante 1 min; B del 30% al 45% durante 0,5 min; B al 45% durante 1,5 min; B del 45% al 30% durante 0,5 minutos.
Caudal: 2 ml/min
Detección UV: 210 nm

Tiempo de retención: ácido, 1,2 min; éster, 2,8 minutos.

3) Determinación de exceso enantiomérico para el éster:

Columna: CHIRACEL OD-RH, 4,6 x 150 mm, S-5 μm

Fase móvil: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{HClO}_4$ 50 mM en agua (67/33)

Caudal: 0,75 ml/min.

Detección UV: 210 nm.

Tiempo de retención:

ácido (1S,2R)-1-amino-2-vinilciclopropanocarboxílico 5,2 min;

Racemato éster etílico del ácido (1R,2S)/(1S,2R)-1-amino-2-vinilciclopropanocarboxílico 18,5 minutos y 20,0

min; éster etílico del ácido (1R,2S)-1-amino-2-vinilciclopropanocarboxílico 18,5 minutos.

Resolución D

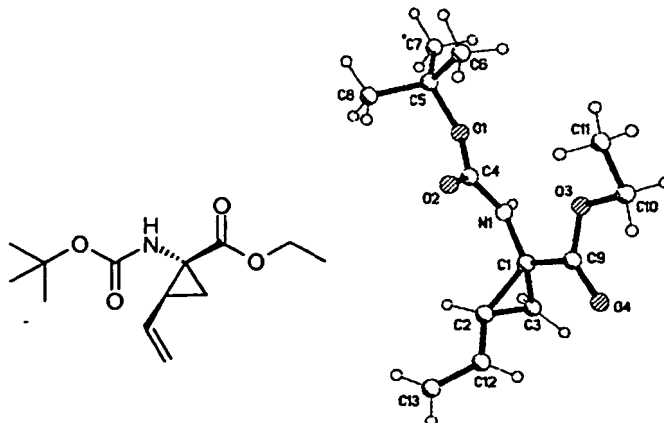
Se mantuvieron 5 l de tampón fosfato sódico 0,3 M (pH 8) a 38 °C, en un reactor encamisado de 20 l y se agitaron a 130 rpm. Se añadieron cuatro litros de Alcalase 2,4L (Novozymes North America Inc.) y 1 litro de agua DI al reactor. Cuando la temperatura de la mezcla estuvo próxima a 38 °C, se ajustó el pH a 7,8 con NaOH 10 N. Se añadió una solución del éster etílico del ácido N-Boc-(1R,2S)/(1S,2R)-1-amino-2-vinilciclopropanocarboxílico racémico (500 gramos) en 5 litros de DMSO al reactor durante un periodo de 1 hora mediante un embudo de adición. Después, la temperatura de reacción se ajustó a 48 °C. Después de 21 horas, el exceso enantiomérico del éster alcanzó el 99,3%. El calentamiento se detuvo a las 24 horas y la reacción se enfrió lentamente a temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C) y se agitó durante una noche. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a 8,5 con NaOH 10 N y la mezcla se extrajo con MTBE (2 x 4 l). El extracto de MTBE se lavó con NaHCO_3 al 5% (3 x 400 ml) y agua (3 x 400 ml), y se concentró para dar éster etílico del ácido N-Boc-(1R,2S)-1-amino-2-vinilciclopropanocarboxílico enantioméricamente puro en forma de un cristal de color amarillo claro (259 g; pureza: 96,9% @ 210 nm, que no contenía ácido; ee 100%).

Resolución E

Se mantuvieron 10 l de tampón fosfato 0,1 M (pH 8) a 40 °C en un reactor encamisado de 20 litros, se agitaron a 360 rpm. Se añadieron 1,5 litros de Alcalase 2,4L (Novozymes North America Inc.) al reactor. Cuando la temperatura de la mezcla estuvo próxima a 38 °C, el pH se ajustó a 8,0 con NaOH 10 N. Una solución del éster etílico del ácido N-Boc-(1R,2S)/(1S,2R)-1-amino-2-vinilciclopropanocarboxílico racémico (200 gramos) en 2 litros DMSO se añadió al reactor durante un periodo de 1 hora mediante un embudo de adición. Después, la temperatura de reacción se ajustó a 40 °C. Después de 3 horas, el pH se ajustó a 8,0 con NaOH 10 N. Después de 21 horas, la reacción se enfrió a 25 °C, el pH de la mezcla de reacción se ajustó a 8,5 con NaOH 10 N y la mezcla se extrajo con MTBE (2 x 5 l). El extracto de MTBE se lavó con NaHCO_3 al 5% (3 x 500 ml) y agua (3 x 200 ml) y se concentró para dar 110 gramos de un aceite de color amarillo. El aceite se ajustó a temperatura ambiente al vacío doméstico y produjo éster etílico del ácido N-Boc-(1R,2S)-1-amino-2-vinilciclopropanocarboxílico enantioméricamente puro en forma de varillas largas de cristal incoloras (101 g; pureza: 97,9% @ 210 nm, que no contenía ácido; ee 100%).

El éster etílico del ácido N-Boc-(1R,2S)-1-amino-2-vinilciclopropanocarboxílico enantioméricamente puro de estructura cristalina se caracterizó por análisis cristalográfico sencillo (N° NB de rayos X: 52795-093, código de referencia: 634592N1). La composición absoluta no se estableció por la falta de un centro quiral conocido o átomo o átomos más pesados. Una estructura de cadena a lo largo del eje cristalográfico se forma por unión de hidrógeno intermolecular entre el grupo amida y el átomo de oxígeno del carbonilo (N...O 3,159 Å).

Estructura de éster etílico del ácido N-Boc-(1R,2S)-1-amino-2-vinilciclopropanocarboxílico:



Datos cristalográficos:Fórmula química: C₁₃R₂₁N₁O₄

Sistema cristalino: Ortorrómbico

Grupo espacial: P2₁2₁2₁

a = 5,3902(1) Å α = 90°

b = 13,8946(2) Å β = 90°

c = 19,9768(3) Å γ = 90°

U = 1468,40(4) Å³Z = 4 d_x = 1,155 g cm⁻³

Nº reflexiones para parámetros de red: 6817

intervalo para parámetros de red (°): 2,2-

65,2

Coeficiente de absorción (mm⁻¹): 0,700**Experimental:****Cristalización**

Fuente de cristal: MTBE

Descripción cristalina: Varilla incolora

Tamaño del cristal (mm): 0,12 x 0,26 x 0,30

Colección de datos

Temperatura (K): 293

θ_{max} (°): 65,2 (Cu Kα)

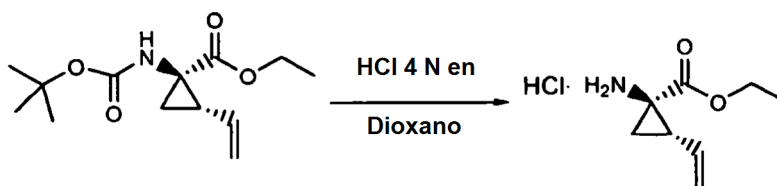
Nº de reflexiones medido: 7518

Nº de reflexiones independientes: 3390 (R_{nt} = 0,0776)

Nº de reflexiones observadas (1 > 2σ): 2284

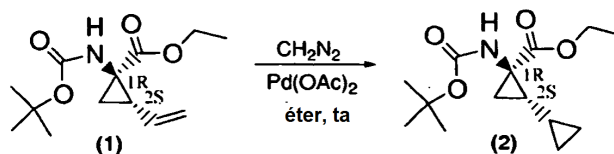
Corrección de absorción (T_{mm}-T_{max}): 0,688-1,000**Resolución F**

- 5 Se mantuvieron 5 l de tampón fosfato sódico 0,2 M (pH 9) a 45 °C en un reactor encamisado de 20 litros, y se agitó a 400 rpm. Se añadieron tres litros de agua DI y cuatro litros de Savinase 16L, tipo EX (Novozymes North America Inc.) al reactor. Cuando la temperatura de la mezcla estuvo próxima a 45 °C, el pH se ajustó a 8,5 con NaOH 10 N. Se añadió una solución del éster etílico del ácido N-Boc-(1R,2S)/(1S,2R)-1-amino-2-vinilciclopropanocarboxílico racémico (200 gramos) en 2 litros de DMSO al reactor durante un periodo de 40 minutos, mediante un embudo de adición. Después, la temperatura de reacción se ajustó a 48 °C. Después de 2 horas, el pH se ajustó a pH 9,0 con NaOH 10 N. En 1 hora, el exceso enantiomérico del éster alcanzó el 72%, el pH se ajustó a 9,0 con NaOH 10 N. En 10 24 horas, la temperatura se bajó a 35 °C. En 42 horas, la temperatura se elevó a 48 °C y el pH se ajustó a 9,0 con NaOH 10 N. El calentamiento se detuvo a 48 horas y la reacción se enfrió lentamente a temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C) y se agitó durante una noche. En 66 horas, el pH de la mezcla de reacción era 8,6. La mezcla se extrajo con MTBE (2 x 4 l). El extracto de MTBE se lavó con NaHCO₃ al 5% (6 x 300 ml) y agua (3 x 300 ml), y se concentró para dar éster etílico del ácido N-Boc-(1R,2S)-1-amino-2-vinil- ciclopropanocarboxílico enantioméricamente puro en forma de un cristal de color amarillo (101A g; pureza: 95,9% @ 210 nm, que no 15 contenía ácido; ee 98,6%).

10. Preparación de éster etílico del ácido (1R,2S)-1-amino-2-vinilciclopropanocarboxílico clorhidrato quiral

- 20 Se agitó éster etílico del ácido (1R,2S) N-Boc-1-amino-2-vinilciclopropanocarboxílico (8,5 g, 33,3 mmol) en una atmósfera de nitrógeno con 200 ml de HCl 4 N/dioxano (Aldrich) a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se retiró a presión reducida manteniendo la temperatura por debajo de 40 °C. Esto produjo 6,57 g (~100%) de éster etílico del ácido (1R,2S)-1-amino-2-vinil- ciclopropanocarboxílico clorhidrato en forma de un sólido de color castaño claro. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,31 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,69-1,82 (m, 2H), 2,3R (c, J = 8,8 Hz, 1H), 4,29 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 5,22 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 5,40 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 5,69-5,81 (m, 1H). EM m/z 156 (M⁺+1).
- 25

11. Preparación de éster etílico del ácido N-Boc-(1R,2S)-1-amino-2-ciclopropilciclopropanocarboxílico

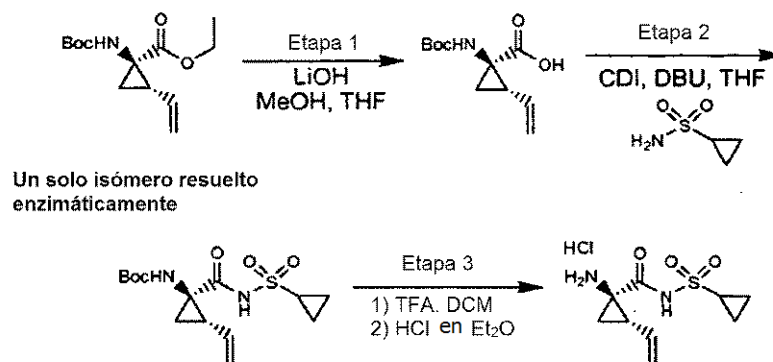


Una solución de ácido N-Boc-(1R,2S)-1-amino-2-vinilciclopropanocarboxílico (255 mg, 1,0 mmol) en éter dietílico (10 ml) se trató con acetato de paladio (5 mg, 0,022 mmol). La solución de color naranja/rojo se puso en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota un exceso de diazometano en éter dietílico durante el transcurso de 1 hora. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El exceso de diazometano se retiró usando una corriente de nitrógeno y la solución resultante se concentró por evaporación rotatoria para dar el producto en bruto. La cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 10%/hexano) proporcionó 210 mg (78%) de éster etílico del ácido (1R,2S)-N-Boc-1-amino-2-ciclopropilciclopropanocarboxílico en forma de un aceite incoloro. EM m/z 270 ($M^+ + H$).

Preparación de intermedios P1'-P1

12. Preparación de P1P1':

Esquema 1



Etapa 1:

A una solución de éster etílico del ácido 1(R)-*tert*-butoxicarbonilamino-2(S)-vinil-ciclopropanocarboxílico (3,28 g, 13,2 mmol) en THF (7 ml) y metanol (7 ml) se le añadió una suspensión de LiOH (1,27 g, 53,0 mmol) en agua (14 ml). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadieron NaOH 1,0 M (15 ml), agua (20 ml) y acetato de etilo (20 ml). La mezcla se agitó, las fases se separaron y la fase orgánica se extrajo de nuevo con 20 ml NaOH 0,5 M. Las fases acuosas combinadas se acidificaron con HCl 1,0 M a pH = 4 y se extrajeron con acetato de etilo (3 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se filtraron, proporcionando el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (2,62 g, 87%). 1H RMN: (DMSO- d_6) δ 1,22-1,26 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,50-1,52 (m, 1H), 2,05 (c, J = 9 Hz, 1H), 5,04 (d, J = 10 Hz, 1H), 5,22 (d, J = 17 Hz, 1H), 5,64-5,71 (m, 1H), 7,18, 7,53 (s, NH (rotámeros), 12,4 (s a, 1H)); EM de CL-EM m/z 228 ($M^+ + H$).

Etapa 2:

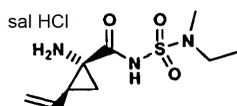
Una solución del producto de la Etapa 1 (2,62 g, 11,5 mmol) y CDI (2,43 g, 15,0 mmol) en THF (40 ml) se calentó a reflujo durante 50 minutos en una atmósfera de nitrógeno. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se transfirió mediante una cánula a una solución de ciclopropilsulfonamida (1,82 g, 15,0 mmol) en THF (10 ml). A la solución resultante se le añadió DBU (2,40 ml, 16,1 mmol) y la agitación se continuó durante 20 horas. La mezcla se inactivó con HCl 1,0 M a pH = 1 y se evaporó THF al vacío. La suspensión se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml) y los extractos orgánicos se combinaron y se secaron (Na_2SO_4). La filtración, la concentración y la purificación por recristalización en hexanos-acetato de etilo (1:1) proporcionó el producto deseado (2,4 g) en forma de un sólido de color blanco. Las aguas madre se purificaron mediante columna Biotage 40S (eluida con acetona al 9% en diclorometano) para dar un segundo lote del producto deseado (1,1 g). Ambos lotes se combinaron (rendimiento total 92%). 1H RMN: (DMSO- d_6) δ 0,96-1,10 (m, 4H), 1,22 (dd, J = 5,5, 9,5 Hz, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,70 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 2,19-2,24 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 5,08 (d, J = 10 Hz, 1H), 5,23 (d, J = 17 Hz, 1H), 5,45 (m, 1H), 6,85, 7,22 (s, NH

(rotámeros)); CL-EM, EM m/z331 ($M^+ + H$).

Etapa 3:

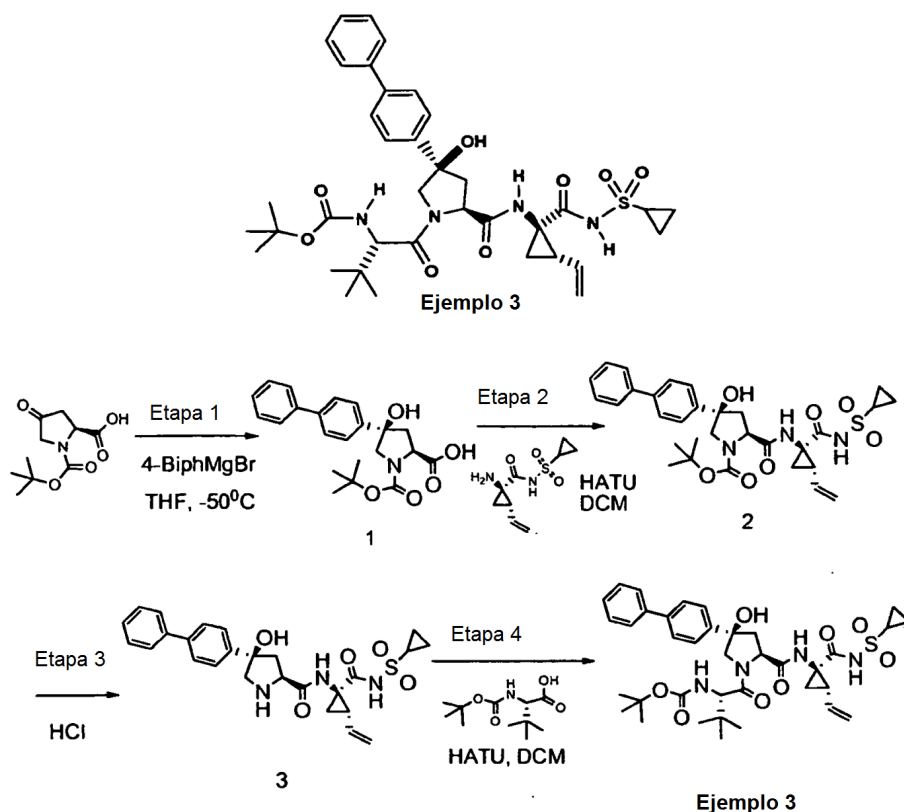
Una solución del producto de la Etapa 2 (3,5 g, 10,6 mmol) en diclorometano (35 ml) y TFA (32 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se suspendió en HCl 1,0 M en éter dietílico (20 ml) y se concentró al vacío. Este procedimiento se repitió una vez. La mezcla resultante se trituró con pentano y se filtró para dar el compuesto del título en forma de un sólido higroscópico de color blanquecino (2,60 g, 92%). RMN 1H (DMSO- d_6) δ 1,01-1,15 (m, 4H), 1,69-1,73 (m, 1H), 1,99-2,02 (m, 1H), 2,38 (c, $J = 9$ Hz, 1H), 2,92-2,97 (m, 1H), 5,20 (d, $J = 11$ Hz, 1H), 5,33 (d, $J = 17$ Hz, 1H), 5,52-5,59 (m, 1H), 9,17 (s a, 3H); CL-EM, EM m/z 231 ($M^+ + H$).

10 13. Preparación de derivado de sulfonamida P1-P1'



A una solución de ácido (1R,2S)1-*tert*-butoxicarbonilamino-2-vinil-ciclopropanocarboxílico (217 mg, 1,194 mmol) en THF (5 ml), se le añadió CDI (290 mg, 1,791 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 45 minutos. En otro matraz de fondo redondo, se añadió LiHMDS (solución 1,0 M en hexanos, 2,4 ml, 2,4 mmol) a una solución de N-etil-metilsulfamida (330 mg, 2,388 mmol) en THF (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Las dos mezclas de reacciones se combinaron y se agitaron a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua para detener la reacción y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó y se secó sobre $MgSO_4$. La filtración y concentración dio un producto en bruto que se purificó por HPLC preparativa para proporcionar la N-acilsulfamida protegida con N-Boc deseada. Después, el grupo protector Boc se eliminó según el compuesto se disolvía en una solución 4 N de HCl en dioxano (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La concentración proporcionó un aceite de color parduzco en forma de la sal de HCl. (112 mg, rendimiento del 33%). RMN 1H (400Mz, CD_3OD) δ 1,16 (t, $J = 7,21$ Hz, 3H), 1,68 (dd, $J = 10,03, 7,83$ Hz, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 3,30 (m, 2H), 5,3 (d, $J = 10,27$ Hz, 1H), 5,42 (d, $J = 17,12$ Hz, 3H), 5,68 (m, 1H). CL-EM (tiempo de retención: 0,883 minutos.), EM m/z 270 ($M + Na^+$).

25 Ejemplos 3: Preparación del Ejemplo 3 (referencia)



Etapa 1:

5 A una solución de ácido (S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-oxopirrolidin-2-carboxílico (460 mg, 2,0 mmol) en THF (10 ml) se le añadió gota a gota bromuro de 4-bifenilmagnesio (0,5 M THF, 16,0 ml, 8,0 mmol) a -50 °C. Después de agitar a esta temperatura durante 4 horas, la mezcla se inactivó con ácido cítrico al 5% y se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El sólido residual se recristalizó en acetato de etilo:hexanos (15 ml:15 ml) para producir el intermedio 1 en forma de un sólido de color blanco (415 mg, 54%). RMN ¹H (CD₃OD) δ 1,49, 1,51 (d, 9H), 2,48-2,51 (m, 1H), 2,79-2,82 (m, 1H), 3,75-3,81 (m, 2H), 4,48-4,53 (m, 1H), 7,33-7,36 (m, 1H), 7,43-7,46 (m, 2H), 7,58-7,65 (m, 6H); EM m/z 384 (M⁺+H).

Etapa 2:

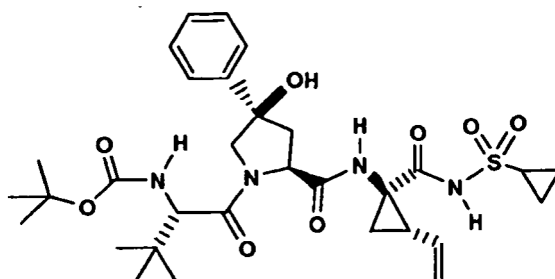
10 A una mezcla enfriada con hielo del intermedio 1 (383 mg, 1,0 mmol), (1-(R)-amino-2-(S)-vinil-ciclopropanocarbonil)amida del ácido ciclopropanosulfónico clorhidrato (293 mg, 1,1 mmol) y HATU (570 mg, 1,5 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió diisopropiletilamina (560 mg, 5,0 mmol). La solución formada se dejó calentar a temperatura ambiente durante 4 horas y los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se trituró con acetato de etilo (100 ml) y se filtró. El filtrado se lavó con ácido cítrico al 5% (50 ml, x 2) y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se trituró con metanol (4 ml) para producir 314 mg (53%) del producto deseado, intermedio 2. EM m/z 596 (M⁺+H).

Etapa 3:

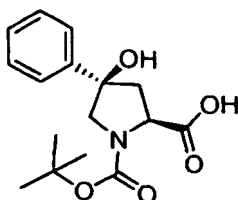
20 A una solución enfriada con hielo del intermedio 2 (150 mg, 0,25 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se le añadió HCl (dioxano 4 M, 5 ml). La solución formada se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y los volátiles se retiraron al vacío y se secaron a alto vacío durante una noche. El producto se usó directamente en la siguiente etapa. EM m/z 496 (M⁺+H).

Etapa 4:

25 A una solución enfriada con hielo del intermedio 3 (134 mg, 0,25 mmol) en diclorometano (2,5 ml) se le añadió gota a gota diisopropiletilamina (560 mg, 5,0 mmol). A esta solución formada se le añadió HATU (144 mg, 0,38 mmol) y ácido (S)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-3,3-dimetilbutanoico (64 mg, 0,28 mmol). La mezcla final se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche y los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se trituró con acetato de etilo (10 ml) y se filtró. El filtrado se lavó con ácido cítrico al 5% (10 ml, x 2) y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para producir 16 mg (9%) del producto deseado, Ejemplo 4, en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CD₃OD) δ 1,08-1,13 (m, 11H), 1,27-1,29 (m, 2H), 1,47-1,53 (m, 10H), 1,89-1,93 (m, 1H), 2,26-2,32 (m, 2H), 2,68-2,71 (m, 1H), 2,97-2,99 (m, 1H), 4,05-4,12 (m, 1H), 4,34-4,37 (m, 2H), 4,45-4,47 (m, 1H), 5,15 (d, J = 12 Hz, 1H), 5,33 (d, J = 18,5 Hz, 1H), 5,77-5,82 (m, 1H), 7,36-7,37 (m, 1H), 7,44-7,47 (m, 2H), 7,62-7,67 (m, (H)); EM m/z 709 (M⁺+H).

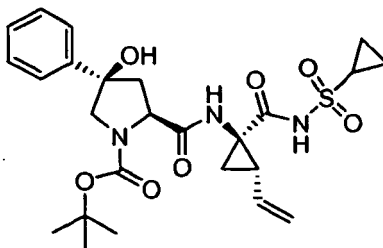
Ejemplo 4: Preparación del Ejemplo 4 (referencia)

Ejemplo 4

35 Etapa 1:

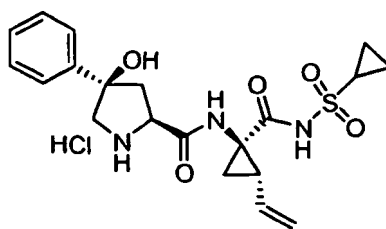
Este producto se preparó por el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 3, Etapa 1, excepto porque se usó en cambio bromuro fenilmagnesio. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 1,36-1,41 (m, 9H), 2,25-2,28 (m, 1H), 2,60-2,64 (m, 1H), 3,56-3,66 (m, 2H), 4,27-4,29 (m, 1H), 5,50 (s, 1H), 7,25-7,36 (m, 3H), 7,46-7,48 (m, 2H), 12,40 (a, 1H); EM m/z 308 (M^+H).

5 Etapa 2:



Este producto se preparó por el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 3, Etapa 2, excepto porque se usó en cambio el producto del Ejemplo 4, Etapa 1. EM m/z 520 (M^+H).

Etapa 3:



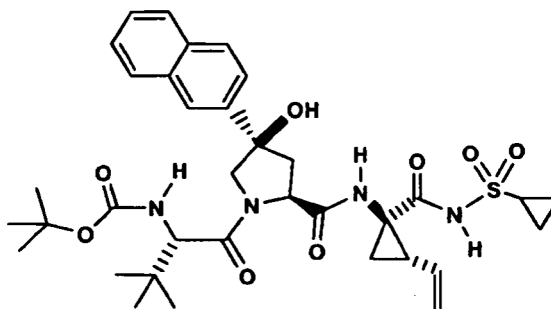
10

Este producto se preparó por el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 3, Etapa 3, excepto porque se usó en cambio el producto del Ejemplo 4, Etapa 2. EM m/z 420 (M^+H).

Etapa 4:

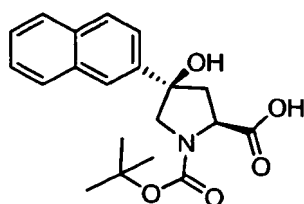
15 El Ejemplo 4 se preparó por el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 3, Etapa 4, excepto por que se usó en cambio el producto del Ejemplo 4, Etapa 3. RMN ^1H (CD_3OD) δ 1,08-1,12 (m, 11H), 1,27-1,28 (m, 2H), 1,48-1,52 (m, 10H), 1,89-1,90 (m, 1H), 2,26-2,32 (m, 2H), 2,68-2,71 (m, 1H), 2,97-2,99 (m, 1H), 4,05-4,09 (m, 1H), 4,34-4,35 (m, 2H), 4,45-4,47 (m, 1H), 5,14 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 5,34 (d, $J = 18,5$ Hz, 1H), 5,77-5,82 (m, 1H), 7,31-7,33 (m, 1H), 7,37-7,40 (m, 2H), 7,57-7,59 (m, 2H); EM m/z 633 (M^+H).

Ejemplo 5: Preparación del Ejemplo 5 (referencia)

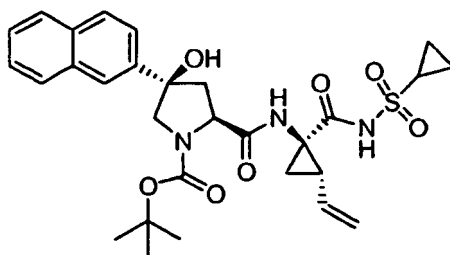


Ejemplo 5

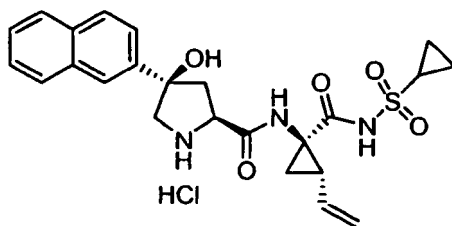
20

Etapa 1:

5 Este producto se preparó por el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 3, Etapa 1, excepto porque se usó en cambio bromuro de 2-naftilmagnesio. RMN ^1H (CD_3OD) δ 1,50, 1,52 (d, 9H), 2,54-2,56 (m, 1H), 2,89-2,91 (m, 1H), 3,84-3,87 (m, 2H), 4,51-4,53 (m, 1H), 7,45-7,52 (m, 2H), 7,62-7,64 (m, 1H), 7,85-7,94 (m, 3H), 7,99 (s, 1H); EM m/z 358 (M^+H).

Etapa 2:

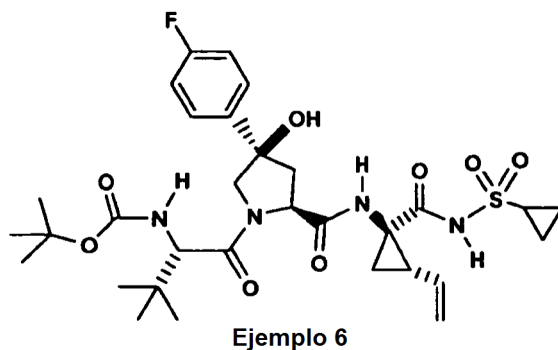
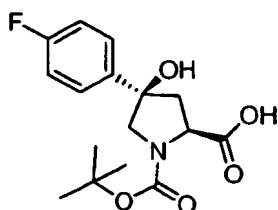
10 Este producto se preparó por el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 3, Etapa 2, excepto porque se usó en cambio el producto del Ejemplo 5, Etapa 1. EM m/z 570 (M^+H).

Etapa 3:

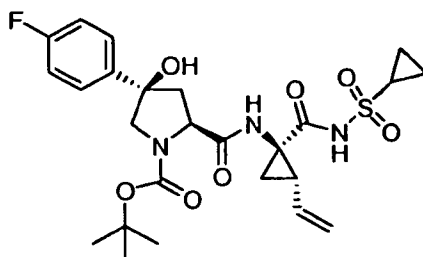
Este producto se preparó por el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 3, Etapa 3, excepto porque se usó en cambio el producto del Ejemplo 5, Etapa 2. EM m/z 470 (M^+H).

15 Etapa 4:

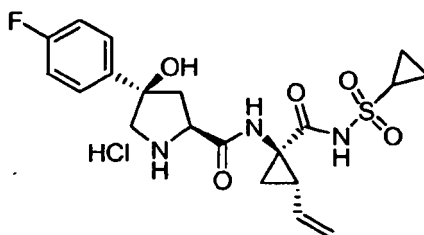
20 El Ejemplo 5 se preparó por el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 3, Etapa 4, excepto porque se usó en cambio el producto del Ejemplo 5, Etapa 3. RMN ^1H (CD_3OD) δ 1,05-1,12 (m, 11H), 1,28-1,29 (m, 2H), 1,48-1,53 (m, 10H), 1,91-1,92 (m, 1H), 2,25-2,40 (m, 2H), 2,75-2,79 (m, 1H), 2,97-3,00 (m, 1H), 4,13-4,16 (m, 1H), 4,38-4,47 (m, 2H), 5,14 (d, J = 12 Hz, 1H), 5,33 (d, J = 18,5 Hz, 1H), 5,77-5,82 (m, 1H), 7,49-7,51 (m, 2H), 7,70-7,73 (m, 1H), 7,86-7,92 (m, 3H), 8,04 (s, 1H); EM m/z 683 (M^+H).

Ejemplo 6: Preparación del Ejemplo 6 (referencia)Etapa 1:

- 5 Este producto se preparó por el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 3, Etapa 1, excepto porque se usó en cambio bromuro 4-fluorofenilmagnesio. RMN ¹H (CD₃OD) δ 1,48, 1,50 (d, 9H), 2,44-2,47 (m, 1H), 2,74-2,95 (m, 2H), 3,69-3,76 (m, 2H), 4,45-4,53 (m, 1H), 7,08-7,12 (m, 2H), 7,52-7,54 (m, 2H); EM m/z 326 (M⁺+H).

Etapa 2:

- 10 Este producto se preparó por el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 3, Etapa 2, excepto porque se usó en cambio el producto del Ejemplo 6, Etapa 1. EM m/z 538 (M⁺+H).

Etapa 3:

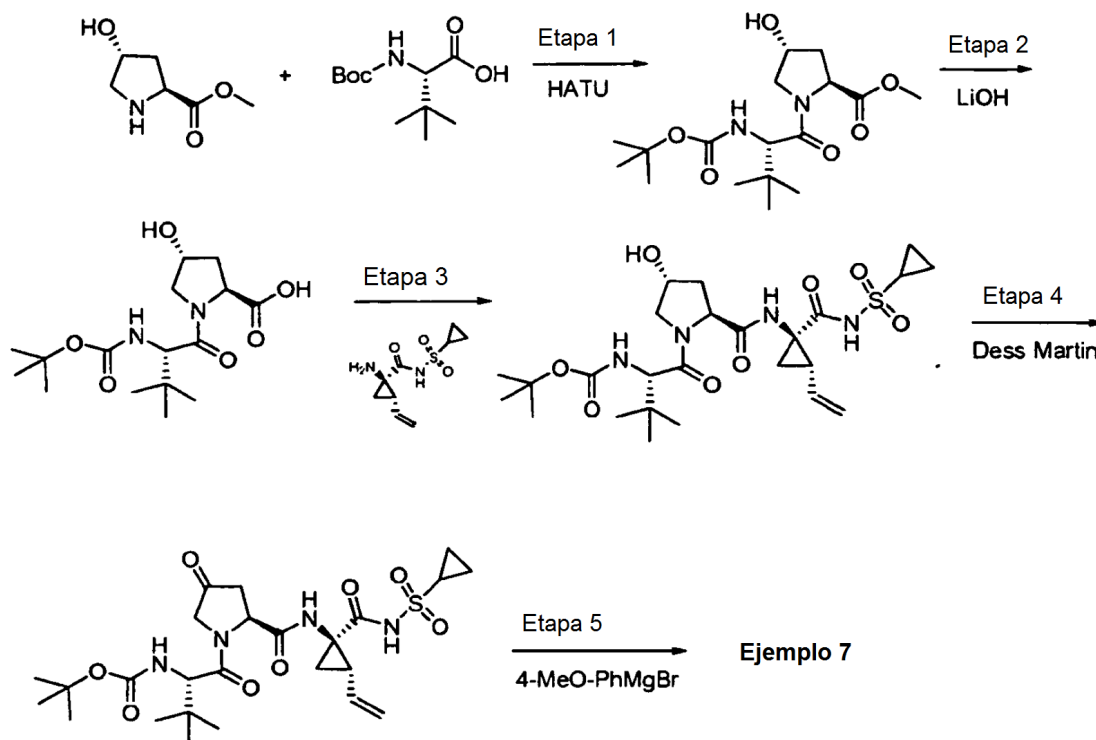
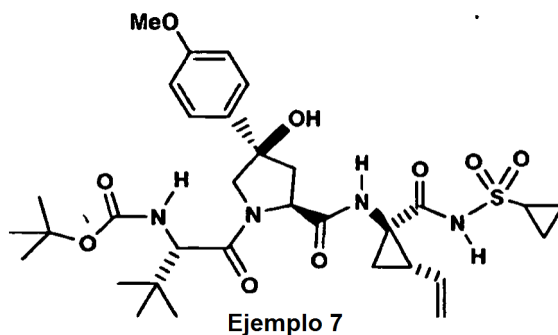
- 15 Este producto se preparó por el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 3, Etapa 3, excepto porque se usó en cambio el producto del Ejemplo 6, Etapa 2. EM m/z 438 (M⁺+H).

Etapa 4:

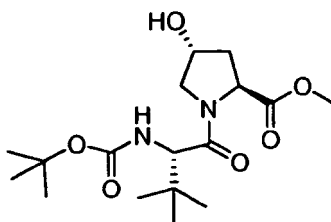
El Ejemplo 6 se preparó por el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 3, Etapa 4, excepto porque se

usó en cambio el producto del Ejemplo 6, Etapa 3. RMN ^1H (CD_3OD) δ 1,02-1,12 (m, 11H), 1,26-1,28 (m, 2H), 1,47-1,52 (m, 10H), 1,89-1,90 (m, 1H), 2,25-2,28 (m, 2H), 2,55-2,65 (m, 1H), 2,92-2,99 (m, 1H), 4,06-4,08 (m, 1H), 4,25-4,33 (m, 2H), 4,41-4,49 (m, 1H), 5,15 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 5,32 (d, $J = 18,5$ Hz, 1H), 5,77-5,82 (m, 1H), 7,09-7,12 (m, 2H), 7,60-7,63 (m, 2H); EM m/z 651 (M^+H).

5 Ejemplo 7: Preparación del Ejemplo 7 (referencia)



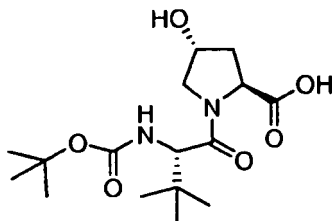
Etapa 1:



- 10 A una suspensión de sal HCl de 4-hidroxipirrolidin-2-carboxilato de (2S,4R)-metilo (5,45 g, 30,0 mmol), ácido (S)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-3,3-dimetilbutanoico (6,93 g, 30,0 mmol) y HATU (17,1 g, 45,0 mmol) en diclorometano (100 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota diisopropiletilamina (16,8 g, 150 mmol). La solución formada se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se lavó dos veces con ácido cítrico enfriado con hielo al 5% y NaOH 1 M (ac.) y después con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar 10,75 g

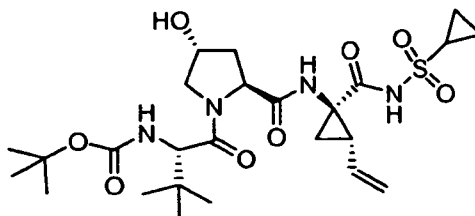
(100%) en forma de una espuma de color parduzco claro. RMN ^1H (CD_3OD) δ 1,04 (s, 9H), 1,46 (s, 9H), 2,01-2,06 (m, 1H), 2,27-2,29 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,77-3,87 (m, 2H), 4,31 (s, 1H), 4,49 (a, 1H), 4,56 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H).

Etapa 2:



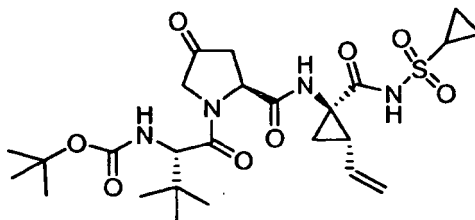
5 A una solución del producto del Ejemplo 7, Etapa 1 (10,75 g, 30,0 mmol) en THF (100 ml) y metanol (100 ml) se le añadió una solución de LiOH monohidrato (6,30 g, 150 mmol) en agua (100 ml). La solución final se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los volátiles se eliminaron al vacío. El residuo se acidificó con HCl 1 M (ac.) a pH 2. Se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lavó con ácido cítrico al 5% y salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar 8,95 g (87%) del producto deseado
10 en forma de una espuma de color blanquecino. RMN ^1H (CD_3OD) δ 1,05 (s, 9H), 1,45 (s, 9H), 2,03-2,06 (m, 1H), 2,32-2,36 (m, 1H), 3,79-3,86 (m, 2H), 4,32 (a, 1H), 4,49 (a, 1H), 4,54 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H).

Etapa 3:



15 A una solución del producto del Ejemplo 7, Etapa 2 (1,95 g, 5,68 mmol) en acetato de etilo (150 ml) a 0 °C se le añadió sal HCl (1R,2S)-1-amino-N-(ciclopropilsulfonil)-2-vinilciclopropanocarboxamida (1,51 g, 5,68 mmol). La mezcla se agitó a esta temperatura durante 5 minutos antes de la adición gota a gota de diisopropiletilamina (1,91 g, 17,0 mmol). La solución transparente formada se agitó a 0 °C durante 5 minutos más antes de la adición de EDC (1,41 g, 7,38 mmol) y HOBt (0,77 g, 5,68 mmol). La suspensión final se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución transparente formada se lavó con ácido cítrico enfriado con hielo al 5% dos veces, citrato sódico saturado (ac.) y salmuera, respectivamente, se secó sobre MgSO_4 y se filtró. El filtrado se concentró al vacío, se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 1:1 de hexano-acetona para producir 2,50 g (79%) del producto deseado en forma de una espuma de color blanco. RMN ^1H (CD_3OD) δ 1,00-1,10 (m, 11H), 1,24-1,28 (m, 2H), 1,41-1,46 (m, 10H), 1,86-1,91 (m, 1H), 2,00-2,04 (m, 1H), 2,12-2,28 (m, 1H), 2,92-2,99 (m, 1H), 3,80-3,95 (m, 2H), 4,30-4,40 (m, 2H), 4,51 (a, 1H), 5,14 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 5,35 (d, $J = 18,5$ Hz, 1H), 5,77-5,82 (m, 1H); EM m/z 557 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

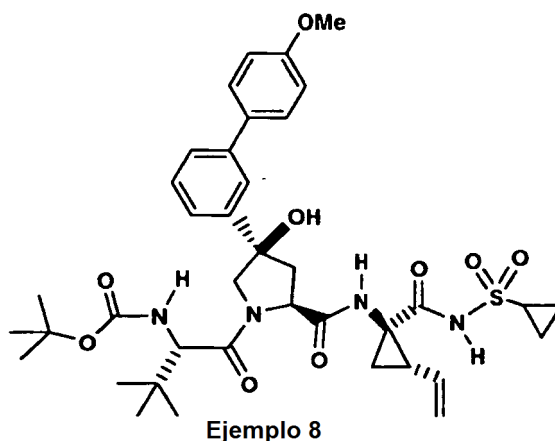
25 Etapa 4:



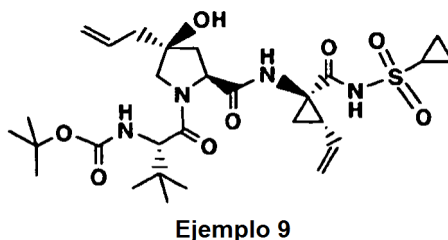
30 A una solución de reactivo de Dess Martin (940 mg, 2,2 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadió el producto del Ejemplo 7, Etapa 3 (556 mg, 1,0 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y se concentró al vacío. El residuo se trituró con acetato de etilo caliente (10 ml) y se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®). El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 1:1 de hexano-acetona para producir 550 mg (99%) del producto deseado en forma de una espuma de color blanco. RMN ^1H (CD_3OD) δ 1,09-1,14 (m, 11H), 1,25-1,28 (m, 2H), 1,43-1,46 (m, 10H), 1,88-1,91 (m, 1H), 2,22-2,28 (m, 1H), 2,51-2,60 (m, 1H), 2,92-2,96 (m, 1H), 4,17-4,34 (m, 2H), 4,77-4,80 (m, 1H), 5,16 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 5,33 (d, $J = 18,5$ Hz, 1H), 5,72-5,82 (m, 1H); EM m/z 555 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Etapa 5:

A una solución del producto del Ejemplo 7, Etapa 4 (23 mg, 0,05 mmol) en THF (0,5 ml) a -50 °C se le añadió gota a gota bromuro de 4-metoxifenilmagnesio (0,5 ml, 0,5 M en THF, 0,25 mmol). La solución formada se agitó a esta temperatura durante 2 horas y se inactivó con cloruro de amonio (ac.), después se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para producir 4,5 mg (14%) de Ejemplo 7 en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CD₃OD) δ 1,09-1,12 (m, 11H), 1,26-1,28 (m, 2H), 1,46-1,52 (m, 10H), 1,89-1,91 (m, 1H), 2,25-2,28 (m, 2H), 2,58-2,65 (m, 1H), 2,92-2,99 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 4,04-4,08 (m, 1H), 4,25-4,35 (m, 2H), 4,41-4,49 (m, 1H), 5,15 (d, J = 12 Hz, 1H), 5,32 (d, J = 18,5 Hz, 1H), 5,74-5,82 (m, 1H), 6,92-6,94 (m, 2H), 7,48-7,50 (m, 2H); EM m/z 663 (M⁺+H).

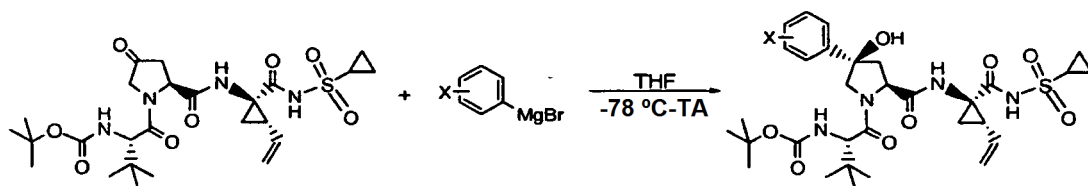
10 Ejemplo 8: Preparación del Ejemplo 8 (referencia).

El Ejemplo 8 se preparó por el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7, Etapa 5, excepto porque se usó en cambio bromuro de 4'-metoxi-3-bifenilmagnesio. RMN ¹H (CD₃OD) δ 1,02-1,10 (m, 11H), 1,29-1,31 (m, 2H), 1,40-1,50 (m, 10H), 1,90-1,92 (m, 1H), 2,25-2,27 (m, 2H), 2,68-2,69 (m, 1H), 2,92-2,98 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 4,10-4,15 (m, 1H), 4,35-4,52 (m, 2H), 5,15 (d, J = 12 Hz, 1H), 5,32 (d, J = 18,5 Hz, 1H), 5,75-5,82 (m, 1H), 7,00-7,03 (m, 3H), 7,40-7,60 (m, 5H); EM m/z 739 (M⁺+H).

Ejemplo 9: Preparación del Ejemplo 9 (referencia)

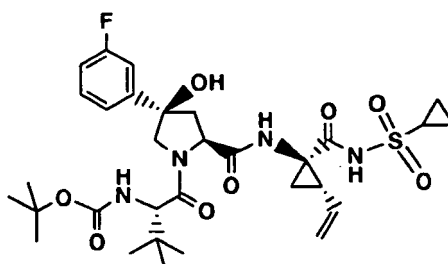
A una solución de (S)-1-[(S)-2-[[[(1R,2S)-1-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-vinilciclopropil]carbamoil]-4-oxopirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il-carbamato de *tert*-butilo (77 mg, 0,14 mmol), preparada como se ha descrito en el Ejemplo 7, en THF (5 ml) a -78 °C, se le añadió bromuro de alilmagnesio (1,0 M en éter dietílico, 0,7 ml, 0,7 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió con NH₄Cl acuoso saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 2:1 de hexanos/acetona para dar el producto del título (50 mg, 60%). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 0,92-0,96 (m, 2H), 0,93-1,09 (m, 10H), 1,19-1,25 (m, 2H), 1,38-1,48 (m, 10H), 1,83-1,94 (m, 2H), 2,18-2,31 (m, 2H), 2,31-2,46 (m, 2H), 2,88-2,96 (m, 1H), 3,70 (d, J = 9,82 Hz, 1H), 3,81 (d, J = 10,32 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 9,32 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 9,06, 4,78 Hz, 1H), 5,09-5,20 (m, 3H), 5,30 (dd, J = 17,25, 1,38 Hz, 1H), 5,69-5,80 (m, 1H), 5,87-5,99 (m, 1H), 6,69 (d, J = 9,06 Hz, 1H); EM m/z 619 (M+Na)⁺.

Procedimiento general para la preparación de los Ejemplos 10-25 (referencia)



5 A una solución de (S)-1-((S)-2-(((1R,2S)-1-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-vinilciclopropil)carbamoil)-4-oxopirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-ilcarbomato de *tert*-butilo (83 mg, 0,15 mmol) en THF (1-5 ml) a -78 °C se le añadió el reactivo de Grignard (0,75 - 0,90 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1-3 horas. La reacción se interrumpió con NH₄Cl acuoso saturado (1 ml). La mezcla se neutralizó con HCl 1 N, se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado.

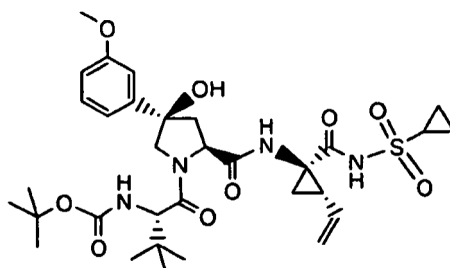
Ejemplo 10: Preparación del Ejemplo 10 (referencia)



Ejemplo 10

10 El Ejemplo 10 se preparó como se ha descrito en el procedimiento general usando bromuro de (3-fluorofenil)magnesio (1,0 M en THF, 0,75 ml, 0,75 mmol) y se obtuvieron 5 mg (6%) de producto. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 0,98-1,01 (m, 2H), 1,03-1,11 (m, 10H), 1,21-1,27 (m, 2H), 1,37-1,51 (m, 10H), 1,87 (dd, J = 8,18, 5,41 Hz, 1H), 2,18-2,28 (m, 2H), 2,56-2,64 (m, 1H), 2,90-2,99 (m, 1H), 4,03 (d, J = 10,83 Hz, 1H), 4,24 (d, J = 10,58 Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,43 (dd, J = 9,06, 4,03 Hz, 1H), 5,12 (dd, J = 10,45, 1,64 Hz, 1H), 5,30 (dd, J = 17,12, 1,51 Hz, 1H), 5,70-5,82 (m, 1H), 6,99-7,07 (m, 1H), 7,30-7,41 (m, 3H); EM m/z 651 (M+H)⁺.

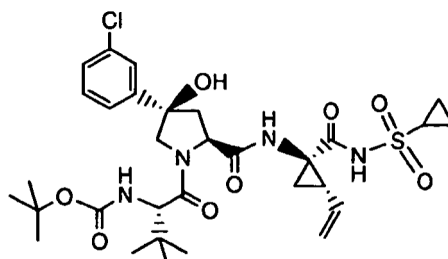
Ejemplo 11: Preparación del Ejemplo 11 (referencia)



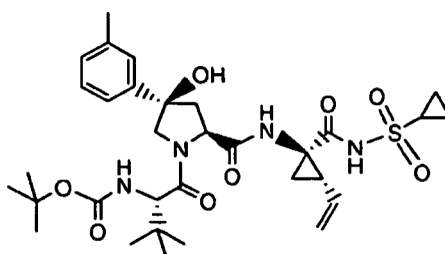
Ejemplo 11

20 El Ejemplo 11 se preparó como se ha descrito en el procedimiento general, usando bromuro de (3-metoxifenil)magnesio (1,0 M en THF, 0,75 ml, 0,75 mmol) y se obtuvieron 7 mg (7%) de producto. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 0,98-1,01 (m, 2H), 1,03-1,12 (m, 10H), 1,20-1,27 (m, 2H), 1,42-1,47 (m, 10H), 1,87 (dd, J = 8,18, 5,41 Hz, 1H), 2,17-2,29 (m, 2H), 2,55-2,64 (m, 1H), 2,90-3,00 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,98-4,06 (m, 1H), 4,21-4,33 (m, 2H), 4,43 (dd, J = 9,19, 3,90 Hz, 1H), 5,12 (dd, J = 10,45, 1,64 Hz, 1H), 5,29 (dd, J = 17,12, 1,51 Hz, 1H), 5,69-5,82 (m, 1H), 6,85 (dd, J = 8,06, 2,01 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 7,81 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,23-7,30 (m, 1H); EM m/z 663 (M+H)⁺.

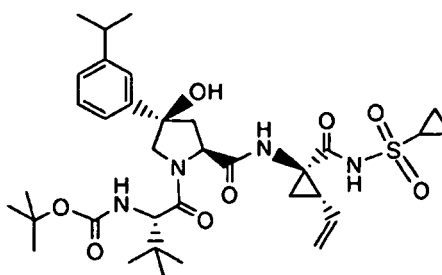
25

Ejemplo 12: Preparación del Ejemplo 12 (referencia)**Ejemplo 12**

El Ejemplo 12 se preparó como se ha descrito en el procedimiento general, usando bromuro de (3-clorofenil)magnesio (0,5 M en THF, 1,8 ml, 0,90 mmol) y se obtuvieron 5 mg (5%) de producto. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 0,98-1,01 (m, 2H), 1,03-1,11 (m, 10H), 1,22-1,27 (m, 2H), 1,41-1,50 (m, 10H), 1,87 (dd, J = 8,18, 5,41 Hz, 1H), 2,19-2,28 (m, 2H), 2,56-2,64 (m, 1H), 2,90-2,98 (m, 1H), 4,04 (d, J = 10,58 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 10,83 Hz, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,44 (dd, J = 9,19, 3,90 Hz, 1H), 5,12 (dd, J = 10,32, 1,51 Hz, 1H), 5,30 (dd, J = 17,12, 1,51 Hz, 1H), 5,70-5,81 (m, 1H), 7,28-7,37 (m, 2H), 7,47 (t, J = 7,68 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H)); EM m/z 689 (M⁺Na)⁺.

Ejemplo 13: Preparación del Ejemplo 13 (referencia)**Ejemplo 13**

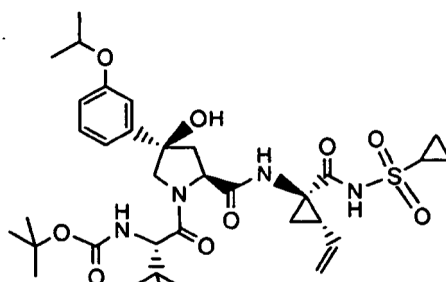
El Ejemplo 13 se preparó como se ha descrito en el procedimiento general, usando bromuro de m-tolil magnesio (1,0 M en THF, 0,90 ml, 0,90 mmol) y se obtuvieron 11 mg (11%) de producto. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 0,99 (s, 2H), 1,04-1,09 (m, 10H), 1,21-1,27 (m, 2H), 1,42-1,47 (m, 10H), 1,87 (dd, J = 8,31, 5,54 Hz, 1H), 2,18-2,29 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,56-2,63 (m, 1H), 2,90-2,98 (m, 1H), 4,03 (d, J = 11,08 Hz, 1H), 4,24 (d, J = 10,83 Hz, 1H), 4,28-4,32 (m, 1H), 4,41 (dd, J = 9,06, 4,03 Hz, 1H), 5,12 (dd, J = 10,32, 1,51 Hz, 1H), 5,29 (dd, J = 17,25, 1,38 Hz, 1H), 5,70-5,81 (m, 1H), 7,11 (d, J = 7,55 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 7,55 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H)); EM m/z 669 (M⁺Na)⁺.

Ejemplo 14: Preparación del Ejemplo 14 (referencia)**Ejemplo 14**

El Ejemplo 14 se preparó como se ha descrito en el procedimiento general, usando bromuro de (3-isopropilfenil)magnesio (0,5 M en THF, 1,5 ml, 0,75 mmol) y se obtuvieron 12 mg (12%) de producto. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 0,98-1,01 (m, 2H), 1,04-1,11 (m, 10H), 1,22-1,28 (m, 8H), 1,41-1,47 (m, 10H), 1,87 (dd, J = 8,18, 5,41 Hz, 1H), 2,18-2,34 (m, 2H), 2,55-2,63 (m, 1H), 2,87-2,98 (m, 2H), 4,00-4,07 (m, 1H), 4,26 (d, J = 10,83 Hz, 1H), 4,29-4,33 (m, 1H), 4,42 (dd, J = 9,06, 4,03 Hz, 1H), 5,12 (dd, J = 10,45, 1,64 Hz, 1H), 5,29 (dd, J = 17,12, 1,51 Hz,

1H), 5,70-5,81 (m, 1H), 7,17 (d, J = 7,30 Hz, 1H), 7,24-7,36 (m, 2H), 7,44 (s, 1H). EM m/z 675 (M+H)⁺.

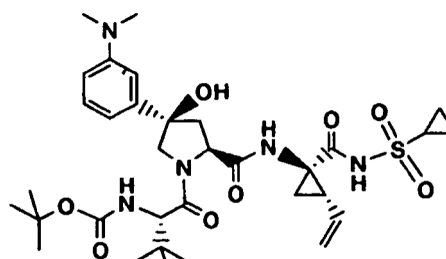
Ejemplo 15: Preparación del Ejemplo 15 (referencia)



Ejemplo 15

5 El Ejemplo 15 se preparó como se ha descrito en el procedimiento general, usando bromuro de (3-isopropoxifenil)magnesio (0,5 M en THF, 1,5 ml, 0,75 mmol) y se obtuvieron 12 mg (12%) de producto. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 0,98-1,01 (m, 2H), 1,04-1,11 (m, 10H), 1,21-1,27 (m, 2H), 1,29 (d, J = 6,04 Hz, 6H), 1,42-1,47 (m, 10H), 1,87 (dd, J = 8,18, 5,41 Hz, 1H), 2,18-2,29 (m, 2H), 2,55-2,63 (m, 1H), 2,90-2,99 (m, 1H), 3,98-4,06 (m, 1H), 4,23 (d, J = 10,83 Hz, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,45 (dd, J = 9,32, 3,78 Hz, 1H), 4,57-4,66 (m, 1H), 5,12 (dd, J = 10,32, 1,76 Hz, 1H), 5,30 (dd, J = 17,12, 1,51 Hz, 1H), 5,70-5,81 (m, 1H), 6,83 (dd, J = 8,06, 1,76 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 7,81 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,20-7,28 (m, 1H); EM m/z 691 (M+H)⁺.

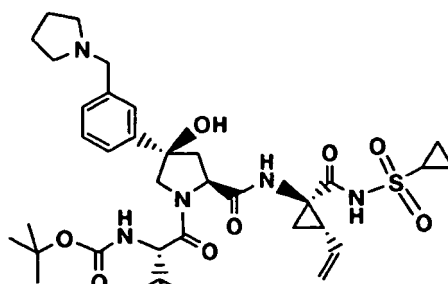
Ejemplo 16: Preparación del Ejemplo 16 (referencia)



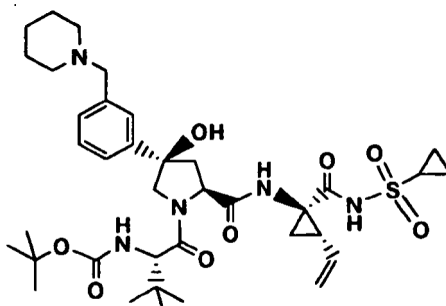
Ejemplo 16

15 El Ejemplo 16 se preparó como se ha descrito en el procedimiento general, usando bromuro de [3-(N,N-dimetil)anilina]magnesio (0,5 M en THF, 1,5 ml, 0,75 mmol) y se obtuvieron 7 mg (7%) de producto. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 1,00 (s, 2H), 1,02-1,13 (m, 9H), 1,20-1,27 (m, 2H), 1,40-1,47 (m, 10H), 1,88 (dd, J = 8,18, 5,41 Hz, 1H), 2,19-2,29 (m, 2H), 2,59-2,70 (m, 1H), 2,90-3,00 (m, 1H), 3,08-3,19 (m, 6H), 4,01-4,14 (m, 2H), 4,24 (d, J = 10,83 Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,50 (dd, J = 9,44, 3,15 Hz, 1H), 5,13 (dd, J = 10,32, 1,76 Hz, 1H), 5,30 (dd, J = 17,25, 1,39 Hz, 1H), 5,70-5,82 (m, 1H), 7,16-7,23 (m, 1H), 7,28-7,36 (m, 1H), 7,42 (t, J = 7,43 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H); EM m/z 676 (M+H)⁺.

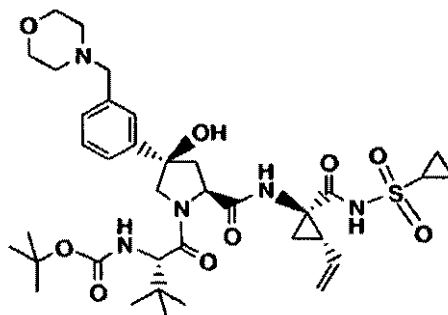
20

Ejemplo 17: Preparación del Ejemplo 17 (referencia)**Ejemplo 17**

El Ejemplo 17 se preparó como se ha descrito en el procedimiento general, usando bromuro de [3-(1-pirrolidinilmetil)fenil]magnesio (0,25 M en THF, 3,0 ml, 0,75 mmol) y se obtuvieron 9 mg (9%) de producto. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 0,98-1,02 (m, 3H), 1,04-1,09 (m, 9H), 1,24 (d, $J = 1,51$ Hz, 3H), 1,39-1,51 (m, 11H), 1,87 (dd, $J = 8,31, 5,54$ Hz, 1H), 2,18-2,29 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,56-2,63 (m, 1H), 2,90-2,98 (m, 1H), 4,03 (d, $J = 1,08$ Hz, 1H), 4,24 (d, $J = 10,83$ Hz, 1H), 4,30 (s, 1H), 4,41 (dd, $J = 9,06, 4,03$ Hz, 1H), 5,12 (dd, $J = 10,32, 1,51$ Hz, 1H), 5,29 (dd, $J = 17,25, 1,3$ Hz, 1H), 5,70-5,81 (m, 1H), 7,11 (d, $J = 7,55$ Hz, 1H), 7,23 (t, $J = 7,55$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 7,81$ Hz, 1H), 7,37 (s, 1H); EM m/z 716 (M+H) $^+$.

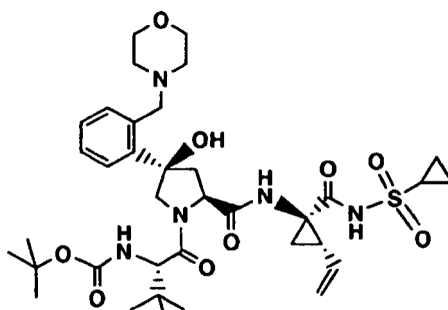
10 Ejemplo 18: Preparación del Ejemplo 18 (referencia)**Ejemplo 18**

El Ejemplo 18 se preparó como se ha descrito en el procedimiento general, usando bromuro de [3-(1-piperidinilmetil)fenil]magnesio (0,25 M en THF, 3,0 ml, 0,75 mmol) y se obtuvieron 15 mg (14%) de producto. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 0,99-1,04 (m, 5H), 1,07 (s, 9H), 1,15-1,26 (m, 3H), 1,41-1,47 (m, 13H), 1,77-1,92 (m, 5H), 2,11-2,40 (m, 2H), 2,65-2,76 (m, 1H), 2,86-2,97 (m, 1H), 4,08-4,19 (m, 2H), 4,28 (s, 3H), 4,52 (dd, $J = 9,82, 2,77$ Hz, 1H), 5,05-5,15 (m, 1H), 5,22-5,34 (m, 1H), 5,72-5,85 (m, 1H), 7,44 (d, $J = 7,20$ Hz, 1H), 7,49 (t, $J = 7,43$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 7,55$ Hz, 1H), 7,81 (s, 1H); EM m/z 732 (M+H) $^+$.

15 Ejemplo 19: Preparación del Ejemplo 19 (referencia)**Compuesto 19**

5 El Ejemplo 19 se preparó como se ha descrito en el procedimiento general, usando bromuro de [3-(4-morfolinilmetil)fenil]magnesio (0,25 M en THF, 3,0 ml, 0,75 mmol) y se obtuvieron 16 mg (15%) de producto. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 0,98-1,02 (m, 2H), 1,07 (s, 9H), 1,19-1,27 (m, 3H), 1,40-1,50 (m, 10H), 1,88 (dd, J = 7,93, 5,67 Hz, 1H), 2,16-2,38 (m, 2H), 2,60-3,01 (m, 6H), 3,71-3,83 (m, 4H), 4,00-4,16 (m, 3H), 4,22 (d, J = 10,83 Hz, 1H), 4,26-4,32 (m, 1H), 4,48 (dd, J = 9,32, 2,77 Hz, 1H), 5,12 (d, J = 10,58 Hz, 1H), 5,30 (d, J = 16,87 Hz, 1H), 5,70-5,83 (m, 1H), 6,79 (d, J = 8,81 Hz, 1H), 7,33-7,45 (m, 2H), 7,56 (d, J = 8,06 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H); EM 732 m/z (M+H)⁺.

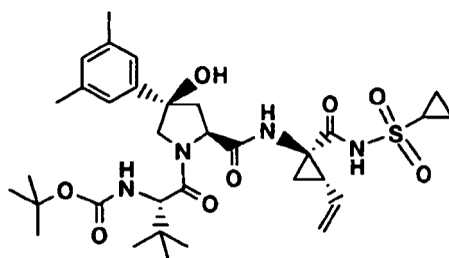
Ejemplo 20: Preparación del Ejemplo 20 (referencia)



Ejemplo 20

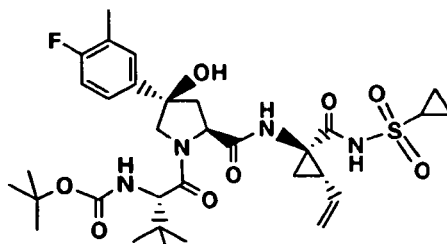
10 El Ejemplo 20 se preparó como se ha descrito en el procedimiento general, usando bromuro de [2-(4-morfolinilmetil)fenil]magnesio (0,25 M en THF, 3,6 ml, 0,90 mmol) y se obtuvieron 4 mg (4%) de producto. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 0,94-0,98 (m, 2H), 1,01-1,1 (m, 10H), 1,16-1,24 (m, 2H), 1,41-1,48 (m, 10H), 1,85 (dd, J = 8,06, 5,29 Hz, 1H), 2,12-2,22 (m, 1H), 2,45 (dd, J = 12,59, 7,55 Hz, 1H), 2,55-2,68 (m, 4H), 2,72-2,85 (m, 1H), 2,87-2,97 (m, 1H), 3,59-3,84 (m, 6H), 4,00-4,07 (m, 1H), 4,13-4,21 (m, 1H), 4,34-4,38 (m, 1H), 4,47 (d, J = 10,83 Hz, 1H), 5,10 (dd, J = 10,20, 1,64 Hz, 1H), 5,26 (dd, J = 17,12, 1,26 Hz, 1H), 5,68-5,80 (m, 1H), 6,77 (d, J = 9,57 Hz, 1H), 7,28-7,40 (m, 3H), 7,44-7,49 (m, 1H); EM m/z (M+H)⁺.

Ejemplo 21: Preparación del Ejemplo 21 (referencia)

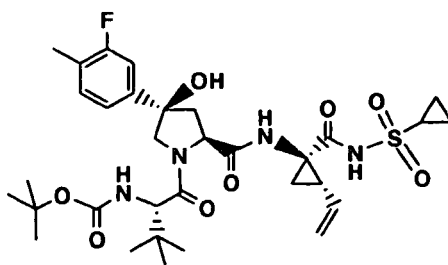


Ejemplo 21

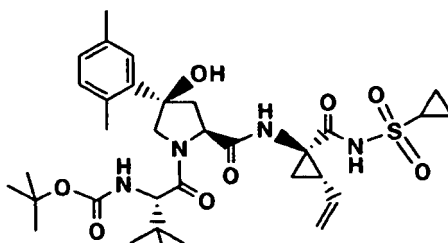
20 El Ejemplo 21 se preparó como se ha descrito en el procedimiento general, usando bromuro de (3,5-dimetilfenil)magnesio (0,5 M en THF, 1,8 ml, 0,90 mmol) y se obtuvieron 7 mg (7%) de producto. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 0,97-1,11 (m, 12H), 1,19-1,27 (m, 2H), 1,37-1,51 (m, 10H), 1,87 (dd, J = 8,18, 5,41 Hz, 1H), 2,15-2,25 (m, 2H), 2,30 (s, 6H), 2,54-2,62 (m, 1H), 2,90-2,98 (m, 1H), 4,02 (d, J = 10,58 Hz, 1H), 4,21 (d, J = 10,83 Hz, 1H), 4,27-4,32 (m, 1H), 4,41 (dd, J = 9,06, 3,78 Hz, 1H), 5,12 (dd, J = 10,32, 1,51 Hz, 1H), 5,29 (dd, J = 17,12, 1,51 Hz, 1H), 5,70-5,81 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,15 (s, 2H); EM m/z 683 (M⁺Na)⁺.

Ejemplo 22: Preparación del Ejemplo 22 (referencia)**Ejemplo 22**

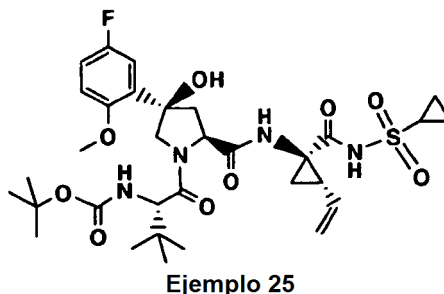
El Ejemplo 22 se preparó como se ha descrito en el procedimiento general, usando bromuro de (4-fluoro-3-metilfenil)magnesio (1,0 M en THF, 0,9 ml, 0,90 mmol) y se obtuvieron 8 mg (8%) de producto. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 0,97-1,02 (m, 2H), 1,03-1,11 (m, 10H), 1,20-1,27 (m, 2H), 1,41-1,47 (m, 10H), 1,87 (dd, J = 8,18, 5,41 Hz, 1H), 2,20-2,25 (m, 1H), 2,27 (d, J = 1,51 Hz, 3H), 2,55-2,63 (m, 1H), 2,89-2,98 (m, 1H), 4,03 (d, J = 10,83 Hz, 1H), 4,21 (d, J = 10,83 Hz, 1H), 4,26-4,31 (m, 1H), 4,41 (dd, J = 9,19, 3,90 Hz, 1H), 5,12 (dd, J = 10,32, 1,76 Hz, 1H), 5,30 (dd, J = 17,12, 1,26 Hz, 1H), 5,70-5,81 (m, 1H), 6,79 (d, J = 9,06 Hz, 1H), 6,96-7,03 (m, 1H), 7,33-7,40 (m, 1H), 7,41-7,46 (m, 1H); EM m/z 687 (M⁺Na)⁺.

10 Ejemplo 23: Preparación del Ejemplo 23 (referencia)**Ejemplo 23**

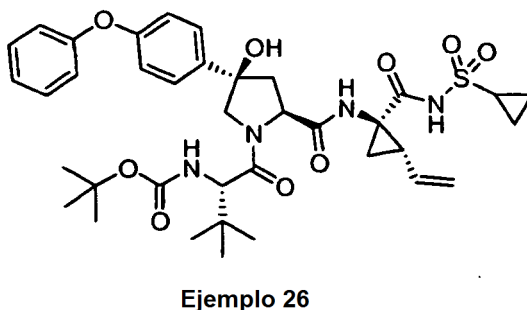
El Ejemplo 23 se preparó como se ha descrito en el procedimiento general, usando bromuro de (3-fluoro-4-metilfenil)magnesio (0,5 M en THF, 1,8 ml, 0,90 mmol) y se obtuvieron 5 mg (5%) de producto. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 0,99 (s, 2H), 1,03-1,10 (m, 10H), 1,21-1,27 (m, 2H), 1,42-1,47 (m, 10H), 1,87 (dd, J = 8,31, 5,54 Hz, 1H), 2,19-2,22 (m, J = 8,06 Hz, 1H), 2,24 (d, J = 1,51 Hz, 3H), 2,54-2,61 (m, 1H), 2,90-2,98 (m, 1H), 4,01 (d, J = 10,83 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 10,83 Hz, 1H), 4,26-4,30 (m, 1H), 4,41 (dd, J = 9,06, 4,03 Hz, 1H), 5,12 (dd, J = 10,32, 1,76 Hz, 1H), 5,29 (dd, J = 17,25, 1,13 Hz, 1H), 5,70-5,81 (m, 1H), 7,20-7,27 (m, 3H); EM m/z 665 (M+H)⁺.

Ejemplo 24: Preparación del Ejemplo 24 (referencia)**Ejemplo 24**

El Ejemplo 24 se preparó como se ha descrito en el procedimiento general, usando bromuro de (2,5-dimetilfenil)magnesio (0,5 M en THF, 1,8 ml, 0,90 mmol) y se obtuvieron 5 mg (5%) de producto. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 0,94-0,97 (m, 2H), 1,02-1,10 (m, 10H), 1,20-1,26 (m, 2H), 1,40-1,49 (m, 10H), 1,86 (dd, J = 8,18, 5,41 Hz, 1H), 2,16 (d, J = 4,78 Hz, 1H), 2,17-2,25 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,72 (dd, J = 12,46, 8,18 Hz, 1H), 2,88-2,97 (m, 1H), 4,09 (d, J = 10,83 Hz, 1H), 4,13-4,21 (m, 1H), 4,37 (d, J = 9,32 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 10,83 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 10,32, 1,51 Hz, 1H), 5,28 (dd, J = 17,12, 1,51 Hz, 1H), 5,70-5,80 (m, 1H), 6,82 (d, J = 9,57 Hz, 1H), 6,99 (t, J = 7,68 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 7,30 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 7,81 Hz, 1H); EM m/z 683 (M+Na)⁺.

Ejemplo 25: Preparación del Ejemplo 25 (referencia)

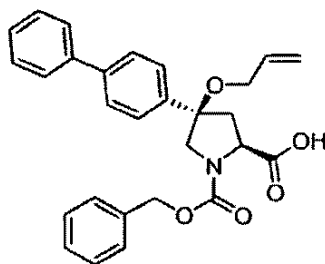
El Ejemplo 25 se preparó como se ha descrito en el procedimiento general, usando bromuro de (5-fluoro-2-metoxifenil)magnesio (0,5 M en THF, 1,8 ml, 0,90 mmol) y se obtuvieron 5 mg (5%) de producto. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 1,00-1,10 (m, 11H), 1,20-1,26 (m, 2H), 1,40-1,47 (m, 10H), 1,83-1,89 (m, 1H), 2,20-2,29 (m, 1H), 2,34-2,43 (m, 1H), 2,90-2,98 (m, 1H), 3,80 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,93 (d, J = 10,83 Hz, 1H), 4,18-4,28 (m, 1H), 4,45 (d, J = 10,83 Hz, 1H), 4,56 (dd, J = 9,69, 2,64 Hz, 1H), 5,12 (dd, J = 10,58, 1,51 Hz, 1H), 5,30 (d, J = 17,37 Hz, 1H), 5,68-5,83 (m, 1H), 6,75 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,98-7,04 (m, 2H), 7,36 (d, J = 10,32 Hz, 1H); EM m/z 703 (M+Na)⁺.

Ejemplo 26: Preparación del Ejemplo 26 (referencia)

A una solución del producto del Ejemplo 7, Etapa 4 (55 mg, 0,10 mmol) en THF (4 ml) se le añadió gota a gota bromuro de (4-fenoxifenil)magnesio (0,5 M/THF, 1,0 ml, 0,50 mmol) a -40°C. Después de agitar a esta temperatura durante 2 h y después a 0 °C durante 1 h, la mezcla se inactivó con ácido cítrico al 5% y se extrajo con EtOAc (10 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se trituró con hexano caliente y se filtró. El sólido obtenido de esta manera se purificó por HPLC preparativa para producir el Compuesto 100 en forma de un sólido de color blanco (2,1 mg, 3%).

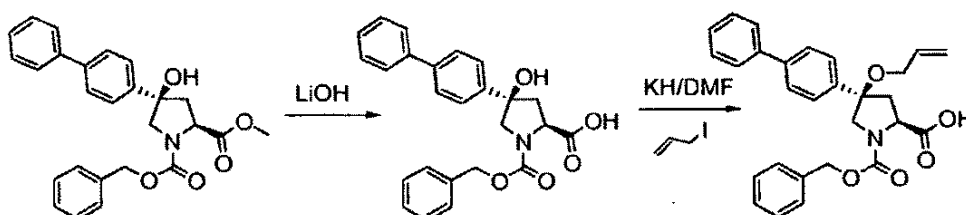
RMN ¹H (CD₃OD) δ 1,02-1,09 (m, 11 H), 1,26-1,29 (m, 2 H), 1,45-1,50 (m, 10 H), 1,90-1,92 (m, 1 H), 2,25-2,27 (m, 2 H), 2,68-2,69 (m, 1 H), 2,95-2,99 (m, 1 H), 4,05-4,07 (m, 1 H), 4,35-4,52 (m, 2 H), 5,15 (d, J = 12 Hz, 1 H), 5,32 (d, J = 18,5 Hz, 1 H), 5,75-5,82 (m, 1 H), 6,97-7,01 (m, 4 H), 7,15-7,16 (m, 1 H), 7,36-7,39 (m, 2 H), 7,56-7,58 (m, 2 H); CL-EM (tiempo de retención: 2,94 min, procedimiento B), EM m/z 707 (M⁺-H₂O).

Ejemplo 27: Preparación del Ejemplo 27



Ejemplo 27

Esquema 5



Etapa 1.

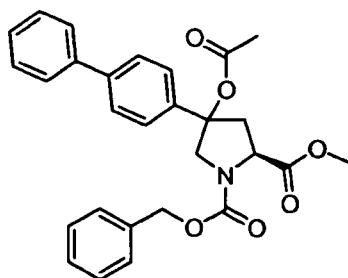
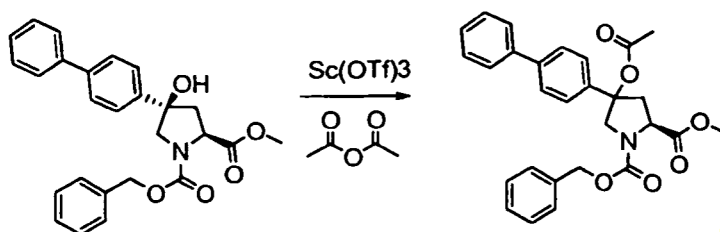
A una solución de 4-(bifenil-4-il)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2S,4R)-1-bencil-2-metilo (1,294 g, 3 mmol) en THF (10 ml) y MeOH (10,00 ml) se le añadió una solución preparada anteriormente de hidróxido de litio monohidrato (0,252 g, 6,00 mmol) en Agua (10,00 ml). La solución turbia que se formó se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Se diluyó con agua, se acidificó con HCl 1 M a pH 3 y se extrajo con EtOAc (200 ml). La fase orgánica se lavó con ácido cítrico al 5% y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El polvo residual se trituró con 4:1 de hexano-EtOAc para proporcionar el producto deseado (1,20 g, rendimiento del 96%) en forma de un polvo de color blanco.

RMN ¹H (CD₃OD) δ 2,53-2,57 (m, 1 H), 2,79-2,86 (m, 1 H), 3,83-3,90 (m, 2 H), 4,62-4,66 (m, 1 H), 5,16-5,20 (m, 2 H), 7,24-7,46 (m, 8 H), 7,57-7,66 (m, 6 H); CL-EM (tiempo de retención: 2,64 min, procedimiento B), EM m/z 400 (M⁺-H₂O).

Etapa 2.

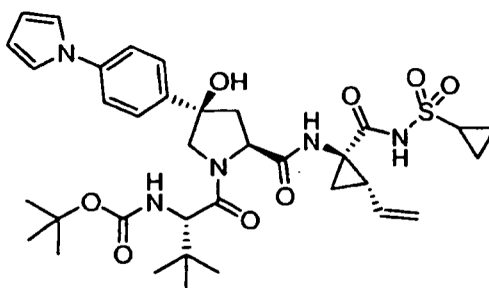
Se agitó hidruro potásico prelavado (73,3 mg, 0,548 mmol) con hexano en DMF (2,5 ml). Se añadió ácido (2S,4R)-1-(benciloxycarbonil)-4-(bifenil-4-il)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico (104 mg, 0,249 mmol) en forma de un sólido en una porción a 0 °C. El gel de color blanco formado se agitó a esta temperatura durante 30 min (en este punto se volvió una solución prácticamente transparente) antes de la adición de yoduro de alilo (0,027 ml, 0,299 mmol). La solución turbia final se agitó a esta temperatura durante 2 h. Se inactivó con ácido cítrico al 5% enfriado con hielo, se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. Se purificó por HPLC prep., proporcionando 35 mg del material de partida y el producto deseado (45 mg, rendimiento del 40%) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (CD₃OD) δ 2,56-2,57 (m, 1 H), 2,81-2,84 (m, 1 H), 3,82-3,87 (m, 2 H), 4,69-4,73 (m, 3 H), 5,14-5,23 (m, 3 H), 5,30-5,41 (m, 1 H), 5,87-6,01 (m, 1 H), 7,34-7,46 (m, 8 H), 7,57-7,66 (m, 6 H); CL-EM (tiempo de retención: 2,64 min, procedimiento B), EM m/z 458 (M⁺+H).

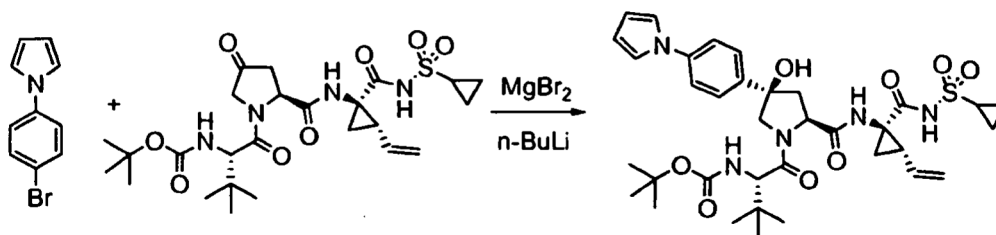
Ejemplo 28: Preparación del Ejemplo 28**Ejemplo 28****Etapa 6****Etapa 1.**

5 A una solución de 4-(bifenil-4-il)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2S,4R)-1-bencil-2-metilo (540 mg, 1,252 mmol) en anhídrido acético (10 ml, 106 mmol) se le añadió gota a gota una solución preparada anteriormente de trifluorometanosulfonato de escandio (61,6 mg, 0,125 mmol) en acetonitrilo (0,5 ml) a 0 °C. La solución de color rosa claro que se formó se agitó a esta temperatura durante 1 h. Se inactivó con cloruro de amonio sat., se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC prep., proporcionando el producto deseado (290 mg, 49%) en forma de una mezcla de diastereómeros.

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,97 (s, 1/3 H), 2,00 (s, 2/3 H), 2,42-2,50 (m, 1/3 H), 2,68-2,79 (m, 2/3 H), 3,03-3,05 (m, 2/3 H), 3,24-3,41 (m, 1/3 H), 3,54, 3,77 (s, 1 H, rotámeros), 3,66, 3,79 (s, 2 H, rotámeros), 3,80-3,90 (m, 1/3 H), 4,10-4,19 (m, 2/3 H), 4,20-4,29 (m, 2/3 H), 4,49-4,57 (m, 1/3 H), 4,52-4,60 (m, 1 H), 5,09-5,26 (m, 2 H), 7,30-7,56 (m, 14 H); CL-EM (tiempo de retención: 2,78 min, procedimiento B), EM m/z 496 (M⁺-CH₃CO₂OH).

Ejemplo 101: Preparación del Ejemplo 101 (referencia)**Ejemplo 101**

Esquema 1



Etapa 1.

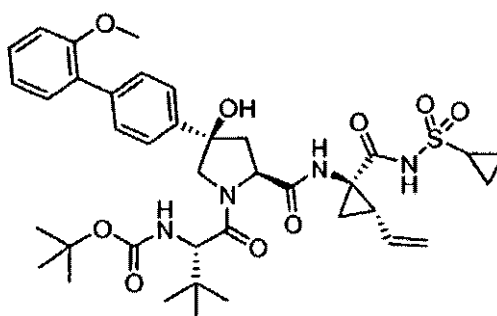
Un matraz de 2 bocas se cargó con bromuro eterato de magnesio molido (258 mg, 1,0 mmol). Este matraz se calentó con un baño de aceite a 70 °C a alto vacío durante 4 h. Después de enfriar este matraz en un baño de hielo, el producto del Ejemplo 7, Etapa 4 (110 mg, 0,20 mmol) se añadió junto con THF (5 ml) y la suspensión de color ligeramente amarillo resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante una noche.

Etapa 2.

En otro matraz de 2 bocas que contenía 1-(4-bromofenil)-1H-pirrol (239 mg, 1,0 mmol) y THF (4 ml) a -78 °C se añadió gota a gota n-BuLi (2,5 M, 0,4 ml, 1,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 15 min. La suspensión se canuló en el matraz de la Etapa 1 que se había preenfriado a -78 °C. La mezcla final se agitó a esta temperatura durante 2 h y a 0 °C durante 1 h más. La mezcla se inactivó con NH₄Cl sat., se diluyó con EtOAc y la fase orgánica superior se separó. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se trituró con hexano caliente y se filtró. El sólido obtenido se purificó por HPLC preparativa para producir Ejemplo 101 en forma de un sólido de color blanco (16,5 mg, 12%).

RMN ¹H (CD₃OD) δ 1,02-1,09 (m, 11 H), 1,26-1,29 (m, 2 H), 1,45-1,50 (m, 10 H), 1,90-1,92 (m, 1 H), 2,25-2,27 (m, 2 H), 2,68-2,69 (m, 1 H), 2,95-2,99 (m, 1 H), 4,05-4,07 (m, 1 H), 4,35-4,52 (m, 2 H), 5,15 (d, J = 12 Hz, 1 H), 5,32 (d, J = 18,5 Hz, 1 H), 5,75-5,82 (m, 1 H), 6,30 (m, 2 H), 7,20-7,21 (m, 2 H), 7,4R-7,51 (m, 2 H), 7,66-7,68 (m, 2 H); CL-EM (tiempo de retención: 2,81 min, procedimiento B), EM m/z 698 (M⁺+ H), 680 (M⁺-H₂O).

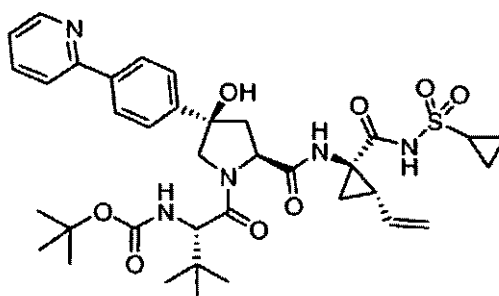
Ejemplo 102: Preparación del Ejemplo 102 (referencia)



Ejemplo 102

El Ejemplo 102 se preparó por el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 101, excepto porque se usó 4'-bromo-2-metoxibifenilo en lugar de 1-(4-bromofenil)-1H-pirrol en la Etapa 2.

RMN ¹H (CD₃OD) δ 1,02-1,09 (m, 11 H), 1,26-1,29 (m, 2 H), 1,45-1,50 (m, 10 H), 1,90-1,92 (m, 1 H), 2,25-2,27 (m, 2 H), 2,68-2,69 (m, 1 H), 2,95-2,99 (m, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 4,05-4,07 (m, 1 H), 4,35-4,52 (m, 2 H), 5,15 (d, J = 12 Hz, 1 H), 5,32 (d, J = 18,5 Hz, 1 H), 5,75-5,82 (m, 1 H), 7,00-7,09 (m, 2 H), 7,27-7,34 (m, 2 H), 7,44-7,51 (m, 4 H); CL-EM (tiempo de retención: 2,90 min, procedimiento B), EM m/z 729 (M⁺+H), 721 (M⁺-H₂O).

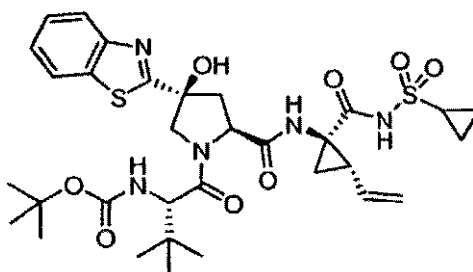
Ejemplo 103: Preparación del Ejemplo 103 (referencia)**Ejemplo 103****Etapa 1.**

- 5 Un matraz de 2 bocas se cargó con cloruro de cerio (III) heptahidrato molido (373 mg, 1,0 mmol). Este matraz se calentó con un baño de aceite a 70 °C a alto vacío durante 20 h, después a 100 °C durante 2 h, después a 120 °C durante 2 h y finalmente a 160 °C durante 16 h. Después de enfriar este matraz en un baño de hielo, se añadieron el producto del Ejemplo 7, Etapa 4 (110 mg, 0,20 mmol) y THF (5 ml). La suspensión de color ligeramente amarillo resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 4 h.

Etapa 2.

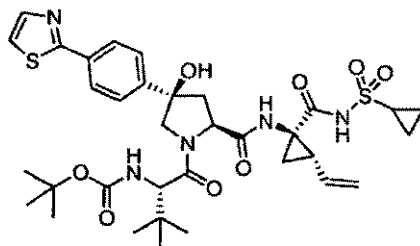
- 10 En otro matraz de 2 bocas que contenía 2-(4-bromofenil)piridina (JOC, 2003, p6959, 233 mg, 1,0 mmol) y THF (4 ml) a -78 °C se añadió gota a gota n-BuLi (2,5 M, 0,4 ml, 1,0 mmol) y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 15 min. La suspensión formada se canuló en el matraz de la Etapa 1 que se había preenfriado a -78 °C. La mezcla final se agitó a esta temperatura durante 2 h y después a 0 °C durante 1 h más. La mezcla se inactivó con NH₄Cl sat., se diluyó con EtOAc y la fase orgánica superior se separó. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se trituró con hexano caliente y se filtró. El sólido obtenido se purificó por HPLC preparativa, produciendo el Ejemplo 103 en forma de un sólido de color blanco (17 mg, 12%).

- 20 RMN ¹H (CD₃OOD) δ 1,02-1,09 (m, 11 H), 1,26-1,29 (m, 2 H), 1,45-1,50 (m, 10 H), 1,90-1,92 (m, 1 H), 2,25-2,27 (m, 2 H), 2,68-2,69 (m, 1 H), 2,95-2,99 (m, 1 H), 4,05-4,07 (m, 1 H), 4,35-4,52 (m, 2 H), 5,15 (d, J = 12 Hz, 1 H), 5,32 (d, J = 18,5 Hz, 1 H), 5,75-5,82 (m, 1 H), 7,38-7,40 (m, 1 H), 7,71-7,74 (m, 2 H), 7,87-8,00 (m, 4 H), 7,63-7,64 (m, 1 H); CL-EM (tiempo de retención: 2,24 min, procedimiento B), EM m/z 710 (M⁺+H).

Ejemplo 104: Preparación del Ejemplo 104 (referencia)**Ejemplo 104**

El Ejemplo 104 se preparó por el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 101, excepto porque se usó 2-bromobenzo[d]tiazol en lugar de 1-(4-bromofenil)-1H-pirrol en la Etapa 2.

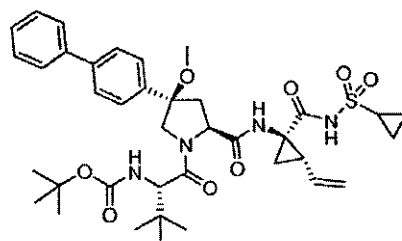
- 25 RMN ¹H (CD₃OD) δ 1,02-1,09 (m, 11 H), 1,26-1,29 (m, 2 H), 1,45-1,50 (m, 10 H), 1,90-1,92 (m, 1 H), 2,25-2,27 (m, 2 H), 2,68-2,69 (m, 1 H), 2,95-2,99 (m, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 4,05-4,07 (m, 1 H), 4,35-4,52 (m, 2 H), 5,15 (d, J = 12 Hz, 1H), 5,32 (d, J = 18,5 Hz, 1 H), 5,75-5,82 (m, 1 H), 7,43-7,52 (m, 2 H), 7,93-8,01 (m, 2 H); CL-EM (tiempo de retención: 2,79 min, procedimiento B), EM m/z 690 (M⁺ + H).

Ejemplo 105: Preparación del Ejemplo 105 (referencia)

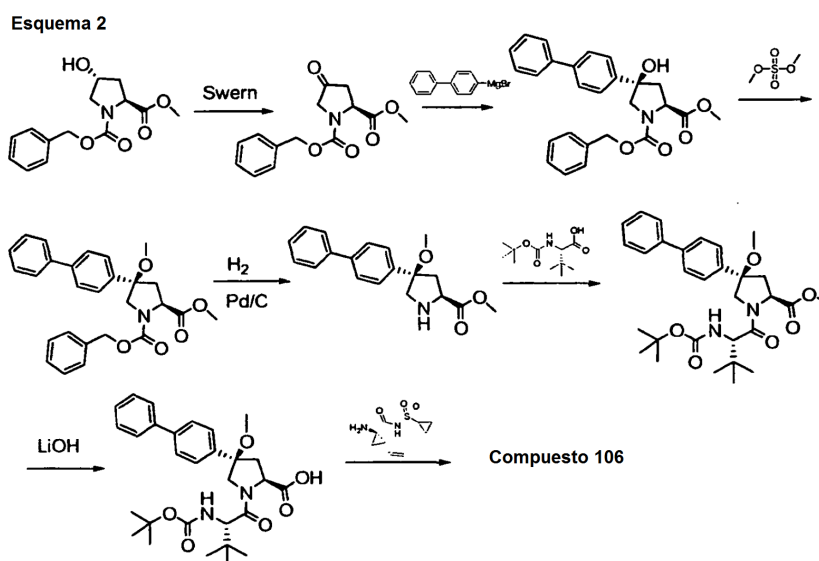
Ejemplo 105

El Ejemplo 105 se preparó por el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 101, excepto porque se usó 2-(4-bromofenil)tiazol en lugar de 1-(4-bromofenil)-1H-pirrol en la Etapa 2.

- 5 RMN ^1H (CD_3OD) δ 1,02-1,09 (m, 11 H), 1,26-1,29 (m, 2 H), 1,45-1,50 (m, 10 H), 1,90-1,92 (m, 1 H), 2,25-2,27 (m, 2 H), 2,68-2,69 (m, 1 H), 2,95-2,99 (m, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 4,05-4,07 (m, 1 H), 4,35-4,52 (m, 2 H), 5,15 (d, $J = 12$ Hz, 1 H), 5,32 (d, $J = 18,5$ Hz, 1 H), 5,75-5,82 (m, 1 H), 7,64 (m, 1 H), 7,72-7,74 (m, 2 H), 7,90 (m, 1 H), 7,98-7,99 (m, 2 H); CL-EM (tiempo de retención: 2,67 min, procedimiento B), EM m/z 716 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Preparación de Compuestos de la Presente Divulgación**10 Ejemplo 106: Preparación del Compuesto 106**

Ejemplo 106



Etapa 1.

- 15 A una solución de metilsulfóxido (23,90 ml, 337 mmol) en DCM (100 ml) a -78°C se le añadió gota a gota cloruro de oxalilo (2 M en DCM, 84 ml, 168 mmol). La solución formada se agitó a esta temperatura durante 30 min. Una solución de 4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2S,4R)-1-bencil-2-metilo (21,38 g, 77 mmol) en DCM (100 ml) se añadió gota a gota a -78°C . La suspensión formada se agitó a -78°C durante 2 h antes de la adición gota a gota de N,N-diisopropiletilamina (66,7 ml, 383 mmol). La solución final se agitó a temperatura ambiente 3 h. La mezcla se

lavó con HCl 1 M enfriado con hielo, ácido cítrico al 5% y después salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El aceite de color pardo claro residual se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con 4:1, 3:1 y después 2:1 de hexano-EtOAc para proporcionar 4-oxopirrolidin-1,2-dicarboxilato de (S)-1-bencil-2-metilo (14,8 g, rendimiento del 70%) en forma de un aceite viscoso de color pardo claro.

- 5 RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,58-2,63 (m, 1 H), 2,90-2,99 (m, 1 H), 3,62, 3,77 (s, 3 H, rotámeros), 3,95-4,02 (m, 2 H), 4,82-4,89 (m, 1 H), 5,11-5,24 (m, 2 H), 7,32-7,39 (m, 5 H).

Etapa 2.

10 A una solución de 4-oxopirrolidin-1,2-dicarboxilato de (S)-1-bencil-2-metilo (14,0 g, 50,5 mmol) en tolueno (500 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota bromuro de bifenil-4-il-magnesio (152 ml, 0,5 M en THF, 75,75 mmol). La solución de color amarillo claro formada se agitó a esta temperatura durante 1 h. Se inactivó con NH₄Cl, la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó pasándolo a través de un lecho de gel de sílice, eluyendo con 4:1, 3:1, después 2:1 y finalmente 3:2 de hexano-EtOAc para proporcionar 11,70 g de un sólido de color blanco, que se recristalizó en EtOAc-Hexano (50 ml-150 ml) para proporcionar 7,8 g de 4-(bifenil-4-il)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2S,4R)-1-bencil-2-metilo en forma de pequeñas agujas. El licor madre se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 4:1, 3:1, después 2:1 y finalmente 3:2 de hexano-EtOAc para producir 2,41 g más del producto deseado. RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,39-2,45 (m, 1 H), 2,70-2,75 (m, 1 H), 3,66, 3,86 (s, 3 H, rotámeros), 3,80-3,90 (m, 1 H), 4,00-4,07 (m, 1 H), 4,62 (dd, J_{1,2} = 9,5, 28 Hz, 1 H), 5,09-5,15 (m, 1 H), 5,21-5,25 (m, 1 H), 7,31-7,38 (m, 6 H), 7,42-7,45 (m, 2 H), 7,54-7,59 (m, 6 H);

- 20 CL-EM (tiempo de retención: 2,77 min, procedimiento B), EM m/z 414 (M⁺-H₂O), 370 (M⁺-H₂O - CO₂).

Etapa 3.

25 A una solución de 4-(bifenil-4-il)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2S,4R)-1-bencil-2-metilo (8,08 g, 18,73 mmol) en DMF (150 ml) a 0 °C se le añadió hidruro sódico (0,520 g, 20,60 mmol). La solución de color pardo claro formada se agitó a esta temperatura durante 30 min. Se añadió gota a gota sulfato de dimetilo (1,949 ml, 20,60 mmol) a 0 °C. La solución final se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se inactivó con ácido cítrico al 5%, se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con 4:1, 3:1, después 2:1 de hexano-EtOAc para producir 1,45 g del producto deseado, que se recristalizó en MeOH (10 ml) para producir 1,20 g (rendimiento del 14,38%) en forma de un sólido de color blanco. También se recuperaron 4,50 g de material de partida durante la purificación por columna ultrarrápida.

- 30 RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,51-2,56 (m, 1 H), 2,85-2,89 (m, 1 H), 2,95, 2,97 (s, 3 H, rotámeros), 3,67, 3,80 (s, 3 H, rotámeros), 3,69-3,86 (m, 1 H), 4,02-4,08 (m, 1 H), 4,62 (dd, J_{1,2} = 9,5, 28 Hz, 1 H), 5,09-5,17 (m, 1 H), 5,20-5,29 (m, 1 H), 7,29-7,46 (m, 10 H), 7,57-7,60 (m, 4 H);

- 35 CL-EM (tiempo de retención: 2,92 min, procedimiento B), EM m/z 446 (M⁺+H), 414 (M⁺-MeOH), 370 (M⁺- MeOH - CO₂).

Etapa 4.

40 En un recipiente de agitación Parr enfriado con hielo que contenía una solución de 4-(bifenil-4-il)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2S,4R)-1-bencil-2-metilo (1,29 g, 2,90 mmol) en MeOH (30 ml) se añadió paladio (0,308 g, 0,290 mmol) sobre carbono (10%, húmedo). El recipiente se puso en un aparato de agitación Parr en una atmósfera de hidrógeno con una presión de 0,17 MPa (25 psi) durante 5 h. Se inactivó con Celite. Se filtró, se evaporó, proporcionando 0,81 g (91%) del producto deseado en forma de un polvo blanquecino. Este material se usó para la siguiente reacción de acoplamiento sin purificación adicional.

CL-EM (tiempo de retención: 1,92 min, procedimiento B), EM m/z 312 (M⁺+H), 280 (M⁺-MeOH).

Etapa 5.

45 A una solución de 4-(bifenil-4-il)-4-metoxipirrolidin-2-carboxilato de (2S,4R)-metilo (500 mg, 1,606 mmol), ácido (S)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoico (409 mg, 1,77 mmol) y HATU (867 mg, 2,409 mmol) en DCM (15 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (0,839 ml, 4,82 mmol) a 0 °C. La solución formada se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se diluyó con DCM, se lavó con ácido cítrico al 5% y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice, eluyendo con 2:1 de hexano-acetona para proporcionar el producto deseado (600 mg, rendimiento del 71%) en forma de una espuma de color blanco.

- 50 RMN ¹H (CD₃OD) δ 1,11 (s, 9 H), 1,42 (s, 9 H), 2,61-2,66 (m, 1 H), 2,71-2,75 (m, 1 H), 3,00 (s, 3 H), 3,75 (s, 3 H), 4,20-4,25 (m, 2 H), 4,30-4,35 (m, 1 H), 4,75-4,79 (m, 1 H), 7,35-7,72 (m, 9 H); CL-EM (tiempo de retención: 3,04 min, procedimiento B), EM m/z 525 (M⁺+H), 493 (M⁺-MeOH).

Etapa 6.

5 A una solución de 4-(bifenil-4-il)-1-((S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxilato de (2S,4R)-metilo (600 mg, 1,144 mmol) en THF (5 ml) y MeOH (5,00 ml) se le añadió una solución preparada anteriormente de hidróxido de litio monohidrato (96 mg, 2,287 mmol) en agua (5,00 ml). La solución turbia que se formó se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. Los volátiles se eliminaron, se diluyó con ácido cítrico al 5% y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El polvo residual (534 mg, rendimiento del 91%) se recrystalizó en EtOAc-Hexano (2 ml-4 ml) para producir 450 mg del producto deseado en forma de un cristal de color blanco.

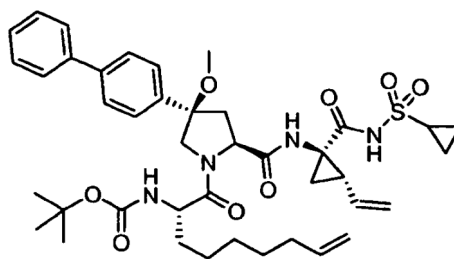
CL-EM (tiempo de retención: 2,93 min, procedimiento B), EM m/z 511 (M⁺+H), 479 (M⁺-MeOH).

10 Etapa 7.

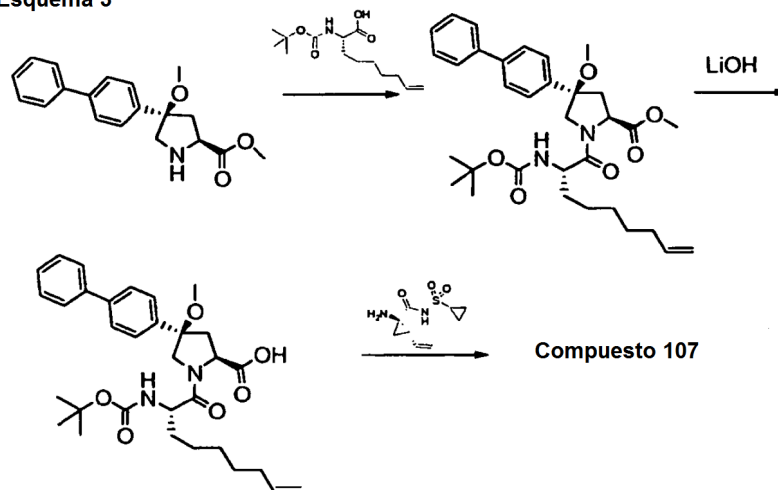
15 A una suspensión de ácido (2S,4R)-4-(bifenil4-il)-]-(S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico (255 mg, 0,499 mmol), (1R,2S)-1-amino-N-(ciclopropilsulfonil)-2-vinilciclopropanocarboxamida, ácido tosílico, hidrato (231 mg, 0,549 mmol) y HATU (228 mg, 0,599 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) a 0 °C se le añadió N,N-diisopropiletilamina (0,435 ml, 2,497 mmol). La solución de color amarillo claro formada se agitó a 0 °C durante 3 h. Se diluyó con EtOAc (10 ml), se lavó con ácido cítrico al 5% y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Phenomenex-Luna 30 x 100 mm S10, B al 30% a B al 100%, tiempo de gradiente 15 min, parada de 20 min) para proporcionar el Compuesto 106 (248 mg, rendimiento del 68,7%) en forma de un sólido de color blanco.

20 RMN ¹H (CD₃OD) δ 1,01-1,12 (m, 11 H), 1,26-1,27 (m, 2 H), 1,43-1,50 (m, 10 H), 1,87-1,90 (m, 1 H), 2,20-2,25 (m, 1 H), 2,49-2,57 (m, 2 H), 2,95-2,99 (m, 1 H), 3,11 (s, 3 H), 4,07-4,09 (m, 1 H), 4,22-4,24 (m, 1 H), 4,42 (d, J = 9 Hz, 1 H), 4,58-4,60 (m, 1 H), 5,15 (d, J = 12 Hz, 1 H), 5,32 (d, J = 18,5 Hz, 1 H), 5,75-5,82 (m, 1 H), 7,38-7,39 (m, 1 H), 7,45-7,48 (m, 2 H), 7,57-7,67 (m, 6 H);

CL-EM (tiempo de retención: 2,96 min, procedimiento B), EM m/z 723 (M⁺ + H).

Ejemplo 107: Preparación del Compuesto 107

Compuesto 107

Esquema 3

Etapa 1.

A una solución de 4-(bifenil-4-il)-4-metoxipirrolidin-2-carboxilato de (2S,4R)-metilo (150 mg, 0,482 mmol), ácido (S)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)non-8-enoico (144 mg, 0,530 mmol) y HATU (260 mg, 0,723 mmol) en DCM (5 ml) se añadió N,N-Diisopropiletilamina (0,252 ml, 1,445 mmol) a 0 °C. La solución formada se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se diluyó con DCM, se lavó con 5% ácido cítrico y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC preparativa para producir el producto deseado (140 mg, rendimiento del 51,5%) en forma de una espuma de color blanco. ¹H RMN(CD₃OD) δ 1,31-1,57 (m, 15 H), 1,62-1,65 (m, 1 H), 1,78-1,82 (m, 1 H), 2,11-2,13 (m, 2 H), 2,66-2,69 (m, 1 H), 2,84-2,89 (m, 1 H), 3,00 (s, 3 H), 3,76 (s, 3 H), 4,16 (s, 2 H), 4,30-4,35 (m, 1 H), 4,79-4,81 (m, 1 H), 4,95 (d, J = 12 Hz, 1 H), 5,03 (d, J = 18,5 Hz, 1 H), 5,83-5,87 (m, 1 H), 7,32-7,39 (m, 1 H), 7,45-7,56 (m, 4 H), 7,64-7,71 (m, 4H); CL-EM (tiempo de retención: 3,20 min, procedimiento B), EM m/z 565 (M⁺+H).

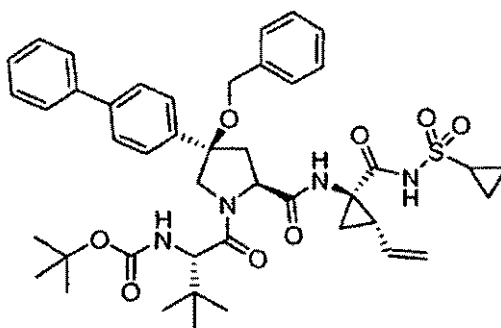
Etapa 2.

A una solución de 4-(bifenil-4-il)-1-((S)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)non-8-enoil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxilato de (2S,4R)-metilo (166 mg, 0,294 mmol) en THF (2 ml) y MeOH (2 ml) se le añadió una solución preparada anteriormente de hidróxido de litio monohidrato (37 mg, 0,882 mmol) en agua (2 ml). La solución turbia que se formó se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se recogió en agua, se acidificó con HCl 1 M a pH 2. Se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con ácido cítrico al 5% y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El sólido de color blanco residual (148 mg, rendimiento del 91%) se usó para la siguiente reacción de acoplamiento sin purificación adicional. CL-EM (tiempo de retención: 3,14 min, procedimiento B), EM m/z 551 (M⁺+H).

Etapa 3.

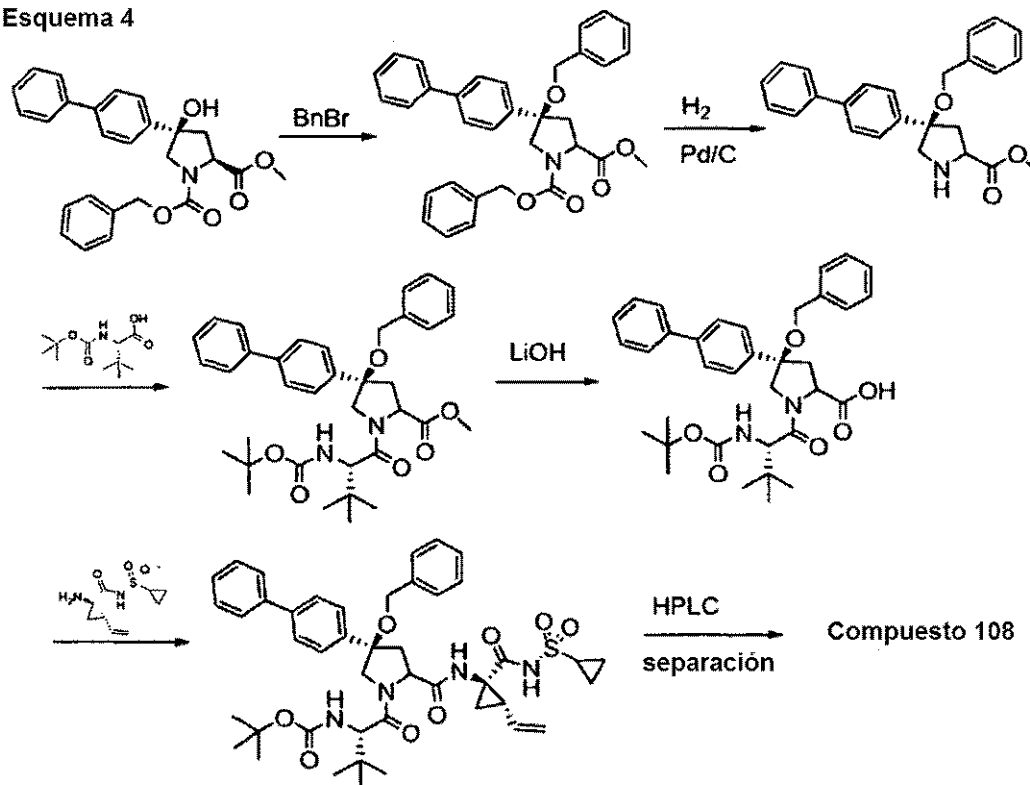
A una suspensión de ácido (2S,4R)-4-(bifenil-4-il)-1-((S)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)non-8-enoil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico (78 mg, 0,142 mmol), (1R,2S)-1-amino-N-(ciclopropilsulfonil)-2-vinilciclopropanocarboxamida, ácido tosílico, hidrato (65,5 mg, 0,156 mmol) y HATU (77 mg, 0,212 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (0,074 ml, 0,425 mmol) a 0 °C. La mezcla final se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se diluyó con DCM, se lavó con ácido cítrico al 5% y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC preparativa, proporcionando el Compuesto 107 (64 mg, rendimiento del 59%) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (CD₃OD) δ 1,11-1,12 (m, 2 H), 1,26-1,28 (m, 2 H), 1,37-1,51 (m, 15 H), 1,64-1,72 (m, 1 H), 1,87-1,89 (m, 2 H), 2,08-2,11 (m, 2 H), 2,28-2,31 (m, 1 H), 2,95-2,99 (m, 1 H), 3,09 (s, 3 H), 4,19 (d, J = 9 Hz, 1 H), 4,38-4,41 (m, 2 H), 4,95 (d, J = 12 Hz, 1 H), 5,03 (d, J = 18,5 Hz, 1 H), 5,15 (d, J = 12 Hz, 1 H), 5,32 (d, J = 18,5 Hz, 1 H), 5,75-5,84 (m, 2 H), 7,38-7,39 (m, 1 H), 7,45-7,48 (m, 2 H), 7,53-7,58 (m, 2 H), 7,63-7,71 (m, 4 H); CL-EM (tiempo de retención: 3,15 min, procedimiento B), EM m/z 763 (M⁺ + H).

Ejemplo 108: Preparación del Compuesto 108

Compuesto 108

Esquema 4



Etapa 1,

Una dispersión de hidruro sódico al 60% en aceite (40,0 mg, 1,000 mmol) se aclaró con hexano y se agitó en DMF (5 ml). Se añadió 4-(bifenil-4-il)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarbuxilato de (2S,4R)-1-bencil-2-metilo (216 mg, 0,5 mmol) en forma de un sólido en una porción a 0 °C. La solución de color amarillo claro formada se agitó a esta temperatura durante 30 min antes de la adición de bromuro de bencilo (0,072 ml, 0,600 mmol). La solución final se agitó a 0 °C durante 2 h. Se inactivó con ácido cítrico al 5% enfriado con hielo, se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice, eluyendo con 4:1, 3:1 y después 2:1 de hexano-EtOAc para proporcionar 64 mg (rendimiento del 24%) del producto deseado en forma de una mezcla de diastereómeros y 150 mg del material de partida.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,28-2,34 (m, 0,5 H), 2,51-2,60 (m, 0,5 H), 2,90-3,02 (m, 1 H), 3,41, 3,55, 3,56, 3,78 (s, 3 H), 3,82-3,99 (m, 1 H), 4,11-4,23 (m, 3 H), 4,41-4,70 (m, 1 H), 5,09-5,29 (m, 2 H), 7,17-7,63 (m, 19 H); CL-EM (tiempo de retención: 3,18 min, procedimiento B), EM m/z 522 (M⁺+H).

Etapa 2.

En un recipiente de agitación Parr enfriado con hielo que contenía una solución de 4-(benciloxi)-4-(bifenil-4-il)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de (4R)-1-bencil-2-metilo (58 mg, 0,111 mmol) en acetato de etilo (1 ml) y MeOH (1 ml) se añadió paladio (12 mg, 0,011 mmol) sobre carbono (10%, húmedo). El recipiente se puso en un aparato de agitación Parr en una atmósfera de hidrógeno con una presión de 0,17 MPa (25 psi) durante 3 h. Se inactivó con Celite. Se filtró, se evaporó para proporcionar el producto deseado (38 mg, rendimiento del 88%) en forma de un polvo de color blanquecino. Este material se usó para las siguiente reacción de acoplamiento sin purificación adicional.

CL-EM (tiempo de retención: 2,36 min, procedimiento B), EM m/z 388 (M^+H).

Etapa 3.

A una solución de 4-(benciloxi)-4-(bifenil-4-il)pirrolidin-2-carboxilato de (4R)-metilo (60 mg, 0,155 mmol), ácido (S)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoico (39,3 mg, 0,17 mmol) y HATU (84 mg, 0,232 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (0,081 ml, 0,465 mmol) a 0 °C. La solución formada se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se diluyó con DCM, se lavó con ácido cítrico al 5% y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice, eluyendo con 3:1 de hexano-acetona para proporcionar el producto deseado (77 mg, rendimiento del 83%) en forma de una espuma de color blanco.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,04, 1,11 (s, 9 H), 1,42, 1,43 (s, 9 H), 2,38-2,40 (m, 0,5 H), 2,55-2,60 (m, 0,5 H), 2,90-3,02 (m, 1 H), 3,52, 3,75 (s, 3 H), 4,10-4,18 (m, 2 H), 4,24-4,26 (m, 1 H), 4,34-4,38 (m, 1 H), 4,63-4,64 (m, 0,5 H), 4,80-4,82 (m, 0,5 H), 5,20-5,29 (m, 1 H), 7,16-7,61 (m, 14 H);

CL-EM (tiempo de retención: 3,28 min, procedimiento B), EM m/z 601 (M^+H).

Etapa 4.

A una solución de 4-(benciloxi)-4-(bifenil-4-il)-1-((S)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoil)pirrolidin-2-carboxilato de (4R)-metilo (74 mg, 0,123 mmol) en THF (1 ml) y MeOH (1 ml) se le añadió una solución preparada anteriormente de hidróxido de litio monohidrato (15,5 mg, 0,370 mmol) en agua (1 ml). La solución turbia que se formó se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los volátiles se eliminaron al vacío. El residuo se recogió en agua, se acidificó con HCl 1 M a pH 2. Se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con ácido cítrico al 5% y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El sólido de color blanco residual (58 mg, rendimiento del 80%) se usó para la siguiente reacción de acoplamiento sin purificación adicional.

CL-EM (tiempo de retención: 3,19 min, procedimiento B), EM m/z 587 (M^+H).

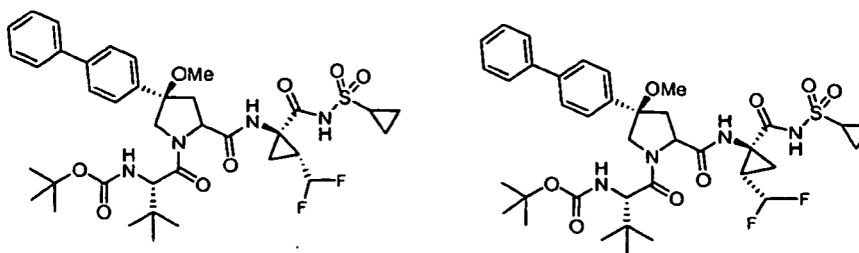
Etapa 5.

A una suspensión de ácido (4R)-4-(benciloxi)-4-(bifenil-4-il)-1-((S)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoil)pirrolidin-2-carboxílico (63 mg, 0,107 mmol), (1R,2S)-1-amino-N-(ciclopropilsulfonil)-2-vinilciclopropanocarboxamida, ácido tosílico, hidrato (49,7 mg, 0,118 mmol) y HATU (58,0 mg, 0,161 mmol) en diclorometano (2 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (0,056 ml, 0,322 mmol) a 0 °C. La mezcla final se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se diluyó con DCM, se lavó con ácido cítrico al 5% y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC preparativa (MeOH-agua como eluyente) para producir una mezcla de producto diastereoméricos (48 mg, rendimiento del 55,9%) en forma de un sólido de color blanco. Este sólido se sometió de nuevo a otra condición de HPLC preparativa (acetoniitrilo-agua como eluyente) para obtener el producto homoquiral (11 mg).

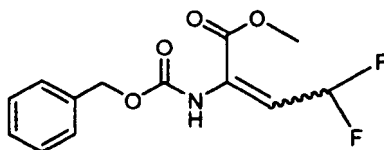
RMN ¹H (CD₃OD) δ 1,05-1,15 (m, 11 H), 1,25-1,31 (m, 2 H), 1,47-1,50 (m, 10 H), 1,80-1,82 (m, 1 H), 2,15-2,20 (m, 1 H), 2,57-2,70 (m, 2 H), 2,94-2,98 (m, 1 H), 4,08-4,19 (m, 2 H), 4,30 (s, 2 H), 4,45 (d, J = 9 Hz, 1 H), 4,72-4,76 (m, 1 H), 5,13 (d, J = 12 Hz, 1 H), 5,28 (d, J = 18,5 Hz, 1 H), 5,75-5,82 (m, 1 H), 7,29-7,34 (m, 6 H), 7,38-7,40 (m, 2 H), 7,63-7,69 (m, 6 H);

CL-EM (tiempo de retención: 3,22 min, procedimiento B), EM m/z 799,5 (M^+H).

45

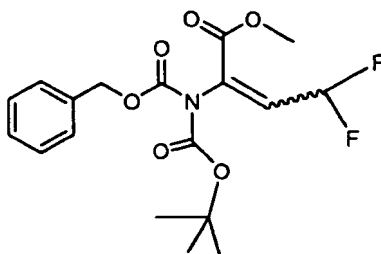
Ejemplo 109: Preparación del Compuesto 109

Aproximadamente una mezcla 1:1 de isómeros de P1
Compuesto 109

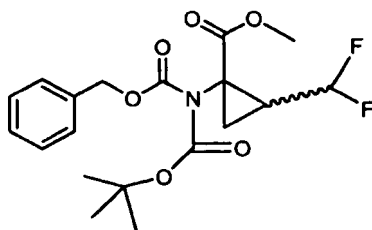
Etapa 1: Preparación de 2-(benciloxycarbonilamino)-4,4-difluorobut-2-enoato de (E/Z)metilo

- 5 A una suspensión de *tert*-butóxido potásico (3,91 g, 34,9 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se le añadió 2-(benciloxycarbonilamino)-2-(dimetoxifosforil)acetato de metilo (10,5 g, 31,7 mmol) a -78 °C en una atmósfera de N₂. Se agitó durante 30 min a esta temperatura y después se añadió lentamente 1-etoxi-2,2-difluoroetanol (7,99 g, 63,4 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta ta y se agitó durante 18 h. Después, se inactivó con agua, se ajustó a pH = 5 añadiendo unas gotas de HCl 1 N. La mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para producir 10 g del producto en bruto en forma de un aceite de color amarillo. La purificación por Biotage eluyendo con EtOAc al 30%/Hexano dio 7,12 g (79%) de 2-(benciloxycarbonilamino)-4,4-difluorobut-2-enoato de (E/Z)metilo en forma de un aceite. CL-EM, aproximadamente una mezcla 1:8 de isómeros. CL-EM, EM m/z 286 (M⁺1).
- 10

- 15 Isómero principal: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,84 (s, 3 H), 5,18 (s, 2 H), 6,21 - 6,43 (m, 1 H), 6,70 (dt, J₁ = 55,2 Hz, J₂ = 5,19, 1H), 6,90 - 7,05 (s a, 1 H), 7,31 - 7,50 (m, 5 H).

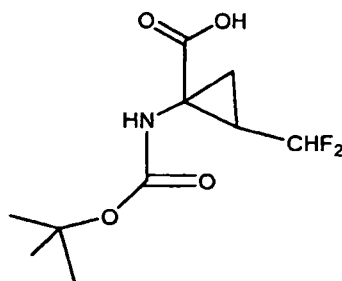
Etapa 2: Preparación de 2-((benciloxycarbonil)(*tert*-butoxicarbonil)amino)-4,4-difluorobut-2-enoato de (E/Z)-metilo, se muestra a continuación

- 20 Una solución de 2-(benciloxycarbonilamino)-4,4-difluorobut-2-enoato de (E/Z)metilo (19 g, 66,6 mmol), dicarbonato de di-*tert*-butilo (29,1 g, 133 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP (0,814 g, 6,66 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml) se agitó a ta durante 2 h. Después se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, produciendo 39,1 g del producto en bruto en forma de un aceite incoloro. La purificación por Biotage eluyendo con EtOAc al 25%/hexano dio 22 g (86%) de 2-((benciloxycarbonil)(*tert*-butoxicarbonil)amino)-4,4-difluorobut-2-enoato de (E/Z)-metilo en forma de un aceite incoloro. CL-EM, EM m/z 408 (M+1+Na). Isómero principal: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,45 (s, 9 H), 3,73 (s, 3 H), 5,21 (s, 2H), 6,12 - 6,39 (dt, J₁ = 54,3 Hz, J₂ = 6,10 Hz, 1 H), 6,72 - 6,81 (m, 1 H), 7,29 - 7,41 (m, 5 H).
- 25

Etapa 3: Preparación de 1-((benciloxicarbonil)(*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-(difluorometil)ciclopropanocarboxilato de metilo

5 A una mezcla de hidruro sódico (0,850 g, 21,26 mmol) en DMSO (50 ml) se le añadió yoduro de trimetilsulfoxonio (4,90 g, 22,25 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 1 h. Después, se añadió 2-((benciloxicarbonil)(*tert*-butoxicarbonil)amino)-4,4-difluorobut-2-enoato de (E/Z)-metilo (6,4 g, 16,61 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 2 h. Después, la reacción se enfrió a ta y se agitó durante 18 h. Se añadió agua (10 ml), seguido de HCl 1 N para ajustar el pH a 5. Esta mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 250 ml). La fase orgánica se lavó con agua (20 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para producir 7 g del producto en bruto en forma de un aceite de color amarillo.

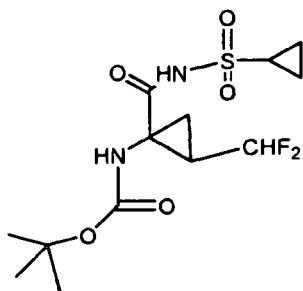
10 La purificación por Biotage eluyendo con EtOAc al 15%/hexano dio 0,8 g de 1-((benciloxicarbonil)(*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-(difluorometil)ciclopropanocarboxilato de metilo en forma de un aceite. CL-EM, EM m/z 422 (M⁺1 + Na). También se obtuvieron 1,35 g más del producto des-Cbz, 1-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-(difluorometil)ciclopropanocarboxilato de metilo, de la purificación por Biotage en forma de un aceite. CL-EM, EM m/z 288 (M+1+Na). El rendimiento combinado fue 42%.

15 Etapa 4: Preparación de ácido 1-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-(difluorometil)ciclopropanocarboxílico

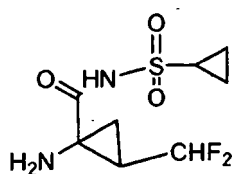
Una mezcla de 1-((benciloxicarbonil)(*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-(difluorometil)ciclopropanocarboxilato de metilo (1,05 g, 2,63 mmol), 1-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-(difluorometil)ciclopropanocarboxilato de metilo (1,43 g, 5,39 mmol) en MeOH (20 ml) e hidróxido sódico (10 ml, 40,0 mmol) se agitó a ta durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró y se ajustó a pH = 4 usando HCl 1 N. Un sólido de color blanco se precipitó de la solución y se recogió por filtración. La torta de filtro se lavó con agua para producir 1,2 g del producto en bruto en forma de un sólido de color blanco. La cristalización en hexano/EtOAc dio 1,0 g (50%) de ácido 1-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-(difluorometil)ciclopropanocarboxílico en forma de un sólido de color blanco. Este intermedio se aisló como un solo diastereómero, en el que el sustituyente CF₂H fue *syn* con respecto al grupo.

25 CL-EM, EM m/z 274 (M⁺1+Na).

RMN ¹H (300 MHz, d₄-MeOH) δ ppm 1,31 - 1,54 (m, 10 H) 1,66 - 1,86 (m, 1 H) 1,85 - 2,10 (m, 1 H) 5,92 (t, J = 55,81 Hz, 1 H).

Etapa 5: Preparación de 1-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-(difluorometil)ciclopropilcarbamato de *tert*-butilo

- 5 Una mezcla de ácido 1-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-(difluorometil)ciclopropanocarboxílico (975 mg, 3,88 mmol) y CDI (755 mg, 4,66 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se calentó a reflujo durante 1 h. Después, se enfrió a ta y después se añadió ciclopropanosulfonamida (564 mg, 4,66 mmol), seguido de DBU (0,702 ml, 4,66 mmol). Esta mezcla se agitó a ta durante 18 h. Después, se concentró al vacío, se diluyó con agua y se ajustó a pH = 4 usando HCl 1 N. La solución ácida se extrajo con EtOAc, se lavó con agua (5 x 15 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para producir 1,6 g del producto en bruto en forma de un sólido de color blanco. La recrystalización en hexano/EtOAc dio 1,15 g (84%) de 1-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-(difluorometil)ciclopropilcarbamato de *tert*-butilo
- 10 en forma de un sólido de color blanco. CL-EM, EM m/z 377(M⁺1+Na). RMN ¹H (500 MHz, d4-MeOH) δ ppm 1,03 - 1,17 (m, 2 H), 1,18 - 1,25 (m, 1 H), 1,25 - 1,35 (m, 1 H), 1,39 - 1,46 (m, J = 5,49 Hz, 1 H), 1,49 (s, 9 H), 1,90-2,03 (m, 1 H), 2,04 - 2,20 (m, 1 H), 2,99 (s, 1 H), 5,50 - 5,89 (m, 1 H).

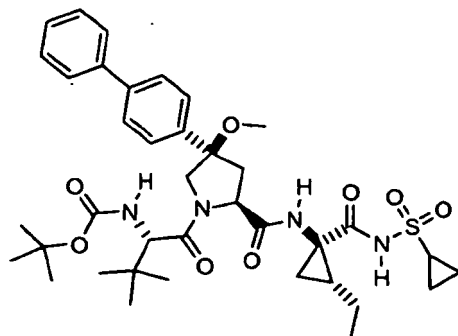
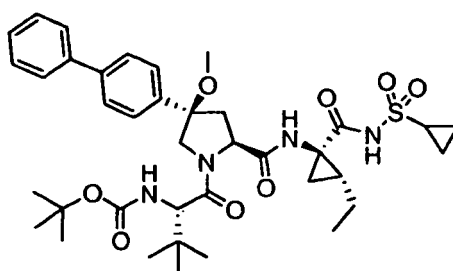
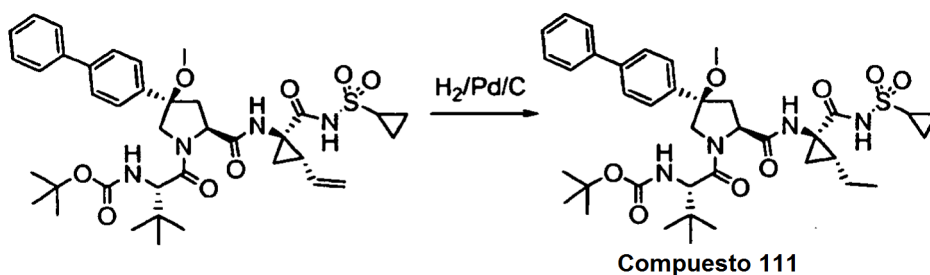
Etapa 6: Preparación de 1-amino-N-(ciclopropilsulfonil)-2-(difluorometil)ciclopropanocarboxamida, sal HCl

sal de HCl

- 15 Una mezcla de 1-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-(difluorometil)ciclopropilcarbamato de *tert*-butilo (1,1 g, 3,10 mmol) y HCl 4 N/dioxano (10 ml) se agitó a ta durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se concentró para producir 0,93 g (103%) de 1-amino-N-(ciclopropilsulfonil)-2-(difluorometil)ciclopropanocarboxamida, sal HCl en forma de un sólido de color blanco. CL-EM, EM m/z 277(M⁺1+Na). RMN ¹H (500 MHz, d4-MeOH) δ ppm 1,07 - 1,21 (m, 2 H) 1,20 - 1,37 (m, 2 H) 1,70 - 1,85 (m, 1 H) 2,21 - 2,36 (m, 2 H) 2,96 - 3,11 (m, 1 H) 5,86 - 6,13 (dt, J₁ = 55,24 Hz, J₂ = 5,19 Hz, 1 H).
- 20

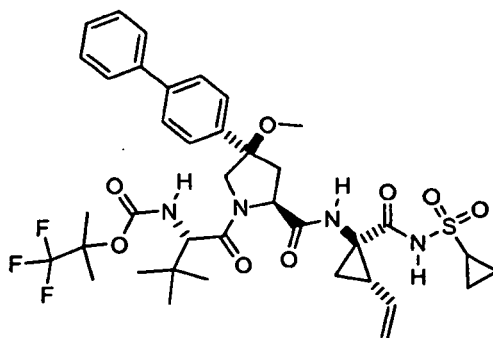
Etapa 7: Preparación del Compuesto 109:

- 25 Una mezcla de ácido (2S,4R)-4-(bifenil-4-il)-1-((S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico (30 mg, 0,059 mmol), 1-amino-N-(ciclopropilsulfonil)-2-(difluorometil)ciclopropano-carboxamida, sal HCl (17,08 mg, 0,059 mmol), HATU (26,8 mg, 0,071 mmol) y 1-metilpiperidina (29,1 mg, 0,294 mmol) en DCM (3 ml) se agitó a ta durante 18 h. Después, se concentró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (50 ml) y 5 ml de agua, se ajustó a pH = 4 usando HCl 1 N. Después, la fase orgánica se lavó con agua (3 x 5 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para producir 50 mg del producto en bruto en forma de un sólido de color blanco. La purificación por HPLC preparativa dio 38 mg del Compuesto 109 en forma de un sólido de color blanco (mezcla ~1:1 de dos diastereómeros P1). CL-EM, EM m/z 747 (M+1).
- 30 RMN ¹H (500 MHz, d4-MeOH) δ ppm 0,82 - 1,68 (m, 23 H), 1,89 - 1,91 (m, 2 H), 2,41 - 2,74 (m, 2 H), 2,92 - 3,05 (m, 1 H), 3,05 - 3,21 (m, 3H), 3,98 - 4,17 (m, 1 H), 4,13 - 4,29 (m, 1 H), 4,27 - 4,49 (m, 1 H), 4,49 - 4,73 (m, 1 H), 5,67 - 6,14 (m, 1 H), 7,38 (t, J = 7,32 Hz, 1 H), 7,47 (t, J = 7,32 Hz, 2 H), 7,52 - 7,81 (m, 6 H).

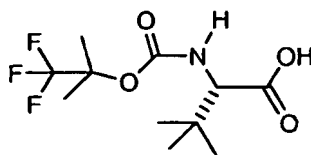
Ejemplo 110: Preparación del Compuesto 110**Compuesto 110****Intermedio 111: Preparación del Compuesto 111****Compuesto 111****Compuesto 111**

- 5 En un recipiente de agitación Parr enfriado con hielo que contenía una solución de (S)-1-((2S,4R)-4-(bifenil-4-il)-2-((1R,2S)-1-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-vinilciclopropilcarbamoil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo en EtOAc (1 ml) se le añadió paladio (2,061 mg, 1,937 μmol) sobre carbono (10%, húmedo). El recipiente se puso en un agitador Parr, en una atmósfera de hidrógeno con una presión de 0,07 MPa (10 psi) durante 2 h. Se inactivó con Celite. Se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC prep. para producir el producto deseado (6 mg, rendimiento del 43%) en forma de un sólido de color blanco.

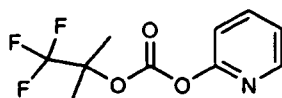
10 RMN ^1H (CD_3OD) δ 0,98-1,02 (m, 4 H), 1,10-1,14 (m, 10 H), 1,26-1,35 (m, 4 H), 1,29-1,62 (m, 12 H), 2,48-2,51 (m, 1 H), 2,55-2,61 (m, 1 H), 2,95-2,99 (m, 1 H), 3,111 (s, 3 H), 4,07-4,09 (m, 1 H), 4,22-4,24 (m, 1 H), 4,42 (s, 1 H), 4,58-4,60 (m, 1 H), 7,38-7,39 (m, 1 H), 7,45-7,48 (m, 2 H), 7,57-7,67 (m, 6 H); CL-EM (tiempo de retención: 3,00 min, procedimiento B), EM m/z 725 ($\text{M}^+ + \text{H}$), 693 ($\text{M}^+ - \text{MeOH}$).

Ejemplo 200: Preparación del Compuesto 200**Compuesto 200**

Etapa 1: Preparación de ácido (S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etoxicarbonilamino)-butírico

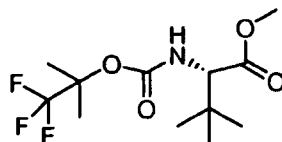


5 Etapa 1a: Preparación de 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil éster de piridin-2-il éster del ácido carbónico



10 A una suspensión de KH (1,03 g, 25,8 mmol) en THF (70 ml) se le añadió 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-ol (3 g, 23,42 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 20 min. Después, se añadió una solución de carbonato de dipiridin-2-ilo (5,06 g, 23,42 mmol) en THF (30 ml) a la mezcla. La mezcla se agitó a ta durante una noche. Un sote del sólido salió de la solución. El sólido se filtró y se lavó con EtOAc (30 ml). La solución de THF/EtOAc combinada se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El sólido de color blanco obtenido (1,24 g, 21%) se usó directamente para la siguiente etapa.

Etapa 1b: Preparación de éster metílico del ácido (S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etoxicarbonilamino)-butírico

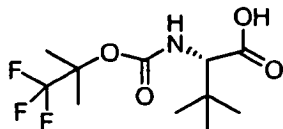


15 A una solución enfriada con hielo de 2-amino-3,3-dimetilbutanoato de (S)-metilo (0,411 g, 2,262 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (1,182 ml, 6,79 mmol). La solución formada se agitó durante 5 min antes de la adición de 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil éster de piridin-2-il éster del ácido carbónico (1,24 g, 4,98 mmol, de la etapa 1a) en DCM (10 ml). La solución final de color amarillo se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se lavó con una solución acuosa al 5% de ácido cítrico, una solución acuosa 0,1 M de NaOH y salmuera, después se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice, eluyendo con hexano-EtOAc (4:1) para proporcionar un aceite incoloro como producto (673 mg, 99%).

20 RMN ¹H (CDCl₃-d) δ 0,96 (s, 9H), 1,65 (s, 6H), 3,73 (s, 3H),. 5,31 (m, 1H); TR de CLEM = 2,72 min, [M+Na]⁺ = 322,3.

25

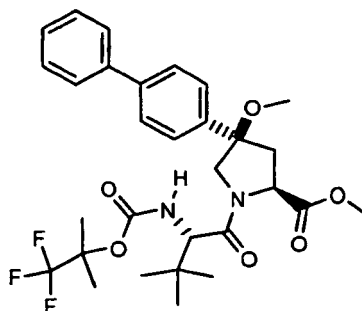
Etapla 1c: Preparación de ácido (S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etoxicarbonilamino)-butírico



- 5 A una solución de éster metílico del ácido (S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etoxicarbonilamino)-butírico (673 mg, 2,249 mmol, de la Etapa 1b) en THF (4 ml) se le añadió una solución preparada anteriormente de hidróxido de litio monohidrato (189 mg, 4,50 mmol) en agua (4,00 ml). La solución turbia de color blanco se agitó a ta durante 5 h. Se añadieron 100 mg más de LiOH en 1 ml de agua a la mezcla, y la solución se agitó a ta durante una noche. Los volátiles se retiraron y la mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa al 5% de ácido cítrico y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó.
- 10 El material en bruto (325 mg, 51%) en forma de un sólido de color blanco se usó en la siguiente etapa reacción sin purificación adicional.

TR de CLEM = 2,55 min, [M+Na]⁺ =308,2.

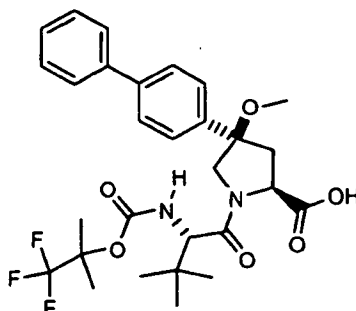
Etapla 2: Preparación de éster metílico del ácido (2S,4R)-4-bifenil-4-il-1-[(S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etoxicarbonilamino)-butiril]-4-metoxi-pirrolidin-2-carboxílico



- 15 Este material se preparó por el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 106, excepto porque se usó ácido (S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etoxicarbonilamino)-butírico en lugar de ácido (S)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoico como material de partida en la etapa 5.

RMN ¹H (CD₃OD) δ 1,11 (s,9H), 1,57 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 2,59 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 4,12 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 4,72 (m, 1H), 7,31-7,68 (m, 9H); TR de CLEM = 3,33 min, [M+Na]⁺ =601,2.

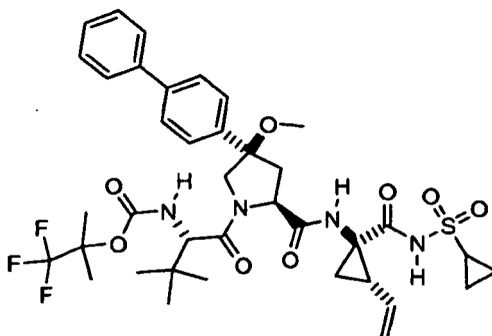
- 20 Etapla 3: Preparación de ácido (2S,4R)-4-bifenil-4-il-1-[(S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etoxicarbonilamino)-butiril]-4-metoxi-pirrolidin-2-carboxílico



- 25 Este material se preparó por el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 106, etapa 6, excepto por el uso de éster metílico del ácido (2S,4R)-4-bifenil-4-il-1-[(S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etoxicarbonilamino)-butiril]-4-metoxi-pirrolidin-2-carboxílico en lugar de 4-(bifenil-4-il)-1-((S)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxilato de (2S,4R)-metilo.

TR de CLEM = 3,26 min, [M+Na]⁺ =587,2.

Etapa 4: Preparación de 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil éster del ácido {(S)-1-[(2S,4R)-4-Bifenil-4-il-2-((S)-(1R,2S)-1-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-4-metoxi-pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetil-propil}-carbámico

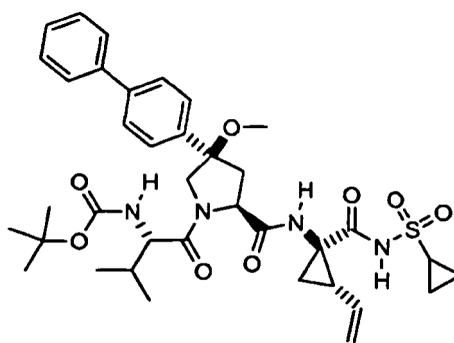


Compuesto 200

- 5 El Compuesto 200 se preparó por el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 106, etapa 7, excepto por el uso de ácido (2S, 4R)-4-Bifenil-4-il-1-[(S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etoxicarbonilamino)-butiril]-4-metoxi-pirrolidin-2-carboxílico en lugar de ácido (2S,4R)-4-(bifenil-4-il)-1-((S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico.

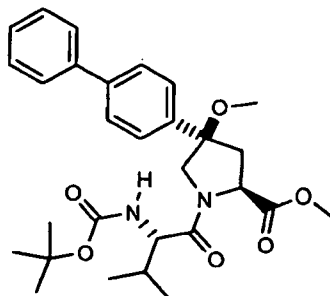
10 RMN ¹H (CD₃OD) δ 1,12 (s, 9H), 1,30-1,26 (m, 4H), 1,43 (m, 1H), 1,64 (s, 3H), 1,69(s, 3H), 1,88 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,49 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 4,07 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 4,42 (d, J = 9 Hz, 1H), 4,56 (m, 1H), 5,15 (d, J = 12 Hz, 1 H), 5,32 (d, J = 18,5 Hz, 1H), 5,74 (m, 1 H), 7,36-7,70 (m, 9H); TR de CLEM = 3,24 min, [M+Na]⁺ = 799,3.

Ejemplo 201: Preparación del Compuesto 201



Compuesto 201

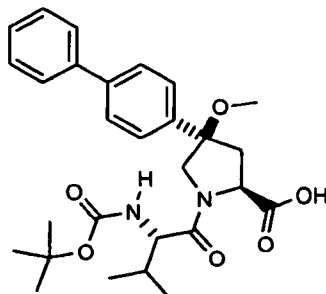
- 15 Etapa 1: Preparación de éster metílico del ácido (2S,4R)-4-bifenil-4-il-1-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-metil-butiril)4-metoxi-pirrolidin-2-carboxílico



Este material se preparó por el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 106, excepto porque se usó ácido (S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (disponible en el mercado de Aldrich) en lugar de ácido (S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoico como material de partida en la etapa 5.

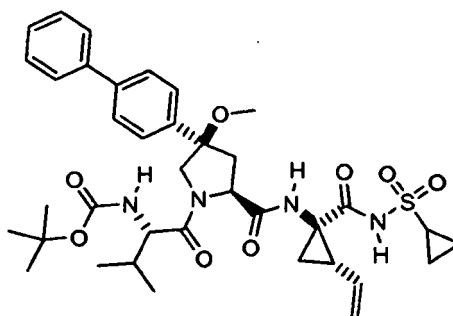
TR de CLEM = 3,22 min, $[M+Na]^+$ = 533,4.

- 5 Etapa 2: Preparación de ácido (2S,4R)-4-bifenil-4-il-1-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-4-metoxi-pirrolidin-2-carboxílico



- 10 Este material se preparó por el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 106, etapa 6 excepto por el uso de éster metílico del ácido (2S,4R)-4-bifenil-4-il-1-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-4-metoxi-pirrolidin-2-carboxílico en lugar de 4-(bifenil-4-il)-1-((S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxilato de (2S,4R)-metilo. TR de CLEM = 3,07 min, $[M+H]^+$ = 497,4.

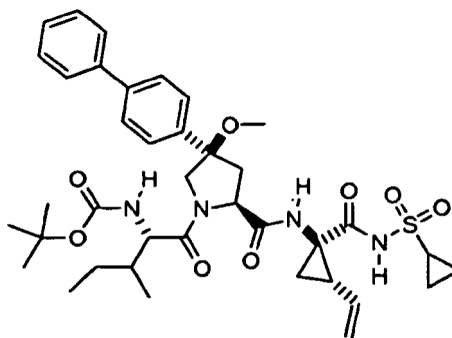
Etapa 3: Preparación de éster *tert*-butílico del ácido {(S)-1-[(2S,4R)-4-bifenil-4-il-2-((S)-(1R,2S)-1-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-4-metoxi-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico



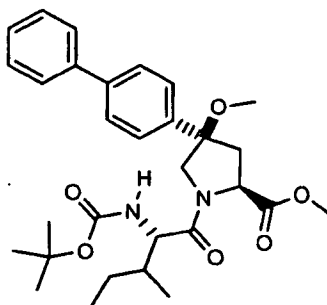
Compuesto 201

- 15 El Compuesto 201 se preparó por el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 106, etapa 7 excepto por el uso de ácido (2S,4R)-4-bifenil-4-il-1-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-4-metoxi-pirrolidin-2-carboxílico en lugar de ácido (2S,4R)-4-(bifenil-4-il)-1-((S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico.

- 20 RMN 1H (CD₃OD) δ 0,87 (m, 1H), 0,93 (m, 1H), 1,00 (m, 4H), 1,07 (m, 2H), 1,18-1,30 (m, 4H), 1,38 (m, 2H), 1,43 (m, 6H), 1,85 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,49 (m, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 4,06 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 4,22 (t, 1H), 4,54 (d, J = 9 Hz, 1H), 5,10 (d, J = 12 Hz, 1H), 5,27 (d, J = 18,5 Hz, 1H), 5,74 (m, 1H), 7,36-7,70 (m, 9H); TR de CLEM = 3,11 min, $[M+Na]^+$ = 731,2.

Ejemplo 202: Preparación del Compuesto 202**Compuesto 202**

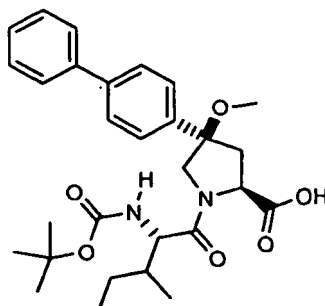
Etapa 1: Preparación de éster metílico del ácido (2S,4R)-4-bifenil-4-il-1-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-metil-pentanoil)-4-metoxi-pirrolidin-2-carboxílico



5

Este material se preparó por el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 106, excepto porque se usó ácido (2S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-metilpentanoico (material disponible en el mercado de Aldrich) en lugar de ácido (S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoico como material de partida en la etapa 5. TR de CLEM = 3,27 min, $[M+Na]^+$ = 547,4.

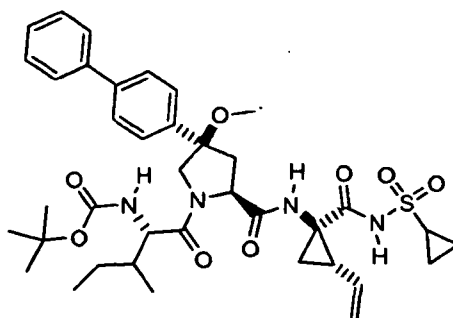
10 Etapa 2: Preparación de ácido (2S,4R)-4-bifenil-4-il-1-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-metil-pentanoil)-4-metoxi-pirrolidin-2-carboxílico



15 Este material se preparó por el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 106, etapa 6 excepto por el uso de éster metílico del ácido (2S,4R)-4-bifenil-4-il-1-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-4-metoxi-pirrolidin-2-carboxílico en lugar de 4-(bifenil-4-il)-1-((S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxilato de (2S,4R)-metilo.

TR de CLEM = 3,15 min, $[M+H]^+$ = 511,5.

Etapa 3: Preparación de éster *tert*-butilico del ácido {(S)-1-[(2S,4R)-4-bifenil-4-il-2-((S)-(1R,2S)-1-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-4-metoxi-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-butil}-carbámico

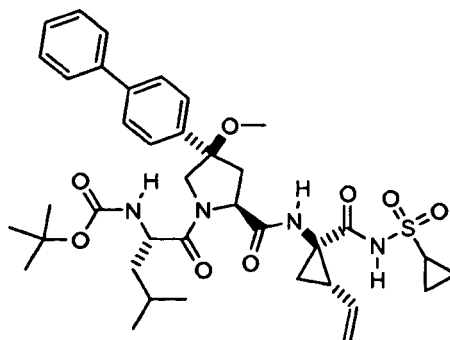


Compuesto 202

5 El Compuesto 202 se preparó por el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 106, etapa 7 excepto por el uso de ácido (2S,4R)-4-bifenil-4-il-1-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-metil-pentanoil)-4-metoxi-pirrolidin-2-carboxílico en lugar de ácido (2S,4R)-4-(bifenil-4-il)-1-((S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico.

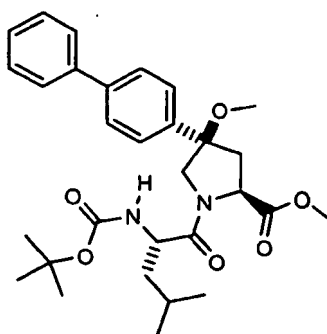
10 RMN ¹H (CD₃OD) δ 0,91-0,97 (m, 4H), 1,03 (m, 2H), 1,10 (m, 2H), 1,20-1,34 (m, 5H), 1,40-1,50 (m, 9H), 1,68 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,56 (m, 2H), 2,98 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 4,10 (m, 1H), 4,22 (m, 2H), 4,63 (d, J = 9 Hz, 1H), 5,15 (d, J = 12 Hz, 1H), 5,32 (d, J = 18,5 Hz, 1H), 5,74 (m, 1H), 7,36-7,70 (m, 9H); TR de CLEM = 3,24 min, [M+Na]⁺ = 745,3

Ejemplo 203: Preparación del Compuesto 203



Compuesto 203

15 Etapa 1: Preparación de éster metílico del ácido (2S,4R)-4-bifenil-4-il-1-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-4-metil-pentanoil)-4-metoxi-pirrolidin-2-carboxílico

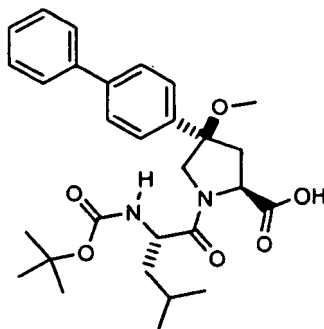


Este material se preparó por el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 106, excepto porque se usó ácido (S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-metilpentanoico (disponible en el mercado de Aldrich) en lugar de ácido (S)-

2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoico como material de partida en la etapa 5.

TR de CLEM = 3,26 min, $[M+Na]^+$ = 547,4.

Etapa 2: Preparación de ácido (2S,4R)-4-bifenil-4-il-1-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-4-metil-pentanoil)-4-metoxi-pirrolidin-2-carboxílico

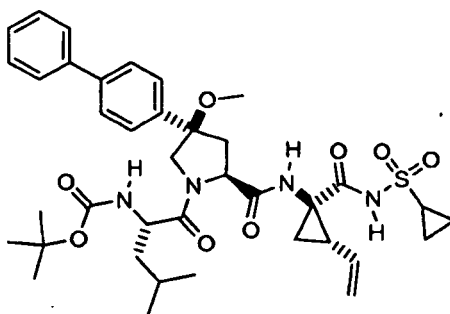


5

Este material se preparó por el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 106, etapa 6 excepto por el uso de éster metílico del ácido (2S,4R)-4-bifenil-4-il-1-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino 3-metil-butiril)-4-metoxi-pirrolidin-2-carboxílico en lugar de 4-(bifenil-4-il)-1-((S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxilato de (2S,4R)-metilo.

10 TR de CLEM = 3,16 min, $[M+Na]^+$ = 533,5.

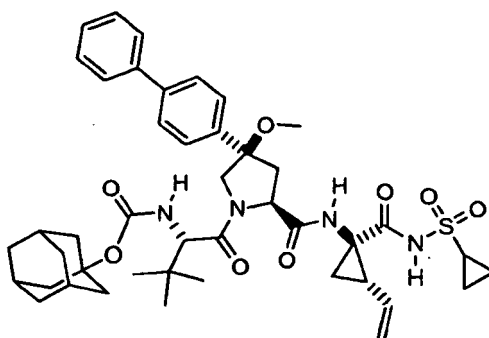
Etapa 3: Preparación de éster *tert*-butílico del ácido {(S)-1-[(2S,4R)-4-bifenil-4-il-2-((S)-(1R,2S)-1-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-4-metoxi-pirrolidin-1-carbonil]-3-metil-butil}-carbámico



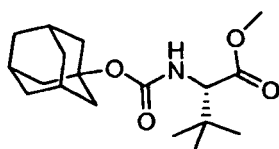
Compuesto 203

15 El Compuesto 203 se preparó por el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 106, etapa 7 excepto por el uso de ácido (2S,4R)-4-bifenil-4-il-1-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-4-metil-pentanoil)-4-metoxi-pirrolidin-2-carboxílico en lugar de ácido (2S,4R)-4-(bifenil-4-il)-1-((S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico.

20 RMN 1H (CD₃OD) δ 0,91-0,98 (m, 2H), 1,02 (m, 4H), 1,24-1,32 (m, 6H), 1,39-1,48 (m, 9H), 1,64 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,62 (m, 2H), 2,98 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 4,11 (m, 1H), 4,18 (d, J = 9 Hz, 1H), 4,37 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 5,15 (d, J = 12 Hz, 1H), 5,32 (d, J = 18,5 Hz, 1H), 5,74 (m, 1H), 7,36-7,70 (m, 9H); TR de CLEM = 3,24 min, $[M+Na]^+$ = 745,3.

Ejemplo 204: Preparación del Compuesto 204**Compuesto 204**

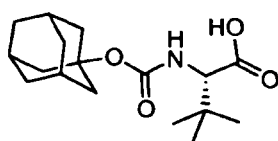
Etapa 1a: Preparación de éster metílico del ácido (S)-2-(adamantan-1-iloxicarbonilamino)-3,3-dimetil-butírico



- 5 A una mezcla de 2-amino-3,3-dimetilbutanoato de (S)-metilo (200 mg, 1,377 mmol) y DIEA (0,481 ml, 2,75 mmol) en una solución de DCM (2 ml) se le añadió fluoroformiato de 1-adamantilo (334 mg, 1,515 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. El compuesto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 20%/hexano al 80%) para dar un aceite incoloro (358 mg, 68%) como producto.

10 RMN ¹H (CDCl₃-d) δ 0,94 (s, 9H), 1,62 (s, 6H), 2,07 (s, 6H), 2,13 (s, 3H), 3,70 (s, 3H),. 4,07 (d, J = 9 Hz, 1H), 5,09 (s ancho, 1H, NH); TR de CLEM = 3,05 min, [M+H]⁺ = 324,4.

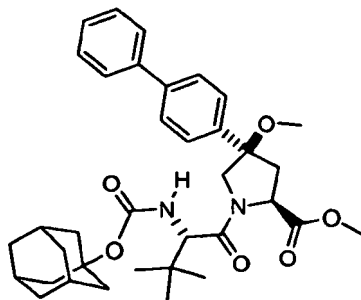
Etapa 1b: Preparación de ácido (S)-2-(adamantan-1-iloxicarbonilamino)-3,3-dimetil-butírico



- 15 A una solución de éster metílico del ácido (S)-2-(adamantan-1-iloxicarbonilamino)-3,3-dimetil-butírico (358 mg, 1,107 mmol) en THF (4 ml) y MeOH (4 ml) se le añadió una solución preparada anteriormente de hidróxido de litio monohidrato (93 mg, 2,214 mmol) en agua (4,00 ml). La solución turbia de color blanco se agitó a ta durante 5 h. Los volátiles se retiraron y la mezcla de reacción se diluyó con una solución diluida de ácido cítrico y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para obtener un sólido de color blanco (291,4 mg, 85%) como producto. El material en bruto se usó sin purificación adicional. TR de CLEM = 2,91 min, [M+H]⁺ = 310,4.

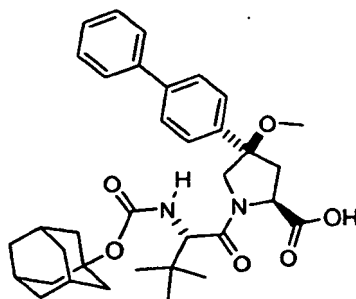
20

Etapa 2: Preparación de éster metílico del ácido (2S,4R)-1-[(S)-2-(adamantan-1-iloxicarbonilamino)-3,3-dimetil-butiril]-4-bifenil-4-il-4-metoxi-pirrolidin-2-carboxílico



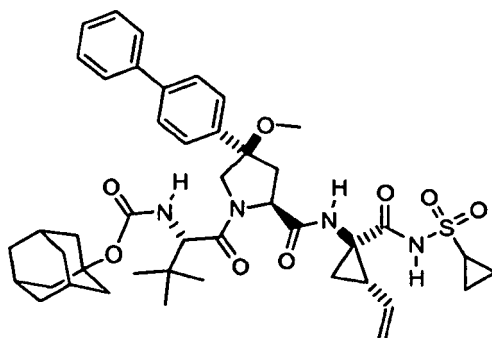
- 5 Este material se preparó por el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 106, etapa 5, excepto porque se usó ácido (S)-2-(adamantan-1-iloxicarbonilamino)-3,3-dimetil-butírico en lugar de ácido (S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoico. TR de CLEM = 3,63 min, $[M+Na]^+$ = 625,4.

Etapa 3: Preparación de ácido (2S,4R)-1-[(S)-2-(Adamantan-1-iloxicarbonilamino)-3,3-dimetil-butiril]-4-bifenil-4-il-4-metoxi-pirrolidin-2-carboxílico



- 10 Este material se preparó por el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 106, etapa 6 excepto por el uso de éster metílico del ácido (2S,4R)-1-[(S)-2-(adamantan-1-iloxicarbonilamino)-3,3-dimetil-butiril]-4-bifenil-4-il-4-metoxi-pirrolidin-2-carboxílico en lugar de 4-(bifenil-4-il)-1-[(S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoil]-4-metoxipirrolidin-2-carboxilato de (2S,4R)-metilo. TR de CLEM = 3,16 min. $[M+Na]^+$ = 611,3.

- 15 Etapa 4: Preparación de adamantan-1-il éster del ácido {(S)-1-[(2S,4R)-4-bifenil-4-il-2-((S)-(1R,2S)-1-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-4-metoxi-pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetil-propil}-carbámico

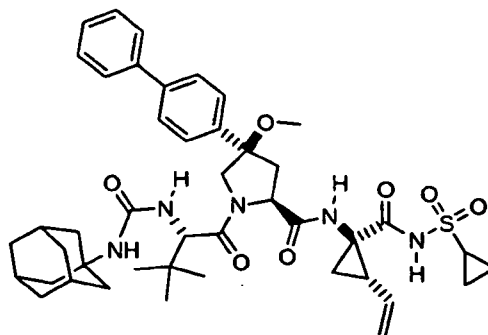


Compuesto 204

- 20 El Compuesto 204 se preparó por el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 106, etapa 7 excepto por el uso de ácido (2S,4R)-1-[(S)-2-(adamantan-1-iloxicarbonilamino)-3,3-dimetil-butiril]-4-bifenil-4-il-4-metoxi-pirrolidin-2-carboxílico en lugar de ácido (2S,4R)-4-(bifenil-4-il)-1-[(S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoil]-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico.

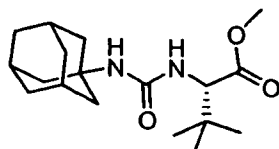
RMN ^1H (CD_3OD) δ 1,00-1,10 (m, 10H), 1,22-1,31 (m, 3H), 1,43 (m, 1H), 1,64-1,71 (m, 6H), 1,88 (m, 1H), 1,97-2,22 (m, 10H), 2,50 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 4,04 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 4,23 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,57 (m, 1H), 5,12 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 5,32 (d, $J = 18,5$ Hz, 1H), 5,77 (m, 1H), 7,33-7,67 (m, 9H); TR de CLEM = 3,43 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 801,4$.

5 Ejemplo 205: Preparación del Compuesto 205



Compuesto 205

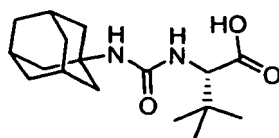
Etapa 1a: Preparación de éster metílico del ácido (S)-2-(3-adamantan-1-il-ureido)-3,3-dimetil-butírico



- 10 A una mezcla de 2-amino-3,3-dimetilbutanoato de (S)-metilo (200 mg, 1,377 mmol) y DIEA (0,481 ml, 2,75 mmol) en una solución de DCM (2 ml) se le añadió isocianato de 1-adamantilo (334 mg, 1,515 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. El compuesto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 20%/hexano al 80%) para dar un sólido de color blanco (265 mg, 59%) como producto.

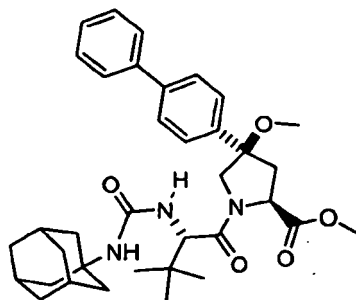
RMN ^1H ($\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ 0,94 (s, 9H), 1,64 (s, 6H), 1,93 (s, 6H), 2,04 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 4,24 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 4,34 (s ancho, 1H, NH), 4,88 (s ancho, 1H, NH); TR de CLEM = 2,87 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 323,4$.

- 15 Etapa 1b: Preparación de ácido (S)-2-(3-adamantan-1-il-ureido)-3,3-dimetil-butírico



- 20 A una solución de éster metílico del ácido (S)-2-(3-adamantan-1-il-ureido)-3,3-dimetil-butírico (265 mg, 0,822 mmol) en THF (4 ml) y MeOH (4 ml) se le añadió una solución preparada anteriormente de hidróxido de litio monohidrato (69 mg, 1,644 mmol) en agua (4,00 ml). La solución turbia de color blanco se agitó a ta durante 5 h. Los volátiles se eliminaron y la mezcla de reacción se diluyó con una solución diluida de ácido cítrico y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó para obtener un sólido de color blanco (232 mg, 92%) como producto. El material en bruto se usó sin purificación adicional. TR de CLEM = 3,09 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 309,4$.

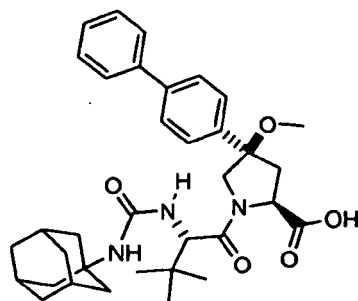
Etapa 2: Preparación de éster metílico del ácido (2S,4R)-1-[(S)-2-(3-adamantan-1-il-ureido)-3,3-dimetil-butiril]-4-bifenil-4-il-4-metoxi-pirrolidin-2-carboxílico



5 Este material se preparó por el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 106, etapa 5, excepto porque se usó ácido (S)-2-(3-adamantan-1-il-ureido)-3,3-dimetil-butírico en lugar de ácido (S)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoico.

TR de CLEM = 3,51 min, $[M+Na]^+$ =624,4.

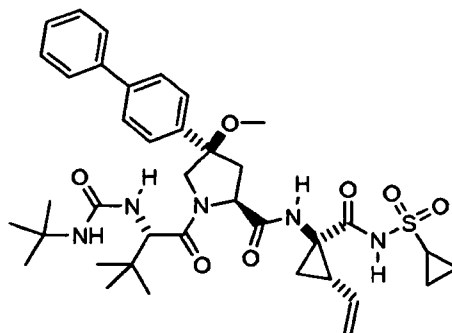
Etapa 3: Preparación de ácido (2S,4R)-1-[(S)-2-(3-Adamantan-1-il-ureido)-3,3-dimetil-butiril]-4-bifenil-4-il-4-metoxi-pirrolidin-2-carboxílico



10 Este material se preparó por el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 106, etapa 6 excepto por el uso de éster metílico del ácido (2S,4R)-1-[(S)-2-(3-adamantan-1-il-ureido)-3,3-dimetil-butiril]-4-bifenil-4-il-4-metoxi-pirrolidin-2-carboxílico en lugar de 4-(bifenil-4-il)-1-((S)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxilato de (2S,4R)-metilo.

15 TR de CLEM = 3,42 min, $[M+H]^+$ =588,3.

Etapa 4: Preparación de ((1R,2S)-1-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2-vinil-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[(S)-2-(3-adamantan-1-il-ureido)-3,3-dimetil-butiril]-4-bifenil-4-il-4-metoxi-pirrolidin-2-carboxílico

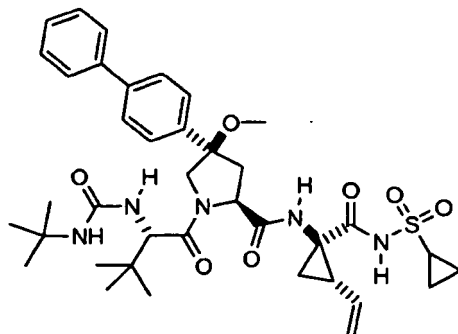


Compuesto 205

20 El Compuesto 205 se preparó por el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 106, etapa 7 excepto por el uso de ácido (2S,4R)-1-[(S)-2-(3-adamantan-1-il-ureido)-3,3-dimetil-butiril]-4-bifenil-4-il-4-metoxi-pirrolidin-2-carboxílico en lugar de ácido (2S,4R)-4-(bifenil-4-il)-1-((S)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico.

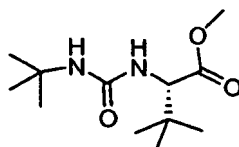
RMN ^1H (CD_3OD) δ 1,05-1,11(m, 9H), 1,23-1,33 (m, 5H), 1,41 (m, 1H), 1,72 (s, 6H), 1,87 (m, 1H), 1,97-2,05 (m, 8H), 2,21 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 4,06 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,67 (m, 1H), 5,12 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 5,28 (d, $J = 18,5$ Hz, 1H), 5,77 (m, 1H), 7,33-7,67 (m, 9H); TR de CLEM = 3,40 min, $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 800,5$.

5 Ejemplo 206: Preparación del Compuesto 206



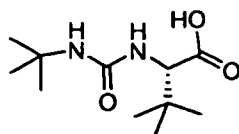
Compuesto 206

Etapa 1a: Preparación de éster metílico del ácido (S)-2-(3-*terc*-butil-ureido)-3,3-dimetil-butírico



10 Este material se preparó por el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 205, etapa 1a excepto por el uso de isocianato de *terc*-butilo en lugar de isocianato de 1-adamantilo. TR de CLEM = 2,24 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 245,2$.

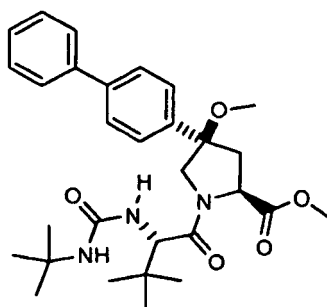
Etapa 1b: Preparación de ácido (S)-2-(3-*terc*-Butil-ureido)-3,3-dimetil-butírico



15 Este material se preparó por el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 205, etapa 1b excepto por el uso de éster metílico del ácido (S)-2-(3-*terc*-butil-ureido)-3,3-dimetil-butírico en lugar de éster metílico del ácido (S)-2-(3-adamantan-1-il-ureido)-3,3-dimetilbutírico

RMN ^1H ($\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ 1,00 (s, 9H), 1,56 (s, 9H), 3,49 (s, 1H); TR de CLEM = 0,96 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 231,3$.

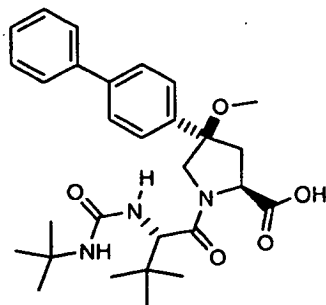
Etapa 2: Preparación de éster metílico del ácido (2S,4R)-4-bifenil-4-il-1-[(S)-2-(3-*terc*-butil-ureido)-3,3-dimetil-butiril]-4-metoxi-pirrolidin-2-carboxílico



Este material se preparó por el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 106, excepto porque se usó ácido (S)-2-(3-*terc*-butil-ureido)-3,3-dimetil-butírico como material de partida en la etapa 5.

TR de CLEM = 3,26 min, [M+Na]⁺ = 546,3.

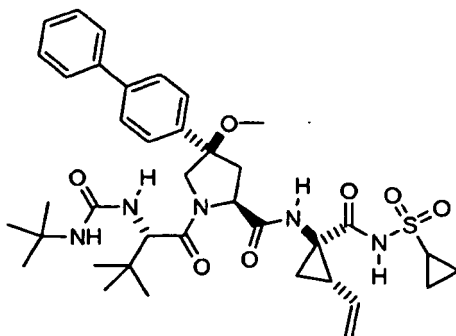
- 5 Etapa 2: Preparación de ácido (2S,4R)-4-bifenil-4-il-1-[(S)-2-(3-*terc*-butil-ureido)-3,3-dimetil-butiril]-4-metoxi-pirrolidin-2-carboxílico



- 10 Este material se preparó por el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 106, etapa 6 excepto por el uso de éster metílico del ácido (2S,4R)-4-Bifenil-4-il-1-[(S)-2-(3-*terc*-butil-ureido)-3,3-dimetil-butiril]-4-metoxi-pirrolidin-2-carboxílico en lugar de 4-(bifenil-4-il)-1-[(S)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoil]-4-metoxipirrolidin-2-carboxilato de (2S,4R)-metilo.

TR de CLEM = 3,14 min, [M+Na]⁺ = 532,3.

- Etapa 3: Preparación de ((1R,2S)-1-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2-vinil-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-bifenil-4-il-1-[(S)-2-(3-*terc*-butil-ureido)-3,3-dimetil-butiril]-4-metoxi-pirrolidin-2-carboxílico

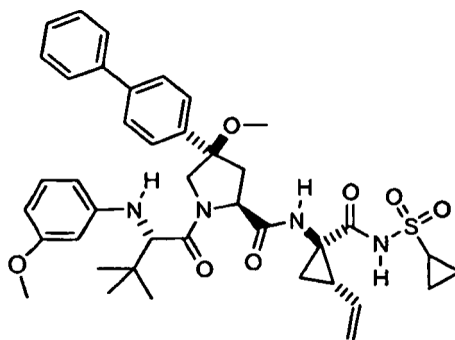


Compuesto 206

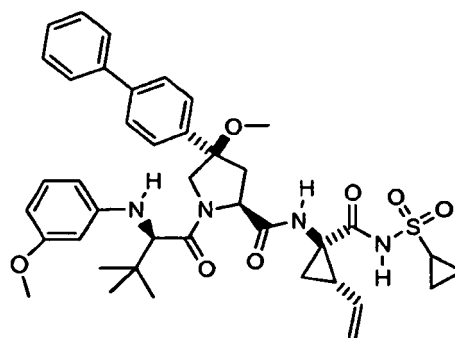
- 15 El Compuesto 206 se preparó por el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 106, etapa 7 excepto por el uso de ácido (2S,4R)-4-bifenil-4-il-1-[(S)-2-(3-*terc*-butil-ureido)-3,3-dimetil-butiril]-4-metoxi-pirrolidin-2-carboxílico en lugar de ácido (2S,4R)-4-(bifenil-4-il)-1-[(S)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoil]-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico.

- 20 RMN ¹H (CDCl₃-d) δ 1,03-1,08 (m, 12H), 1,23-1,38 (m, 11H), 1,75 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 4,10 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,53 (d, J = 9 Hz, 1H), 4,80 (m, 1H), 5,11 (d, J = 12 Hz, 1H), 5,28 (d, J = 18,5 Hz, 1H), 5,74 (m, 1H), 7,57-7,61 (m, 4H), 7,40-7,46 (m, 5H); TR de CLEM = 3,26 min, [M+H]⁺ = 722,4.

Ejemplo 207: Preparación del Compuesto 207 y el Compuesto 208

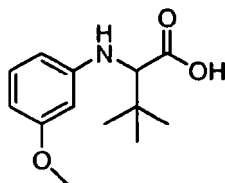


Compuesto 207



Compuesto 208

Etapa 1: Preparación de ácido 2-(3-metoxi-fenilamino)-3,3-dimetil-butírico

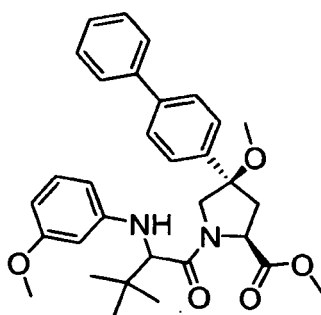


5

A una mezcla de 3-metoxianilina (100 mg, 0,812 mmol) y ácido trimetilpirúvico (211 mg, 1,624 mmol) en metanol (3 ml) a ta se le añadió ácido acético (0,930 ml, 16,24 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min a ta y después se calentó a 70 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a ta antes de añadir cianotrihidroborato sódico (1,624 ml, 1,624 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a ta. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de sat. NaHCO₃ y salmuera, y después se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por HPLC preparativa para obtener un sólido de color blanco (30,5 mg, 16%) como producto. TR de CLEM = 3,46 min, [M+H]⁺ = 238,2.

10

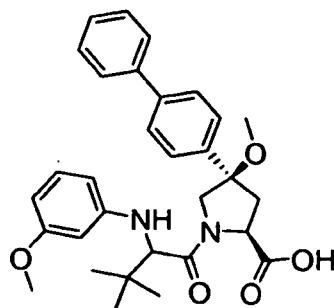
Etapa 2: Preparación de éster metílico del ácido (2S,4R)-4-bifenil-4-il-1-[(S)-2-(3-*terc*-butil-ureido)-3,3-dimetil-butiril]-4-metoxi-pirrolidin-2-carboxílico



15

Este material se preparó por el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 106, etapa 5 excepto por el uso de ácido 2-(3-metoxi-fenilamino)-3,3-dimetil-butírico en lugar de ácido (S)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoico. TR de CLEM = 3,31 min, [M+H]⁺ = 531,5.

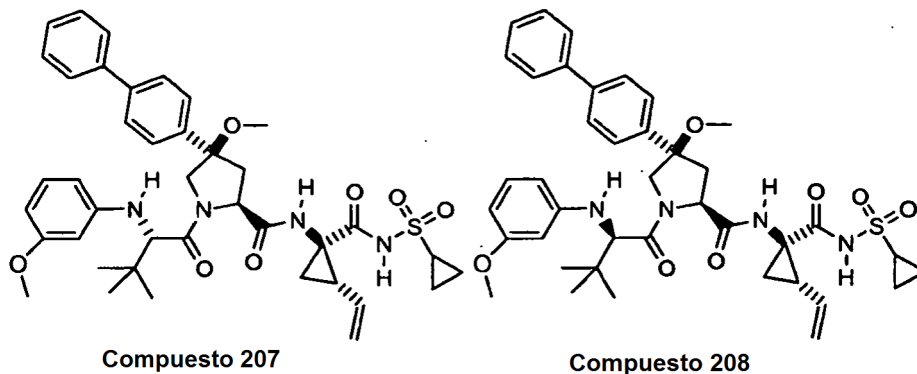
5 Etapa 2: Preparación de ácido (2S,4R)-4-bifenil-4-il-4-metoxi-1-[2-(3-metoxi-fenilamino)-3,3-dimetil-butiril]-pirrolidin-2-carboxílico



10 Este material se preparó por el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 106, etapa 6 excepto por el uso de éster metílico del ácido (2S,4R)-4-bifenil-4-il-1-[(S)-2-(3-*terc*-butil-ureido)-3,3-dimetil-butiril]-4-metoxi-pirrolidin-2-carboxílico en lugar de 4-(bifenil-4-il)-1-((S)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxilato de (2S,4R)-metilo.

TR de CLEM = 3,20 min, [M+H]⁺ = 517,3.

Ejemplo 207: Preparación del Compuesto 207 y el Compuesto 208



15 El Compuesto 207 y el Compuesto 208 se prepararon por el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 106, etapa 7 excepto por el uso de ácido (2S,4R)-4-Bifenil-4-il-4-metoxi-1-[2-(3-metoxi-fenilamino)-3,3-dimetil-butiril]-pirrolidin-2-carboxílico en lugar de ácido (2S,4R)-4-(bifenil-4-il)-1-((S)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico. La mezcla de reacción se separó por HPLC preparativa para producir el Compuesto 207, ((1R,2S)-1-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2-vinil-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-bifenil-4-il-4-metoxi-1-[(S)-2-(3-metoxi-fenilamino)-3,3-dimetil-butiril]-pirrolidin-2-carboxílico, y el

20 Compuesto 208, ((1R,2S)-1-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2-vinil-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-bifenil-4-il-4-metoxi-1-[(R)-2-(3-metoxi-fenilamino)-3,3-dimetil-butiril]-pirrolidin-2-carboxílico

Compuesto 207:

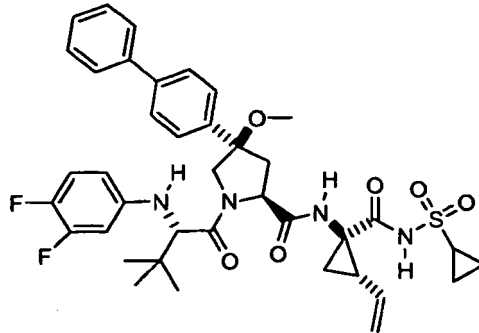
25 RMN ¹H (CDCl₃-d) δ 1,00-1,10 (m, 2H), 1,14 (s, 9H), 1,31-1,43 (m, 3H), 1,92 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,91-2,98 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,75 (m, 1H), 3,95 (d, J = 10 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 9 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 9 Hz, 1H), 5,15 (d, J = 12 Hz, 1H), 5,28 (d, J = 18,5 Hz, 1H), 5,72 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 6,21 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 6,25 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,00 (t, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,45 (m, 2H), 7,58 (m, 4H); TR de CLEM = 3,29 min, [M+H]⁺ = 729,4.

Compuesto 208:

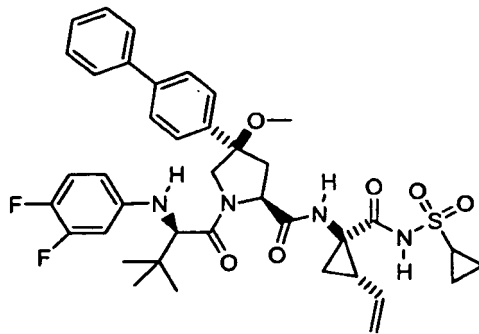
30 RMN ¹H (CDCl₃-d) δ 1,09 (s, 9H), 1,30 (m, 2H), 1,44 (m, 1H), 1,56 (m, 2H), 1,95(m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,86 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 3,77 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 4,01 (d, J = 10 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 9 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 9 Hz, 1H), 5,11 (d, J = 12 Hz, 1H), 5,28 (d, J = 18,5 Hz, 1H), 5,86 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,37 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,44-7,48 (m, 4H), 7,59 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 9 Hz, 2H); TR de

CLEM = 3,37 min, [M+H]⁺ = 729,4

Ejemplo 208: Preparación del Compuesto 209 y el Compuesto 210

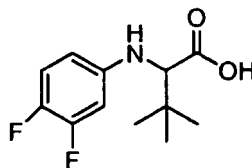


Compuesto 209



Compuesto 210

Etapa 1: Preparación de ácido 2-(3,4-difluoro-fenilamino)-3,3-dimetil-butírico



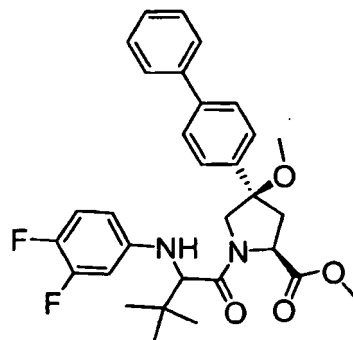
5

Este material se preparó por el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 207, etapa 1 excepto por el uso de 3,4-difluoroanilina en lugar de 3-metoxianilina.

TR de CLEM = 2,64 min, [M+H]⁺ = 244,2.

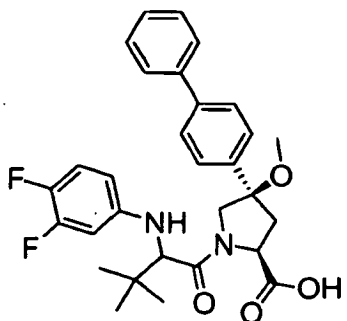
10

Etapa 2: Preparación de éster metílico del ácido (2S,4R)-4-bifenil-4-il-1-[2-(3,4-difluoro-fenilamino)-3,3-dimetil-butiril]-4-metoxi-pirrolidin-2-carboxílico



Este material se preparó por el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 207, etapa 2 excepto por el uso de ácido 2-(3,4-difluoro-fenilamino)-3,3-dimetil-butírico en lugar de ácido 2-(3-metoxi-fenilamino)-3,3-dimetil-butírico. TR de CLEM = 3,37 min, $[M+H]^+ = 537,5$.

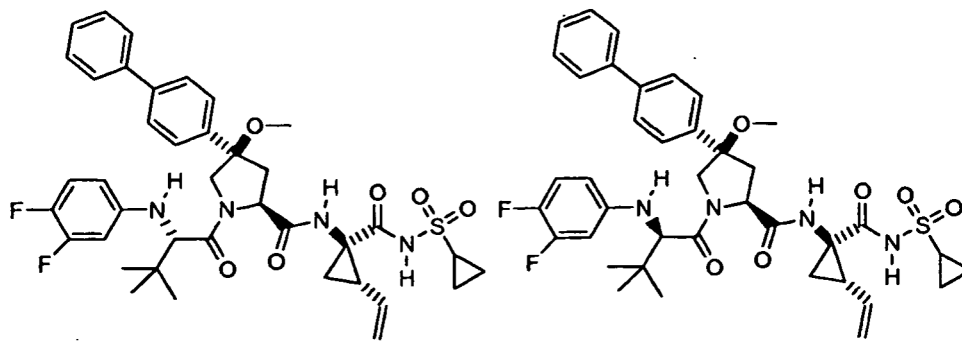
5 Etapa 2: Preparación de ácido (2S,4R)-4-bifenil-4-il-1-[2-(3,4-difluoro-fenilamino)-3,3-dimetil-butiril]-4-metoxi-pirrolidin-2-carboxílico



10 Este material se preparó por el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 106, etapa 6 excepto por el uso de éster metílico del ácido (2S,4R)-4-bifenil-4-il-1-[2-(3,4-difluoro-fenilamino)-3,3-dimetil-butiril]-4-metoxi-pirrolidin-2-carboxílico en lugar de 4-(bifenil-4-il)-1-((S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxilato de (2S,4R)-metilo.

TR de CLEM = 3,26 min, $[M+H]^+ = 523,3$.

Ejemplo 208: Preparación del Compuesto 209 y el Compuesto 210



Compuesto 209

Compuesto 210

15 El Compuesto 209 y el Compuesto 210 se prepararon por el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 106, etapa 7 excepto por el uso de ácido (2S,4R)-4-bifenil-4-il-1-[2-(3,4-difluoro-fenilamino)-3,3-dimetil-butiril]-4-metoxi-pirrolidin-2-carboxílico en lugar de ácido (2S,4R)-4-(bifenil-4-il)-1-((S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico. La mezcla de reacción se separó por HPLC preparativa para producir el Compuesto 209, ((1R,2S)-1-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2-vinil-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-bifenil-4-il-1-[(S)-2-(3,4-difluoro-fenilamino)-3,3-dimetil-butiril]-4-metoxi-pirrolidin-2-carboxílico, y el
20 Compuesto 210, ((1R,2S)-1-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2-vinil-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-bifenil-4-il-1-[(R)-2-(3,4-difluoro-fenilamino)-3,3-dimetil-butiril]-4-metoxi-pirrolidin-2-carboxílico

Compuesto 209:

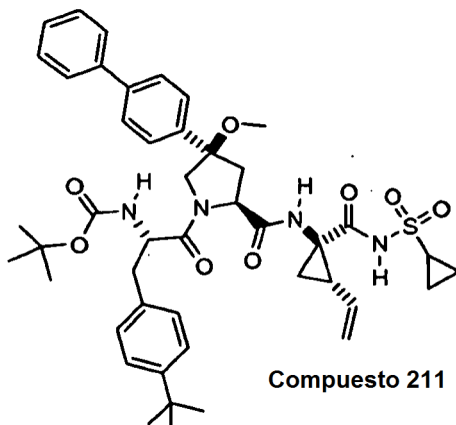
25 RMN ^1H ($\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ 1,00-1,10 (m, 2H), 1,14 (s, 9H), 1,31-1,43 (m, 3H), 1,92 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,91-2,98 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,71 (d, J = 10 Hz, 1H), 3,80 (d, J = 10 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 9 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 9 Hz, 1H), 5,15 (d, J = 12 Hz, 1H), 5,28 (d, J = 18,5 Hz, 1H), 5,74 (m, 1H), 6,26 (s, 1H), 6,41 (m, 1H), 6,86 (c, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,29-7,39 (m, 2H), 7,45 (t, 2H), 7,58 (t, 4H); TR de CLEM = 3,05 min, $[M+Na]^+ = 757,3$.

Compuesto 210:

30 RMN ^1H ($\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ 1,00-1,10 (m, 3H), 1,07 (s, 9H), 1,48 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 3,71 (d, J = 10 Hz, 1H), 3,90 (d, J = 10 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 9 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 9 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 9 Hz, 1H), 5,15 (d, J = 12 Hz, 1H), 5,28 (d, J = 18,5 Hz, 1H), 5,89 (m, 1H), 6,28 (s, 1H), 6,60 (m, 1H), 7,03 (c,

1H), 7,39 (t, 1H), 7,44-7,48 (m, 4H), 7,59 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 9 Hz, 2H); TR de CLEM = 3,13 min, [M+H]⁺ = 757,3.

Ejemplo 209: Preparación del Compuesto 211



5 Estudios biológicos

En la presente divulgación se utilizaron ensayos enzimáticos del complejo proteasa NS3/A4 del VHC y ensayos de replicación del VHC basados en células y se prepararon, se realizaron y se validaron de la siguiente manera:

Generación del complejo proteasa NS3/4A del VHC recombinante

Se generaron complejos de proteasa NS3 del VHC derivados de la cepa BMS, cepa H77 y cepa J4L6S como se describe a continuación. Estas proteínas recombinantes purificadas se generaron para su uso en un ensayo homogéneo (véase más adelante) para proporcionar una señal de cuán eficaces serían los compuestos de la presente divulgación inhibiendo la actividad proteolítica de la NS3 del VHC.

Se obtuvo suero de un paciente infectado por VHC procedente del Dr. T. Wright, Hospital de San Francisco. Se construyó un molde de ADNc (ácido desoxirribonucleico complementario) de longitud completa, modificado por ingeniería genética, del genoma del VHC (cepa BMS) a partir de fragmentos de ADN obtenidos por PCR de transcripción inversa (RT-PCR) de ARN (ácido ribonucleico) de suero y usando cebadores seleccionados basándose en la homología entre otras cepas de genotipo 1a. Para la determinación de toda la secuencia genómica, se asignó un genotipo 1a para el aislado del VHC de acuerdo con la clasificación de Simmonds y col. (Véase P Simmonds, KA Rose, S Graham, SW Chan, F McOmish, BC Dow, EA Follett, PL Yap y H Marsden, J. Clin. Microbiol., 31(6), 1493-1503 (1993)). Se demostró que la secuencia de aminoácidos de la región no estructural, NS2-5B, tenía una identidad >97% con el genotipo 1a del VHC (H77) y una identidad del 87% con el genotipo 1b (J4L6S). Los clones infecciosos, H77 (genotipo 1a) y J4L6S (genotipo 1b) se obtuvieron de R. Purcell (NIH) y las secuencias se publicaron en el Genbank (AAB67036, véase Yanagi, M., Purcell, R.H., Emerson, S.U. y Bukh, J. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 94(16), 8738-8743 (1997); AF054247, véase Yanagi, M., St Claire, M., Shapiro, M., Emerson, S.U., Purcell, R.H. y Bukh, J. Virology 244 (1), 161-172. (1998)).

Las cepas H77 y J4L6S se usaron para la producción de complejos proteasa NS3/4A recombinantes. El ADN que codifica el complejo proteasa NS3/4A recombinante del VHC (aminoácidos 1027 a 1711) para estas cepas se manipularon como describen P. Gallinari y col. (véase Gallinari P, Paolini C, Brennan D, Nardi C, Steinkuhler C, De Francesco R. Biochemistry. 38(17): 5620-32, (1999)). En resumen, se añadió una cola solubilizante de tres lisinas en el extremo 3' de la región NS4A codificante. La cisteína en la posición P1 del sitio de escisión NS4A-NS4B (aminoácido 1711) se cambió por una glicina para impedir la escisión proteolítica de la etiqueta de lisina. Adicionalmente, se introdujo una mutación de cisteína por serina por PCR en la posición del aminoácido 1454 para prevenir la escisión autolítica en el dominio de la helicasa NS3. El fragmento de ADN variante se clonó en el vector de expresión bacteriano pET21b (Novagen) y el complejo NS3/4A se expresó en la cepa BL21 de *Escherichia coli* (DE3) (Invitrogen) siguiendo el protocolo descrito por P. Gallinari y col. (véase Gallinari P, Brennan D, Nardi C, Brunctti M, Tomei L, Steinkuhler C, De Francesco R., J Virol. 72(8): 6758-69 (1998)) con modificaciones. En resumen, la expresión del complejo proteasa NS3/4A se indujo con Isopropil β-D-1-tiogalactopiranosido (IPTG) 0,5 milimolar (mM) durante 22 horas (h) a 20 °C. Una fermentación típica (1 litro (l)) produjo aproximadamente 10 gramos (g) del concentrado celular húmedo. Las células se resuspendieron en tampón de lisis (10 ml/g) que consistía en ácido N-(2-hidroxietil)piperazina-N-(2-etanosulfónico) (HEPES) 25 mM, pH 7,5, glicerol al 20%, Cloruro de Sodio (NaCl) 500 mM, Triton X-100 al 0,5%, lisozima 1 microgramo/mililitro ("μg/ml"), Cloruro de Magnesio (MgCl₂) 5 mM, Dnasal 1 μg/ml, β-Mercaptoetanol (βME) 5 mM, inhibidor de proteasa-sin ácido etilendiamina tetraacético (EDTA) (Roche), se homogeneizaron y se incubaron durante 20 minutos (min) a 4 °C. El homogeneizado se sometió a ultrasonidos y se depuró por ultracentrifugación a 235000 g durante 1 hora (h) a 4 °C.

Al sobrenadante se añadió imidazol a una concentración final de 15 mM y el pH se ajustó a 8,0. El extracto de proteína en bruto se cargó sobre una columna de Níquel-ácido Nitrilotriacético (Ni-NTA) previamente equilibrada con tampón B (HEPES 25 mM, pH 8,0, glicerol al 20%, NaCl 500 mM, Triton X-100 al 0,5%, imidazol 15 mM, β ME 5 mM). La muestra se cargó a un caudal de 1 ml/min. La columna se lavó con 15 volúmenes de columna de tampón C (el mismo que el tampón B excepto con Triton X-100 al 0,2%). La proteína se eluyó con 5 volúmenes de columna de tampón D (el mismo que el tampón C excepto con Imidazol 200 mM).

Las fracciones que contenían el complejo proteasa NS3/4A se agruparon y se cargaron en una columna de desalinización Superdex-S200 previamente equilibrada con tampón D (HEPES 25 mM, pH 7,5, glicerol al 20%, NaCl 300 mM, Triton X-100 al 0,2%, β ME 10 mM). La muestra se cargó a un caudal de 1 ml/min. Las fracciones que contenían el complejo proteasa NS3/4A se agruparon y se concentraron a aproximadamente 0,5 mg/ml. Se consideró que la pureza de los complejos proteasa NS3/4A, derivados de las cepas de BMS, H77 y J4L6S, era mayor al 90% por análisis SDS-PAGE y espectrometría de masas. La enzima se conservó a -80 °C, se descongeló sobre hielo y antes de su uso se diluyó en tampón de ensayo.

Ensayo peptídico FRET para controlar la actividad proteolítica de NS3/4A del VHC

El propósito de este ensayo *in vitro* fue medir la inhibición de los complejos proteasa NS3 del VHC derivados, de la cepa BMS, cepa H77 o cepa J4L6S, como se ha descrito anteriormente, por los compuestos de la presente divulgación. Este ensayo proporciona una señal de cuán eficaces serían los compuestos de la presente divulgación inhibiendo la actividad proteolítica de la NS3 del VHC.

Para controlar la actividad de la proteasa NS3/4A del VHC, se usó un sustrato peptídico NS3/4A. El sustrato fue RET S1 (Sustrato Depsipeptídico de Transferencia de Energía por Resonancia; AnaSpec, Inc. N° de catálogo 22991) (péptido FRET), descrito por Taliani y col. en Anal. Biochem. 240(2): 60-67 (1996). La secuencia de este péptido se basa ligeramente en el sitio de escisión natural NS4A/NS4B para la NS3 proteasa del VHC excepto que existe una unión éster en lugar de un enlace amida en el sitio de escisión. El péptido también contiene un donante fluorescente, EDANS, cerca de un extremo del péptido y un aceptor, DABCYL, cerca del otro extremo. La fluorescencia del péptido se inactiva por transferencia de energía por resonancia intermolecular (RET) entre el donante y el aceptor, pero a medida que la proteasa NS3 escinde el péptido los productos se liberan de la inactivación RET y la fluorescencia del donante se hace evidente.

El sustrato peptídico se incubó con uno de los tres complejos proteasa NS3/4A recombinantes, en ausencia o presencia de un compuesto de la presente divulgación. El efecto inhibitorio de un compuesto se determinó controlando la formación del producto de reacción fluorescente en tiempo real usando un Cytofluor Serie 4000.

Los reactivos fueron los siguientes: HEPES y Glicerol (ultrapuros) se obtuvieron de GIBCO-BRL. El dimetilsulfóxido (DMSO) se obtuvo de Sigma. El β -mercaptoetanol se obtuvo de Bio Rad.

Tampón de ensayo: HEPES 50 mM, pH 7,5; NaCl 0,15 M, Triton al 0,1%; Glicerol al 15%, β ME 10 mM. Sustrato: concentración final 2 μ M (a partir de una solución madre 2 mM en DMSO conservada a -20 °C). Proteasa de tipo 1a (1b) de NS3/4A del VHC, concentración final 2-3 nM (a partir de una solución madre 5 μ M en HEPES 25 mM, pH 7,5, glicerol al 20%, NaCl 300 mM, Triton-X100 al 0,2%, β ME 10 mM). Para compuestos con potencias que se aproximan al límite del ensayo, el ensayo se hizo más sensible añadiendo Albúmina de Suero Bovino (Sigma) 50 μ g/ml al tampón de ensayo y reduciendo la concentración final de proteasa a 300 pM.

El ensayo se realizó en una placa negra de poliestireno de 96 pocillos de Falcon. Cada pocillo contenía 25 μ l de complejo de proteasa NS3/4A en tampón de ensayo, 50 μ l de un compuesto de la presente divulgación en DMSO al 10% /tampón de ensayo y 25 μ l de sustrato en tampón de ensayo. También se preparó un control (sin compuesto) en la misma placa de ensayo. El complejo enzimático se mezcló con compuesto o con solución de control durante 1 min antes de iniciar la reacción enzimática mediante la adición de sustrato. La placa de ensayo se leyó inmediatamente usando el Cytofluor Serie 4000 (Perspective Biosystems). El instrumento se ajustó para que se leyera una emisión de 340 nm y una excitación de 490 nm a 25 °C. Las reacciones se siguieron generalmente durante aproximadamente 15 min.

El porcentaje de inhibición se calculó mediante la siguiente ecuación:

$$100 - [(\delta F_{\text{inb}} / \delta F_{\text{con}}) \times 100]$$

en la que δF es la carga de fluorescencia sobre el intervalo lineal de la curva. Se aplicó un ajuste de curva no lineal a los datos de inhibición-concentración y se calculó la concentración eficaz al 50% (CI_{50}) usando el programa informático Excel XLfit usando la ecuación, $y = A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D)))$.

Se observó que todos los compuestos sometidos a ensayo inhibían la actividad del complejo proteasa NS3/4A con valores de CI_{50} de 1,6 μ M o menores. Adicionalmente, se observó que, los compuestos de la presente divulgación, sometidos a ensayo contra más de un tipo de complejo NS3/4A, tenían propiedades inhibitorias similares aunque los compuestos demostraron uniformemente una mayor potencia contra las cepas 1b, en comparación con las cepas 1a.

Ensayos de especificidad

Para demostrar la selectividad *in vitro* de los compuestos de la presente divulgación para inhibir el complejo proteasa NS3/4A del VHC, en comparación con otras serina o cisteína proteasas, se realizaron ensayos de especificidad

5 Las especificidades de los compuestos de la presente divulgación se determinaron frente a una diversidad de serina proteasas: elastasa neutrófila humana (ENH), elastasa pancreática porcina (EPP) y quimiotripsina pancreática humana y una cisteína proteasa: catepsina B de hígado humana. En todos los casos se usó un protocolo de formato de placa de 96 pocillos usando un sustrato fluorométrico de Amino-Metil-Coumarina (AMC) específico para cada enzima, como se ha descrito previamente (Solicitud de Patente PCT N° WO 00/09543) con algunas modificaciones a los ensayos de serina proteasa. Todas las enzimas se adquirieron de Sigma, EMDbiosciences mientras que los sustratos procedían de Bachem, Sigma y EMDbiosciences.

Las concentraciones del compuesto variaron de 100 a 0,4 μM dependiendo de su potencia. Cada ensayo enzimático se inició por adición de sustrato al inhibidor enzimático previamente incubado durante 10 min a temperatura ambiente e hidrólisis a una conversión del 15% según se mide en un cytofluor.

Las condiciones finales de cada ensayo fueron las siguientes:

15 clorhidrato de tris(hidroximetil)aminometano 50 mM (Tris-HCl) pH 8, Sulfato sódico (Na_2SO_4) 0,5 M, NaCl 50 mM, EDTA 0,1 mM, DMSO al 3%, Tween-20 al 0,01% con LLVY-AMC 5 μM y Quimiotripsina 1 nM.

Tris-HCl 50 mM, pH 8,0, NaCl 50 mM, EDTA 0,1 mM, DMSO al 3%, Tween-20 al 0,02%, succ-AAPV-AMC 5 μM y ENH 20 nM o EPP 8 nM;

20 NaOAc (Acetato sódico) 100 mM, pH 5,5, DMSO al 3%, TCEP clorhidrato de (Tris(2-carboxietil)fosfina) 1 mM, Catepsina B (reserva enzimática activada en tampón que contenía TCEP 20 mM antes de su uso) 5 nM y Z-FR-AMC diluido en H_2O 2 μM .

El porcentaje de inhibición se calculó usando la fórmula:

$$[1 - ((\text{UV}_{\text{inb}} - \text{UV}_{\text{blanco}}) / (\text{UV}_{\text{control}} - \text{UV}_{\text{blanco}}))] \times 100$$

25 Se aplicó un ajuste de curva no lineal a los datos de concentración-inhibición y se calculó la concentración eficaz al 50% (CI_{50}) usando el programa informático Excel XLfit.

Generación del Replicón del VHC

30 Se estableció un sistema celular completo de replicón del VHC como describen Lohmann V, Korner F, Koch J, Herian U, Theilmann L, Bartenschlager R., Science 285(5424):110-3 (1999). Este sistema permitió a los inventores evaluar los efectos de sus compuestos proteasa del VHC sobre la replicación del ARN del VHC. En resumen, usando la secuencia 1b de la cepa del VHC descrita en la publicación de Lohmann (Número de acceso: AJ238799), se sintetizó ADNc del VHC por Operon Technologies, Inc. (Alameda, CA) y el replicón de longitud completa se ensambló después en el plásmido pGem9zf(+) (Promega, Madison, WI) usando técnicas de biología molecular convencionales. El replicón consistía en (i) la UTR 5' del VHC fusionada a los 12 primeros aminoácidos de la proteína capsidial, (ii) el gen de neomicina fosfotransferasa (neo), (iii) el IRES (sitio de entrada a ribosoma interno) del virus de la encefalomiocarditis (VEMC) y (iv) los genes NS3 a NS5B del VHC y la UTR (región no traducida) 3' del VHC. Los ADN del plásmido se linealizaron con Scal y las transcripciones de ARN se sintetizaron *in vitro* usando el kit de transcripción T7 MegaScript (Ambion, Austin, TX) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las transcripciones *in vitro* del ADNc se transfectaron en la línea celular de hepatoma humano, HUH-7. La selección de las células que expresaban constitutivamente el replicón del VHC se consiguió en presencia del marcador de selección, neomicina (G418). Las líneas celulares resultantes se caracterizaron para la producción de ARN de cadena positiva y negativa y de proteínas a lo largo del tiempo.

Ensayo de replicón FRET del VHC

45 Para controlar los efectos inhibidores de los compuestos descritos en la divulgación, sobre la replicación viral del VHC, se desarrolló el ensayo de replicón FRET del VHC. Células HUH-7, que expresaban constitutivamente el replicón del VHC, se cultivaron en medio de Eagle Modificado por Dulbecco (DMEM) (Gibco-BRL) que contenía suero de ternero Fetal al 10% (FCS) (Sigma) y G418 1 mg/ml (Gibco-BRL). Las células se sembraron la noche anterior ($1,5 \times 10^4$ células/pocillo) en placas estériles de cultivo tisular de 96 pocillos. El compuesto y los controles sin compuesto se prepararon en DMEM que contenía FCS al 4%, Penicilina/Estreptomina 1:100 (Gibco-BRL), L-glutamina 1:100 y DMSO al 5% en la placa de dilución (concentración final de DMSO al 0,5% en el ensayo). Se añadieron mezclas del compuesto/DMSO a las células y se incubaron durante 4 días a 37 °C. Después de 4 días, se evaluaron primero las células para detectar la citotoxicidad usando Azul de Alamar (Trek Diagnoststic Systems) para una lectura CC_{50} . La toxicidad del compuesto (CC_{50}) se determinó añadiendo un volumen 1/10 de Azul de Alamar al medio incubando las células. Después de 4 h, se leyó la señal de fluorescencia de cada pocillo, con una longitud de onda de excitación a 530 nm y una longitud de onda de emisión de 580 nm usando el Cytofluor de Serie 4000

(Perspective Biosystems). Después, las placas se aclararon minuciosamente con solución salina tamponada con fosfato (PBS) (3 veces 150 μ l). Después se realizó la lisis de las células con 25 μ l de un reactivo de ensayo de lisis que contenía un sustrato de proteasa del VHC (reactivo de lisis de cultivo de células luciferasa 5X (Promega N° E153A) diluido a 1X con agua destilada, se añadió NaCl a una concentración final de 150 nM, se diluyó el sustrato

5 peptídico FRET (como se ha descrito para el ensayo enzimático anterior) a una concentración final de 10 μ M a partir de una reserva de 2 mM en DMSO al 100%. La placa se colocó después sobre el instrumento Cytofluor 4000 que se había ajustado a una excitación de 340 nm/emisión de 490 nm, en modo automático durante 21 ciclos y lectura de la placa en modo cinético. Las determinaciones de EC_{50} se realizaron como se ha descrito para las determinaciones de CI_{50} .

10 Ensayo indicador con Luciferasa de Replicón del VHC

Como un ensayo secundario, las determinaciones de CE_{50} del ensayo de replicón FRET se confirmaron un ensayo indicador con luciferasa de replicón. La utilización de un ensayo indicador con luciferasa de replicón la describieron primero Krieger y col (Krieger N, Lohmann V, y Bartenschlager R, J. Virol. 75(10): 4614-4624 (2001)). La construcción del replicón descrita para el ensayo FRET de los autores de la invención se modificó insertando ADNC que codifica una forma humanizada del gen luciferasa de Renilla y una secuencia engarzadora fusionada directamente al extremo 3' del gen luciferasa. Este inserto se introdujo en la construcción del replicón usando un sitio de restricción Ascl localizado en el núcleo, directamente cadena arriba del gen marcador de neomicina. También se introdujo la mutación adaptativa en la posición 1179 (serina por isoleucina) (Blight KJ, Kolykhalov, AA, Rice, CM, Science 290(5498):1972-1974). Se generó una línea celular estable que expresaba constitutivamente esta construcción de replicón del VHC, como se ha descrito anteriormente. El ensayo indicador con luciferasa se configuró como se describe para el ensayo de replicón FRET del VHC con las siguientes modificaciones. Después de 4 días, en una incubadora a 37 °C/CO₂ al 5%, las células se analizaron para detectar la actividad Luciferasa de Renilla usando el Sistema de Ensayo Luciferasa Dual-Glo de Promega. Se retiró el medio (100 μ l) de cada pocillo que contenía las células. A los restantes 50 μ l del medio, se añadieron 50 μ l de Reactivo Luciferasa Dual-Glo y las placas se mecieron durante 10 min a 2 h a temperatura ambiente. Después, a cada pocillo, se le añadió reactivo Dual-GLo Stop & Glo (50 μ l) y las placas se mecieron durante 10 min a 2 h más a temperatura ambiente. Las placas se leyeron sobre un TopCount NXT de Packard usando un programa de luminiscencia.

El porcentaje de inhibición se calculó usando la siguiente fórmula:

$$\% \text{ control} = \frac{\text{señal promedio luciferasa en pocillos experimentales (+ compuesto)}}{\text{señal promedio luciferasa en pocillos de control con DMSO (- compuesto)}}$$

Los valores se representaron gráficamente y se analizaron usando XLfit para obtener el valor CE_{50} .

Los compuestos representativos de la divulgación se evaluaron en los ensayos enzimáticos del VHC, ensayo celular del replicón del VHC y/o en diversos de los ensayos de especificidad descritos. Por ejemplo, en el ensayo enzimático se observó que el Compuesto 3 tenía una CI_{50} de 4,4 nanomolar (nM) frente a la cepa BMS de NS3/4A. Se obtuvieron valores de fuerza potencia similares con las cepas H77 (CI_{50} de 1,6 nM) y J4L6S (CI_{50} de 1,1 nM) publicadas. El valor CE_{50} en el ensayo de replicón FRET fue de 11 nM y de 1,4 nM en ensayo Luciferasa de replicón.

En los ensayos de especificidad, se observó que el mismo compuesto tenía la siguiente actividad: ENH = 82 μ M; EPP > 100 μ M; Quimiotripsina = 75 μ M; Catepsina B > 100 μ M. Estos resultados indican que esta familia de compuestos es muy específica para la proteasa NS3 y muchos de estos miembros inhiben la replicación del replicón del VHC.

Los compuestos de la actual divulgación se sometieron a ensayo y se observó que tenían actividades en los siguientes intervalos:

Intervalos de Actividad CI_{50} (Cepa BMS NS3/4A): A es de 1 nM a 50 nM; B es >50 nM a 100 nM a 500 nM; C es >500 nM.

45 El Intervalo de Actividad CE_{50} (para los compuestos sometidos a ensayo): A es de 1 nM a 50 nM; B es >50 nM a 100 nM a 500 nM; C es >500 nM.

Obsérvese que usando el número de compuesto de Patente mostrado en la Tabla 2 las estructuras de los compuestos pueden encontrarse en el presente documento.

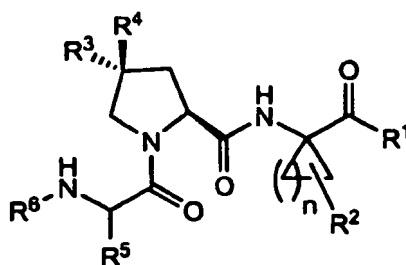
ES 2 381 308 T3

Tabla 2

| <i>Compuesto</i> | <i>Proteasa VHC (CI50)</i> | <i>Pro Replicón VHC (CE50)</i> |
|------------------|----------------------------|--------------------------------|
| Comp 106 | 1,00 | 11,00 |
| Comp 107 | B | C |
| Comp 108 | A | A |
| Comp 109 | A | B |
| Comp 110 | A | B |
| Comp 200 | A | A |
| Comp 201 | A | B |
| Comp 202 | A | B |
| Comp 203 | A | B |
| Comp 204 | A | A |
| Comp 205 | A | A |
| Comp 206 | A | A |
| Comp 207 | A | A |
| Comp 208 | 315,00 | 1.303 |
| Comp 209 | A | A |
| Comp 210 | C | C |
| Comp 211 | 1600,00 | |

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



(I),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

5 n es 1, 2 ó 3;

R¹ se selecciona entre hidróxido y NHSO₂R⁷;

R² se selecciona entre hidrógeno, alqueno, alquilo, cianoalquilo, cicloalquilo y haloalquilo;

R³ se selecciona entre alqueno, alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterociclilo y heterocicliilalquilo;

10 R⁴ es -OR⁸;

R⁵ se selecciona entre alqueno, alcoxilalquilo, alcocarbonilalquilo, alquilo, arilalquilo, carboxialquilo, cianoalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, haloalcoxilalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, (NR^aR^b)alquilo y (NR^aR^b)carbonilalquilo;

15 R⁶ se selecciona entre alcocarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, cicloalquilo, haloalcoxicarbonilo, haloalquilo, haloalquilcarbonilo, (NR^aR^b)carbonilo y (NR^aR^b)sulfonilo; o

R⁶ se selecciona entre fenilo y un anillo parcial o totalmente insaturado de cinco o seis miembros que contienen opcionalmente uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre; en el que cada uno de los anillos está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi, alcocarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, carboxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, -NR^aR^b, (NRⁱR^k)carbonilo, (NRⁱR^k)sulfonilo y oxo;

20 R⁷ se selecciona entre alquilo, arilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterociclilo y -NR^cR^d;

R⁸ se selecciona entre alcoxilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, cicloalquilcarbonilo, haloalcoxilalquilo, haloalquilo, (NR^cR^d)carbonilo, y -P(O)(OR^e)₂; donde R^e y R^f se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo y arilalquilo; o R^c y R^f, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico monocíclico de cinco o seis miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, NR^x y S; donde R^x se selecciona entre hidrógeno y alquilo; y donde R^f se selecciona entre hidrógeno y alquilo;

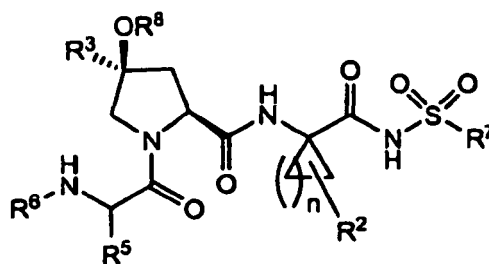
25 R^a y R^b se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alcoxi, alcoxilalquilo, alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, haloalcoxilalquilo, haloalquilo, heterociclilo y heterocicliilalquilo;

30 R^c y R^d se seleccionan independientemente entre alcoxi, alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterociclilo y heterocicliilalquilo; o R^c y R^d junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico, monocíclico de cinco o seis miembros;

R⁹ y R^b se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alcoxilalquilo, alcocarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilalquilo y haloalquilo; y

35 R^j y R^k se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo y heterociclilo; en el que el arilo, la parte arilo del arilalquilo y el heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi, alquilo y halo.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula (II)



(II),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

n es 1, 2 ó 3;

R² se selecciona entre hidrógeno, alqueno, alquilo, cianoalquilo, cicloalquilo y haloalquilo;

5 R³ se selecciona entre alqueno, alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo;

R⁵ se selecciona entre alqueno, alcoxilalquilo, alcoxicarbonilalquilo, alquilo, arilalquilo, carboxialquilo, cianoalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, haloalcoxilalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, (NR^aR^b)alquilo y (NR^aR^b)carbonilalquilo;

10 R⁶ se selecciona entre alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, cicloalquiloxycarbonilo, cicloalquilo, haloalcoxicarbonilo, haloalquilo, haloalquilcarbonilo, (NR^aR^b)carbonilo y (NR^aR^b)sulfonilo; o

R⁶ se selecciona entre fenilo y un anillo parcial o totalmente insaturado de cinco o seis miembros que contiene opcionalmente uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que cada uno de los anillos está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, carboxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquiloxi, halo, haloalquilo, haloalcoxi, -NR^gR^h, (NRⁱR^k)carbonilo, (NRⁱR^k)sulfonilo y oxo;

15 R⁷ se selecciona entre alquilo, arilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterociclilo y -NR^cR^d;

R⁸ se selecciona entre alcoxilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, cicloalquilcarbonilo, haloalcoxilalquilo, haloalquilo, (NR^eR^f)carbonilo y -P(O)(OR')₂; en el que R^e y R^f se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo y arilalquilo; o R^e y R^f, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico monocíclico de cinco o seis miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, NR^x y S; en el que R^x se selecciona entre hidrógeno y alquilo; y en el que R' se selecciona entre hidrógeno y alquilo;

25 R^a y R^b se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alcoxi, alcoxilalquilo, alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, haloalcoxilalquilo, haloalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo;

R^c y R^d se seleccionan independientemente entre alcoxi, alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo; o R^c y R^d junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman anillo heterocíclico, monocíclico de cinco o seis miembros;

30 R^g y R^h se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alcoxilalquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilalquilo y haloalquilo; y

R^j y R^k se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo y heterociclilo; en el que el arilo, la parte arilo del arilalquilo y el heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi, alquilo y halo.

3. Un compuesto de la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

35 n es 1;

R² se selecciona entre alqueno, alquilo y haloalquilo;

R³ se selecciona entre alqueno, alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo;

R⁵ se selecciona entre alqueno, alquilo y arilalquilo;

40 R⁶ se selecciona entre alcoxicarbonilo, cicloalquiloxycarbonilo, haloalcoxicarbonilo, (NR^aR^b)carbonilo; o

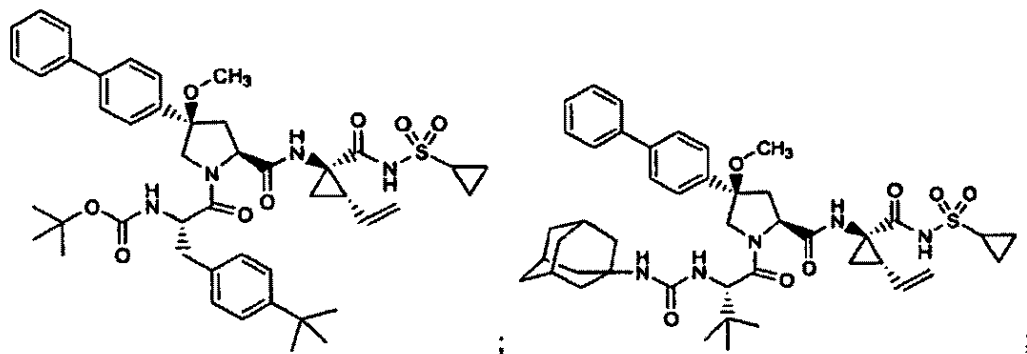
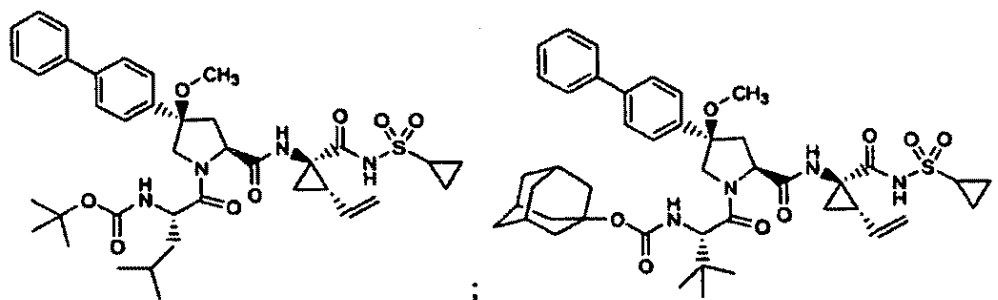
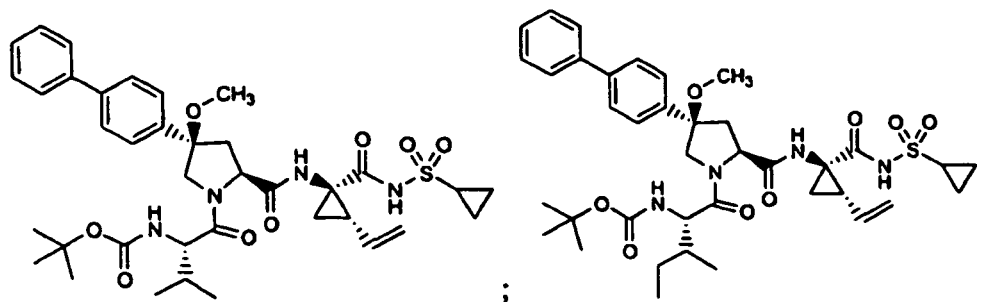
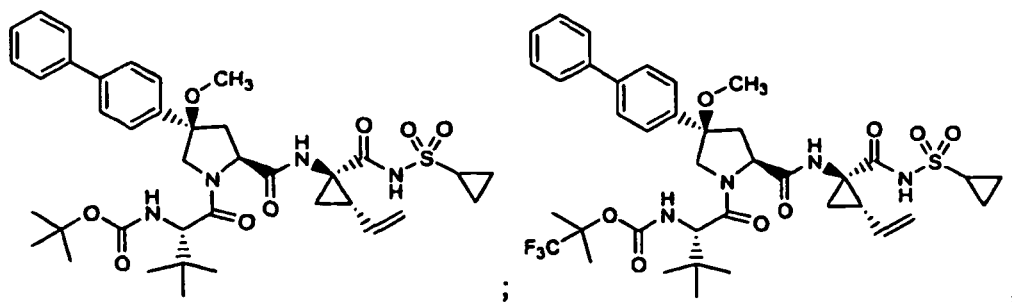
R⁶ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi y halo; y

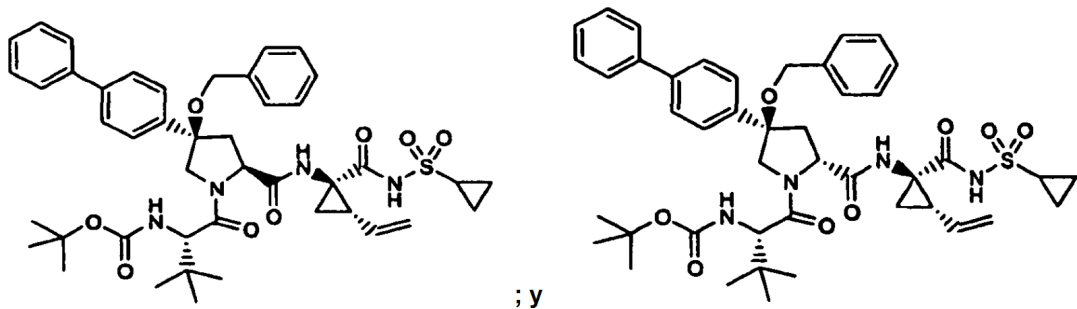
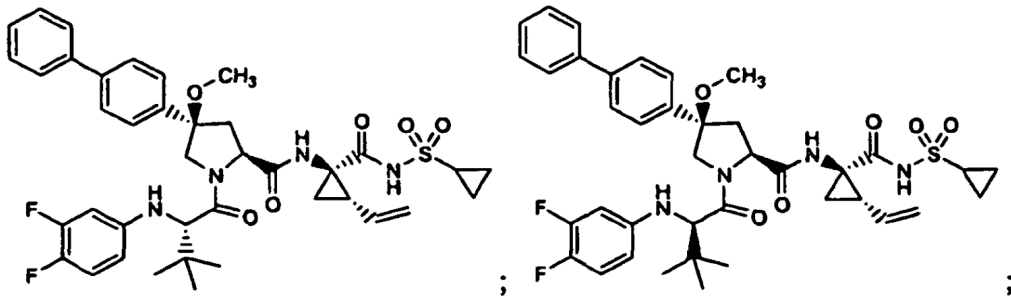
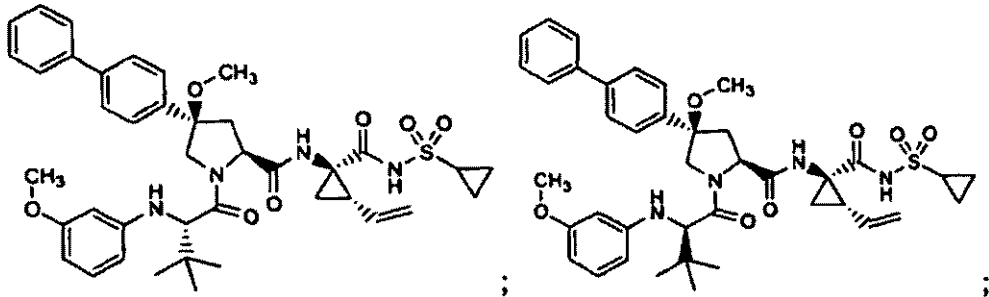
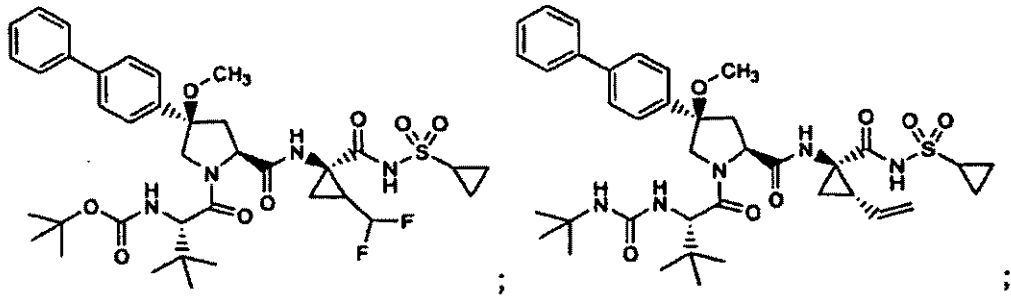
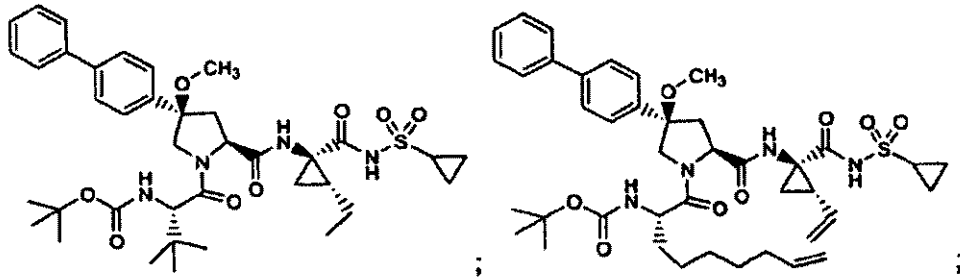
R⁷ es cicloalquilo.

4. Un compuesto de la reivindicación 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R³ se selecciona entre arilo y heterociclilo.

5. Un compuesto de la reivindicación 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R³ es arilo.

6. Un compuesto de la reivindicación 1, que se selecciona entre





o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Una composición que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
8. La composición de la reivindicación 7 que adicionalmente comprende al menos un compuesto adicional que tiene actividad anti-VHC.
- 5 9. La composición de la reivindicación 8 en la que al menos uno de los compuestos adicionales es un interferón o una ribavirina.
10. La composición de la reivindicación 9 en la que el interferón se selecciona de interferón alfa 2B, interferón alfa pegilado, interferón consenso, interferón alfa 2A e interferón tau linfoblastoide.
- 10 11. La composición de la reivindicación 8 en la que al menos uno de los compuestos adicionales se selecciona de interleucina 2, interleucina 6, interleucina 12, un compuesto que potencia el desarrollo de una respuesta de linfocito T auxiliar de tipo 1, ARN de interferencia, ARN antisentido, Imiquimod, ribavirina, un inhibidor de inosina 5'-monofosfato deshidrogenasa, amantadina y rimantadina.
- 15 12. La composición de la reivindicación 8 en la que, para el tratamiento de una infección por VHC, al menos uno de los compuestos adicionales es eficaz para inhibir la función de una diana seleccionada de metaloproteasa del VHC, serina proteasa del VHC, polimerasa del VHC, helicasa del VHC, proteína NS4B del VHC, entrada del VHC, ensamblaje del VHC, salida del VHC, proteína NS5A del VHC e IMPDH.
13. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de una infección por VHC.
- 20 14. El uso del compuesto de la reivindicación 13 que adicionalmente comprende al menos un compuesto adicional que tiene actividad anti-VHC para administrarse antes de, después de, o de manera simultánea con, el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.
15. El uso del compuesto de la reivindicación 14 en el que al menos uno de los compuestos adicionales es un interferón o una ribavirina.
- 25 16. El uso del compuesto de la reivindicación 15 en el que el interferón se selecciona de interferón alfa 2B, interferón alfa pegilado, interferón consenso, interferón alfa 2A e interferón tau linfoblastoide.
17. El uso del compuesto de la reivindicación 14 en el que al menos uno de los compuestos adicionales se selecciona de interleucina 2, interleucina 6, interleucina 12, un compuesto que potencia el desarrollo de una respuesta de linfocito T auxiliar de tipo 1, ARN de interferencia, ARN antisentido, Imiquimod, ribavirina, un inhibidor de inosina 5'-monofosfato deshidrogenasa, amantadina y rimantadina.
- 30 18. El uso del compuesto de la reivindicación 14 en el que al menos uno de los compuestos adicionales es eficaz para inhibir la función de una diana seleccionada de metaloproteasa del VHC, serina proteasa del VHC, polimerasa del VHC, helicasa del VHC, proteína NS4B del VHC, entrada del VHC, ensamblaje del VHC, salida del VHC, proteína NS5A del VHC e IMPDH para el tratamiento de una infección por VHC.