

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 382 005**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/506** (2006.01)

**A61K 31/501** (2006.01)

**A61K 31/497** (2006.01)

**A61K 31/444** (2006.01)

**A61K 31/4439** (2006.01)

**A61P 31/12** (2006.01)

**C07D 401/14** (2006.01)

**C07D 403/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07813923 .5**

96 Fecha de presentación: **09.08.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2049116**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.04.2009**

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

30 Prioridad:  
**11.08.2006 US 836999 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**04.06.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**04.06.2012**

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

72 Inventor/es:  
**BACHAND, Carol;  
BELEMA, Makonen; DEON, Daniel H.;  
GOOD, Andrew C.; GOODRICH, Jason;  
JAMES, Clint A.; LAVOIE, Rico;  
LOPEZ, Omar D.; MARTEL, Alain;  
MEANWELL, Nicholas A.; NGUYEN, Van N.;  
ROMINE, Jeffrey Lee; RUEDIGER, Edward H.;  
SNYDER, Lawrence B.; ST. LAURENT, Denis R.;  
YANG, Fukang; LANGLEY, David R. y  
HAMANN, Lawrence G.**

74 Agente/Representante:  
**No consta**

ES 2 382 005 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 pueden inhibir la función de la proteína NS5A codificada por el virus de la hepatitis C (VHC), a composiciones que comprenden tales compuestos y a procedimientos para inhibir la función de la proteína NS5A

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 el VHC desarrolla enfermedad hepática progresiva grave, incluyendo cirrosis y carcinoma hepatocelular.

En la actualidad, la terapia para el 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 necesidad clara y percibida desde hace mucho tiempo de desarrollar terapias eficaces para el tratamiento de infección por el VHC.

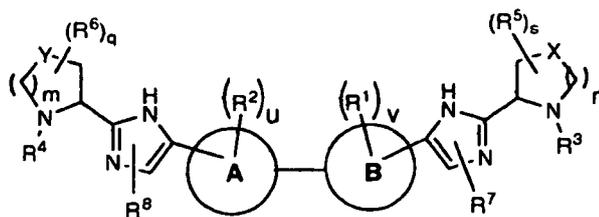
El VHC es un virus de ARN de cadena positiva. Basándose en una comparación de la secuencia de aminoácidos deducida y la amplia similitud en la región 5' no traducida, el VHC se ha clasificado como un género distinto en la familia Flaviviridae. Todos los miembros de la familia Flaviviridae tienen viriones 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 al menos 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 del 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. Se cree que la primera de ellas es una metaloproteasa y que escinde en el punto de unión NS2-NS3; la segunda es una serina proteasa contenida dentro de la región N-terminal de la NS3 (denominada también proteasa NS3 en el presente documento) y media todas las escisiones posteriores cadena abajo de la 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 la NS3 y otros componentes de replicasa viral. La formación del complejo de la proteína NS3 con NS4A parece necesaria para los acontecimientos de procesamiento, potenciando la eficacia proteolítica en todos los sitios. La proteína NS3 también muestra actividades nucleósido trifosfatasa y ARN helicasa. La NS5B (denominada también polimerasa del VHC en el presente documento) es una ARN polimerasa dependiente de ARN que está implicada en la replicación del VHC.

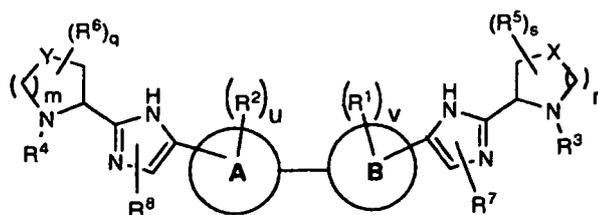
Se desean compuestos útiles para el tratamiento de pacientes infectados por el VHC que inhiban selectivamente la replicación viral del VHC. En particular, se desean compuestos que sean eficaces para inhibir la función de la proteína NS5A. La proteína NS5A del VHC se describe, por ejemplo, en Tan, S.-L., Katzel, M.G. Virology 2001, 284, 1-12; y en Park, K.-J.; Choi, S.-H., J. Biological Chemistry 2003.

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



(I),

- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,  
 en la que m y n son independientemente 0, 1 ó 2;  
 q y s son independientemente 0, 1, 2, 3 ó 4;  
 u y v son independientemente 0, 1, 2 ó 3;
- 5 A y B se seleccionan entre fenilo y un anillo heteroaromático de seis miembros que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno; con la condición de que al menos uno de A y B sea distinto de fenilo;  
 X se selecciona entre O, S, S(O), SO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>, CHR<sup>5</sup> y C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>; con la condición de que cuando n sea 0, X se selecciona entre CH<sub>2</sub>, CHR<sup>5</sup> y C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>;
- 10 Y se selecciona entre O, S, S(O), SO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>, CHR<sup>6</sup> y C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>; con la condición de que cuando m sea 0, Y se selecciona entre CH<sub>2</sub>, CHR<sup>6</sup> y C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>;
- cada R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se selecciona independientemente entre alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, formilo, halo, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, (NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)alquilo y (NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)carbonilo;
- 15 cada uno de R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno, R<sup>9</sup>-C(O)- y R<sup>9</sup>-C(S)-;
- cada R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se selecciona independientemente entre alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxilo y -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, en la que el alquilo puede formar opcionalmente un anillo de tres a seis miembros condensado con un átomo de carbono adyacente, en la que el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;
- 20 cada uno de R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno, alcoxicarbonilo, alquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, haloalquilo, (NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)carbonilo y trialkilsililalcoxialquilo; y
- cada R<sup>9</sup> se selecciona independientemente entre alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilalquilo, arilo, arilalqueno, arilalcoxi, arilalquilo, ariloxialquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alqueno, (cicloalquil)alquilo, cicloalquiloxialquilo, haloalquilo, heterociclilo, heterociclilalqueno, heterociclilalcoxi, heterociclilalquilo, heterociclioxialquilo, hidroxialquilo, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, (NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>)alqueno, (NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>)alquilo y (NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>)carbonilo.
- En una primera realización del primer aspecto, cada uno de m y n es 1.
- 25 En una segunda realización del primer aspecto, cada uno de u y v es independientemente 0 ó 1; y cada R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se selecciona independientemente entre alquilo y halo.
- En una tercera realización del primer aspecto, cada uno de u y v es independientemente 0 ó 1; y cuando están presentes, R<sup>1</sup> y/o R<sup>2</sup> son halo. En una cuarta realización del primer aspecto, el halo es flúor.
- 30 En una quinta realización del primer aspecto, X se selecciona entre CH<sub>2</sub>, CHR<sup>5</sup> y C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>; e Y se selecciona entre CH<sub>2</sub>, CHR<sup>6</sup> y C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>.
- En una sexta realización del primer aspecto, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, haloalquilo y trialkilsililalcoxialquilo. En una séptima realización del primer aspecto, cada uno de R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> es hidrógeno.
- 35 En una octava realización del primer aspecto, q y s son independientemente 0, 1 ó 2; y cuando están presentes, R<sup>5</sup> y/o R<sup>6</sup> son halo. En una novena realización del primer aspecto, cada halo es flúor.
- En una décima realización del primer aspecto, al menos uno de R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es hidrógeno.
- En una undécima realización del primer aspecto, cada uno de R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es R<sup>9</sup>-C(O)-. En una duodécima realización del primer aspecto, cada R<sup>9</sup> se selecciona independientemente entre alcoxi, alcoxialquilo, alquilo, alquilcarbonilalquilo, arilo, arilalqueno, arilalcoxi, arilalquilo, ariloxialquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, cicloalquiloxialquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, hidroxialquilo, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, (NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>)alqueno, (NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>)alquilo y (NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>)carbonilo. En una decimotercera realización del primer aspecto, cada R<sup>9</sup> se selecciona independientemente entre alcoxi, arilalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo y (NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>)alquilo.
- 40 En un segundo aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (II)

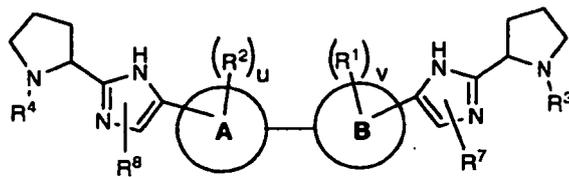


(II),

- 45 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que  
 q y s son independientemente 0, 1 ó 2;  
 u y v son independientemente 0 ó 1;

X se selecciona entre CH<sub>2</sub>, CHR<sup>5</sup> y C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>;  
 Y se selecciona entre CH<sub>2</sub>, CHR<sup>6</sup> y C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>;  
 cuando están presentes, R<sup>1</sup> y/o R<sup>2</sup> son halo, en la que cada halo es flúor;  
 cada uno de R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es R<sup>9</sup>-C(O)-;

5 cuando están presentes, R<sup>5</sup> y/o R<sup>6</sup> son halo, en la que cada halo es flúor; y  
 cada R<sup>9</sup> se selecciona independientemente entre alcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilalquilo, arilo, arilalqueno, arilalcoxi, arilalquilo, ariloxialquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alqueno, (cicloalquil)alquilo, cicloalquiloxialquilo, haloalquilo, heterociclilo, heterociclienalqueno, heterociclienalcoxi, heterociclienalquilo, heterocicliloxialquilo, hidroxialquilo, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, (NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>)alqueno, (NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>)alquilo y (NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>)carbonilo.  
 10 En un tercer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (III)



(III),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que  
 u y v son independientemente 0 ó 1;

15 A y B se seleccionan entre fenilo y un anillo heteroaromático de seis miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno;

con la condición de que al menos uno de A y B sea distinto de fenilo;

cada R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se selecciona independientemente entre alquilo y halo;

cada uno de R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno y R<sup>9</sup>-C(O)-;

20 cada uno de R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno, haloalquilo y trialquilsililalcoxi; y

cada R<sup>9</sup> se selecciona independientemente entre alcoxi, arilalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterociclilo, heterociclienalquilo y (NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>)alquilo.

En un cuarto aspecto, la presente divulgación proporciona una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una primera realización del cuarto aspecto, la composición comprende adicionalmente uno o dos compuestos  
 25 adicionales que tienen actividad anti-VHC. 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.

30 En una cuarta realización del cuarto aspecto la composición comprende adicionalmente uno o dos compuestos adicionales que tienen 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.

35 En una cuarta realización del cuarto aspecto la composición comprende adicionalmente uno o dos compuestos adicionales que tienen 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.

40 También se describe un procedimiento para el tratamiento de una infección por el VHC, que comprende administrar al paciente, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. El procedimiento descrito comprende adicionalmente administrar uno o dos compuestos adicionales que tienen actividad anti-VHC antes de, después o de manera simultánea con el compuesto de Fórmula (I), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. En una segunda realización del quinto aspecto al  
 45 menos uno de los compuestos adicionales es un interferón o una ribavirina. En una tercera realización del quinto aspecto el interferón se selecciona de interferón alfa 2B, interferón alfa pegilado, interferón consenso, interferón alfa 2A e interferón tau linfoblastoide.

El procedimiento descrito comprende adicionalmente administrar uno o dos compuestos adicionales que tienen 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  
 50 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.

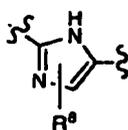
5 El procedimiento descrito comprende adicionalmente administrar uno o dos compuestos adicionales que tienen actividad anti-VHC antes de, después de, o de manera simultánea con, el compuesto de Fórmula (I), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que al menos uno de los compuestos es eficaz 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.

Otras realizaciones de la presente divulgación pueden comprender combinaciones adecuadas de dos o más de las realizaciones y/o aspectos divulgados en el presente documento.

10 Otras realizaciones adicionales y aspectos de la divulgación serán evidentes de acuerdo con la descripción proporcionada a continuación.

Los compuestos de la presente divulgación también existe como tautómeros; por lo tanto, la presente divulgación también incluye todas las formas tautoméricas.

15 La descripción de la presente descripción en el presente documento debe interpretarse en congruencia con las leyes y principios del enlace químico. En algunos casos, puede ser necesario para retirar un átomo de hidrógeno con el fin de alojar un sustituyente en cualquier ubicación determinada. Por ejemplo, en la estructura que se muestra a continuación



R<sup>8</sup> puede estar unido al átomo de carbono en el anillo imidazol o, como alternativa, R<sup>8</sup> puede ocupar el lugar del átomo de hidrógeno en el anillo de nitrógeno para formar un imidazol N-sustituido.

20 Debe apreciarse que los compuestos incluidos por la presente divulgación son aquellos que son adecuadamente estables para su uso como agentes farmacéuticos.

Se pretende que la definición de cualquier sustituyente o variable (por ejemplo, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, etc.) en una ubicación particular en una molécula sea independiente de sus definiciones en cualquier otro lado de esta molécula. Por ejemplo, cuando u es 2, cada uno de los dos grupos R<sup>1</sup> puede ser el mismo o diferente.

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

Como se usa en el presente documento, las formas singulares "un", "una", "el" y "la" incluyen referencia al plural a menos que el contexto indique claramente otra cosa.

30 A menos que se indique otra cosa, todos los grupos arilo, cicloalquilo y heterociclilo de la presente divulgación pueden estar sustituidos como se describe en cada una de sus respectivas definiciones. Por ejemplo, la parte arilo de un grupo arilalquilo puede estar sustituida como se describe en la definición del término "arilo".

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

35 El término "alqueniloxicarbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alqueniloxi unido al resto molecular de partida a través de un grupo carbonilo.

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

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

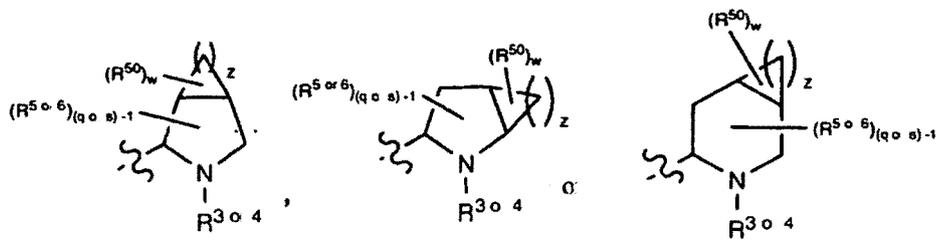
El término "alcoxialquilcarbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alcoxialquilo unido al resto molecular de partida a través de un grupo carbonilo.

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

45 El término "alcoxycarbonilalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con

uno, dos o tres grupos alcóxicarbonilo.

El término "alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo obtenido a partir de un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada saturado que contiene de uno a seis átomos de carbono. En los compuestos de la presente divulgación, cuando m y/o n es 1 ó 2; X y/o Y es CHR<sup>5</sup> y/o CHR<sup>6</sup>, respectivamente, y R<sup>5</sup> y/o R<sup>6</sup> es alquilo, cada alquilo puede formar opcionalmente un anillo condensado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente para proporcionar una de las estructuras mostradas a continuación:



en las que z es 1, 2, 3 ó 4, w es 0,1 ó 2, y R<sup>50</sup> es alquilo. Cuando w es 2, los dos grupos alquilo R<sup>50</sup> pueden ser iguales o diferentes.

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

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

15 El término "alquilcarboniloxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilcarbonilo unido al resto molecular de partida a través de un átomo de oxígeno.

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

El término "alquilsulfonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular de partida 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 bicíclico condensado en el que uno o ambos de los anillos son un grupo fenilo. Los sistemas de anillos bicíclicos condensados consisten en un grupo fenilo condensado a un anillo carbocíclico aromático o no aromático de cuatro a seis miembros. Los grupos arilo de la presente divulgación pueden estar unidos al resto molecular de partida a través de cualquier átomo de carbono sustituible 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 están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi, alcoxialquilo, alcóxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, un segundo grupo arilo, arilalcoxi, arilalquilo, arilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterocicilcarbonilo, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro, -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, (NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>)alquilo, oxo y -P(O)OR<sub>2</sub>, en los que cada R se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo; y en los que la parte alquilo del arilalquilo y el heterociclilalquilo están sin sustituir y en los que el segundo grupo arilo, la parte arilo del arilalquilo, la parte arilo del arilcarbonilo, el heterociclilo y la parte heterociclilo del heterociclilalquilo y el heterocicilcarbonilo están opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo y nitro.

35 El término "arilalquenilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquenilo sustituido con uno, dos o tres grupos arilo.

El término "arilalcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular de partida a través de un grupo alcoxi.

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

El término "arilalcoxialquilcarbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo arilalcoxialquilo unido al resto molecular de partida a través de un grupo carbonilo.

El término "arilalcoxicarbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo arilalcoxi unido al resto molecular de partida a través de un grupo carbonilo.

- El término "arilalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos arilo. La parte alquilo del arilalquilo está opcionalmente sustituida adicionalmente con uno o dos grupos más seleccionados independientemente entre alcoxi, alquilcarboniloxi, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, hidroxí y  $-NR^d$ , en la que el heterociclilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi, alquilo, arilo sin sustituir, arilalcoxi sin sustituir, arilalcoxicarbonilo sin sustituir, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxí y  $-NR^y$ .
- El término "arilalquilcarbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo arilalquilo unido al resto molecular de partida a través de un grupo carbonilo.
- El término "arilcarbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular de partida a través de un grupo carbonilo.
- El término "ariloxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular de partida a través de un átomo de oxígeno.
- El término "ariloxialquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos ariloxi.
- El término "ariloxicarbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo ariloxi unido al resto molecular de partida a través de un grupo carbonilo.
- El término "arilsulfonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular de partida a través de un grupo sulfonilo.
- Las expresiones "Cap" y "cap", como se usan en el presente documento, se refieren al grupo que está colocado en el átomo de nitrógeno del anillo que contiene nitrógeno terminal, es decir, los anillos de pirrolidina del compuesto 1e. Debe apreciarse que "Cap" o "cap" pueden referirse al reactivo usado para fijar el grupo al anillo que contiene el nitrógeno terminal o al fragmento en el producto final, es decir, "Protector51" o "El fragmento Protector5 encontrado en LS-19".
- 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 "ciano", como se usa en el presente documento, se refiere a  $-CN$ .
- El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillos hidrocarburo saturado monocíclico que tiene de tres a siete átomos de carbono y cero heteroátomos. Los ejemplos representativos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Los grupos cicloalquilo de la presente divulgación están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi, alquilo, arilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, hidroxí, hidroxialquilo, nitro y  $-NR^y$ , en los que el arilo y el heterociclilo están opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxí y nitro.
- El término "(cicloalquil)alquenilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquenilo sustituido con uno, dos o tres grupos cicloalquilo.
- 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. La parte alquilo del (cicloalquil)alquilo está opcionalmente sustituida adicionalmente con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre hidroxí y  $-NR^d$ .
- El término "cicloalquiloxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo cicloalquilo unido al resto molecular de partida a través de un átomo de oxígeno.
- El término "cicloalquiloxialquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos cicloalquiloxi.
- El término "cicloalquilsulfonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo cicloalquilo unido al resto molecular de partida a través de un grupo sulfonilo.
- El término "formilo", como se usa en el presente documento, se refiere a  $-CHO$ .
- Las expresiones "halo" y "halógeno", como se usan en el presente documento, se refieren a F, Cl, Br o I.
- El término "haloalcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo haloalquilo unido al resto molecular de partida a través de un átomo de oxígeno.
- El término "haloalcoxicarbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo haloalcoxi unido al

resto molecular de partida 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.

5 El término "heterociclilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo de cuatro, cinco, seis o siete miembros que contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. El anillo de cuatro miembros tiene cero dobles enlaces, el anillo de cinco miembros tiene de cero a dos dobles enlaces, y los anillos de seis a siete miembros tienen de cero a tres dobles enlaces. El término "heterociclilo" también incluye grupos bicíclicos en los que el anillo heterociclilo está condensado a otro grupo heterociclilo monocíclico, o un anillo carbocíclico aromático o no aromático de cuatro a seis miembros; así como 10 grupos bicíclicos puenteados, tales como 7-azabicyclo[2,2,1]hept-7-ilo, 2-azabicyclo[2,2,2]oc-2-tilo y 2-azabicyclo[2,2,2]oc-3-tilo. Los grupos heterociclilo de la presente divulgación pueden estar unidos al resto molecular de partida a través de cualquier átomo de carbono o 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, pirroliilo, tiazolilo, tienilo, tiomorfolinilo, 7-azabicyclo[2,2,1]hept-7-ilo, 2-azabicyclo [2,2,2]oc-2-tilo y 2-azabicyclo[2,2,2]oc-3-tilo. Los grupos heterociclilo de la presente divulgación están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco 15 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi, alcoxialquilo, alcovicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, un segundo grupo heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilo, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro,  $-NR^xR^y$ ,  $(NR^xR^y)$ alquilo y oxo, en los que la parte alquilo del arilalquilo y el heterociclilalquilo están sin sustituir, y en los que el arilo, la parte arilo del arilalquilo, la parte arilo del arilcarbonilo, el segundo grupo heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterociclilalquilo y el heterociclilcarbonilo están opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo y nitro.

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

El término "heterociclilalcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo heterociclilo unido al resto molecular de partida a través de un grupo alcoxi.

El término "heterociclilalcoxycarbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo heterociclilalcoxi unido al resto molecular de partida a través de un grupo carbonilo.

30 El término "heterociclilalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos heterociclilo. La parte alquilo del heterociclilalquilo está opcionalmente sustituida adicionalmente con uno o dos grupos más seleccionados independientemente entre alcoxi, alquilcarboniloxi, arilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxilo y  $-NR^cR^d$ , en los que el arilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi, alquilo, arilo sin sustituir, arilalcoxi sin 35 sustituir, arilalcoxycarbonilo sin sustituir, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxilo y  $-NR^xR^y$ .

El término "heterociclilalquilcarbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo heterociclilalquilo unido al resto molecular de partida a través de un grupo carbonilo.

El término "heterociclilcarbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo heterociclilo unido al resto molecular de partida a través de un grupo carbonilo.

40 El término "heterocicliloxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo heterociclilo unido al resto molecular de partida a través de un átomo de oxígeno.

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

45 El término "heterocicliloxicarbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo heterocicliloxi unido al resto molecular de partida a través de un grupo carbonilo.

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

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

50 El término "hidroxialquilcarbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo hidroxialquilo unido al resto molecular de partida a través de un grupo carbonilo.

El término "nitro", como se usa en el presente documento, se refiere a  $-NO_2$ .

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 de partida a través de un átomo de nitrógeno.  $R^a$  y  $R^b$  se seleccionan independientemente entre

hidrógeno, alqueno y alquilo.

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  $-NR^aR^b$ .

5 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 de partida a través de un grupo carbonilo.

10 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 de partida a través de un átomo de nitrógeno.  $R^c$  y  $R^d$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquenoiloxycarbonilo, alcoxialquilarcarbonilo, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilarcarbonilo, alquilsulfonilo, arilo, arilalcoxycarbonilo, arilalquilo, arilalquilarcarbonilo, arilcarbonilo, ariloxycarbonilo, arilsulfonilo, cicloalquilo, cicloalquilsulfonilo, formilo, haloalcoxycarbonilo, heterociclilo, heterocicilalcoxycarbonilo, heterocicilalquilo, heterocicilalquilarcarbonilo, heterocicililcarbonilo, heterocicililoxycarbonilo, hidroxialquilarcarbonilo,  $(NR^eR^f)$ alquilo,  $(NR^eR^f)$ alquilarcarbonilo,  $(NR^eR^f)$ carbonilo,  $(NR^eR^f)$ sulfonilo,  $-C(NCN)OR'$ , y  $-C(NCN)NR^xR^y$ , en los que  $R'$  se selecciona entre alquilo y fenilo sin sustituir, y en los que la parte alquilo del arilalquilo, el arilalquilarcarbonilo, el heterocicilalquilo, y el heterocicilalquilarcarbonilo están opcionalmente sustituidos adicionalmente con un grupo  $-NR^eR^f$ ; y en los que el arilo, la parte arilo del arilalcoxycarbonilo, el arilalquilo, el arilalquilarcarbonilo, el arilcarbonilo, el ariloxycarbonilo, y el arilsulfonilo, el heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterocicilalcoxycarbonilo, el heterocicilalquilo, el heterocicilalquilarcarbonilo, el heterocicililcarbonilo, y el heterocicililoxycarbonilo están opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo y nitro.

20 El término " $(NR^cR^d)$ alqueno", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alqueno sustituido con uno, dos o tres grupos  $-NR^cR^d$ .

25 El término " $(NR^cR^d)$ alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos  $-NR^cR^d$ . La parte alquilo del  $(NR^cR^d)$ alquilo está opcionalmente sustituida adicionalmente con uno o dos grupos más seleccionados entre alcoxi, alcoxialquilarcarbonilo, alcoxycarbonilo, alquilsulfonilo, arilalcoxialquilarcarbonilo, carboxi, heterociclilo, heterocicililcarbonilo, hidroxil y  $(NR^eR^f)$ carbonilo; en los que el heterociclilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo y nitro.

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

30 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 de partida a través de un átomo de nitrógeno.  $R^e$  y  $R^f$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, arilo sin sustituir, arilalquilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, (ciclalquilo)alquilo sin sustituir, heterociclilo sin sustituir, heterocicilalquilo sin sustituir,  $(NR^xR^y)$ alquilo y  $(NR^xR^y)$ carbonilo.

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

El término " $(NR^eR^f)$ alquilarcarbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo  $(NR^eR^f)$ alquilo unido al resto molecular de partida a través de un grupo carbonilo.

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

40 El término " $(NR^eR^f)$ sulfonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo  $-NR^eR^f$  unido al resto molecular de partida a través de un grupo sulfonilo.

45 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 de partida a través de un átomo de nitrógeno.  $R^x$  y  $R^y$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilarcarbonilo, arilo sin sustituir, arilalcoxycarbonilo sin sustituir, arilalquilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, heterociclilo sin sustituir, y  $(NR^xR^y)$ carbonilo, en los que  $R^x$  y  $R^y$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo.

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 "oxo", como se usa en el presente documento, se refiere a =O.

50 El término "sulfonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a  $-SO_2-$ .

El término "trialquilsililo", como se usa en el presente documento, se refiere a  $-SiR_3$ , en el que R es alquilo. Los grupos R pueden ser iguales o diferentes.

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

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

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

Existen centros asimétricos en los compuestos de la presente divulgación. Estos centros se denominan por los símbolos "R" o "S", dependiendo de la configuración de sustituyentes alrededor del átomo de carbono quiral. Debe apreciarse que la divulgación incluye todas las formas isoméricas estereoquímicas, o mezclas de las mismas, que poseen la capacidad de inhibir NS5A. Los estereoisómeros individuales de los compuestos pueden prepararse sintéticamente a partir de materiales de partida disponibles en el mercado que contienen centros quirales o mediante la preparación de mezclas de productos enantioméricos seguido de la separación, tal como la conversión en una mezcla de diastereómeros seguido de separación o recristalización, técnicas cromatográficas, o separación directa de enantiómeros en columnas cromatográficas quirales. Los compuestos de partida de estereoquímica particular están disponibles en el mercado o pueden prepararse y resolverse mediante técnicas conocidas en la técnica.

Ciertos compuestos de la presente divulgación también pueden existir en diferentes formas conformacionales estables que pueden ser separables. La asimetría torsional debido a la rotación limitada alrededor de un enlace sencillo asimétrico, por ejemplo debido al impedimento estérico o a la cadena del anillo, puede permitir la separación de diferentes conformeros. La presente descripción incluye cada isómero conformacional de estos compuestos y mezclas de los mismos.

La expresión "compuestos de la presente divulgación", y expresiones equivalentes, pretenden incluir los compuestos de Fórmula (I), y enantiómeros, diastereómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. De forma análoga, las referencias a intermedios pretenden incluir sus sales cuando el contexto lo permita.

Los compuestos de la presente divulgación pueden existir en forma de 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 son solubles o dispersables en agua o aceite, que son, dentro del alcance del 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 acorde con una proporción razonable de beneficio/riesgo, y son eficaces para su uso pretendido. Las sales pueden prepararse durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos o por separado haciendo reaccionar un átomo de nitrógeno adecuado con un ácido adecuado. Las sales de adición de ácidos representativas incluyen acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato; digluconato, dibromhidrato, dicorhidrato, diyodhidrato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, formiato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, mesitilensulfonato, metanosulfonato, naftilensulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tricloroacetato, trifluoroacetato, fosfato, glutamato, bicarbonato, paratoluenesulfonato y undecanoato. Los ejemplos de ácidos que pueden emplearse para formar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos, tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico, y ácidos orgánicos, tales como oxálico, maleico, succínico y cítrico.

Las sales de adición básicas pueden prepararse durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos haciendo reaccionar un grupo carboxi con una base adecuada, tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico o con amoniaco o una amina primaria, secundaria, terciaria. Los cationes de sales 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, dicitlohexilamina, procaína, dibencilamina, N,N-dibencilfenetilamina y N,N'-dibenciletildiamina. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de bases incluyen etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina y piperazina.

Cuando es posible que, para uso en terapia, pueden administrarse cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de fórmula (I), así como sales farmacéuticamente aceptables del mismo, como el producto químico sin procesar, es posible presentar el ingrediente activo como una composición farmacéutica. Por consiguiente, la divulgación también proporciona composiciones farmacéuticas, que incluyen cantidades terapéuticamente eficaces de compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en el presente documento, se refiere a la cantidad total de cada componente activo que es suficiente para mostrar un beneficio significativo del paciente, por ejemplo, una reducción en la carga vírica. Cuando se aplica a un ingrediente activo individual, administrado en solitario, la expresión se refiere a ese ingrediente solamente. Cuando se aplica a una combinación, la expresión se refiere a cantidades combinadas de los principios activos que dan como resultado el efecto terapéutico, ya se administren en combinación, en serie o simultáneamente. Los

compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son como se ha descrito anteriormente. El vehículo o vehículos, diluyente o diluyentes, o excipiente o excipientes deben ser aceptables en el sentido de ser compatibles con los demás ingredientes de la formulación y no ser perjudiciales para el receptor de los mismos. De acuerdo con otro aspecto de la presente divulgación, también se proporciona un procedimiento para la preparación de una formulación farmacéutica que incluye mezclar un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. La expresión "farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que son, dentro del alcance del criterio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de pacientes sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación acorde con una proporción razonable de beneficio/riesgo, y son eficaces para su uso pretendido.

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 se administrarán 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. El tratamiento puede iniciarse 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.

Cuando las composiciones de la presente divulgación comprenden una combinación de un compuesto de la presente divulgación y uno o más agentes terapéuticos o profilácticos adicionales, tanto el compuesto como el agente adicional están 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.

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 (incluyendo infusiones o inyecciones subcutánea, intracutánea, intramuscular, intraarticular, intrasnovial, 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). Se prefiere la administración oral o la administración por inyección.

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.

Por ejemplo, para 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 en polvo 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, en la mezcla también pueden incorporarse aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas, tales como goma arábiga, 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 el compuesto, triturado 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 acacia 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 prevenir 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 líquidos 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 liposomales, 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 polietilénóxidopolilisina sustituido con restos de 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 polihidroxi butírico, polioctoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de hidrogeles de bloque reticulados o anfipáticos.

Las formulaciones farmacéuticas, adaptadas para la administración transdérmica, pueden presentarse como parches individuales 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.

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

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración nasal, en las que el vehículo es un sólido que incluye 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 como gotas nasales o pulverización nasal, incluyen soluciones acuosas u oleaginosas del principio activo.

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.

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

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

5 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 en 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.

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.

10 El término "paciente" incluye mamíferos humanos y otros mamíferos.

El término "tratamiento" se refiere a: (i) prevenir que una enfermedad, trastorno o afección se produzca en un paciente que puede estar predispuesto a la enfermedad, trastorno y/o afección pero al que aún no se le ha diagnosticado que la padezca; (ii) inhibir la enfermedad, trastorno o afección, es decir, detener su desarrollo y (iii) mitigar la enfermedad, trastorno o afección, es decir, causando el retroceso de la enfermedad, trastorno y/o afección.

15 Los compuestos de la presente divulgación también pueden administrarse con una ciclosporina, por ejemplo, ciclosporina A. En ensayos clínicos realizados, se ha demostrado que la ciclosporina A es activa contra el VHC (Hepatology 2003, 38, 1282; Biochem. Biophys. Res. Commun. 2004, 313, 42; J. Gastroenterol. 2003, 38, 567)

20 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 $\beta$ -tubulina	Tularik Inc., South San Francisco, CA
ISIS 14803	Antiviral	antisentido	ISIS Pharmaceutical s Inc, Carlsbad, CA/Elan Phamaceuticals Inc., Nueva York, NY
Summetrel	Antiviral	antiviral	Endo Pharmaceutical s Holdings Inc., Chadds Ford, PA
GS-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.
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 Biopharmaceuticals 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
VHC-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

ES 2 382 005 T3

(continuación)

Nombre Comercial	Clase Fisiológica	Tipo de inhibidor o Diana	Compañía proveedora
PSI 6130	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	Inmunomodulador	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 cal s Inc., Boca Raton, FL
Albuferón- $\alpha$	Interferón	IFN- $\alpha$ 2b de albúmina	Human Genome Sciences Inc., Rockville, MD
Infergen A	Interferón	alfacon-1 IFN	InterMune Pharmaceutical s Inc., Brisbane, CA
Omega IFN	Interferón	IFN- $\omega$	Intarcia Therapeutics
IFN- $\beta$ y EMZ701	Interferón	IFN- $\beta$ y EMZ701	Transition Therapeutics Inc., Ontario, Canadá
Rebif	Interferón	IFN- $\beta$ 1a	Serono, Ginebra, Suiza
Roferón A	Interferón	IFN- $\alpha$ 2a	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
Intrón A	Interferón	IFN- $\alpha$ 2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Intrón A y Zadaxin	Interferón	IFN- $\alpha$ 2b/ $\alpha$ 1-timosina	RegeneRx Biopharmaceuti cal s Inc., Bethesda, MD/ SciClone Pharmaceutical s Inc, San Mateo, CA
Rebetrón	Interferón	IFN- $\alpha$ 2b/ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Actimmune	Interferón	INF- $\gamma$	InterMune Inc., Brisbane, CA
Interferón- $\beta$	Interferón	Interferón- $\beta$ -1a	Serono
Multiferón	Interferón	IFN de larga duración	Viragen/Valenti s
Wellferón	Interferón	IFN- $\alpha$ n1 linfoblastoide	GlaxoSmithKline plc, Uxbridge, UK
Omniferón	Interferón	IFN- $\alpha$ natural	Viragen Inc., Plantation, FL
Pegasys	Interferón	IFN- $\alpha$ 2a PEGilado	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Suiza
Pegasys y Cepleno	Interferón	IFN- $\alpha$ 2a PEGilado/inmunomodulador	Maxim Pharmaceutical s Inc., San Diego, CA
Pegasys y Ribavirina	Interferón	IFN- $\alpha$ 2a PEGilado/ribavirina	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Suiza
PEG-Intrón	Interferón	IFN- $\alpha$ 2b PEGilado	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
PEG-Intrón / Ribavirina	Interferón	IFN- $\alpha$ 2b PEGilado/ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ

(continuación)

Nombre Comercial	Clase Fisiológica	Tipo de inhibidor o Diana	Compañía proveedora
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

5 Los compuestos de la presente 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 los 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.

10 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.

También se describen compuestos que poseen la fórmula (I) y 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*.

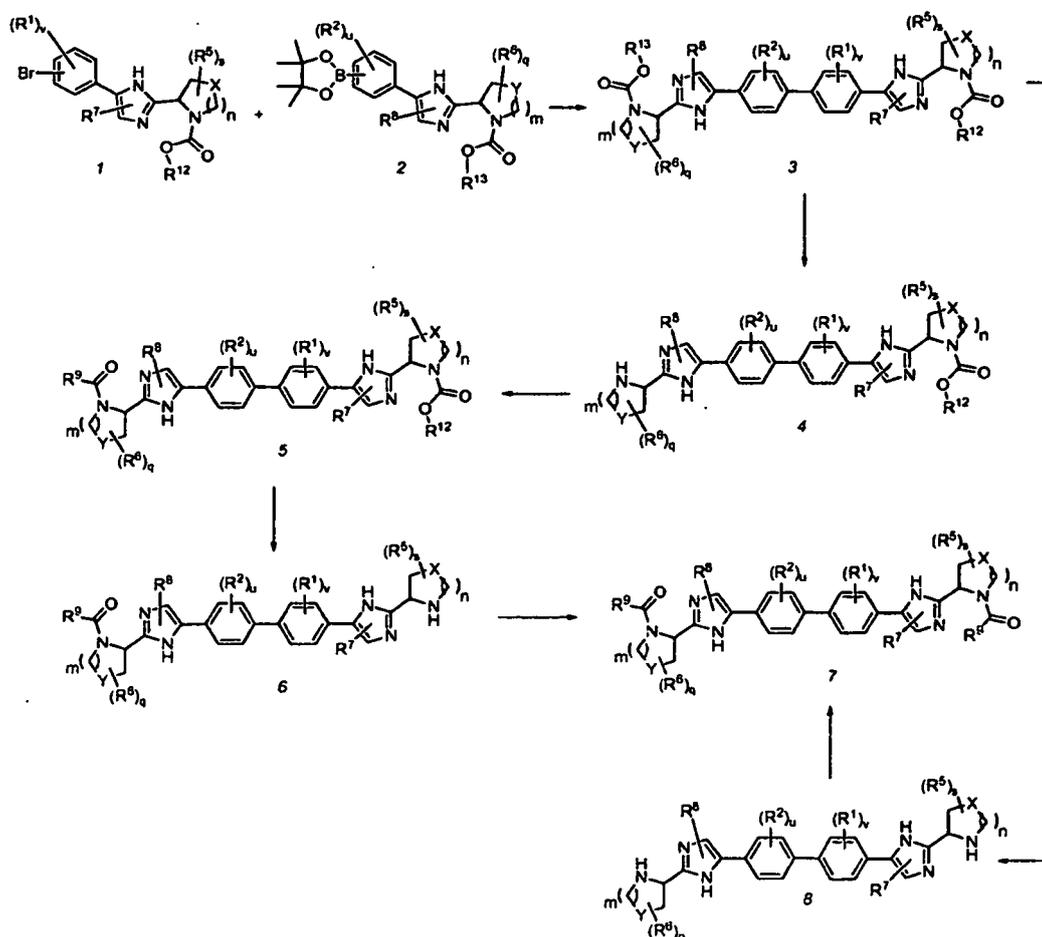
15 Las abreviaturas usadas en la presente solicitud, incluyendo particularmente en los esquemas y ejemplos ilustrativos que se indican a continuación, se conocen bien por los expertos en la técnica. Algunas de las abreviaturas usadas son como se indican a continuación: HATU para hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio; Boc o BOC para terc-butoxicarbonilo; NBS para N-bromosuccinimida; tBu o t-Bu para terc-butilo; SEM para -(trimetilsilil)etoximetilo; DMSO para dimetilsulfóxido; MeOH para metanol; TFA para ácido trifluoroacético; TA para temperatura ambiente;  $t_R$  para tiempo de retención; EDCI para clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; DMAP para 4-dimetilaminopiridina; THF para tetrahidrofurano; DBU para 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno; t-Bu; DEA para dietilamina; HMDS para hexametildisilazida; DMF para N,N-dimetilformamida; Bzl para bencilo; EtOH para etanol; iPrOH o i-PrOH para isopropanol; Me<sub>2</sub>S para dimetilsulfuro; Et<sub>3</sub>N o TEA para trietilamina; Ph para fenilo; OAc para acetato; EtOAc para acetato de etilo; dppf para 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno; iPr<sub>2</sub>EtN o DIPEA para diisopropiletilamina; Cbz para carbobenciloxi; n-BuLi para n-butil litio; ACN para acetonitrilo; h para horas; m o min para minutos; s para segundos; LiHMDS para hexametildisilazida de litio; DIBAL para hidruro de diisobutil aluminio; TBDMSCl para cloruro de terc-butildimetilsililo; Me para metilo; aprox. para aproximadamente; OAc para acetato; iPr para isopropilo; Et para etilo; Bn para bencilo; y HOAT para 1-hidroxi-7-azabenzotriazol.

30 Los compuestos y procedimientos de la presente divulgación se entenderán mejor junto con los siguientes esquemas sintéticos que ilustran los procedimientos mediante los cuales pueden prepararse los compuestos de la presente divulgación. Los materiales de partida pueden obtenerse a partir de fuentes comerciales o pueden prepararse mediante procedimientos bibliográficos determinados conocidos por los expertos en la técnica. Será fácilmente evidente para un experto en la técnica que los compuestos que se han definido anteriormente pueden sintetizarse mediante la sustitución de los reactivos y agentes apropiados en las síntesis que se muestran a continuación. También será fácilmente evidente para un experto en la técnica que las etapas de protección y desprotección selectivas, así como el orden de las propias etapas, puede realizarse en un orden variable, dependiendo de la naturaleza de las variables para completar con éxito las síntesis que se muestran a continuación. Las variables son como se han definido anteriormente a menos que se indique otra cosa a continuación.

#### 40 *Esquema 1: Bifenilos Simétricos y Asimétricos*

El haluro de arilo 1 y el éster borónico 2 pueden acoplarse para producir el biarilo 3 usando las condiciones de acoplamiento de Suzuki-Miyaura convencionales (Angew Chem. Int. Ed. Engl 2001, 40, 4544). Se ha de observar que puede usarse un el análogo de ácido borónico de 2 en lugar del éster. La mono-desprotección del resto de pirrolidina puede realizarse cuando R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> sean diferentes. Cuando R<sup>12</sup> = bencilo, y R<sup>13</sup> = tratamiento de t-butilo en condiciones hidrogenolíticas produce 4. Por ejemplo, puede usarse el catalizador de Pd/C en presencia de una base, tal como carbonato potásico. La acilación de 4 puede realizarse en condiciones de acilación convencionales. A este respecto, puede usarse un reactivo de acoplamiento, tal como HATU junto con una base amina, tal como base de Hunig. Como alternativa, 4 puede hacerse reaccionar con un isocianato o un cloruro de carbamoilo para proporcionar compuestos de fórmula 5 en la que R<sup>9</sup> es una amina. La desprotección adicional de 5 puede realizarse por tratamiento con un ácido fuerte, tal como HCl o ácido trifluoroacético. Pueden usarse condiciones análogas

convencionales a las usadas para convertir 4 en 5 para preparar 7 a partir de 6. En otra realización, cuando  $R^{12} = R^{13} = t\text{-Bu}$ , puede realizarse la conversión directa en 8 por tratamiento de 3 con un ácido fuerte, tal como HCl o ácido trifluoroacético. La conversión de 8 en 7 se realiza de forma análoga a los procedimientos usados para preparar 5 a partir de 4 ó 7 a partir de 6. En este caso, sin embargo, los protectores en 7 serán idénticos.

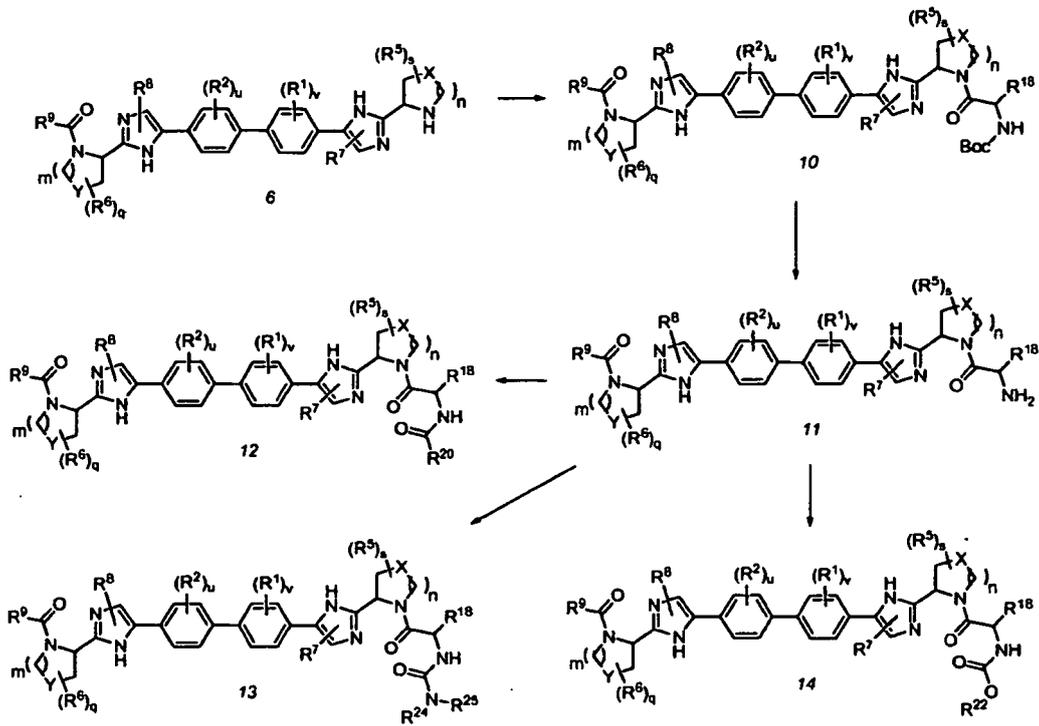


5

### Esquema 2: Bifenilos protegidos asimétricamente

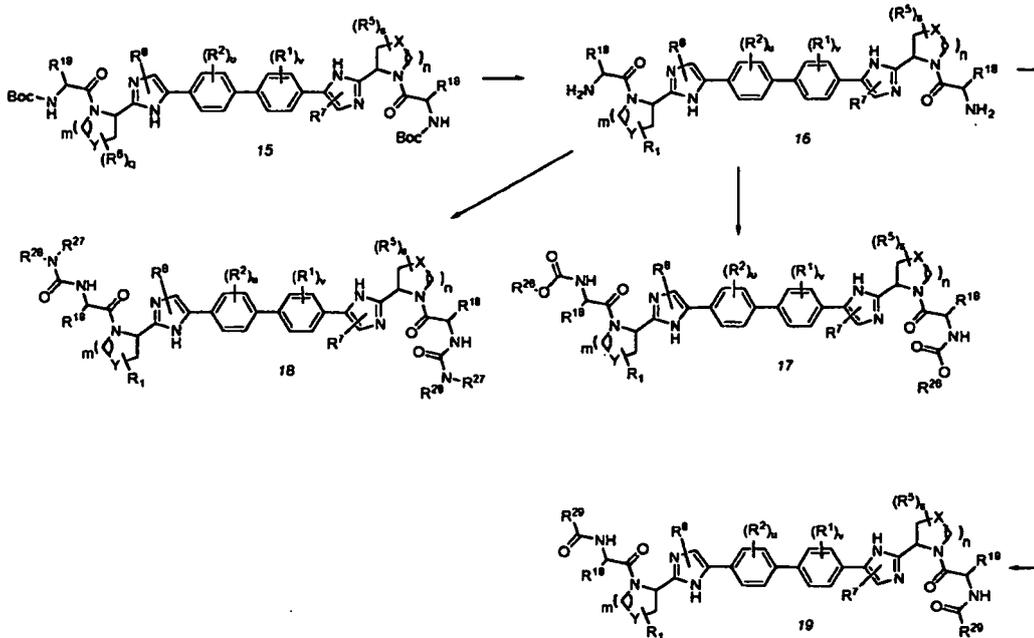
La conversión de 6 (a partir del Esquema 1) en 10 puede hacerse usando condiciones de acoplamiento de amida convencionales, tales como HATU con una base amina, tal como base de Hunig. La desprotección puede realizarse con un ácido fuerte, tal como HCl o ácido trifluoroacético, proporcionando 11. Después, el compuesto 11 puede convertirse en 12, 13 ó 14 usando un cloruro de ácido, un isocianato un cloruro de carbamoilo o un cloroformiato, respectivamente.

10



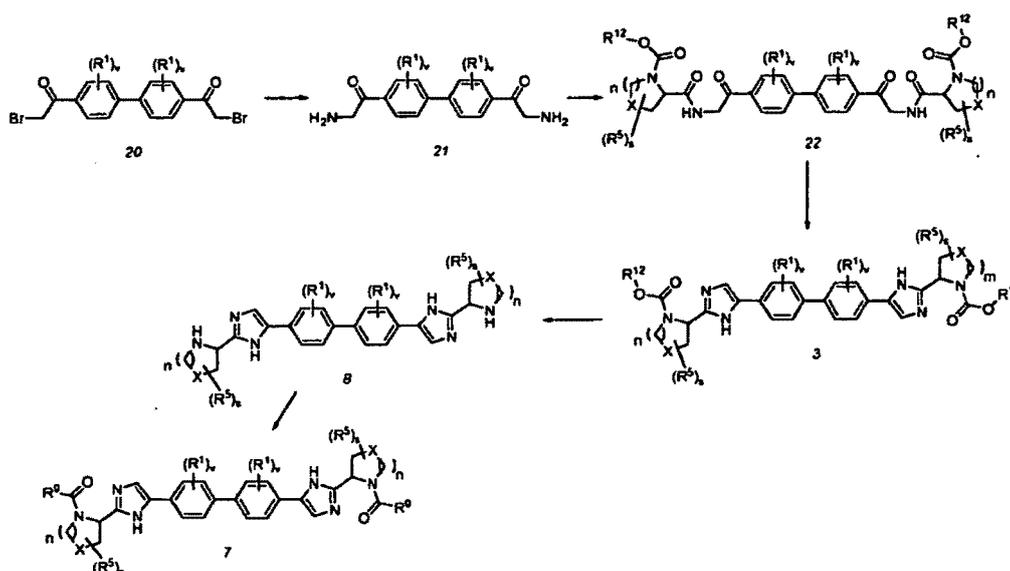
Esquema 3: Bifenilos protectores simétricos elaborados

El compuesto 15 (15 = 7 (Esquema 1)), en el que cada R<sup>9</sup> es -CH(NHBoc)R<sup>18</sup> puede convertirse en 16 a través del tratamiento con un ácido fuerte, tal como HCl o ácido trifluoroacético. Los compuestos 17, 18 y 19 pueden prepararse a partir de 16 tratando 16 con un cloroforniato, isocianato o cloruro de carbamoilo, o un cloruro de ácido apropiado, respectivamente.



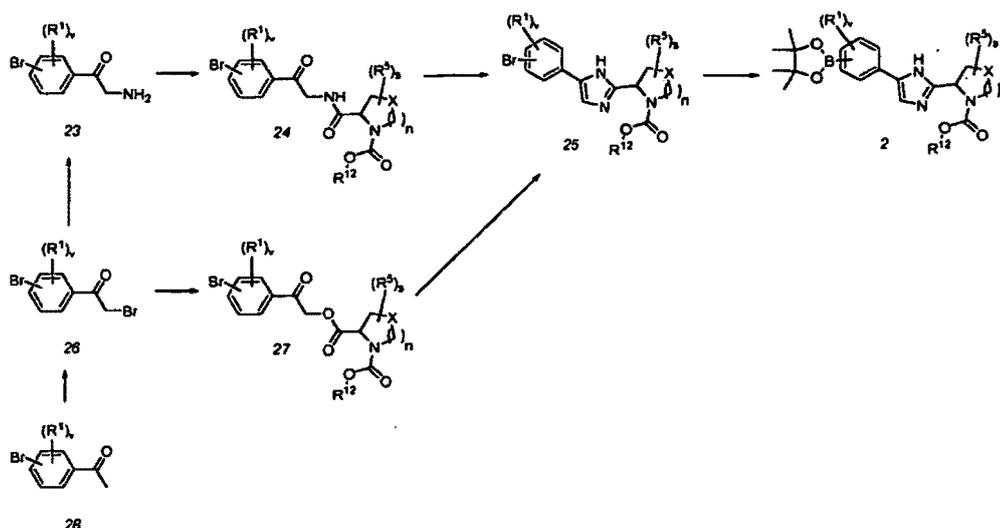
Esquema 4: Bifenilos simétricos

5 Pueden sintetizarse análogos de bifenilo simétricos (compuestos de fórmula 7, en la que ambas mitades de la moléculas son equivalentes) partiendo de la bromocetona 20. La aminación por desplazamiento con un nucleófilo, tal como azida, ftalimida o preferiblemente diformilamida sódica (Yinglin y Hongwen, Synthesis 1990, 122) seguido de desprotección proporciona 21. La condensación en condiciones de aminación convencionales, tales como HATU y base de Hunig con un aminoácido apropiadamente protegido proporciona 22. El calentamiento con acetato amónico en condiciones térmicas o de microondas da como resultado la formación de 3 que puede estar desprotegido con un ácido fuerte, tal como HCl o ácido trifluoroacético ( $R^{12} = R^{13} = t\text{-Bu}$ ) o por hidrogenólisis con gas hidrógeno y un catalizador metálico de transición, tal como Pd/C ( $R^{12} = R^{13} = \text{bencilo}$ ). La acilación puede realizarse con un ácido carboxílico ( $R^9\text{CO}_2\text{H}$ ) de una manera similar a la conversión de 21 en 22. La formación de urea puede realizarse por tratamiento con un isocianato apropiado ( $R^9 = R^{24}R^{25}\text{N}$ ;  $R^{25} = \text{H}$ ) o cloruro de carbamoilo ( $R^9 = R^{24}R^{25}\text{N}$ ;  $R^{25}$  es distinto de hidrógeno).



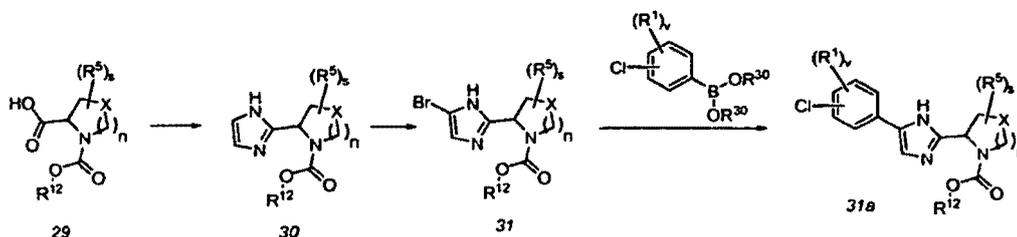
**Esquema 5: Materiales de Partida 25 y 2**

15 El Esquema 5 describe la preparación de algunos de los materiales de partida necesarios para las secuencias sintéticas representadas en los Esquemas 1-4. El intermedio clave 25 (análogo al 1 en el Esquema 1) se prepara a partir de la ceto-amida 24 o el ceto-éster 27 a través de calentamiento con acetato amónico en condiciones térmicas o de microondas. La ceto-amida 24 puede prepararse a partir de 23 mediante la condensación con un aminoácido cíclico o acíclico apropiado en condiciones convencionales de formación de amida. El bromuro 26 puede dar lugar a 23 por tratamiento con un nucleófilo, tal como azida, ftalimida o diformilamida sódica (Synthesis 1990, 122) seguido de desprotección. El bromuro 26 también puede convertirse en 27 haciendo por reacción con un aminoácido N-  
 20 protegido cíclico o acíclico apropiado en presencia de una base, tal como carbonato potásico o bicarbonato sódico. La bromación de 28 con una fuente de ión bromonio, tal como bromo, NBS o  $\text{CBr}_4$  da como resultado la formación de 26. El bromuro 25 puede convertirse en el éster borónico 2 mediante tratamiento con bis-pinacalotodiboro en catálisis de paladio de acuerdo con el procedimiento descrito en Journal of Organic Chemistry 1995, 60, 7508, o  
 25 variaciones de los mismos.



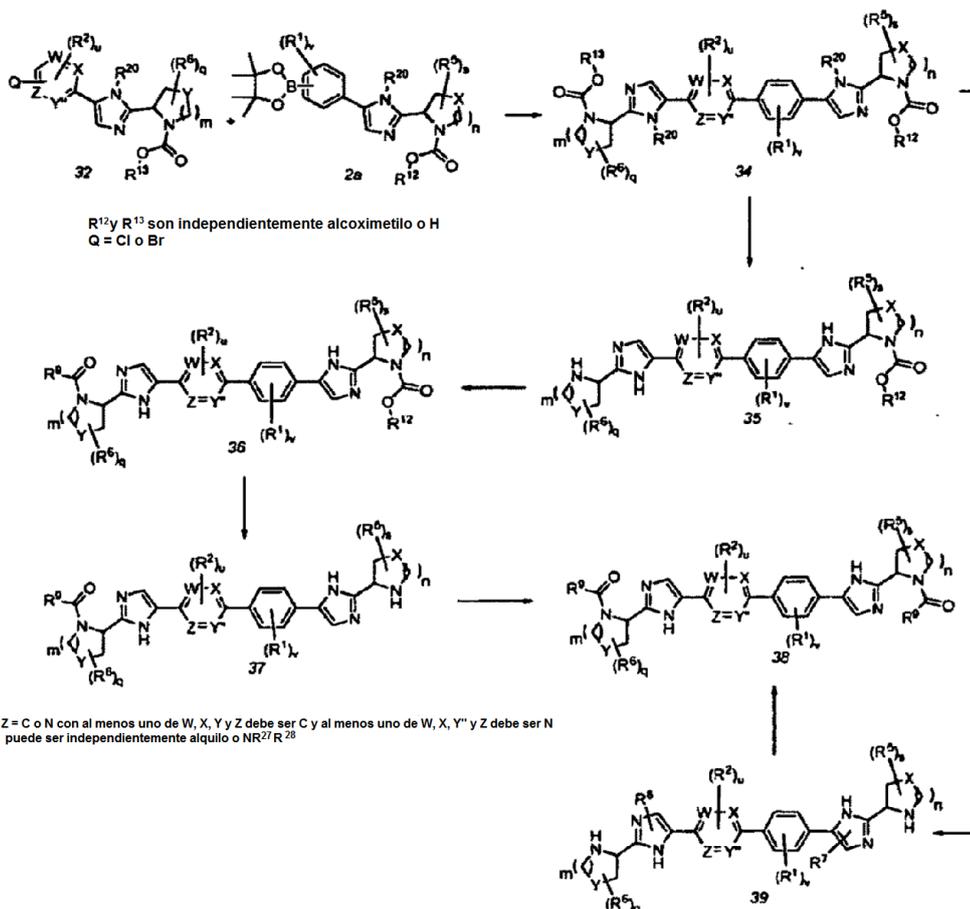
Esquema 6: Material de partida 31a

En otra realización, los materiales de partida, tales como 31a (análogos a 25 en el Esquema 5 y 1 en el Esquema 1) pueden prepararse haciendo reaccionar los derivados de bromoimidazol 31 en condiciones de acoplamiento de tipo Suzuki con una diversidad de ácidos aril borónicos cloro-sustituídos que pueden prepararse mediante metodologías convencionales (véase, por ejemplo, Organic Letters 2006, 8, 305 y las referencias citadas en ese documento) o adquirirse de proveedores comerciales. El bromoimidazol 31 puede obtenerse bromando el imidazol 30 con una fuente de ión bromonio, tal como bromo, CBr<sub>4</sub> o N-bromosuccinimida. El imidazol 30 puede prepararse a partir de aminoácidos N-prottegidos que están sustituidos apropiadamente mediante la reacción con glicoxal en una solución metanólica de hidróxido de amonio.



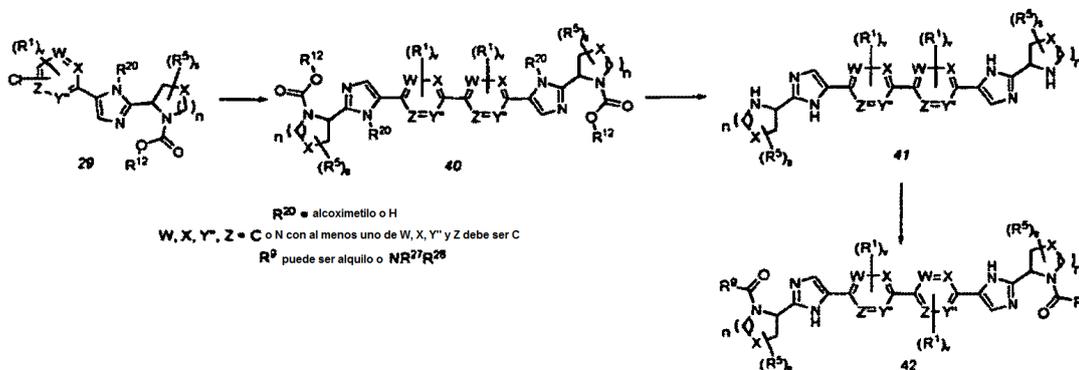
Esquema 7: Heteroarilos

En otra realización de la divulgación actual, el haluro de arilo 32 puede acoplarse en condiciones catalizadas de paladio de Suzuki-Miyaura para formar el derivado de heteroarilo 34. El compuesto 34 puede elaborarse para dar 35 por tratamiento en condiciones hidrogenolíticas con hidrógeno y un catalizador de metal de transición, tal como paladio sobre carbono (R<sup>13</sup> = bencilo). La acilación de 35 puede realizarse con un cloruro de ácido apropiado (R<sup>9</sup>COCl) en presencia de una base, tal como trietilamina, con un ácido carboxílico apropiadamente sustituido (R<sup>9</sup>CO<sub>2</sub>H) en presencia de un reactivo de acoplamiento convencional, tal como HATU, o con un isocianato (R<sup>27</sup>NCO, en la que R<sup>9</sup> = R<sup>27</sup>R<sup>28</sup>N-; R<sup>28</sup> = H) o cloruro de carbamoilo (R<sup>27</sup>R<sup>28</sup>NCOCl, en la que R<sup>9</sup> = R<sup>27</sup>R<sup>28</sup>N-). El compuesto 37 puede prepararse a partir de 36 (R<sup>12</sup> = t-Bu) mediante tratamiento con un ácido fuerte, tal como HCl o ácido trifluoroacético. La acilación de la amina resultante en 37 para dar 38 puede realizarse como en la transformación de 35 en 36. En casos, en los que R<sup>12</sup> = R<sup>13</sup>, 34 puede transformarse directamente en 39 por tratamiento con un ácido fuerte, tal como HCl o ácido trifluoroacético (R<sup>12</sup> = R<sup>13</sup> = t-Bu) o empleando condiciones hidrogenolíticas con hidrógeno y un catalizador de metal de transición, tal como paladio sobre carbono (R<sup>12</sup> = R<sup>13</sup> = bencilo). La acilación de 39 puede realizarse de una forma análoga a la que se ha descrito para la transformación de 35 en 36.



Esquema 8

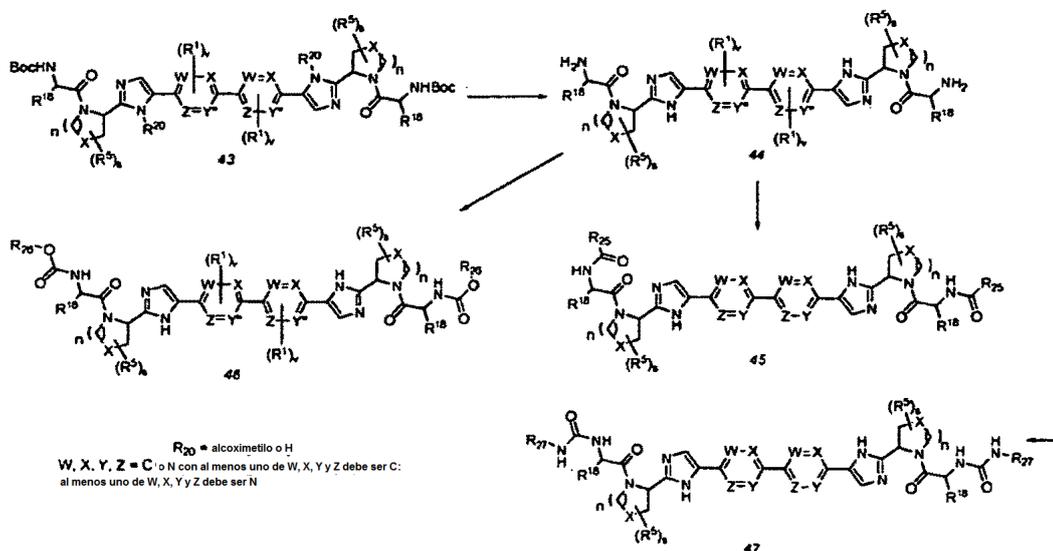
5 El cloruro de heteroarilo 29 puede convertirse en el análogo simétrico 40 a través de tratamiento con una fuente de paladio, tal como diclorobis(benzonitrilo) paladio en presencia de *tetraquis*(dimetilamino)etileno a temperatura elevada. La retirada del SEM éter y Boc carbamatos encontrados en 40 puede realizarse en una etapa por tratamiento con un ácido fuerte, tal como HCl o ácido trifluoroacético, proporcionando 41. La conversión en 42 puede realizarse de una forma similar a las condiciones usadas para convertir 38 en 39 en el Esquema 7.



Esquema 9: Heteroarilos Protectores Simétricos Sustituídos

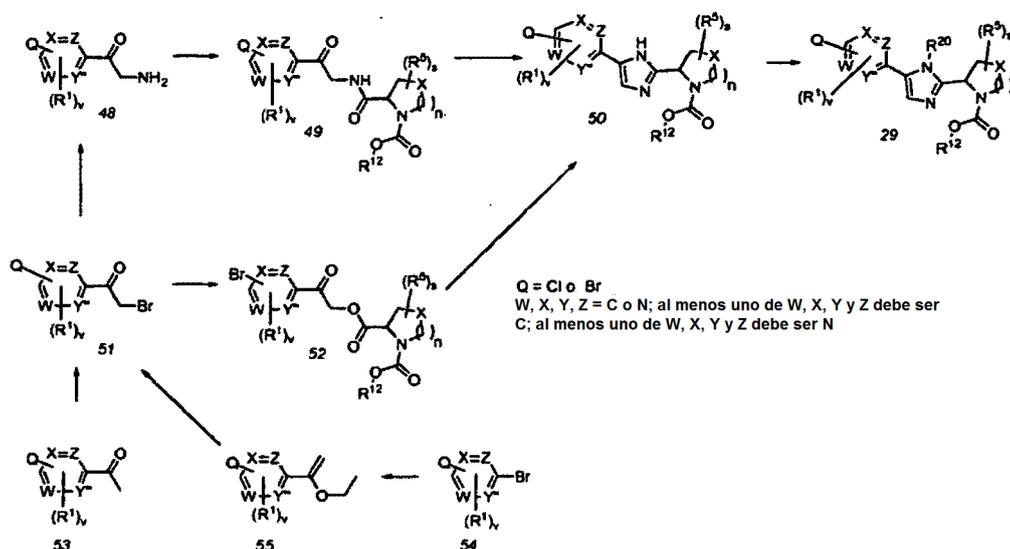
10 El compuesto 43 (análogo a 42 en el que R<sub>23</sub> = -CH(NHBoc)R<sub>24</sub>) puede elaborarse para dar 45, 46 y 47 mediante metodologías similares a las que se han descrito en el Esquema 3. En casos, en los que R<sub>20</sub> = alcoximetilo (es decir; SEM), la retirada puede realizarse simultáneamente con la retirada del Boc carbamato (véase; 43 para dar 44)

usando un ácido fuerte, tal como HCl o ácido trifluoroacético.



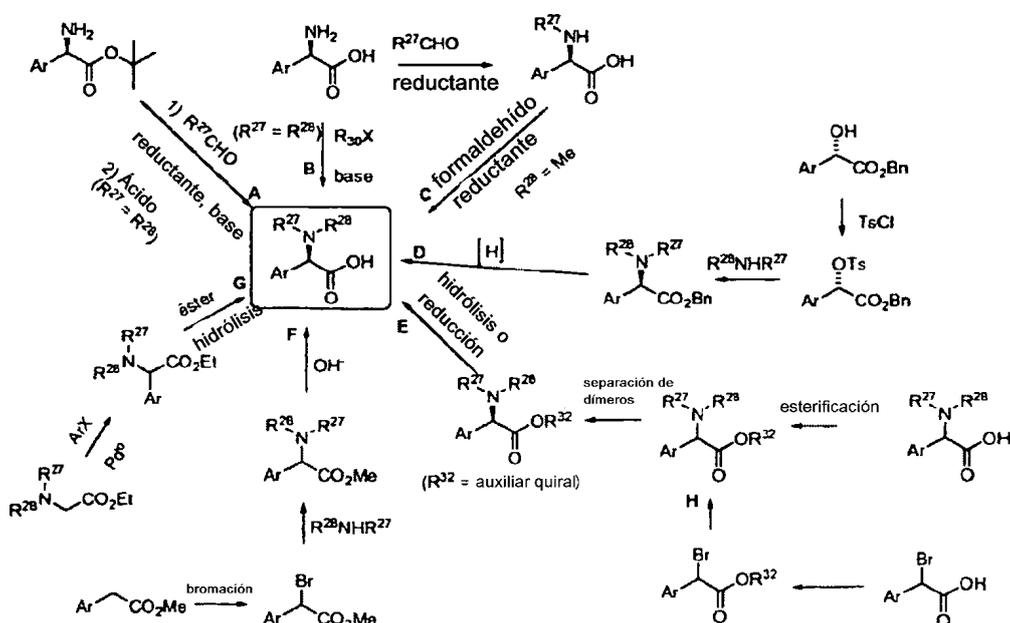
**Esquema 10: Material de partida 29**

5 Los bromuros de heteroarilo 54 pueden hacerse reaccionar con un vinil estannano, tal como tributil(1-  
 5 etoxivinil)estaño en presencia de una fuente de paladio, tal como diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) para  
 proporcionar 55 que puede transformarse posteriormente en la bromocetona 51 mediante tratamiento con una fuente  
 de ión bromonio, tal como N-bormosuccinimida,  $\text{CBr}_4$  o bromo. Como alternativa, los bromuros de heteroarilo ceto-  
 10 sustituidos 53 pueden convertirse directamente en 51 mediante tratamiento con una fuente de ión bromonio, tal  
 como bromo,  $\text{CBr}_4$  o N-bromosuccinimida. El bromuro 51 puede convertirse en la aminocetona 48 mediante la  
 adición de azida sódica, ftalimida potásica o diformilamida sódica (Synthesis 1990 122) seguido de desprotección.  
 Después, la aminocetona 48 puede acoplarse con un aminoácido apropiadamente sustituido en condiciones  
 convencionales de formación de amida (es decir; un reactivo de acoplamiento, tal como HATU en presencia de una  
 15 base suave, tal como base de Hunig) para proporcionar 49. Después, el compuesto 49 puede transformarse  
 adicionalmente en el imidazol 50 mediante la reacción con acetato amónico en condiciones térmicas o de  
 microondas. Como alternativa, 51 puede hacerse reaccionar directamente con un aminoácido apropiadamente  
 sustituido en presencia de una base, tal como bicarbonato sódico o carbonato potásico proporcionando 52 que, a su  
 vez, puede hacerse reaccionar con acetato amónico en condiciones térmicas o de microondas para proporcionar 50.  
 El imidazol 50 puede protegerse con un grupo alcoximetilo por tratamiento con el haluro de alcoximetilo apropiado,  
 20 tal como cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo después de desprotonarse en primer lugar con una base fuerte, tal  
 como hidruro sódico.



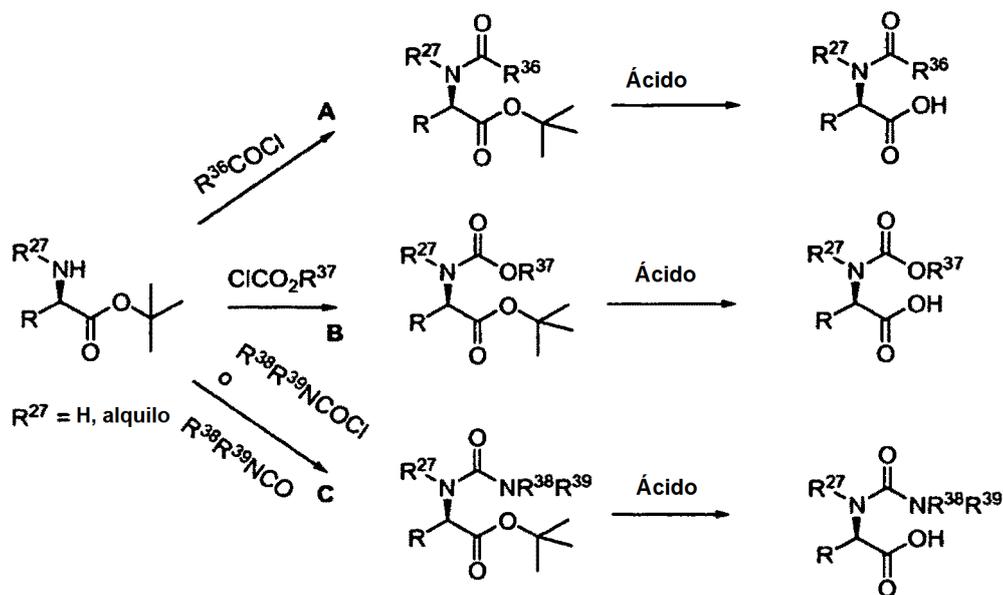
### Esquema 11: Derivados de fenilglicina sustituidos

Los derivados de fenilglicina sustituidos pueden prepararse mediante varios procedimientos mostrados a continuación. El fenilglicina t-butil éster puede alquilarse de forma reductora (ruta A) con un aldehído apropiado y un reductante, tal como cianoborohidruro sódico en medio ácido. La hidrólisis del éster t-butílico puede realizarse con un ácido fuerte, tal como HCl o ácido trifluoroacético. Como alternativa, la fenilglicina puede alquilarse con un haluro de alquilo, tal como yoduro de etilo y una base, tal como bicarbonato sódico o carbonato potásico (ruta B). La ruta C ilustra la alquilación reductora de la fenilglicina como en la ruta A seguido de una segunda alquilación reductora con un aldehído alternativo, tal como formaldehído en presencia de un agente reductor y un ácido. La ruta D ilustra la síntesis de las fenilglicinas sustituidas mediante los análogos de ácido mandélico correspondientes. La conversión del alcohol secundario en un grupo saliente competente puede realizarse con cloruro de p-toluensulfonilo. El desplazamiento del grupo tosilato con una amina apropiada seguido de la retirada reductora del éster bencílico puede proporcionar derivados de fenilglicina sustituidos. En la ruta E un derivado de fenilglicina sustituido racémico se resuelve por esterificación con un auxiliar quiral enantioméricamente puro, tal como pero sin limitación, (+)-1-feniletanol, (-)-1-feniletanol, una oxazolidinona de Evan, o una pantolactona enantioméricamente pura. La separación de los diastereómeros se realiza por cromatografía (gel de sílice, HPLC, cristalización, etc.) seguido de la retirada del auxiliar quiral proporcionando derivados de fenilglicina enantioméricamente puros. La ruta H ilustra una secuencia sintética que cruza la ruta E, en la que el auxiliar quiral que se ha mencionado anteriormente se instala antes de la adición de la amina. Como alternativa, un éster de un ácido arilacético puede bromarse con una fuente de ión bromonio, tal como bromo, N-bromosuccinimida o  $\text{CBr}_4$ . El bromuro bencílico resultante puede desplazarse con una diversidad de aminas mono- o disustituidas en presencia de una base amina terciaria, tal como trietilamina o base de Hunig. La hidrólisis del éster metílico mediante tratamiento con hidróxido de litio a baja temperatura o HCl 6 N a temperatura elevada proporciona los derivados de fenilglicina sustituidos. Se muestra otro procedimiento en la ruta G. Los análogos de glicina pueden derivarse con una diversidad de haluros de arilo en presencia de una fuente de paladio (0), tal como bis(tributilfosfina)paladio y una base, tal como fosfato potásico. Después, el éster resultante puede hidrolizarse por tratamiento con una base o ácido. Ha de apreciarse que existen otros procedimientos bien conocidos para preparar derivados de fenilglicina en la técnica y pueden modificarse para proporcionar los compuestos deseados en esta descripción. También debe apreciarse que los derivados de fenilglicina finales pueden purificarse a una pureza enantiomérica mayor del 98% de ee mediante HPLC preparativa:

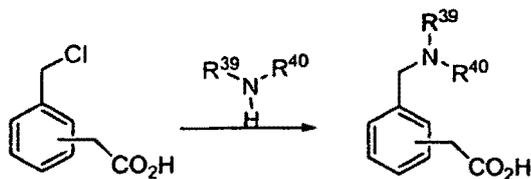


### Esquema 12: Derivados de aminoácidos acilados

En otra realización de la presente divulgación, pueden prepararse derivados de fenilglicina acilados como se ilustra a continuación. Los derivados de fenilglicina en los que el ácido carboxílico está protegido como un éster fácilmente retirable, pueden acilarse con un cloruro de ácido en presencia de una base, tal como trietilamina para proporcionar las amidas correspondientes (ruta A). La ruta B ilustra la acilación de del derivado de fenilglicina de partida con un cloroformiato apropiado mientras que la ruta C muestra una con un isocianato o cloruro de carbamoilo apropiado. Cada uno de los tres intermedios mostrados en las rutas A-C puede estar desprotegido mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica (es decir, tratamiento del éster t-butílico con una base fuerte, tal como HCl o ácido trifluoroacético).



Pueden prepararse ácidos fenilacéticos amino-sustituidos por tratamiento de un ácido clorometilfenilacético con un exceso de una amina.



5

*Condiciones de análisis de los compuestos*

La evaluación de la pureza y los análisis de masas de baja resolución se realizaron en un sistema Shimadzu LC acoplado con un sistema Waters Micromass ZQ MS. Se ha de observar que los tiempos de retención pueden variar ligeramente entre las máquinas. Las condiciones para el análisis por CL empleadas en la determinación del tiempo de retención (TR) fueron:

10

*Condición 1*

Columna	= Phenomenex-Luna 3,0 x 50 mm S10
% de B de Inicio	= 0
% de B Final	= 100
Tiempo de gradiente	= 2 min
Tiempo de detención	= 3 min
Caudal	= 4 ml/min
Longitud de onda	= 220 nm
Disolvente A	= TFA al 0,1% en metanol al 10%/H <sub>2</sub> O al 90%
Disolvente B	= TFA al 0,1% en metanol al 90%/H <sub>2</sub> O al 10%

*Condición 2*

Columna	= Phenomenex-Luna 4,6 x 50 mm S10
% de B de Inicio	= 0
% de B Final	= 100
Tiempo de gradiente	= 2 min
Tiempo de detención	= 3 min
Caudal	= 5 ml/min
Longitud de onda	= 220 nm

Disolvente A = TFA al 0,1% en metanol al 10%/H<sub>2</sub>O al 90%  
 Disolvente B = TFA al 0,1% en metanol al 90%/H<sub>2</sub>O al 10%

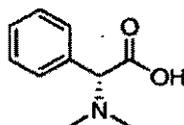
**Condición 3**

Columna = HPLC XTERRA C18 3,0 x 50 mm S7  
 % de B de Inicio = 0  
 % de B Final = 100  
 Tiempo de gradiente = 3 min  
 Tiempo de detención = 4 min  
 Caudal = 4 ml/min  
 Longitud de onda = 220 nm  
 Disolvente A = TFA al 0,1% en metanol al 10%/H<sub>2</sub>O al 90%  
 Disolvente B = TFA al 0,1% en metanol al 90%/H<sub>2</sub>O al 10%

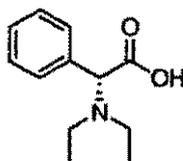
**Condición M1**

Columna = Luna 4,6 x 50 mm S10  
 % de B de Inicio = 0  
 % de B Final = 100  
 Tiempo de gradiente = 3 min  
 Tiempo de detención = 4 min  
 Caudal = 4 ml/min  
 Disolvente A: = H<sub>2</sub>O al 95%: CH<sub>3</sub>CN al 5%, 10 mm de acetato de amonio  
 Disolvente B: = H<sub>2</sub>O al 5%: CH<sub>3</sub>CN al 95%; 10 mm de acetato de amonio

5

**Síntesis de protectores comunes****Protector 1**

10 Se añadió una suspensión de Pd al 10%/C (2,0 g) en metanol (10 ml) a una mezcla de (R)-2-fenilglicina (10 g, 66,2 mmol), formaldehído (33 ml, al 37% en peso en agua), HCl 1 N (30 ml) y metanol (30 ml) y se expuso a H<sub>2</sub> (413,69 kPa (60 psi)) durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el filtrado se concentró al vacío. El material en bruto resultante se recrystalizó en isopropanol, proporcionando la sal HCl del Protector1 en forma de una aguja de color blanco (4,0 g). Rotación óptica: -117,1° [c = 9,95 mg/ml en H<sub>2</sub>O; λ = 589 nm]. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 7,43-7,34 (m, 5H), 4,14 (s, 1H), 2,43 (s, 6H); CL (Cond. 1): TR = 15 0,25; CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub> 180,10; encontrado 180,17; EMAR: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub> 180,1025; encontrado 180,1017

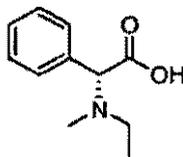
**Protector 2**

20 Se añadió en porciones NaBH<sub>3</sub>CN (6,22 g, 94 mmol) durante unos pocos minutos a una mezcla enfriada (hielo/agua) de (R)-2-Fenilglicina (6,02 g, 39,8 mmol) y MeOH (100 ml) y se agitó durante 5 min. Se añadió gota a gota acetaldehído (10 ml) durante 10 min y la agitación continuó a la misma temperatura enfriada durante 45 min y a temperatura ambiente durante ~6,5 h. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo con un baño de hielo-agua, se trató con agua (3 ml) y después se inactivó con una adición gota a gota de HCl concentrado durante ~45 min hasta el pH de la mezcla es de ~1,5-2,0. El baño de refrigeración se retiró y la agitación continuó mientras que se añadía HCl 25 concentrado con el fin de mantener el pH de la mezcla a alrededor de 1,5-2,0. La mezcla de reacción se agitó durante una noche, se filtró para retirar la suspensión de color blanco y el filtrado se concentró al vacío. El material en bruto se recrystalizó en etanol, proporcionando la sal HCl del Protector2 en forma de un sólido de color blanco

brillante en dos extracciones (extracción-1: 4,16 g; extracción-2: 2,19 g). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): 10,44 (s a, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,51 (m, 3H), 5,30 (s, 1H), 3,15 (m a, 2H), 2,98 (m a, 2H), 1,20 (s a ap., 6H). Extracción-1: [α]<sup>25</sup>-102,21° (c = 0,357, H<sub>2</sub>O); extracción-2: [α]<sup>25</sup>-99,7° (c = 0,357, H<sub>2</sub>O). CL (Cond. 1): TR = 0,43 min; CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub>: 208,13; encontrado 208,26.

5

### Protector 3

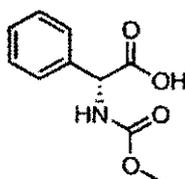


Se añadieron secuencialmente acetaldehído (5,0 ml, 89,1 mmol) y una suspensión de Pd al 10%/C (720 mg) en metanol/H<sub>2</sub>O (4 ml/1 ml) a una mezcla enfriada (~15 °C) de (R)-2-fenilglicina (3,096 g, 20,48 mmol), HCl 1 N (30 ml) y metanol (40 ml). El baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó en un globo de H<sub>2</sub> durante 17 horas. Se añadió más cantidad de acetaldehído (10 ml, 178,2 mmol) y la agitación continuó en una atmósfera de H<sub>2</sub> durante 24 horas [Nota: el suministro de H<sub>2</sub> se repuso según fue necesario a lo largo de la reacción]. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el filtrado se concentró al vacío. El material en bruto resultante se recrystalizó en isopropanol, proporcionando la sal HCl del ácido (R)-2-(etilamino)-2-fenilacético en forma de un sólido de color blanco brillante (2,846 g). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 14,15 (s a, 1H), 9,55 (s a, 2H), 7,55-7,48 (m, 5H), 2,88 (m a, 1H), 2,73 (m a, 1H), 1,20 (t ap., J = 7,2, 3H). CL (Cond. 1): TR = 0,39 min; >95% de índice de homogeneidad; CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub>: 180,10; encontrado 180,18.

Se añadió una suspensión de Pd al 10%/C (536 mg) en metanol/H<sub>2</sub>O (3 ml/1 ml) a una mezcla de ácido (R)-2-(etilamino)-2-fenilacético/HCl (1,492 g, 6,918 mmol), formaldehído (20 ml de 37% en peso en agua), HCl 1 N (20 ml) y metanol (23 ml). La mezcla de reacción se agitó en un globo de H<sub>2</sub> durante ~72 horas, donde el suministro de H<sub>2</sub> se repuso según fue necesario. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el filtrado se concentró al vacío. El material en bruto resultante se recrystalizó en isopropanol (50 ml), proporcionando la sal HCl del Protector3 en forma de un sólido de color blanco (985 mg). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 10,48 (s a, 1H), 7,59-7,51 (m, 5H), 5,26 (s, 1H), 3,08 (s a ap., 2H), 2,65 (s a, 3H), 1,24 (m a, 3H). CL (Cond. 1): TR = 0,39 min; >95% de índice de homogeneidad; CL/EM: Anál. Calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub>: 194,12; encontrado 194,18; EMAR: Anál. Calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub>: 194,1180; encontrado 194,1181.

25

### Protector 4

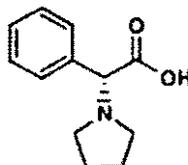


Se añadió gota a gota ClCO<sub>2</sub>Me (3,2 ml, 41,4 mmol) a una semisolución enfriada (hielo/agua) en THF (410 ml) de (R)-2-amino-2-fenilacetato de terc-butilo/HCl (9,877 g, 40,52 mmol) y diisopropiletilamina (14,2 ml, 81,52 mmol) durante 6 min y se agitó a una temperatura similar durante 5,5 horas. El componente volátil se retiró al vacío y el residuo se repartió entre agua (100 ml) y acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se lavó con HCl 1 N (25 ml) y una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (30 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El aceite incoloro resultante se trituró en hexanos, se filtró y se lavó con hexanos (100 ml), proporcionando (R)-2-(metoxycarbonylamino)-2-fenilacetato de terc-butilo en forma de un sólido de color blanco (7,7 g). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): 7,98 (d, J = 8,0, 1H), 7,37-7,29 (m, 5H), 5,09 (d, J = 8,1H), 3,56 (s, 3H), 1,33 (s, 9H). CL (Cond. 1): TR = 1,53 min; ~90% de índice de homogeneidad; CL/EM: Anál. calc. para [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NNaO<sub>4</sub>: 288,12; encontrado 288,15.

Se añadió gota a gota TFA (16 ml) a una solución enfriada (hielo/agua) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (160 ml) del producto anterior durante 7 minutos, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó durante 20 horas. Ya que la desprotección todavía no se había completado, se añadió más cantidad de TFA (1,0 ml) y la agitación continuó durante 2 horas más. El componente volátil se retiró al vacío y el residuo oleoso resultante se trató con éter dietílico (15 ml) y hexanos (12 ml), proporcionando un precipitado. El precipitado se filtró, se lavó con éter dietílico/hexanos (proporción ~1:3; 30 ml) y se secó al vacío, proporcionando el Protector4 en forma de un sólido mullido de color blanco (5,57 g). Rotación óptica: -176,9° [c = 3,7 mg/ml en H<sub>2</sub>O; λ = 589 nm]. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 12,84 (s a, 1H), 7,96 (d, J = 8,3, 1H), 7,41-7,29 (m, 5H), 5,14 (d, J = 8,3, 1H), 3,55 (s, 3H). CL (Cond. 1): TR = 1,01 min; >95% de índice de homogeneidad; CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>4</sub> 210,08; encontrado 210,17; EMAR: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>4</sub> 210,0766; encontrado 210,0756.

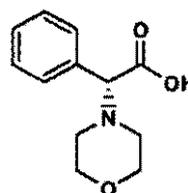
45

## Protector 5



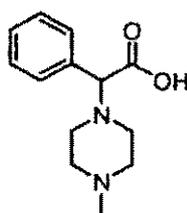
Una mezcla de (R)-2-fenilglicina (1,0 g, 6,62 mmol), 1,4-dibromobutano (1,57 g, 7,27 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,10 g, 19,8 mmol) en etanol (40 ml) se calentó a 100 °C durante 21 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en etanol y se acidificó con HCl 1 N a pH 3-4, y el componente volátil se retiró al vacío. El material en bruto resultante se purificó por a HPLC de fase inversa (agua/metanol/TFA), proporcionando la sal TFA del Protector5 en forma de una espuma de color blanco semi-viscosa (1,0 g). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5, 500 MHz) δ 10,68 (s a, 1H), 7,51 (m, 5H), 5,23 (s, 1H), 3,34 (s a ap., 2H), 3,05 (s a ap., 2H), 1,95 (s a ap., 4H); TR = 0,30 min (Cond. 1); >98% de índice de homogeneidad; CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub>: 206,12; encontrado 206,25.

## Protector 6



La sal TFA del Protector6 se sintetizó a partir de (R)-2-fenilglicina y 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)etano usando el procedimiento de preparación del Protector5. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5, 500 MHz) δ 12,20 (s a, 1H), 7,50 (m, 5H), 4,92 (s, 1H), 3,78 (s a ap., 4H), 3,08 (s a ap., 2H), 2,81 (s a ap., 2H); TR = 0,32 min (Cond. 1); >98%; CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub>: 222,11; encontrado 222,20; EMAR: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub>: 222,1130; encontrado 222,1121.

## Protector-7



Protector-7a: enantiómero 1  
Protector-7b: enantiómero 2

Se añadió gota a gota una solución en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml) de cloruro de p-toluenosulfonilo (8,65 g, 45,4 mmol) a una solución enfriada (-5 °C) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml) de (S)-2-hidroxi-2-fenilacetato de bencilo (10,0 g, 41,3 mmol), trietilamina (5,75 ml, 41,3 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,504 g, 4,13 mmol), mientras se mantuvo la temperatura entre -5 °C y 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 9 horas y después se almacenó en un congelador (-25 °C) durante 14 horas. Se dejó descongelar a temperatura ambiente, se lavó con agua (200 ml), HCl 1 N (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío, proporcionando 2-fenil-2-(tosiloxi)acetato de bencilo en forma de un aceite viscoso que solidificó después de un periodo de reposo (16,5 g). La integridad quiral del producto no se comprobó y este producto se usó en la siguiente etapa purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5, 500 MHz) δ 7,78 (d, J = 8,6, 2H), 7,43-7,29 (m, 10H), 7,20 (m, 2H), 6,12 (s, 1H), 5,16 (d, J = 12,5, 1H), 5,10 (d, J = 12,5, 1H), 2,39 (s, 3H). TR = 3,00 (Cond. 3); >90% de índice de homogeneidad; CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>NaO<sub>5</sub>S: 419,09; encontrado 419,04.

Una solución en THF (75 ml) de 2-fenil-2-(tosiloxi)acetato de bencilo (6,0 g, 15,1 mmol), 1-metilpiperazina (3,36 ml, 30,3 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (13,2 ml, 75,8 mmol) se calentó a 65 °C durante 7 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el componente volátil se retiró al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo), proporcionando 2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-fenilacetato de bencilo en forma de un aceite viscoso de color anaranjado-pardo (4,56 g). El análisis por HPLC quiral (Chiralcel OD-H) indicó que la muestra era una mezcla de enantiómeros en una

proporción de 38,2 a 58,7. La separación de los enantiómeros se realizó como se indica a continuación: el producto se disolvió en 120 ml de etanol/heptano (1:1) y se inyectó (5 ml/inyección) sobre una columna de HPLC quiral (Chiracel OJ, 5 cm de DI x 50 cm de L, 20  $\mu$ m) eluyendo con 85:15 de Heptano/etanol a 75 ml/min, y se controló a 220 nm. El enantiómero-1 (1,474 g) y el enantiómero-2 (2,2149 g) se recuperaron en forma de un aceite viscoso.

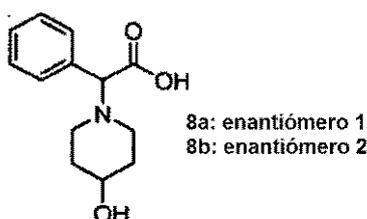
5 RMN  $^1$ H (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  = 7,26, 500 MHz) 7,44-7,40 (m, 2H), 7,33-7,24 (m, 6H), 7,21-7,16 (m, 2H), 5,13 (d,  $J$  = 12,5, 1H), 5,08 (d,  $J$  = 12,5, 1H), 4,02 (s, 1H), 2,65-2,38 (s a ap., 8H), 2,25 (s, 3H). TR = 2,10 (Cond. 3); >98% de índice de homogeneidad; CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 325,19; encontrado 325,20.

Se añadió una solución en metanol (10 ml) de cualquier enantiómero de 2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-fenilacetato de bencilo (1,0 g, 3,1 mmol) a una suspensión de Pd al 10%/C (120 mg) en metanol (5,0 ml). La mezcla de reacción se expuso a un globo de hidrógeno, con un control cuidadoso, durante <50 min. Inmediatamente después de la finalización de la reacción, el catalizador se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el filtrado se concentró al vacío, proporcionando el *Protector7*, contaminado con ácido fenilacético en forma de una espuma de color castaño (867,6 mg; la masa está por encima del rendimiento teórico). El producto se usó en la siguiente etapa purificación adicional.

10 RMN  $^1$ H (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  = 2,5, 500 MHz)  $\delta$  7,44-7,37 (m, 2H), 7,37-7,24 (m, 3H), 3,92 (s, 1H), 2,63-2,48 (s a ap., 2H), 2,48-2,32 (m, 6H), 2,19 (s, 3H); TR = 0,31 (Cond. 2); >90% de índice de homogeneidad; CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 235,14; encontrado 235,15; EMAR: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 235,1447; encontrado 235,1440.

La síntesis del *Protector8* y el *Protector9* se realizó de acuerdo con la síntesis del *Protector7* usando las aminas apropiadas para la etapa de desplazamiento de SN<sub>2</sub> (es decir, 4-hidroxipiperidina para el *Protector8* y (S)-3-fluoropirrolidina para el *Protector9*) y condiciones modificadas para la separación de los intermedios estereoisoméricos respectivos, como se describe a continuación.

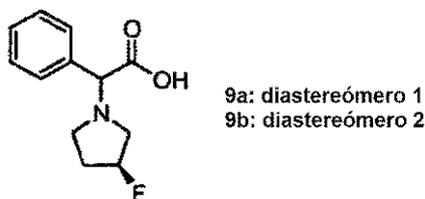
20

**Protector-8**

La separación enantiomérica del intermedio de 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-fenil acetato de bencilo se realizó empleando las siguientes condiciones: el compuesto (500 mg) se disolvió en etanol/heptano (5 ml/45 ml). La solución resultante se inyectó (5 ml/inyección) sobre una columna de HPLC quiral (Chiracel OJ, 2 cm de DI x 25 cm de L, 10  $\mu$ m) eluyendo con 80:20 de heptano/etanol en 10 ml/min, controlado a 220 nm, proporcionando 186,3 mg del enantiómero-1 y 209,1 mg del enantiómero-2 en forma de aceites viscosos de color amarillo claro. Este éster bencilico se hidrogenó de acuerdo con la preparación del *Protector7*, proporcionando el *Protector8*: RMN  $^1$ H (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  = 2,5, 500 MHz) 7,40 (d,  $J$  = 7, 2H), 7,28-7,20 (m, 3H), 3,78 (s 1H), 3,46 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,42 (m, 2H). TR = 0,28 (Cond.2); >98% de índice de homogeneidad; CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub>: 236,13; encontrado 236,07; EMAR: Calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub>: 236,1287; encontrado 236,1283.

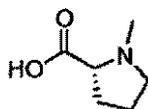
25

30

**Protector-9**

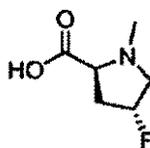
La separación diastereomérica del intermedio de 2-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-2-fenilacetato de bencilo se realizó empleando las siguientes condiciones: el éster (220 mg) se separó sobre una columna de HPLC quiral (Chiracel OJ-H, 0,46 cm de DI x 25 cm de L, 5  $\mu$ m) eluyendo con CO<sub>2</sub> al 95%/metanol al 5% con TFA al 0,1%, a 10 bar de presión, 70 ml/min de caudal, y una temperatura de 35 °C. El eluato por HPLC para los estereoisómeros respectivos se concentró, el residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) y se lavó con un medio acuoso (10 ml de agua + 1 ml de una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>). La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío, proporcionando 92,5 mg de la fracción-1 y 59,6 mg de la fracción-2. Estos ésteres bencílicos se hidrogenaron de acuerdo con la preparación de Protector7 para preparar los Caps 9a y 9b. Protector9a (diastereómero-1; la muestra es un sal TFA como resultado de la purificación sobre un HPLC de fase inversa usando disolvente de H<sub>2</sub>O/metanol/TFA): RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  = 2,5,400 MHz) 7,55-7,48 (m, 5H), 5,38 (d de m,  $J$  = 53,7, 1H), 5,09 (s a, 1H), 3,84-2,82 (m a, 4H), 2,31-2,09 (m, 2H). TR = 0,42 (Cond. 1); >95% de índice de homogeneidad; CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>FNO<sub>2</sub>: 224,11; encontrado 224,14; Protector9b (diastereómero-2): RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  = 2,5, 400 MHz) 7,43-7,21 (m, 5H), 5,19 (d de m,  $J$  = 55,9, 1H), 3,97 (s, 1H), 2,95-2,43 (m, 4H), 2,19-1,78 (m, 2H). TR = 0,44 (Cond. 1); CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>FNO<sub>2</sub>: 224,11; encontrado 224,14.

#### Protector-10



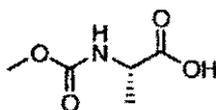
A una solución de D-prolina (2,0 g, 17 mmol) y formaldehído (2,0 ml de 37% en peso en H<sub>2</sub>O) en metanol (15 ml) se le añadió una suspensión de Pd al 10%/C (500 mg) en metanol (5 ml). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 23 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y se concentró al vacío, proporcionando el Protector10 en forma de un sólido de color blanquecino (2,15 g). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  = 2,5, 500 MHz) 3,42 (m, 1H), 3,37 (dd,  $J$  = 9,4, 6,1, 1H), 2,85-2,78 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,21-2,13 (m, 1H), 1,93-1,84 (m, 2H), 1,75-1,66 (m, 1H). TR = 0,28 (Cond.2); >98% de índice de homogeneidad; CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>2</sub>: 130,09; encontrado 129,96.

#### Protector-11



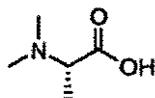
Una mezcla de ácido (2S,4R)-4-fluoropirrolidina-2-carboxílico (0,50 g, 3,8 mmol), formaldehído (0,5 ml de 37% en peso en H<sub>2</sub>O), HCl 12 N (0,25 ml) y Pd al 10%/C (50 mg) en metanol (20 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 19 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se recristalizó en isopropanol, proporcionando la sal HCl del Protector11 en forma de un sólido de color blanco (337,7 mg). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  = 2,5, 500 MHz) 5,39 (d m,  $J$  = 53,7, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,90 (ddd,  $J$  = 31,5, 13,5, 4,5, 1H), 3,33 (dd,  $J$  = 25,6, 13,4, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,60-2,51 (m, 1H), 2,39-2,26 (m, 1H). TR = 0,28 (Cond. 2); >98% de índice de homogeneidad; CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>FNO<sub>2</sub>: 148,08; encontrado 148,06.

#### Protector-12



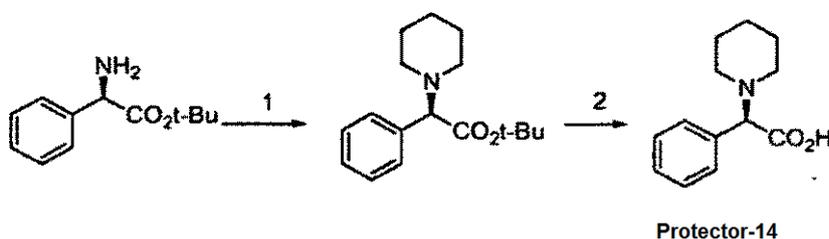
Se disolvió L-alanina (2,0 g, 22,5 mmol) en una solución acuosa saturada al 10% de carbonato sódico (50 ml), y a esto se le añadió una solución en THF (50 ml) de cloroformiato de metilo (4,0 ml). La mezcla de reacción se agitó en condiciones ambientales durante 4,5 horas y se concentró al vacío. El sólido de color blanco resultante se disolvió en agua y se acidificó con HCl 1 N a un pH de ~2-3. Las soluciones resultantes se extrajeron con acetato de etilo (3 x 100 ml), la fase orgánica combinada se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío, proporcionando un aceite incoloro (2,58 g). Se purificaron 500 mg de este material por un HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O/metanol/TFA), proporcionando 150 mg del Protector12 en forma de un aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  = 2,5, 500 MHz) 7,44 (d,  $J$  = 7,3, 0,8H), 7,10 (s a, 0,2H), 3,97 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 1,25 (d,  $J$  = 7,3, 3H).

Protector-13



Una mezcla de L-alanina (2,5 g, 28 mmol), formaldehído (8,4 g, 37% en peso), HCl 1 N (30 ml) y Pd al 10%/C (500 mg) en metanol (30 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno (344,74 kPa (50 psi)) durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el filtrado se concentró al vacío, proporcionando la sal HCl del Protector13 en forma de un aceite que solidificó después de un periodo de reposo al vacío (4,4 g; la masa está por encima del rendimiento teórico). El producto se usó sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5, 500 MHz) δ 12,1 (s a, 1H), 4,06 (c, J = 7,4, 1H), 2,76 (s, 6H), 1,46 (d, J = 7,3, 3H).

Protector-14

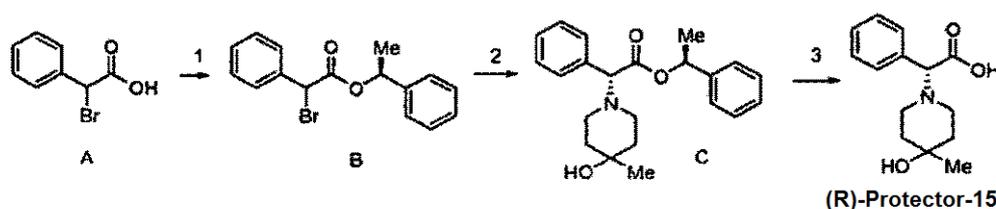


Protector-14

Etapa 1: Una mezcla de (R)-(-)-D-fenilglicina terc-butil éster (3,00 g, 12,3 mmol), NaBH<sub>3</sub>CN (0,773 g, 12,3 mmol), KOH (0,690 g, 12,3 mmol) y ácido acético (0,352 ml, 6,15 mmol) se agitaron en metanol a 0 °C. A esta mezcla se le añadió gota a gota dialdehído glutárico (2,23 ml, 12,3 mmol) durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó según se dejó calentar a temperatura ambiente y la agitación continuó a la misma temperatura durante 16 horas. El disolvente se eliminó posteriormente y el residuo se repartió con NaOH acuoso al 10% y acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a sequedad, proporcionando un aceite transparente. Este material se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (Primesphere C-18, 30 x 100 mm; CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O-TFA al 0,1%), dando el intermedio de éster (2,70 g, 56%) en forma de un aceite transparente. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,53-7,44 (m, 3H), 7,40-7,37 (m, 2H), 3,87 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 3,59 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 2,99 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 2,59 (t, J = 11,4 Hz, 1H), 2,07-2,02 (m, 2H), 1,82 (d, J = 1,82 Hz, 3H), 1,40 (s, 9H). CL/EM: Anál. calc. para C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>: 275; observado: 276 (M+H)+.

Etapa 2: A una solución agitada del intermedio éster (1,12 g, 2,88 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió TFA (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y después se concentró a sequedad, dando un aceite de color amarillo claro. El aceite se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (Primesphere C-18, 30 x 100 mm; CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O-TFA al 0,1%). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a sequedad al vacío. Después, el residuo se disolvió en una cantidad mínima de metanol y se empleó para su aplicación a cartuchos de extracción MCX LP (2 x 6 g). Los cartuchos se aclararon con metanol (40 ml) y después el compuesto deseado se eluyó usando amoniaco 2 M en metanol (50 ml). Las fracciones que contenían producto se combinaron, se concentraron y el residuo se recogió en agua. La liofilización de esta solución proporcionó el compuesto del título (0,492 g, 78%) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,50 (s, 5H), 5,13 (s, 1H), 3,09 (s a, 2H), 2,92-2,89 (m, 2H), 1,74 (m, 4H), 1,48 (s a, 2H). CL/EM: Anál. calc. para C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>: 219; observado: 220 (M+H)+.

Protector-15

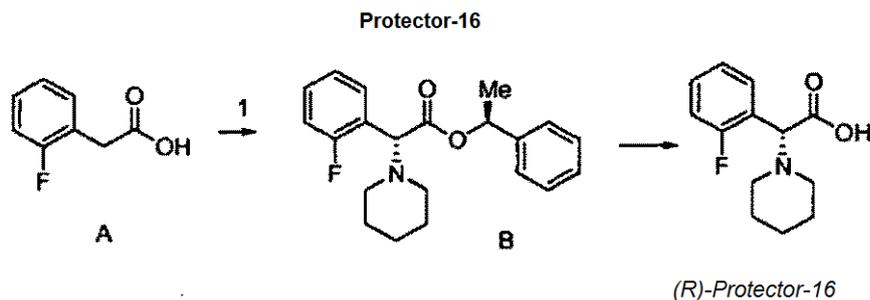


(R)-Protector-15

Etapa 1; (S)-2-bromo-2-fenilacetato de 1-feniletilo: A una mezcla de ácido α-bromofenilacético (10,75 g, 0,050 mol), (S)-(-)-1-feniletanol (7,94 g, 0,065 mol) y DMAP (0,61 g, 5,0 mmol) en diclorometano seco (100 ml) se le añadió de una sola vez EDCI sólido (12,46 g, 0,065 mol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de Ar durante 18 horas, después se diluyó con acetato de etilo, se lavó (H<sub>2</sub>O x 2 y salmuera), se secó

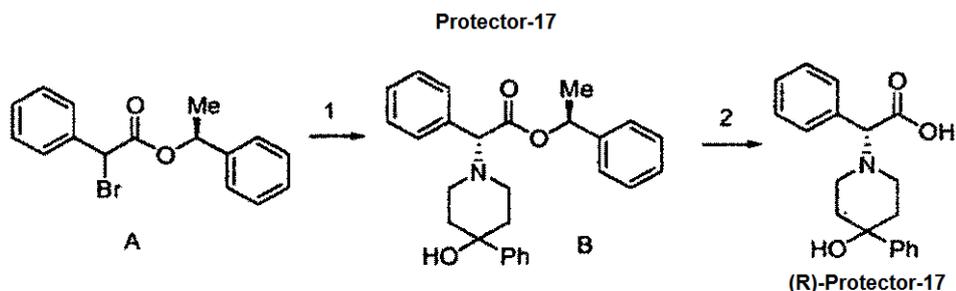
(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró, dando un aceite de color amarillo pálido. La cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>/hexano-acetato de etilo, 4:1) de este aceite proporcionó el compuesto del título (11,64 g, 73%) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,53-7,17 (m, 10H), 5,95 (c, J = 6,6 Hz, 0,5H), 5,94 (c, J = 6,6 Hz, 0,5H), 5,41 (s, 0,5H), 5,39 (s, 0,5H), 1,58 (d, J = 6,6 Hz, 1,5H), 1,51 (d, J = 6,6 Hz, 1,5H).

- 5 Etapa 2; (R)-2-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)-2-fenilacetato de (S)-1-feniletilo: A una solución de (S)-2-bromo-2-fenilacetato de 1-feniletilo (0,464 g, 1,45 mmol) en THF (8 ml) se le añadió trietilamina (0,61 ml, 4,35 mmol) seguido de yoduro de tetrabutilamonio (0,215 g, 0,58 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y después se añadió una solución de 4-metil-4-hidroxipiperidina (0,251 g, 2,18 mmol) en THF (2 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después se calentó a 55-60 °C (temperatura del baño de aceite) durante 4 horas. Después, la mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo (30 ml), se lavó (H<sub>2</sub>O x 2 y salmuera), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-60%-hexano), proporcionando en primer lugar el isómero (S,R) del compuesto del título (0,306 g, 60%) en forma de un sólido de color blanco y después el isómero (S,S) correspondiente (0,120 g, 23%), también en forma de un sólido de color blanco. El isómero (S,R): RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) δ 7,51-7,45 (m, 2H), 7,41-7,25 (m, 8H), 5,85 (c, J = 6,6 Hz, 1H), 4,05 (s, 1H), 2,56-2,45 (m, 2H), 2,41-2,29 (m, 2H), 1,71-1,49 (m, 4H), 1,38 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,18 (s, 3H). CLEM: Anál. calc. para C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub>: 353; observado: 354 (M+H)<sup>+</sup>. Isómero (S,S): RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) δ 7,41-7,30 (m, 5H), 7,20-7,14 (m, 3H), 7,06-7,00 (m, 2H), 5,85 (c, J = 6,6 Hz, 1H), 4,06 (s, 1H), 2,70-2,60 (m, 1H), 2,51 (dt, J = 6,6, 3,3 Hz, 1H), 2,44-2,31 (m, 2H), 1,75-1,65 (m, 1H), 1,65-1,54 (m, 3H), 1,50 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,20 (s, 3H). CLEM: Anal. Calc. para C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub>: 353; observado: 354 (M+H)<sup>+</sup>.
- 10
- 15
- 20 Etapa 3; Ácido (R)-2-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)-2-fenilacético: A una solución de (R)-2-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)-2-fenilacetato de (S)-1-feniletilo (0,185 g, 0,52 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Posteriormente, los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (Primesphere C-18, 20 x 100 mm; CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O-TFA al 0,1%), dando el compuesto del título (en forma de la sal TFA) en forma de un sólido de color azulado pálido (0,128 g, 98%). CLEM: Anál. calc. para C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>: 249; observado: 250 (M+H)<sup>+</sup>.
- 25



- Etapa 1; (S)-2-(2-fluorofenil)acetato de 1-feniletilo: Una mezcla de ácido 2-fluorofenilacético (5,45 g, 35,4 mmol), (S)-1-feniletanol (5,62 g, 46,0 mmol), EDCI (8,82 g, 46,0 mmol) y DMAP (0,561 g, 4,60 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después, el disolvente se concentró y el residuo se repartió con H<sub>2</sub>O-acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron (H<sub>2</sub>O y salmuera), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Biotage/acetato de etilo al 0-20%-hexano), proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (8,38 g, 92%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,32-7,23 (m, 7H), 7,10-7,04 (m, 2), 5,85 (c, J = 6,5 Hz, 1H), 3,71 (s, 2H), 1,48 (d, J = 6,5 Hz, 3H).
- 30
- 35 Etapa 2; 2-(2-fluorofenil)-2-(piperidin-1-il)acetato de (R)-((S)-1-Feniletil): A una solución de (S)-2-(2-fluorofenil)acetato de 1-feniletilo (5,00 g, 19,4 mmol) en THF (1200 ml) a 0 °C se le añadió DBU (6,19 g, 40,7 mmol) y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente mientras se agitaba durante 30 minutos. Después, la solución se enfrió a -78 °C y se añadió una solución de CBr<sub>4</sub> (13,5 g, 40,7 mmol) en THF (100 ml), la mezcla se dejó calentar a -10 °C y se agitó a esta temperatura durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl ac. saturado y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2 x), las fases orgánicas combinadas se lavaron (H<sub>2</sub>O y salmuera), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío. Al residuo se le añadió piperidina (5,73 ml, 58,1 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después, los volátiles se concentraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Biotage/éter dietílico al 0-30%-hexano), proporcionando una mezcla pura de diastereómeros (proporción 2:1 por RMN <sup>1</sup>H) en forma de un aceite de color amarillo (2,07 g, 31%), junto con el material de partida que no ha reaccionado (2,53 g, 51%). La cromatografía adicional de la mezcla diastereomérica (Biotage/éter dietílico al 0-10%-tolueno) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,737 g, 11%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,52 (ddd, J = 9,4, 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,33-7,40 (m, 1), 7,23-7,23 (m, 4H), 7,02- 7,23 (m, 4H), 5,86 (c, J = 6,6 Hz, 1H), 4,45 (s, 1H), 2,39-2,45 (m, 4H), 1,52- 1,58 (m, 4H), 1,40- 1,42 (m, 1H), 1,38 (d, J = 6,6 Hz, 3H). CLEM: Anál. calc. para C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>FNO<sub>2</sub>: 341; observado: 342 (M+H)<sup>+</sup>.
- 40
- 45
- 50

Etapa 3; ácido (R)-2-(2-fluorofenil)-2-(piperidin-1-il)acético: Una mezcla de 2-(2-fluorobencil)-2-(piperidin-1-il)acetato de (R)-((S)-1-feniletilo) (0,737 g, 2,16 mmol) y Pd(OH)<sub>2</sub> al 20%/C (0,070 g) en etanol (30 ml) se hidrogenó a temperatura ambiente y a presión atmosférica (globo de H<sub>2</sub>) durante 2 horas. Después, la solución se purgó con Ar, se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y se concentró al vacío. Esto proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,503 g, 98%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,65 (ddd, J = 9,1, 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,47-7,53 (m, 1H), 7,21-7,30 (m, 2H), 3,07-3,13 (m, 4H), 1,84 (s a, 4H), 1,62 (s a, 2H). CLEM: Anál. calc. para C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>FNO<sub>2</sub>: 237; observado: 238 (M+H)<sup>+</sup>.

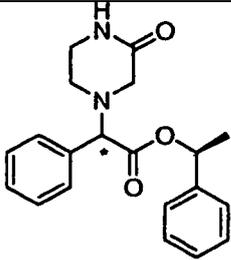
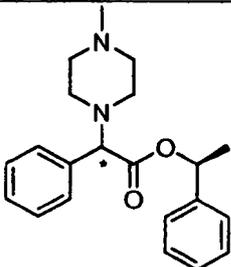
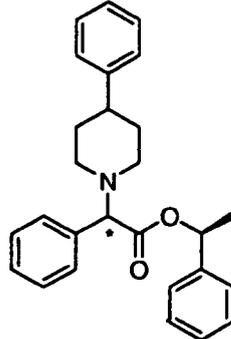


Etapa 1; (R)-2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidin-1-il)-2-fenilacetato de (S)-1-feniletilo: A una solución de (S)-2-bromo-2-fenilacetato de 1-feniletilo (1,50 g, 4,70 mmol) en THF (25 ml) se le añadió trietilamina (1,31 ml, 9,42 mmol) seguido de yoduro de tetrabutilamonio (0,347 g, 0,94 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y después se añadió una solución de 4-fenil-4-hidroxipiperidina (1,00 g, 5,64 mmol) en THF (5 ml). La mezcla se agitó durante 16 horas, después se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó (H<sub>2</sub>O x 2 y salmuera), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (acetato de etilo al 0-60%-hexano), proporcionando una mezcla de aproximadamente 2:1 de diastereómeros, según se determinó por RMN <sup>1</sup>H. La separación de estos isómeros se realizó usando cromatografía de fluidos supercríticos (Chiralcel OJ-H, 30 x 250 mm; etanol al 20% en CO<sub>2</sub> a 35 °C), dando en primer lugar el isómero (R) del compuesto del título (0,534 g, 27%) en forma de un aceite de color amarillo y después el isómero (S) correspondiente (0,271 g, 14%), también en forma de un aceite de color amarillo. Isómero (S,R): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,55-7,47 (m, 4H), 7,44-7,25 (m, 10H), 7,25-7,17 (m, 1H), 5,88 (c, J = 6,6 Hz, 1H), 4,12 (s, 1H), 2,82-2,72 (m, 1H), 2,64 (dt, J = 11,1, 2,5 Hz, 1H), 2,58-2,52 (m, 1H), 2,40 (dt, J = 11,1, 2,5 Hz, 1H), 2,20 (dt, J = 12,1, 4,6 Hz, 1H), 2,10 (dt, J = 12,1, 4,6 Hz, 1H), 1,72-1,57 (m, 2H), 1,53 (d, J = 6,5 Hz, 3H). CLEM: Anál. calc. para C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub>: 415; observado: 416 (M+H)<sup>+</sup>; Isómero (S,S): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,55-7,48 (m, 2H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,38-7,30 (m, 5H), 7,25-7,13 (m, 4H), 7,08-7,00 (m, 2H), 5,88 (c, J = 6,6 Hz, 1H), 4,12 (s, 1H), 2,95-2,85 (m, 1H), 2,68 (dt, J = 11,1, 2,5 Hz, 1H), 2,57-2,52 (m, 1H), 2,42 (dt, J = 11,1, 2,5 Hz, 1H), 2,25 (dt, J = 12,1, 4,6 Hz, 1H), 2,12 (dt, J = 12,1, 4,6 Hz, 1H), 1,73 (dd, J = 13,6, 3,0 Hz, 1H), 1,64 (dd, J = 13,6, 3,0 Hz, 1H), 1,40 (d, J = 6,6 Hz, 3H). CLEM: Anál. calc. para C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub>: 415; observado: 416 (M+H)<sup>+</sup>.

Los siguientes ésteres se prepararon de un modo similar al empleado la etapa 1 en la síntesis del Protector17.

<i>Intermedio-17a</i>		<p>diastereómero 1: RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,36 (d, J = 6,41 Hz, 3H) 2,23-2,51 (m, 4H) 3,35 (s, 4H) 4,25 (s, 1H) 5,05 (s, 2H) 5,82 (d, J = 6,71 Hz, 1H) 7,15-7,52 (m, 15H). CLEM: Anál. Calc. para: C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 458,55; Encontrado: 459,44 (M+H)<sup>+</sup>.</p> <p>diastereómero 2: RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,45 (d, J = 6,71 Hz, 3H) 2,27-2,44 (m, 4H) 3,39 (s, 4H) 4,23 (s, 1H) 5,06 (s, 2H) 5,83 (d, J = 6,71 Hz, 1H) 7,12 (dd, J = 6,41, 3,05 Hz, 2H) 7,19-7,27 (m, 3H) 7,27-7,44 (m, 10H). CLEM: Anál. Calc. para: C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 458,55; Encontrado: 459,44 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
-----------------------	--	--

(continuación)

Intermedio-17b		<p>diastereómero 1: TR = 11,76 min (Cond. II); CLEM: Anal. Calc. para: C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 338,4 Encontrado: 339,39 (M+H)<sup>+</sup>;  diastereómero 2: TR = 10,05 min (Cond. II); CLEM: Anal. Calc. para: C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 338,4; Encontrado: 339,39 (M+H)<sup>+</sup>,</p>
Intermedio-17c		<p>diastereómero 1: TR = 4,55 min (Cond. I); CLEM: Anal. Calc. para: C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 338,44 Encontrado: 339,45 (M+H)<sup>+</sup>; diastereómero 2: TR = 6,00 min (Cond. I); CLEM: Anal. Calc. para: C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 338,44 Encontrado: 339,45 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
Intermedio-17d		<p>diastereómero 1: TR = 7,19 min (Cond. I); CLEM: Anal. Calc. para: C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>2</sub> 399,52 Encontrado: 400,48 (M+H)<sup>+</sup>; diastereómero 2: TR = 9,76 min (Cond. I); CLEM: Anal. Calc. para: C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>2</sub> 399,52 Encontrado: 400,48 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
Condiciones de SFC quiral para determinar el tiempo de retención para los intermedios 17b-17d		

**Condición 1**

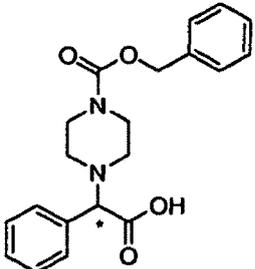
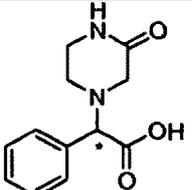
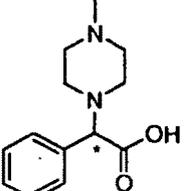
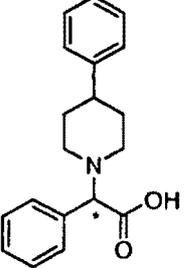
- 5 Columna: Columna Chiralpak AD-H, 4,6 x 250 mm, 5 μm  
Disolventes: CO<sub>2</sub> al 90%-metanol al 10% con EDA al 0,1%  
Temp: 35 °C  
Presión: 150 bar  
Caudal: 2,0 ml/min.  
UV controlada a 220 nm  
10 Inyección: 1,0 mg/3 ml de metanol

**Condición 2**

- 15 Columna: Columna Chiralcel OD-H, 4,6 x 250 mm, 5 μm  
Disolventes: CO<sub>2</sub> al 90%-metanol al 10% con EDA al 0,1%  
Temp: 35 C  
Presión: 150 bar  
Caudal: 2,0 ml/min.  
UV controlada a 220 nm  
Inyección: 1,0 mg/ml de metanol  
20 Protector17, *Etapa 2*; Ácido (R)-2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidin-1-il)-2-fenilacético: A una solución de (R)-2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidin-1-il)-2-fenilacetato de (S)-1-feniletilo (0,350 g, 0,84 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los volátiles se retiraron posteriormente al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (Primesphere C-18, 20 x 100 mm; CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O-TFA al 0,1%), dando el compuesto del título (en forma de la sal TFA) en forma de un sólido de

color blanco (0,230 g, 88%). CLEM: Anál. calc. para C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>: 311; observado: 312 (M+H)<sup>+</sup>.

Los siguientes ácidos carboxílicos se prepararon de una forma similar:

<p>Protector17a</p>		<p>TR = 2,21 (Cond. II); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8 ppm 2,20-2,35 (m, 2H) 2,34-2,47 (m, 2H) 3,37 (s, 4H) 3,71 (s, 1H) 5,06 (s, 2H) 7,06-7,53 (m, 10H). CLEM: Anál. Calc. para: C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 354,40; Encontrado: 355,38 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
<p>Protector17b</p>		<p>TR = 0,27 (Cond. III); CLEM: Anál. Calc. para: C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 234,25; Encontrado: 235,22 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
<p>Protector17c</p>		<p>TR = 0,48 (Cond. II); CLEM: Anál. Calc. para: C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 234,29; Encontrado: 235,31 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
<p>Protector17d</p>	<p>I.</p> 	<p>TR = 2,21 (Cond. 1); CLEM: Anál. Calc. para: C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub> 295,38; Encontrado: 296,33 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
<p>Condiciones de CLEM para determinar el tiempo de retención para los Caps 17a-17b</p>		

Condición 1

- 5 Columna: Phenomenex-Luna 4,6 x 50 mm S10  
 % de B de Inicio = 0  
 % de B Final = 100  
 Tiempo de Gradiente = 4 min  
 Caudal = 4 ml/min
- 10 Longitud de onda = 220  
 Disolvente A = metanol al 10%-H<sub>2</sub>O al 90%-TFA al 0,1%  
 Disolvente B = metanol al 90%-H<sub>2</sub>O al 10%-TFA al 0,1%

Condición 2

- 15 Columna: Waters-Sunfire 4,6 x 50 mm S5  
 % de B de Inicio = 0  
 % de B Final = 100  
 Tiempo de Gradiente = 2 min  
 Caudal = 4 ml/min  
 Longitud de onda = 220

Disolvente A = metanol al 10%-H<sub>2</sub>O al 90%-TFA al 0,1%

Disolvente B = metanol al 90%-H<sub>2</sub>O al 10%-TFA al 0,1%

Condición 3

Columna: Phenomenex 10 $\mu$  3,0 x 50 mm

5 % de B de Inicio = 0

% de B Final = 100

Tiempo de Gradiente = 2 min

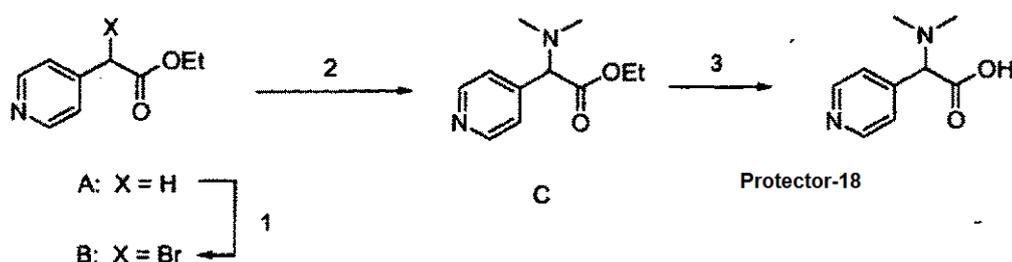
Caudal = 4 ml/min

Longitud de onda = 220

10 Disolvente A = metanol al 10%-H<sub>2</sub>O al 90%-TFA al 0,1%

Disolvente B = metanol al 90%-H<sub>2</sub>O al 10%-TFA al 0,1%

Protector-18



15 Etapa 1; (R,S)-2-(4-piridil)-2-bromoacetato de etilo: A una solución de 4-piridilacetato de etilo (1,00 g, 6,05 mmol) en THF seco (150 ml) a 0 °C en una atmósfera de argón se le añadió DBU (0,99 ml, 6,66 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se enfrió a -78 °C. A esta mezcla se le añadió CBr<sub>4</sub> (2,21 g, 6,66 mmol) y la agitación continuó a -78 °C durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó (salmuera), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El aceite amarillo resultante se purificó inmediatamente por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>/hexano-acetato de etilo, 1:1), proporcionando el compuesto del título (1,40 g, 95%) en forma de un aceite de color amarillo alto inestable. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,62 (dd, *J* = 4,6, 1,8 Hz, 2H), 7,45 (dd, *J* = 4,6, 1,8 Hz, 2H), 5,24 (s, 1H), 4,21-4,29 (m, 2H), 1,28 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). CLEM: Anál. Calc. para C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>BrNO<sub>2</sub>: 242, 244; observado: 243, 245 (M+H)<sup>+</sup>.

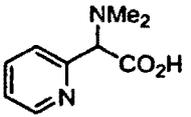
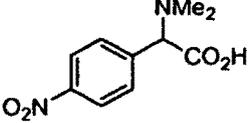
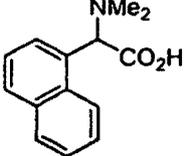
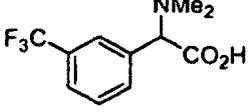
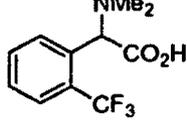
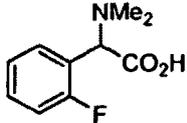
25 Etapa 2; (R,S)-2-(4-piridil)-2-(N,N-dimetilamino)acetato de etilo: A una solución de (R,S)-2-(4-piridil)-2-bromoacetato de etilo (1,40 g, 8,48 mmol) en DMF (10 ml) a temperatura ambiente se le añadió dimetilamina (2 M en THF, 8,5 ml, 17,0 mmol). Después de la finalización de la reacción (según se determinó por tlc) los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna Biotage, 40+M SiO<sub>2</sub>; acetato de etilo al 50%-100%-hexano), proporcionando el compuesto del título (0,539 g, 31%) en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,58 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 7,36 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,17 (m, 2H), 3,92 (s, 1H), 2,27 (s, 6H), 1,22 (t, *J* = 7,0 Hz). CLEM: Anál. calc. para C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 208; observado: 209 (M+H)<sup>+</sup>.

30 Etapa 3; Ácido (R,S)-2-(4-piridil)-2-(N,N-dimetilamino)acético: A una solución de (R,S)-2-(4-piridil)-2-(N,N-dimetilamino)acetato de etilo (0,200 g, 0,960 mmol) en una mezcla de THF-metanol-H<sub>2</sub>O (1:1:1, 6 ml) se le añadió LiOH en polvo (0,120 g, 4,99 mmol) a temperatura ambiente. La solución se agitó durante 3 horas y después se acidificó a pH 6 usando HCl 1 N. La fase acuosa se lavó con acetato de etilo y después se liofilizó, dando el diclorhidrato del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (que contenía LiCl). El producto se usó tal cual en etapas posteriores. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,49 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 7,34 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,56 (s, 1H), 2,21 (s, 6H).

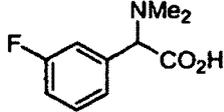
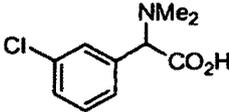
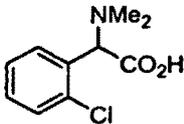
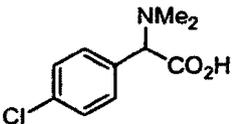
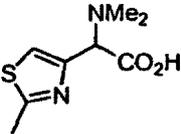
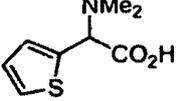
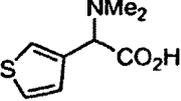
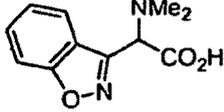
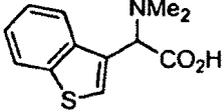
Los siguientes ejemplos se prepararon de una forma similar usando el procedimiento que se ha descrito en el procedimiento anterior:

Protector19		CLEM: Anál. calc. para C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> : 180; observado: 181 (M+H) <sup>+</sup> .
-------------	--	--

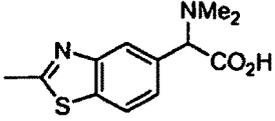
(continuación)

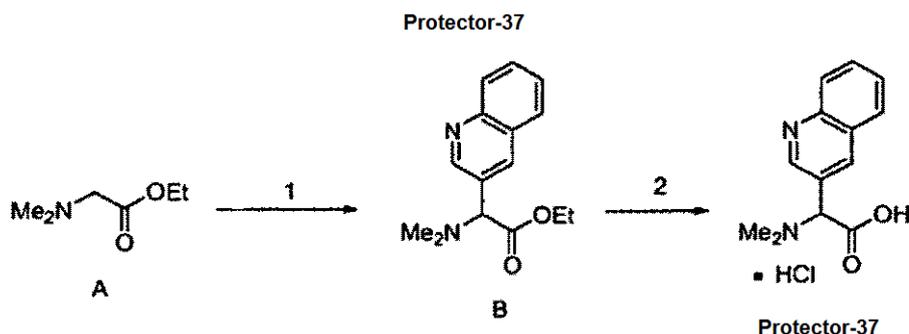
Protector20		<p>CLEM: sin ionización. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,55 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,84 (t ap., J = 5,3 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,37 (t ap., J = 5,3 Hz, 1H), 4,35 (s, 1H), 2,60 (s, 6H).</p>
Protector21		<p>CLEM: Anal. Calc. para C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 214,216; observado: 215, 217 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
Protector22		<p>CLEM: Anál. calc. para C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>1</sub>O<sub>4</sub>: 224; observado: 225 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
Protector23		<p>CLEM: Anál. calc. para C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>: 247; observado: 248 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
Protector24		<p>CLEM: Anál. calc. para C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>: 247; observado: 248 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
Protector25		<p>CLEM: Anál. calc. para C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>: 247; observado: 248 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
Protector26		<p>CLEM: Anál. calc. para C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>: 247; observado: 248 (M+H)<sup>+</sup>.</p>

(continuación)

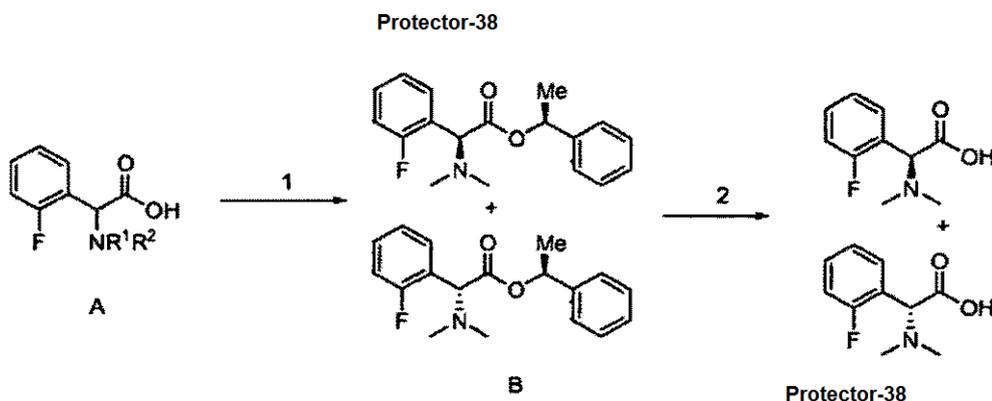
Protector27		CLEM: Anál. calc. para C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> FNO <sub>2</sub> : 247; observado: 248 (M+H) <sup>+</sup> .
Protector28		CLEM: Anal. Calc. para C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> ClNO <sub>2</sub> : 213, 215; observado: 214,217 (M+H) <sup>+</sup> .
Protector29		CLEM: Anal. Calc. para C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> ClNO <sub>2</sub> : 213, 215; observado: 214,217 (M+H) <sup>+</sup> .
Protector30		CLEM: Anal. Calc. para C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> ClNO <sub>2</sub> : 213, 215; observado: 214,217 (M+H) <sup>+</sup> .
Protector31		CLEM: Anál. calc. para C <sub>8</sub> H <sub>11</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S: 200; observado: 201 (M+H) <sup>+</sup> .
Protector32		CLEM: Anal. Calc. para C <sub>8</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub> S: 185; observado: 186 (M+H) <sup>+</sup> .
Protector33		CLEM: Anál. calc. para C <sub>8</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub> S: 185; observado: 186 (M+H) <sup>+</sup> .
Protector34		CLEM: Anál. calc. para C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> : 220; observado: 221 (M+H) <sup>+</sup> .
Protector35		CLEM: Anál. calc. para C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub> S: 235; observado: 236 (M+H) <sup>+</sup> .

(continuación)

Protector36		CLEM: Anál. calc. para C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S: 250; observado: 251 (M+H) <sup>+</sup> .
-------------	---	--



- 5 Etapa 1; (R,S)-2-(quinolin-3-il)-2-(N,N-dimetilamino)-acetato de etilo: Una mezcla de N,N-dimetilaminoacetato de etilo (0,462 g, 3,54 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1,90 g, 8,95 mmol), Pd(t-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (0,090 g, 0,176 mmol) y tolueno (10 ml) se desgasificó con una corriente de burbujas de Ar durante 15 minutos. Después, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 12 horas, después de lo cual se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en H<sub>2</sub>O. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x) y las fases orgánicas combinadas se lavaron (H<sub>2</sub>O y salmuera), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó en primer lugar por HPLC preparativa de fase inversa (Primesphere C-18, 30 x 100 mm; CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O-NH<sub>4</sub>OAc 5 mM) y después por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>/hexano-acetato de etilo, 1:1), proporcionando el compuesto del título (0,128 g, 17%) en forma de un aceite de color naranja. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,90 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,03-8,01 (m, 2H), 7,77 (ddd, J = 8,3, 6,8, 1,5 Hz, 1H), 7,62 (ddd, J = 8,3, 6,8, 1,5 Hz, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,13 (m, 2H), 2,22 (s, 6H), 1,15 (t, J = 7,0 Hz, 3H). CLEM: Anál. calc. para C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 258; observado: 259 (M+H)<sup>+</sup>.
- 10
- 15 Etapa 2; Ácido (R,S) 2-(quinolin-3-il)-2-(N,N-dimetilamino)acético: Una mezcla de (R,S)-2-(quinolin-3-il)-2-(N,N-dimetilamino)acetato de etilo (0,122 g, 0,472 mmol) y HCl 6 M (3 ml) se calentó a 100 °C durante 12 horas. El disolvente se retiró al vacío, proporcionando el diclorhidrato del compuesto del título (0,169 g, >100%) en forma de una espuma de color amarillo clara. El material no purificado se usó en etapas posteriores sin purificación adicional. CLEM: Anál. calc. para C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 230; observado: 231 (M+H)<sup>+</sup>.

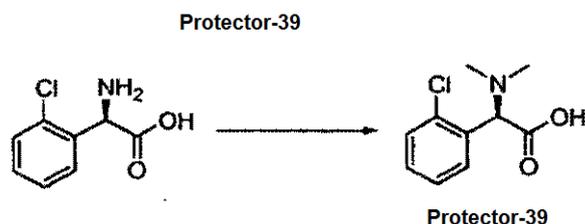


- 20
- 25 Etapa 1; 2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acetato de (R)-((S)-1-feniletilo) y 2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acetato de (S)-((S)-1-feniletilo): A una mezcla de ácido (RS)-2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acético (2,60 g, 13,19 mmol), DMAP (0,209 g, 1,71 mmol) y (S)-1-feniletanol (2,09 g, 17,15 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 ml) se le añadió EDCI (3,29 g, 17,1 mmol) y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Después, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió con acetato de etilo-H<sub>2</sub>O. Las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2 x) y las fases orgánicas combinadas se lavaron (H<sub>2</sub>O y salmuera), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice

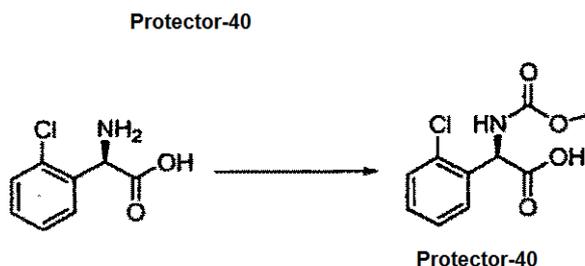
(Biotage/éter dietílico al 0-50%-hexano). Después, la mezcla diastereomérica pura se separó por HPLC preparativa de fase inversa (Primesphere C-18, 30 x 100 mm; CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O-TFA al 0,1%), dando en primer lugar (R)-2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acetato de (S)-1-fenetilo (0,501 g, 13%) y después (S)-2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)-acetato de (S)-1-fenetilo (0,727 g, 18%), ambos en forma de sus sales TFA. Isómero (S,R): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,65-7,70 (m, 1H), 7,55-7,60 (ddd, J = 9,4, 8,1,1,5 Hz, 1H), 7,36-7,41 (m, 2H), 7,28-7,34 (m, 5H), 6,04 (c, J = 6,5 Hz, 1H), 5,60 (s, 1H), 2,84 (s, 6H), 1,43 (d, J = 6,5 Hz, 3H). CLEM: Anál. calc. para C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>FNO<sub>2</sub>: 301; observado: 302 (M+H)<sup>+</sup>; Isómero (S,S): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,58-7,63 (m, 1H), 7,18-7,31 (m, 6H), 7,00 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 2H), 6,02 (c, J = 6,5 Hz, 1H), 5,60 (s, 1H), 2,88 (s, 6H), 1,54 (d, J = 6,5 Hz, 3H). CLEM: Anál. calc. para C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>FNO<sub>2</sub>: 301; observado: 302 (M+H)<sup>+</sup>.

- 10 Etapa 2; Ácido (R)-2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acético: Una mezcla de sal TFA de 2-(dimetil-amino)-2-(2-fluorofenil)acetato de (R)-((S)-1-feniletilo) (1,25 g, 3,01 mmol) y Pd(OH)<sub>2</sub> al 20%/C (0,125 g) en etanol (30 ml) se hidrogenó a temperatura ambiente y presión atmosférica (globo de H<sub>2</sub>) durante 4 horas. Después, la solución se purgó con Ar, se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y se concentró al vacío. Esto proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,503 g, 98%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,53-7,63 (m, 2H), 7,33-7,38 (m, 2H), 5,36 (s, 1H), 2,86 (s, 6H). CLEM: Anál. calc. para C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>FNO<sub>2</sub>: 197; observado: 198 (M+H)<sup>+</sup>.

El isómero S podía obtenerse a partir de la sal TFA de 2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acetato de (S)-((S)-1-feniletilo) de un modo similar.

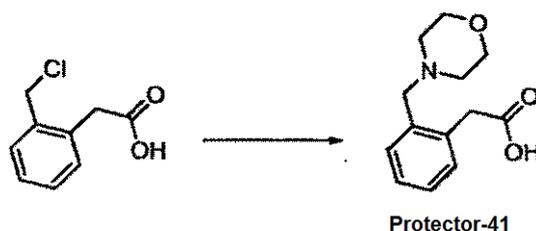


- 20 Una mezcla de (R)-2-(2-clorofenil)glicina (0,300 g, 1,62 mmol), formaldehído (solución acuosa al 35%, 0,80 ml, 3,23 mmol) y Pd(OH)<sub>2</sub> al 20%/C (0,050 g) se hidrogenó a temperatura ambiente y a presión atmosférica (globo de H<sub>2</sub>) durante 4 horas. Después, la solución se purgó con Ar, se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (Primesphere C-18, 30 x 100 mm; CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O-TFA al 0,1%), dando la sal TFA del compuesto del título ácido (R)-2-(dimetilamino)-2-(2-clorofenil)acético en forma de un aceite incoloro (0,290 g, 55%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,59-7,65 (m, 2H), 7,45-7,53 (m, 2H), 5,40 (s, 1H), 2,87 (s, 6H). CLEM: Anál. calc. para C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>2</sub>: 213, 215; observado: 214, 216 (M+H)<sup>+</sup>.



- 30 A una solución enfriada con hielo de (R)-2-(2-clorofenil)glicina (1,00 g, 5,38 mmol) y NaOH (0,862 g, 21,6 mmol) en H<sub>2</sub>O (5,5 ml) se le añadió gota a gota clorocarbonato de metilo (1,00 ml, 13,5 mmol). La mezcla se dejó en agitación a 0 °C durante una hora y después se acidificó mediante la adición de HCl conc. (2,5 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x) y la fase orgánica combinada se lavó (H<sub>2</sub>O y salmuera), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío, dando el compuesto del título ácido (R)-2-(metoxicarbonilamino)-2-(2-clorofenil)acético en forma de una espuma de color amarillo-naranja (1,31 g, 96%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,39-7,43 (m, 2H), 7,29-7,31 (m, 2H), 5,69 (s, 1H), 3,65 (s, 3H). CLEM: Anál. calc. para C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>ClNO<sub>4</sub>: 243, 245; observado: 244, 246 (M+H)<sup>+</sup>.

Protector-41

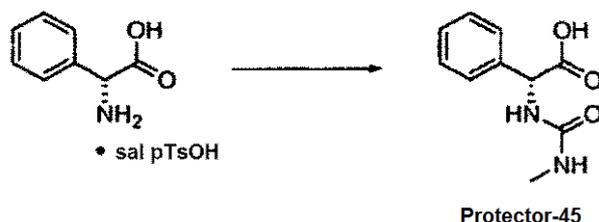


5 A una suspensión de ácido 2-(2-(clorometil)fenil)acético (2,00 g, 10,8 mmol) en THF (20 ml) se le añadió morfolina (1,89 g, 21,7 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con H<sub>2</sub>O (2 x). La fase acuosa se liofilizó y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Biotage/metanol al 0-10%-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), dando el compuesto del título ácido 2-(2-(morfolinometil)fenil)acético en forma de un sólido incoloro (2,22 g, 87%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,37-7,44 (m, 3H), 7,29-7,33 (m, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,83 (s a, 4H), 3,68 (s, 2H), 3,14 (s a, 4H). CLEM: Anál. calc. para C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>: 235; observado: 236 (M+H)<sup>+</sup>.

10 Los siguientes protectores se prepararon de forma análoga usando el procedimiento que se ha descrito para el Protector41:

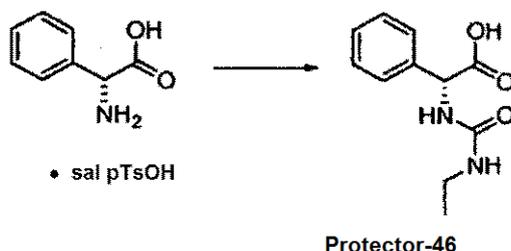
Protector42	<p>II.</p>	CLEM: Anál. calc. para C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>2</sub> : 233; observado: 234 (M+H) <sup>+</sup> .
Protector43		CLEM: Anál. calc. para C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>2</sub> : 219; observado: 220 (M+H) <sup>+</sup> .
Protector44		CLEM: Anál. calc. para C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub> : 193; observado: 194 (M+H) <sup>+</sup> .
Protector45		CLEM: Anál. calc. para C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> : 248; observado: 249 (M+H) <sup>+</sup> .

## Protector-45



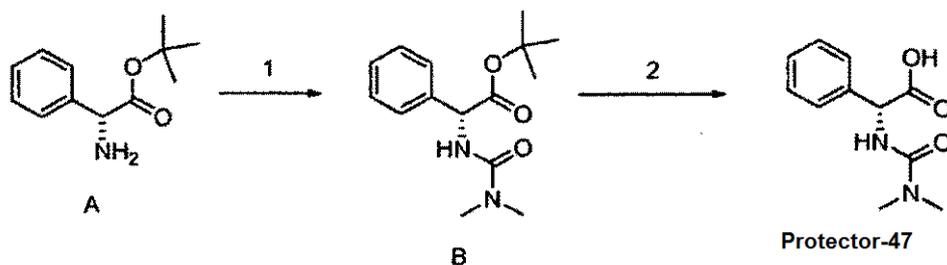
Se añadió HMDS (1,85 ml, 8,77 mmol) a una suspensión de p-toluenosulfonato del ácido (R)-2-amino-2-fenilacético (2,83 g, 8,77 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió en una porción isocianato de metilo (0,5 g, 8,77 mmol) y la agitación continuó durante 30 minutos. La reacción se interrumpió mediante la adición de  $\text{H}_2\text{O}$  (5 ml) y el precipitado resultante se filtró, se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  y n-hexanos y se secó al vacío. Se recuperó ácido (R)-2-(3-metilureido)-2-fenilacético (1,5 g; 82%) se recuperó en forma de un sólido de color blanco y se usó sin purificación adicional. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm, 2,54 (d,  $J = 4,88$  Hz, 3H) 5,17 (d,  $J = 7,93$  Hz, 1H) 5,95 (c,  $J = 4,48$  Hz, 1H) 6,66 (d,  $J = 7,93$  Hz, 1H) 7,26-7,38 (m, 5H) 12,67 (s, 1H). CLEM: Anál. calc. para  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$  208,08, encontrado 209,121 (M+H) $^+$ ; HPLC Phenomenex C-18 3,0 x 46 mm, B del 0 al 100% durante 2 minutos, 1 minuto de tiempo de retención, A = agua al 90%, metanol al 10%, TFA al 0,1%, B = agua al 10%, metanol al 90%, TFA al 0,1%, TR = 1,38 min, 90% de índice de homogeneidad.

## Protector-46



El producto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el Protector45. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0,96 (t,  $J = 7,17$  Hz, 3H) 2,94-3,05 (m, 2H) 5,17 (d,  $J = 7,93$  Hz, 1H) 6,05 (t,  $J = 5,19$  Hz, 1H) 6,60 (d,  $J = 7,63$  Hz, 1H) 7,26- 7,38 (m, 5H) 12,68 (s, 1H). CLEM: Anál. calc. para  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$  222,10 encontrado 209,121 (M+H) $^+$ . HPLC XTERRA C-18 3,0 x 506 mm, B del 0 al 100% durante 2 minutos, tiempo de retención de 1 minuto, A = agua al 90%, metanol al 10%,  $\text{H}_3\text{PO}_4$  al 0,2%, B = agua al 10%, metanol al 90%,  $\text{H}_3\text{PO}_4$  al 0,2%, TR = 0,87 min, 90% de índice de homogeneidad.

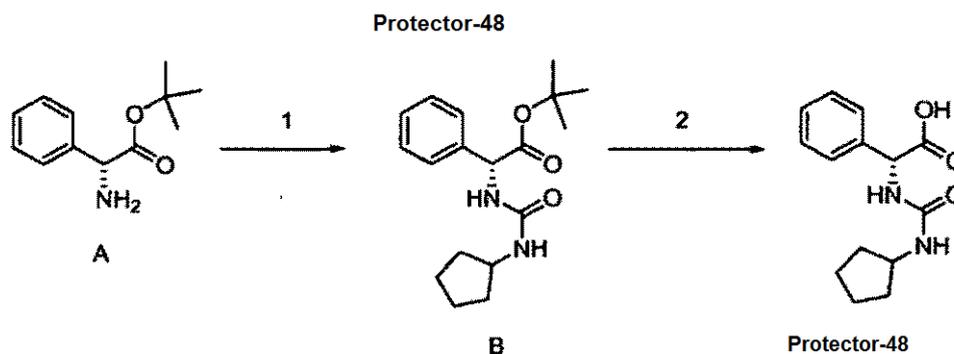
## Protector-47



Etapa 1; (R)-2-(3,3-dimetilureido)-2-fenilacetato de terc-butilo: A una solución agitada de (R)-2-amino-2-fenilacetato de terc-butilo (1,0 g, 4,10 mmol) y base de Hunig (1,79 ml, 10,25 mmol) en DMF (40 ml) se le añadió gota a gota cloruro de dimetilcarbamilo (0,38 ml, 4,18 mmol) durante 10 minutos. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, la reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$ , HCl ac. 1 N y salmuera, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró a presión reducida. Se obtuvo (R)-2-(3,3-dimetilureido)-2-fenilacetato de terc-butilo en forma de un sólido de color blanco (0,86 g; 75%) y se usó sin purificación adicional. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,33 (s, 9H) 2,82 (s, 6H) 5,17 (d,  $J = 7,63$  Hz, 1H) 6,55 (d,  $J = 7,32$  Hz, 1H) 7,24-7,41 (m, 5H). CLEM: Anál. calc. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$  278,16 encontrado 279,23 (M+H) $^+$ ; HPLC Phenomenex LUNA C-18 4,6 x 50 mm, B del 0 al 100% durante 4 minutos, tiempo de

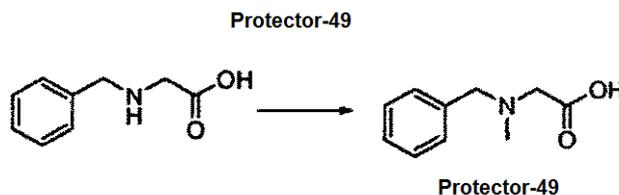
retención de 1 minuto, A = agua al 90%, metanol al 10%, TFA al 0,1%, B = agua al 10%, metanol al 90%, TFA al 0,1%, TR = 2,26 min, 97% de índice de homogeneidad.

5 Etapa 2; ácido (R)-2-(3,3-dimetilureido)-2-fenilacético: A una solución agitada de ((R)-2-(3,3-dimetil-ureido)-2-fenilacetato de terc-butilo (0,86 g, 3,10 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (250 ml) se le añadió gota a gota TFA (15 ml) y la solución resultante se agitó a ta durante 3 h. Después, el compuesto deseado se retiró por precipitación de la solución con una mezcla de EtOAc:Hexanos (5:20), se retiró por filtración y se secó a presión reducida. Se aisló ácido (R)-2-(3,3-dimetilureido)-2-fenilacético en forma de un sólido de color blanco (0,59 g, 86%) y se usó sin purificación adicional. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,82 (s, 6H) 5,22 (d,  $J = 7,32$  Hz, 1H) 6,58 (d,  $J = 7,32$  Hz, 1H) 7,28 (t,  $J = 7,17$  Hz, 1H) 7,33 (t,  $J = 7,32$  Hz, 2H) 7,38-7,43 (m, 2H) 12,65 (s, 1H). CLEM: Anál. calc. para  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ : 222,24; observado: 223,21 (M+H) $^+$ . HPLC XTERRA C-18 3,0 x 50 mm, B del 0 al 100% durante 2 minutos, tiempo de retención de 1 minuto, A = agua al 90%, metanol al 10%,  $\text{H}_3\text{PO}_4$  al 0,2%, B = agua al 10%, metanol al 90%,  $\text{H}_3\text{PO}_4$  al 0,2%, TR = 0,75 min, 93% de índice de homogeneidad.



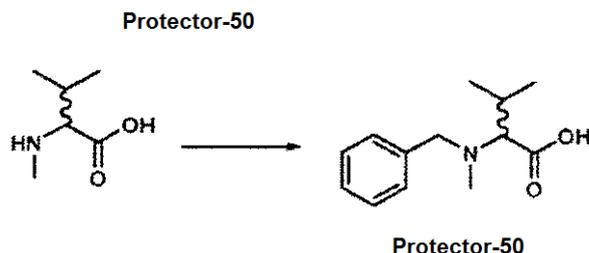
15 Etapa 1; (R)-2-(3-ciclopentilureido)-2-fenilacetato de terc-butilo: A una solución agitada de clorhidrato del ácido (R)-2-amino-2-fenilacético (1,0 g, 4,10 mmol) y base de Hunig (1,0 ml, 6,15 mmol) en DMF (15 ml) se le añadió gota a gota isocianato de ciclopentilo (0,46 ml, 4,10 mmol) durante 10 minutos. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, la reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se recogió en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  y salmuera, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró a presión reducida. Se obtuvo (R)-2-(3-ciclopentilureido)-2-fenilacetato de terc-butilo en forma de un aceite opaco (1,32 g; 100%) y se usó sin purificación adicional. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{Cl-D}$ )  $\delta$  ppm 1,50-1,57 (m, 2H) 1,58-1,66 (m, 2H) 1,87-1,97 (m, 2H) 3,89-3,98 (m, 1H) 5,37 (s, 1H) 7,26-7,38 (m, 5H). CLEM: Anál. calc. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$  318,19, encontrado 319,21 (M+H) $^+$ ; HPLC XTERRA C-18 3,0 x 50 mm, B del 0 al 100% durante 4 minutos, tiempo de retención de 1 minuto, A = agua al 90%, metanol al 10%, TFA al 0,1%, B = agua al 10%, metanol al 90%, TFA al 0,1%, TR = 2,82 min, 96% de índice de homogeneidad.

25 Etapa 2; ácido (R)-2-(3-ciclopentilureido)-2-fenilacético: A una solución agitada de (R)-2-(3-ciclopentilureido)-2-fenilacetato de terc-butilo (1,31 g, 4,10 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 ml) se le añadieron gota a gota TFA (4 ml) y trietilsilano (1,64 ml; 10,3 mmol), y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Los componentes volátiles se retiraron a presión reducida y el producto en bruto se recristalizó en acetato de etilo/pentanos, produciendo ácido (R)-2-(3-ciclopentilureido)-2-fenilacético en forma de un sólido de color blanco (0,69 g, 64%). RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,17-1,35 (m, 2H) 1,42-1,52 (m, 2H) 1,53-1,64 (m, 2H) 1,67-1,80 (m, 2H) 3,75-3,89 (m, 1H) 5,17 (d,  $J = 7,93$  Hz, 1H) 6,12 (d,  $J = 7,32$  Hz, 1H) 6,48 (d,  $J = 7,93$  Hz, 1H) 7,24-7,40 (m, 5H) 12,73 (s, 1H). CLEM: Anál. calc. para  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ : 262,31; observado: 263,15 (M+H) $^+$ . HPLC XTERRA C-18 3,0 x 50 mm, B del 0 al 100% durante 2 minutos, tiempo de retención de 1 minuto, A = agua al 90%, metanol al 10%,  $\text{H}_3\text{PO}_4$  al 0,2%, B = agua al 10%, metanol al 90%,  $\text{H}_3\text{PO}_4$  al 0,2%, TR = 1,24 min, 100% de índice de homogeneidad.



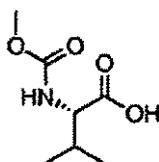
35 A una solución agitada de ácido 2-(bencilamino)acético (2,0 g, 12,1 mmol) en ácido fórmico (91 ml) se le añadió formaldehído (6,94 ml, 93,2 mmol). Después de cinco horas a 70 °C, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, dando 20 ml y un precipitado sólido de color blanco. Después de la filtración, las aguas madre se recogieron y se concentraron adicionalmente a presión reducida proporcionando el producto en bruto. La purificación por HPLC preparativa de fase inversa (Xterra 30 x 100 mm, detección a 220 nm, caudal 35 ml/min, B del 0 al 35% durante 8 min; A = agua al 90%, metanol al 10%, TFA al 0,1%, B = agua al 10%, metanol al 90%, TFA al 0,1%) proporcionó el

compuesto del título ácido 2-(bencil(metil)-amino)acético en forma de su sal TFA (723 mg, 33%) en forma de una cera incolora. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,75 (s, 3H) 4,04 (s, 2H) 4,34 (s, 2H) 7,29-7,68 (m, 5H). CLEM: Anal. Calc. para: C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> 179,22; Encontrado: 180,20 (M+H)<sup>+</sup>.



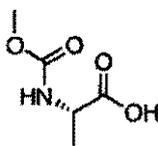
- 5 A una solución agitada de ácido 3-metil-2-(metilamino)butanoico (0,50 g, 3,81 mmol) en agua (30 ml) se le añadieron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,63 g, 19,1 mmol) y cloruro de bencilo (1,32 g, 11,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2) y la fase acuosa se concentró a presión reducida, proporcionando el producto en bruto que se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (Xterra 30 x 100 mm, detección a 220 nm, caudal 40 ml/min, B del 20 al 80% durante 6 min; A = agua al 90%, metanol al 10%, TFA al 0,1%, B = agua al 10%, metanol al 90%, TFA al 0,1%), proporcionando ácido 2-(bencil(metil)amino)-3-metilbutanoico, sal TFA (126 mg, 19%) en forma de una cera incolora. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,98 (d, 3H) 1,07 (d, 3H) 2,33-2,48 (m, 1H) 2,54-2,78 (m, 3H) 3,69 (s, 1H) 4,24 (s, 2H) 7,29-7,65 (m, 5H). CLEM: Anal. Calc. para: C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> 221,30; Encontrado: 222,28 (M+H)<sup>+</sup>.
- 10

**Protector-51**



- 15 Se añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,83 g, 17,2 mmol) a una solución en NaOH (33 ml de 1 M/H<sub>2</sub>O, 33 mmol) de L-valina (3,9 g, 33,29 mmol) y la solución resultante se enfrió con un baño de hielo-agua. Se añadió gota a gota cloroforniato de metilo (2,8 ml, 36,1 mmol) durante 15 min, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,25 h. La mezcla de reacción se lavó con éter (50 ml, 3 x), y la fase acuosa se enfrió con un baño de hielo-agua, se acidificó con HCl concentrado a una región de pH de 1-2 y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml, 3 x). La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío, proporcionando el Protector51 en forma de un sólido de color blanco (6 g). RMN <sup>1</sup>H para el rotámero dominante (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): 12,54 (s, 1H), 7,33 (d, J = 8,6, 1H), 3,84 (dd, J = 8,4, 6,0, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,03 (m, 1H), 0,87 (m, 6H). EMAR: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>4</sub>: 176,0923; encontrado 176,0922.
- 20

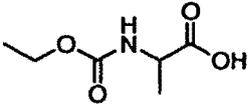
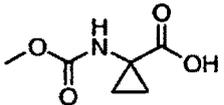
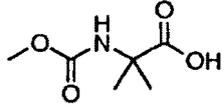
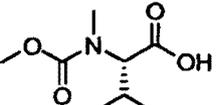
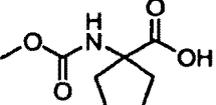
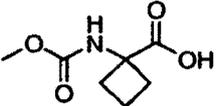
**Protector-52**

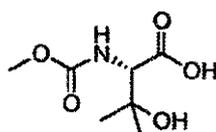


- 25 El Protector52 se sintetizó a partir de L-alanina de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para la síntesis del Protector51. Con fines de caracterización, se purificó una porción del material en bruto por una HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O/MeOH/TFA), proporcionando el Protector52 en forma de un aceite viscoso incoloro. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): 12,49 (s a, 1H), 7,43 (d, J = 7,3, 0,88H), 7,09 (s a ap., 0,12H), 3,97 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 1,25 (d, J = 7,3, 3H).
- 30 Los Protector53 a -64 se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para la síntesis del Protector51, con modificaciones anotadas si las hubiera.

Protector	Estructura	Datos
Protector53a: (R) Protector53b: (S)		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 12,51 (s a, 1H), 7,4 (d, J = 7,9, 0,9H), 7,06 (s ap., 0,1H), 3,86-3,82 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 1,75-1,67 (m, 1H), 1,62-1,54 (m, 1H), 0,88 (d, J = 7,3, 3H). TR = 0,77 minutos (Cond. 2); CL/EM: Anál. calc. para [M+Na] <sup>+</sup> C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> NNaO <sub>4</sub> : 184,06; encontrado 184,07, EMAR Calc. para [M+Na] <sup>+</sup> C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> NNaO <sub>4</sub> : 184,0586; encontrado 184,0592.
Protector54a: (R) Protector54b: (S)		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 12,48 (s, 1H), 7,58 (d, J = 7,6, 0,9H), 7,25 (s ap., 0,1H), 3,52 (s, 3H), 3,36-3,33 (m, 1H), 1,10-1,01 (m, 1H), 0,54-0,49 (m, 1H), 0,46-0,40 (m, 1H), 0,39-0,35 (m, 1H), 0,31-0,21 (m, 1H). EMAR Calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>7</sub> H <sub>12</sub> NO <sub>4</sub> : 174,0766; encontrado 174,0771
Protector55		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 12,62 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,2, 0,9H), 7,07 (s ap., 0,1H), 5,80-5,72 (m, 1H), 5,10 (d, J = 17,1, 1H), 5,04 (d, J = 10,4, 1H), 4,01-3,96 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,47-2,42 (m, 1H), 2,35-2,29 (m, 1H).
Protector56		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 12,75 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,3, 0,9H), 6,96 (s ap., 0,1H), 4,20-4,16 (m, 1H), 3,60-3,55 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,24 (s, 3H).
Protector57		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 12,50 (s, 1H), 8,02 (d, J = 7,7, 0,08H), 7,40 (d, J = 7,9, 0,76H), 7,19 (d, J = 8,2, 0,07H), 7,07 (d, J = 6,7, 0,09H), 4,21-4,12 (m, 0,08H), 4,06-3,97 (m, 0,07H), 3,96-3,80 (m, 0,85H), 3,53 (s, 3H), 1,69-1,51 (m, 2H), 1,39-1,26 (m, 2H), 0,85 (t, J = 7,4, 3H). CL (Cond.2): TR = 1,39 CL/EM: Anál. Calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>7</sub> H <sub>14</sub> NO <sub>4</sub> : 176,09; encontrado 176,06.
Protector58		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 12,63 (s a, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,31 (d, J = 8,2, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,33-4,29 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,54 (dd, J = 15,5, 5,4, 1H), 2,43 (dd, J = 15,6, 8,0, 1H). TR = 0,16 min (Cond. 2); CL/EM: Anál. Calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> : 191,07; encontrado 191,14.

(continuación)

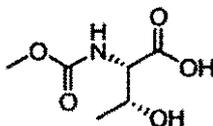
Protector	Estructura	Datos
<i>Protector59a:</i> (R) <i>Protector59b:</i> (S)		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 12,49 (s a, 1H), 7,40 (d, J = 7,3, 0,89H), 7,04 (s a, 0,11H), 4,00-3,95 (m, 3H), 1,24 (d, J = 7,3, 3H), 1,1 (t, J = 7,2,3H). EMAR: Anal. Calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> NO <sub>4</sub> : 162,0766; encontrado 162,0771
<i>Protector60</i>		Los materiales en bruto se purificaron con HPLC de fase inversa (H <sub>2</sub> O/MeOH/TFA), proporcionando un aceite viscoso incoloro que cristalizó en un sólido de color blanco tras la exposición a alto vacío. RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 12,38 (s a, 1H), 7,74 (s, 0,82H), 7,48 (s, 0,18H), 3,54/3,51 (dos s, 3H), 1,30 (m, 2H), 0,98 (m, 2H). EMAR: Anal. Calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> NO <sub>4</sub> : 160,0610; encontrado 160,0604.
<i>Protector61</i>		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 12,27 (s a, 1H), 7,40 (s a, 1H), 3,50 (s, 3H), 1,32 (s, 6H). EMAR: Anál. calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> NO <sub>4</sub> : 162,0766; encontrado 162,0765
<i>Protector62</i>		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 12,74 (s a, 1H), 4,21 (d, J = 10,3, 0,6H), 4,05 (d, J = 10,0, 0,4H), 3,62/3,60 (dos singletes, 3H), 3,0 (s, 3H), 2,14-2,05 (m, 1H), 0,95 (d, J = 6,3, 3H), 0,81 (d, J = 6,6, 3H). CL/EM: Anál. calc. para [M-H] <sup>-</sup> C <sub>8</sub> H <sub>14</sub> NO <sub>4</sub> : 188,09; encontrado 188,05
<i>Protector63</i>		[Nota: la reacción se dejó proceder durante más tiempo de lo que se indicó para el procedimiento general]. RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , δ = 2,5 ppm, 400 MHz): 12,21 (s a, 1H), 7,42 (s a, 1H), 3,50 (s, 3H), 2,02-1,85 (m, 4H), 1,66-1,58 (m, 4H). CL/EM: Anál. calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>8</sub> H <sub>14</sub> NO <sub>4</sub> : 188,09; encontrado 188,19.
<i>Protector64</i>		[Nota: la reacción se dejó proceder durante más tiempo de lo que se indicó para el procedimiento general]. RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , δ = 2,5 ppm, 400 MHz): 12,35 (s a, 1H), 7,77 (s, 0,82H), 7,56/7,52 (s a solapante, 0,18H), 3,50 (s, 3H), 2,47-2,40 (m, 2H), 2,14-2,07 (m, 2H), 1,93-1,82 (m, 2H).

**Protector-65**

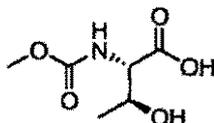
5 Se añadió gota a gota cloroformiato de metilo (0,65 ml, 8,39 mmol) durante 5 min a una mezcla enfriada (hielo-agua) de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,449 g, 4,23 mmol), NaOH (8,2 ml de 1 M/H<sub>2</sub>O, 8,2 mmol) y ácido (S)-3-hidroxi-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (1,04 g, 7,81 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 45 min, y después el baño de refrigeración se retiró y la agitación continuó durante 3,75 h más. La mezcla de reacción se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y la fase acuosa se enfrió con un baño de hielo-agua y se acidificó con HCl concentrado a una región de pH de 1-2. El componente volátil se retiró al vacío y el residuo se recogió en una mezcla 2:1 de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml), se filtró, y el filtrado se evaporó en un evaporador rotatorio, proporcionando el *Protector65* en forma de una espuma semi-viscosa de color blanco (1,23,6 g). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 8 6,94 (d, J = 8,5, 0,9 H), 6,53 (s a, 0,1H), 3,89 (d, J = 8,8, 1H), 2,94 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,13 (s, 3H).

10

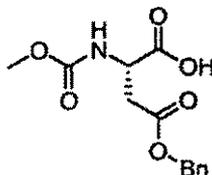
Los *Protector66* y *-67* se prepararon a partir de los materiales de partida disponibles en el mercado apropiados empleando el procedimiento descrito para la síntesis del *Protector65*.

**Protector-66**

5 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 12,58 (s a, 1H), 7,07 (d, J = 8,3, 0,13H), 6,81 (d, J = 8,8, 0,67H), 4,10-4,02 (m, 1,15H), 3,91 (dd, J = 9,1, 3,5, 0,85H), 3,56 (s, 3H), 1,09 (d, J = 6,2, 3H). [Nota: únicamente se apreciaron las señales dominantes de NH]

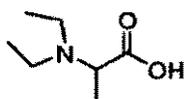
**Protector-67**

10 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): 12,51 (s a, 1H), 7,25 (d, J = 8,4, 0,75H), 7,12 (d a, J = 0,4, 0,05H), 6,86 (s a, 0,08H), 3,95-3,85 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 1,08 (d, J = 6,3, 3H). [Nota: únicamente se apreciaron las señales dominantes de NH]

**Protector-68**

15 Se añadió gota a gota cloroformiato de metilo (0,38 ml, 4,9 mmol) a una mezcla de NaOH 1 N (ac.) (9,0 ml, 9,0 mmol), NaHCO<sub>3</sub> 1 M (ac.) (9,0 ml, 9,0 mol), β-bencil éster del ácido L-aspártico (1,0 g, 4,5 mmol) y dioxano (9 ml). La mezcla de reacción se agitó en condiciones ambientales durante 3 h y después se lavó con acetato de etilo (50 ml, 3 x). La fase acuosa se acidificó con HCl 12 N a un de pH ~1-2 y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando el *Protector68* en forma de un aceite de color amarillo claro (1,37 g; la masa está por encima del rendimiento teórico, y el producto se usó sin purificación adicional). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 12,88 (s a, 1H), 7,55 (d, J = 8,5, 1H), 7,40-7,32 (m, 5H), 5,13 (d, J = 12,8, 1H), 5,10 (d, J = 12,9, 1H), 4,42-4,38 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,87 (dd, J = 16,2, 5,5, 1H), 2,71 (dd, J = 16,2, 8,3, 1H). CL (Cond. 2): TR = 1,90 min; CL/EM: Anal. Calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>6</sub>: 282,10; encontrado 282,12.

20

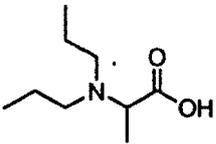
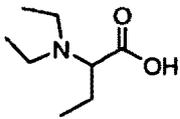
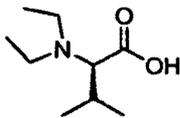
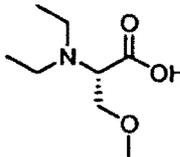
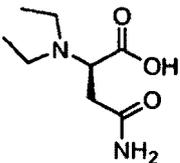
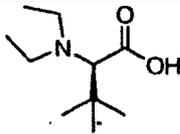
**Protector-69a-69b**

**Protector-69a-: Enantiómero (R)**  
**Protector-69b-: Enantiómero (S)**

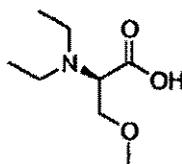
25 Se añadió en lotes NaCNBH<sub>3</sub> (2,416 g, 36,5 mmol) a una solución enfriada (~15 °C) en agua (17 ml)/MeOH (10 ml) de alanina (1,338 g, 15,0 mmol). Unos pocos minutos más tarde se añadió gota a gota acetaldehído (4,0 ml, 71,3 mmol) durante 4 min, el baño de refrigeración se retiró, y la mezcla de reacción se agitó a condiciones ambientales durante 6 h. Se añadió más cantidad de acetaldehído (4,0 ml) y la reacción se agitó durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió lentamente HCl concentrado hasta que el pH alcanzó ~1,5, y la mezcla resultante se calentó durante 1 h a 40 °C. La mayor parte del componente volátil se retiró al vacío y el residuo se purificó con una resina de intercambio iónico Dowex® 50WX8-100 (la columna se lavó con agua, y el compuesto se eluyó con NH<sub>4</sub>OH

diluido, preparado mezclando 18 ml de  $\text{NF}_4\text{OH}$  y 282 ml de agua), proporcionando el Protector69 (2,0 g) en forma de un sólido blanco higroscópico de color blanquecino. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta = 2,5$  ppm, 400 MHz):  $\delta$  3,44 (c,  $J = 7,1$ , 1H), 2,99-2,90 (m, 2H), 2,89-2,80 (m, 2H), 1,23 (d,  $J = 7,1$ , 3H), 1,13 (t,  $J = 7,3$ , 6H).

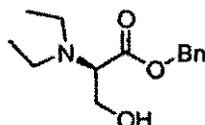
5 Los Protector70 a -74x se prepararon de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para la síntesis del Protector69 empleando los materiales de partida apropiados.

Protector70a: (R) Protector70b: (S)		RMN $^1\text{H}$ ( $\text{DMSO-d}_6$ , $\delta = 2,5$ ppm, 400 MHz): $\delta$ 3,42 (c, $J = 7,1$ , 1 H), 2,68-2,60 (m, 4H), 1,53-1,44 (m, 4H), 1,19 (d, $J = 7,3$ , 3H), 0,85 (t, $J = 7,5$ , 6H). CL/EM: Anál. calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{NO}_2$ : 174,15; encontrado 174,13.
Protector71a: (R) Protector71b: (S)		RMN $^1\text{H}$ ( $\text{DMSO-d}_6$ , $\delta = 2,5$ ppm, 500 MHz): $\delta$ 3,18-3,14 (m, 1H), 2,84-2,77 (m, 2H), 2,76-2,68 (m, 2H), 1,69-1,54 (m, 2H), 1,05 (t, $J = 7,2$ , 6H), 0,91 (t, $J = 7,3$ , 3H). CL/EM: Anál. calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{NO}_2$ : 160,13; encontrado 160,06
Protector72		RMN $^1\text{H}$ ( $\text{DMSO-d}_6$ , $\delta = 2,5$ ppm, 400 MHz): $\delta$ 2,77-2,66 (m, 3H), 2,39-2,31 (m, 2H), 1,94-1,85 (m, 1H), 0,98 (t, $J = 7,1$ , 6H), 0,91 (d, $J = 6,5$ , 3H), 0,85 (d, $J = 6,5$ , 3H). CL/EM: Anál. calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{NO}_2$ : 174,15; encontrado 174,15
Protector73		RMN $^1\text{H}$ ( $\text{DMSO-d}_6$ , $\delta = 2,5$ ppm, 500 MHz): $\delta$ 9,5 (s a, 1H), 3,77 (dd, $J = 10,8$ , 4,1, 1H), 3,69-3,61 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,99-2,88 (m, 4H), 1,13 (t, $J = 7,2$ , 6H).
Protector74		RMN $^1\text{H}$ ( $\text{DMSO-d}_6$ , $\delta = 2,5$ ppm, 500 MHz): $\delta$ 7,54 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,81 (t, $J = 6,6$ , k, 1H), 2,82-2,71 (m, 4H), 2,63 (dd, $J = 15,6$ , 7,0, 1H), 2,36 (dd, $J = 15,4$ , 6,3, 1H), 1,09 (t, $J = 7,2,6\text{H}$ ). TR = 0,125 minutos (Cond. 2); CL/EM: Anál. calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3$ : 189,12; encontrado 189,13
Protector74x		CL/EM: Anál. calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{NO}_2$ : 188,17; encontrado 188,21

Protector-75



Protector-75, etapa a

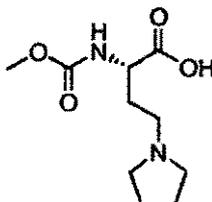


Se añadió  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (1,6 g, 25,5 mmol) a una solución enfriada (baño de hielo/agua) en agua (25 ml)/metanol (15 ml) de H-D-Ser-OBzl HCl (2,0 g, 8,6 mmol). Se añadió gota a gota acetaldehído (1,5 ml, 12,5 mmol) durante 5 min, el baño de refrigeración se retiró, y la mezcla de reacción se agitó a condiciones ambientales durante 2 h. La reacción se inactivó cuidadosamente con HCl 12 N y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua y se purificó con una HPLC de fase inversa (MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$ /TFA), proporcionando la sal TFA de (R)-2-(diethylamino)-3-hidroxiopropanoato de bencilo en forma de un aceite viscoso incoloro (1,9 g). RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  = 2,5 ppm, 500 MHz):  $\delta$  9,73 (s a, 1H), 7,52-7,36 (m, 5H), 5,32 (d,  $J$  = 12,2, 1H), 5,27 (d,  $J$  = 12,5, 1H), 4,54-4,32 (m, 1H), 4,05-3,97 (m, 2H), 3,43-3,21 (m, 4H), 1,23 (t,  $J$  = 7,2, 6H). CL/EM (Cond. 2): TR = 1,38 min; CL/EM: Anál. calc. para  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NO}_3$ : 252,16; encontrado 252,19.

*Protector75*

Se añadió NaH (0,0727 g, 1,82 mmol, 60%) a una solución enfriada (hielo-agua) en THF (3,0 ml) de la sal TFA de (R)-2-(diethylamino)-3-hidroxiopropanoato de bencilo (0,3019 g, 0,8264 mmol) que se ha preparado anteriormente, y la mezcla se agitó durante 15 min. Se añadió yoduro de metilo (56 ml, 0,90 mmol) y la agitación continuó durante 18 h mientras se dejó que el baño se descongelara a condiciones ambientales. La reacción se interrumpió con agua y se cargó sobre un cartucho de MeOH pre-acondicionado MCX (6 g), y se lavó con metanol seguido de la elución del con  $\text{NH}_3$  2 N/Metanol. La retirada del componente volátil al vacío proporcionó el Protector75, contaminado con ácido (R)-2-(diethylamino)-3-hidroxiopropanoico, en forma de un semi-sólido de color amarillo (100 mg). El producto se usó tal cual sin purificación adicional.

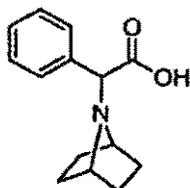
Protector-76



Se añadió en lotes  $\text{NaCNBH}_3$  (1,60 g, 24,2 mmol) a una solución enfriada ( $\sim 15^\circ\text{C}$ ) en agua/MeOH (12 ml cada uno) de ácido (S)-4-amino-2-(terc-butoxicarbonilamino) butanoico (2,17 g, 9,94 mmol). Unos pocos minutos más tarde se añadió gota a gota acetaldehído (2,7 ml, 48,1 mmol) durante 2 min, el baño de refrigeración se retiró, y la mezcla de reacción se agitó a condiciones ambientales durante 3,5 h. Se añadió más cantidad de acetaldehído (2,7 ml, 48,1 mmol) y la reacción se agitó durante 20,5 h. La mayor parte de los componentes de MeOH se retiraron al vacío, y la mezcla restante se trató con HCl concentrado hasta que su pH alcanzó  $\sim 1,0$ , y después se calentó durante 2 h a  $40^\circ\text{C}$ . El componente volátil se retiró al vacío, el residuo se trató con 4 M HCl/dioxano (20 ml) y se agitó a condiciones ambientales durante 7,5 h. El componente volátil se retiró al vacío y el residuo se purificó con resina de intercambio iónico Dowex® 50WX8-100 (la columna se lavó con agua y el compuesto se eluyó con  $\text{NH}_4\text{OH}$  diluido, preparado a partir de 18 ml de  $\text{NH}_4\text{OH}$  y 282 ml de agua), proporcionando el intermedio de ácido (S)-2-amino-4-(diethylamino)butanoico en forma de un sólido de color blanquecino (1,73 g).

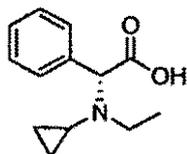
Se añadió gota a gota cloroforniato de metilo (0,36 ml, 4,65 mmol) durante 11 min a una mezcla enfriada (hielo-agua) de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0,243 g, 2,29 mmol), NaOH (4,6 ml, de 1 M/ $\text{H}_2\text{O}$ , 4,6 mmol) y el producto anterior (802,4 mg). La

- mezcla de reacción se agitó durante 55 min, después el baño de refrigeración se retiró y la agitación continuó durante 5,25 h más. La mezcla de reacción se diluyó con un volumen equivalente de agua, se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml, 2 x), la fase acuosa se enfrió con un baño de hielo-agua y se acidificó con HCl concentrado a una región de pH de 2. Después, el componente volátil se retiró al vacío y el material en bruto se hizo base libre con una resina MCX (6,0 g; la columna se lavó con agua, y la muestra se eluyó con NH<sub>3</sub> 2,0 M/MeOH), proporcionando el *Protector76* impuro en forma de un sólido de color blanquecino (704 mg). RMN <sup>1</sup>H (MeOH-d<sub>4</sub>, δ = 3,29 ppm, 400 MHz): δ 3,99 (dd, J = 7,5, 4,7, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,25-3,06 (m, 6H), 2,18-2,09 (m, 1H), 2,04-1,96 (m, 1H), 1,28 (t, J = 7,3, 6H). CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 233,15; encontrado 233,24.

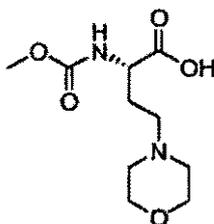
**Protector-77a-77b**

**Protector-77a: enantiómero-1**  
**Protector-77b: enantiómero-2**

- La síntesis del *Protector77* se realizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el *Protector7* usando 7-azabicyclo [2,2,1]heptano para la etapa de desplazamiento de SN<sub>2</sub>, y realizando la separación enantiomérica del intermedio de 2-(7-azabicyclo[2,2,1]heptan-7-il)-2-fenilacetato de bencilo usando la siguiente condición: el intermedio (303,7 mg) se disolvió en etanol, y la solución resultante se inyectó sobre una columna de HPLC quiral (columna Chiracel AD-H, 30 x 250 mm, 5 μm) eluyendo con CO<sub>2</sub> al 90%-EtOH al 10% en 70 ml/min, y una temperatura de 35 °C, proporcionando 124,5 mg del enantiómero-1 y 133,8 mg del enantiómero-2. estos ésteres bencilicos se hidrogenaron de acuerdo con la preparación del *Protector7*, proporcionando el *Protector77*: RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 7,55 (m, 2H), 7,38-7,30 (m, 3H), 4,16 (s, 1H), 3,54 (s a ap., 2H), 2,08-1,88 (m, 4 H), 1,57-1,46 (m, 4H). CL (Cond. 1): TR = 0,67 min; CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>BrNO<sub>2</sub>: 232,13; encontrado 232,18. EMAR: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>BrNO<sub>2</sub>: 232,1338; encontrado 232,1340.

**Protector-78**

- Se añadió NaCNBH<sub>3</sub> (0,5828 g, 9,27 mmol) a una mezcla de la sal HCl del ácido (R)-2-(etilamino)-2-fenilacético (un intermedio en la síntesis del *Protector3*; 0,9923 mg, 4,60 mmol) y (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (1,640 g, 9,40 mmol) en MeOH (10 ml), y la mezcla semi-heterogénea se calentó a 50 °C con un baño de aceite durante 20 h. Se añadió más cantidad de (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (150 mg, 0,86 mmol) y NaCNBH<sub>3</sub> (52 mg, 0,827 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante 3,5 h más. Después, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se acidificó en una región de ~pH de 2 con HCl concentrado, la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó con un evaporador rotatorio. El material en bruto resultante se recogió en i-PrOH (6 ml), se calentó para realizar la disolución, la parte no disuelta se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío. Se purificó aproximadamente 1/3 del material en bruto resultante con una HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O/MeOH/TFA), proporcionando la sal TFA del *Protector78* en forma de un aceite viscoso incoloro (353 mg). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 400 MHz; después del intercambio de D<sub>2</sub>O): δ 7,56-7,49 (m, 5H), 5,35 (s, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,06 (s a ap., 1H), 2,66 (m, 1H), 1,26 (t, J = 7,3, 3H), 0,92 (m, 1H), 0,83-0,44 (m, 3H). CL (Cond. 1): TR = 0,64 min; CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub>: 220,13; encontrado 220,21, EMAR: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub>: 220,1338; encontrado 220,1343.

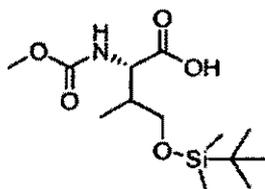
**Protector-79**

Se burbujeó ozono a través de una solución enfriada (-78 °C) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5,0 ml) del Protector55 (369 mg, 2,13 mmol) durante aproximadamente 50 min hasta que la mezcla de reacción consiguió un tinte de color azul. Se añadió Me<sub>2</sub>S (10 gotas de pipeta), y la mezcla de reacción se agitó durante 35 min. El baño a -78 °C se reemplazó con un baño a -10 °C, la agitación continuó durante 30 min más, y después el componente volátil se retiró al vacío, proporcionando un aceite viscoso incoloro.

Se añadió NaBH<sub>3</sub>CN (149 mg, 2,25 mmol) a una solución en MeOH (5,0 ml) del material en bruto anterior y morfolina (500 ul, 5,72 mmol) y la mezcla se agitó a condiciones ambientales durante 4 h. Se enfrió a temperatura de hielo-agua, se trató con HCl concentrado para llevar su pH a ~2,0 y después se agitó durante 2,5 h. El componente volátil se retiró al vacío, y el residuo se purificó con una combinación de resina MCX (lavado de MeOH; elución de NH<sub>3</sub> 2,0 N/MeOH) y una HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O/MeOH/TFA), proporcionando el Protector79 que contenía una cantidad desconocida de morfolina.

Con el fin de consumir el contaminante de morfolina, el material anterior se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,5 ml), se trató con Et<sub>3</sub>N (0,27 ml, 1,94 mmol) seguido de anhídrido acético (0,10 ml, 1,06 mmol) y se agitó en condiciones ambientales durante 18 h. Se añadieron THF (1,0 ml) y H<sub>2</sub>O (0,5 ml) y la agitación continuó durante 1,5 h. El componente volátil se retiró al vacío, y el residuo resultante se pasó a través de una resina MCX (lavado de MeOH; elución de NH<sub>3</sub> 2,0 N/MeOH), proporcionando el Protector79 impuro en forma de un aceite de color pardo viscoso, que se usó en la siguiente etapa purificación adicional.

#### Protector-80a y 80b



Protector-80a: Diastereómero S/S  
Protector-80b: Diastereómero S/R

Se añadió gota a gota SOCl<sub>2</sub> (6,60 ml, 90,5 mmol) durante 15 min a una mezcla enfriada (hielo-agua) de ácido (S)-3-amino-4-(benciloxi)-4-oxobutanoico (10,04 g, 44,98 mmol) y MeOH (300 ml), el baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó a condiciones ambientales durante 29 h. La mayor parte del componente volátil se retiró al vacío y el residuo se repartió cuidadosamente entre EtOAc (150 ml) y una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (150 ml, 2 x), la fase orgánica combinada se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío, proporcionando (S)-4-metil 2-aminosuccinato de 1-bencilo en forma de un aceite incoloro (9,706 g). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 7,40-7,32 (m, 5H), 5,11 (s, 2H), 3,72 (t ap., J = 6,6, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,68 (dd, J = 15,9, 6,3, 1H), 2,58 (dd, J = 15,9, 6,8, 1H), 1,96 (s, 2H). CL (Cond. 1): TR = 0,90 min; CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup>C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>4</sub>: 238,11; encontrado 238,22.

Se añadió Pb(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (6,06 g, 18,3 mmol) durante 1 min a una solución en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80 ml) de (S)-4-metil 2-aminosuccinato de 1-bencilo (4,50 g, 19,0 mmol), 9-bromo-9-fenil-9H-fluoreno (6,44 g, 20,0 mmol) y Et<sub>3</sub>N (3,0 ml, 21,5 mmol), y la mezcla heterogénea se agitó a condiciones ambientales durante 48 h. La mezcla se filtró, el filtrado se trató con MgSO<sub>4</sub>, se filtró de nuevo, y el filtrado final se concentró. El material en bruto resultante se sometió a una purificación de Biotage (350 g de gel de sílice, elución de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), proporcionando (S)-4-metil 2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)succinato de 1-bencilo en forma de un aceite altamente viscoso (7,93 g). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 7,82 (m, 2H), 7,39-7,13 (m, 16H), 4,71 (d, J = 12,4, 1H), 4,51 (d, J = 12,6, 1H), 3,78 (d, J = 9,1, NH), 3,50 (s, 3H), 2,99 (m, 1H), 2,50-2,41 (m, 2H, parcialmente solapado con disolvente). CL (Cond. 1): TR = 2,16 min; CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>31</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>4</sub>: 478,20; encontrado 478,19.

Se añadió gota a gota LiHMDS (9,2 ml de 1,0 M/THF, 9,2 mmol) durante 10 min a una solución enfriada (-78 °C) en THF (50 ml) de (S)-4-metil 2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)succinato de 1-bencilo (3,907 g, 8,18 mmol) y se agitó durante ~1 h. A la mezcla se le añadió gota a gota Mel (0,57 ml, 9,2 mmol) durante 8 min, y la agitación continuó durante 16,5 h mientras que se dejó que el baño de refrigeración se descongelara a temperatura ambiente. Después de la interrupción con una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (5 ml), la mayor parte del componente orgánico se retiró al vacío y el residuo se repartió entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) y agua (40 ml). La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío, y el material en bruto resultante se purificó con Biotage (350 g de gel de sílice; EtOAc al 25%/hexanos), proporcionando 3,65 g de mezclas diastereoméricas 2S/3S y 2S/3R de 4-metil 3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)succinato de 1-bencilo en una proporción de ~1,0:0,65 (RMN <sup>1</sup>H). La estereoquímica del isómero dominante no se determinó en este momento, y la mezcla se sometió a la siguiente etapa sin separación. Datos parciales de RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): diastereómero principal, δ 4,39 (d, J = 12,3, 1H de CH<sub>2</sub>), 3,33 (s, 3H, solapado con una señal H<sub>2</sub>O), 3,50 (d, J = 10,9, NH), 1,13 (d, J = 7,1, 3H); diastereómero secundario, δ 4,27 (d, J = 12,3, 1H de CH<sub>2</sub>), 3,76 (d, J = 10,9, NH), 3,64 (s, 3H), 0,77 (d, J = 7,0, 3H). CL (Cond. 1): TR = 2,19 min; CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>32</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>4</sub>: 492,22; encontrado 492,15.

Se añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (20,57 ml de 1,0 M en hexanos, 20,57 mmol) durante 10 min a

una solución enfriada (-78 °C) en THF (120 ml) de (2S)-4-metil-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)succinato de 1-bencilo (3,37 g, 6,86 mmol) que se ha preparado anteriormente, y se agitó a -78 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se retiró del baño de refrigeración y se vertió rápidamente en H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> ~1 M/H<sub>2</sub>O (250 ml) con agitación, y la mezcla se extrajo con éter (100 ml, 2 x). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. Se preparó una malla de gel de sílice del material en bruto y se sometió a cromatografía (EtOAc al 25%/hexanos; elución de gravedad), proporcionando 1,1 g de (2S,3S)-4-hidroxi-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato de bencilo, contaminado con alcohol bencílico, en forma de un aceite viscoso incoloro y (2S,3R)-4-hidroxi-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato de bencilo que contenía el estereoisómero (2S,3R) en forma de una impureza. La última muestra se sometió de nuevo a la misma purificación por cromatografía en columna, proporcionando 750 mg del material purificado en forma de una espuma de color blanco. [Nota: el isómero (2S, 3S) se eluye antes que el isómero (2S,3R) en la misma condición anterior]. Isómero (2S, 3S): RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): 7,81 (m, 2H), 7,39-7,08 (m, 16H), 4,67 (d, J = 12,3, 1H), 4,43 (d, J = 12,4, 1H), 4,21 (t ap., J = 5,2, OH), 3,22 (d, J = 10,1, NH), 3,17 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), -2,5 (m, 1H, solapado con la señal de disolvente), 1,58 (m, 1H), 0,88 (d, J = 6,8, 3H). CL (Cond. 1): TR = 2,00 min; CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>3</sub>: 464,45; encontrado 464,22. Isómero (2S, 3R): RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): 7,81 (d, J = 7,5, 2H), 7,39-7,10 (m, 16H), 4,63 (d, J = 12,1, 1H), 4,50 (t ap., J = 4,9, 1H), 4,32 (d, J = 12,1, 1H), 3,59-3,53 (m, 2H), 3,23 (m, 1H), 2,44 (dd, J = 9,0, 8,3, 1H), 1,70 (m, 1H), 0,57 (d, J = 6,8, 3H). CL (Cond. 1): TR = 1,92 min; CL/EM: Anál. Calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>3</sub>: 464,45; encontrado 464,52.

Las asignaciones estereoquímicas relativas de los productos de reducción DIBAL se fabricaron en base a estudios NOE realizados sobre derivados de lactona preparados a partir de cada isómero empleando el siguiente protocolo: Se añadió LiHMDS (50 μl de 1,0 M/THF, 0,05 mmol) a una solución enfriada (hielo-agua) en THF (2,0 ml) de (2S,3S)-4-hidroxi-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato de bencilo (62,7 mg, 0,135 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura similar durante ~2 h. El componente volátil se retiró al vacío y el residuo se repartió entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml), agua (20 ml) y una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (1 ml). La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío, y el material en bruto resultante se sometió a una purificación de Biotage (40 g de gel de sílice; EtOAc al 10-15%/hexanos), proporcionando (3S,4S)-4-metil-3-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)dihidrofuran-2(3H)-ona en forma de una película incolora de sólido (28,1 mg). Se elaboró (2S,3R)-4-hidroxi-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato de bencilo de forma similar a la (3S,4R)-4-metil-3-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)dihidrofuran-2(3H)-ona. Isómero (3S,4S)-lactona: RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 400 MHz), 7,83 (d, J = 7,5, 2H), 7,46-7,17 (m, 11H), 4,14 (t ap., J = 8,3, 1H), 3,60 (d, J = 5,8, NH), 3,45 (t ap., J = 9,2, 1H), -2,47 (m, 1H, parcialmente solapado con señal de disolvente), 2,16 (m, 1H), 0,27 (d, J = 6,6, 3H). CL (Cond. 1): TR = 1,98 min; CL/EM: Anál. calc. para [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>NaO<sub>2</sub>: 378,15; encontrado 378,42. Isómero (3S,4R)-lactona: RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 400 MHz), 7,89 (d, J = 7,6, 1H), 7,85 (d, J = 7,3, 1H), 7,46-7,20 (m, 11H), 3,95 (dd, J = 9,1, 4,8, 1H), 3,76 (d, J = 8,8, 1H), 2,96 (d, J = 3,0, NH), 2,92 (dd, J = 6,8, 3, NCH), 1,55 (m, 1H), 0,97 (d, J = 7,0, 3H). CL (Cond. 1): TR = 2,03 min; CL/EM: Anál. calc. para [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>NNaO<sub>2</sub>: 378,15; encontrado 378,49.

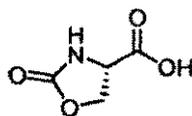
Se añadió TBDMS-Cl (48 mg, 0,312 mmol) seguido de imidazol (28,8 mg, 0,423 mmol) a una solución en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) de (2S,3S)-4-hidroxi-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato de bencilo (119,5 mg, 0,258 mmol), y la mezcla se agitó a condiciones ambientales durante 14,25 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml), se lavó con agua (15 ml), la fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto resultante se purificó con un Biotage (40 g de gel de sílice; EtOAc al 5%/hexanos), proporcionando (2S,3S)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato de bencilo, contaminado con impurezas basadas en TBDMS, en forma de un aceite viscoso incoloro (124,4 mg). Se elaboró (2S,3R)-4-hidroxi-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato de bencilo de forma similar al (2S,3R)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato de bencilo. Isómero (2S,3S)-silil éter: RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 400 MHz), 7,82 (d, J = 4,1, 1H), 7,80 (d, J = 4,0, 1H), 7,38-7,07 (m, 16 H), 4,70 (d, J = 12,4, 1H), 4,42 (d, J = 12,3, 1H), 3,28-3,19 (m, 3H), 2,56 (dd, J = 10,1, 5,5, 1H), 1,61 (m, 1H), 0,90 (d, J = 6,8, 3H), 0,70 (s, 9H), -0,13 (s, 3H), -0,16 (s, 3H). CL (Cond. 1, donde el tiempo de realización se extendió a 4 min): TR = 3,26 min; CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>37</sub>H<sub>44</sub>NO<sub>3</sub>Si: 578,31; encontrado 578,40. Isómero (2S, 3R)-silil éter: RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 400 MHz), 7,82 (d, J = 3,0, 1H), 7,80 (d, J = 3,1, 1H), 7,39-7,10 (m, 16H), 4,66 (d, J = 12,4, 1H), 4,39 (d, J = 12,4, 1H), 3,61 (dd, J = 9,9, 5,6, 1H), 3,45 (d, J = 9,5, 1H), 3,41 (dd, J = 10, 6,2, 1H), 2,55 (dd, J = 9,5, 7,3, 1H), 1,74 (m, 1H), 0,77 (s, 9H), 0,61 (d, J = 7,1, 3H), -0,06 (s, 3H), -0,08 (s, 3H).

Se fijó un globo de hidrógeno a una mezcla de (2S,3S)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato de bencilo (836 mg, 1,447 mmol) y Pd al 10%/C (213 mg) en EtOAc (16 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante ~21 h, donde el globo se recargó con H<sub>2</sub> según fue necesario. La mezcla de reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas (Celite-545®), y el lecho se lavó con EtOAc (200 ml), EtOAc/MeOH (mezcla 1:1, 200 ml) y MeOH (750 ml). La fase orgánica combinada se concentró, se preparó una malla de gel de sílice a partir del material en bruto resultante y se sometió a una cromatografía ultrarrápida (mezcla 8:2:1 de EtOAc/i-PrOH/H<sub>2</sub>O), proporcionando ácido (2S,3S)-2-amino-4-(terc-butildimetilsililoxi)-3-metilbutanoico en forma de un sólido esponjoso de color blanco (325 mg). Se elaboró (2S,3R)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato de bencilo de forma similar a ácido (2S,3R)-2-amino-4-(terc-butildimetilsililoxi)-3-metilbutanoico. Isómero (2S,3S)-aminoácido: RMN <sup>1</sup>H (Metanol-d<sub>4</sub>, δ = 3,29 ppm, 400 MHz), 3,76 (dd, J = 10,5, 5,2, 1H), 3,73 (d, J = 3,0, 1H), 3,67 (dd, J = 10,5, 7,0, 1H), 2,37 (m, 1H), 0,97 (d, J = 7,0, 3H), 0,92 (s, 9H), 0,10 (s, 6H). CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>11</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>3</sub>Si: 248,17; encontrado 248,44. Isómero

(2S,3R)-aminoácido: RMN <sup>1</sup>H (Metanol-d<sub>4</sub>, δ = 3,29 ppm, 400 MHz), 3,76-3,75 (m, 2H), 3,60 (d, J = 4,1, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,06 (d, J = 7,3, 3H), 0,91 (s, 9H), 0,09 (s, 6H). Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>11</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>3</sub>Si: 248,17; encontrado 248,44.

5 Se añadieron agua (1 ml) y NaOH (0,18 ml de 1,0 M/H<sub>2</sub>O, 0,18 mmol) a una mezcla de ácido (2S,3S)-2-amino-4-(terc-butildimetilsililoxi)-3-metilbutanoico (41,9 mg, 0,169 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (11,9 mg, 0,112 mmol), y se sonicó durante aproximadamente 1 min para realizar la disolución de los reactantes. Después, la mezcla se enfrió con un baño de hielo-agua, se añadió cloroformiato de metilo (0,02 ml, 0,259 mmol) durante 30 s, la agitación vigorosa continuó a temperatura similar durante 40 min y después a temperatura ambiente durante 2,7 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 ml), se enfrió con un baño de hielo-agua y se trató gota a gota con una solución acuosa 1,0 N de HCl (~0,23 ml). La mezcla se diluyó adicionalmente con agua (10 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml, 2x). La fase orgánica combinada se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío, proporcionando el Protector80a en forma de un sólido de color blanquecino. Se elaboró ácido (2S,3R)-2-amino-4-(terc-butildimetilsililoxi)-3-metil-butanoico de forma similar al Protector80b. Protector80a: RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub> δ = 2,5 ppm, 400 MHz), 12,57 (s a, 1H), 7,64 (d, J = 8,3, 0,3H), 7,19 (d, J = 8,8, 0,7H), 4,44 (dd, J = 8,1, 4,6, 0,3H), 4,23 (dd, J = 8,7, 4,4, 0,7H), 3,56/3,53 (dos singletes, 3H), 3,48-3,40 (m, 2H), 2,22-2,10 (m, 1H), 0,85 (s, 9H), ~0,84 (d, 0,9H, solapado con la señal t-Bu), 0,79 (d, J = 7, 2,1H), 0,02/0,01/0,00 (tres singletes de solapamiento, 6H). CL/EM: Anál. calc. para [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>13</sub>H<sub>27</sub>NNaO<sub>5</sub>Si: 328,16; encontrado 328,46. Protector80b: RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ = 7,24 ppm, 400 MHz), 6,00 (d a, J = 6,8, 1H), 4,36 (dd, J = 7,1, 3,1, 1H), 3,87 (dd, J = 10,5, 3,0, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,58 (dd, J = 10,6, 4,8, 1H), 2,35 (m, 1H), 1,03 (d, J = 7,1, 3H), 0,90 (s, 9H), 0,08 (s, 6H). CL/EM: Anál. calc. para [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>13</sub>H<sub>27</sub>NNaO<sub>5</sub>Si: 328,16; encontrado 328,53. Los productos en bruto se utilizaron sin purificación adicional.

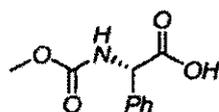
#### Protector -81



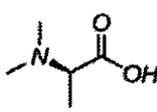
Se preparó de acuerdo con el protocolo descrito por Falb y col. *Synthetic Communications* 1993, 23, 2839.

#### Protector82 a Protector85

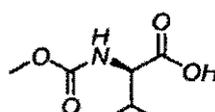
25 Los Protector82 a Protector85 se sintetizaron a partir de materiales de partida apropiados de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el Protector51. Las muestras mostraron perfiles espectrales similares a los de sus enantiómeros (es decir, Protector4, Protector13, Protector51 y Protector52, respectivamente)



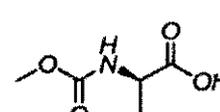
Protector-82



Protector-83

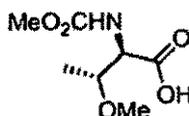


Protector-84



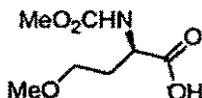
Protector-85

#### Protector-86



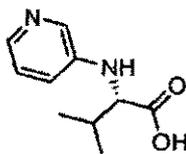
30 A una mezcla de O-metil-L-treonina (3,0 g, 22,55 mmol), NaOH (0,902 g, 22,55 mmol) en H<sub>2</sub>O (15 ml) se le añadió gota a gota ClCO<sub>2</sub>Me (1,74 ml, 22,55 mmol) a 0 °C. La mezcla se dejó en agitación durante 12 h y se acidificó a pH 1 usando HCl 1 N. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 250 ml) y MeOH al 10% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (250 ml) y las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío, proporcionando un aceite incoloro (4,18 g, 97%) que era de suficiente pureza para su uso en etapas posteriores. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,19 (s, 1H), 3,92-3,97 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 1,17 (d, J = 7,7 Hz, 3H). CLEM: Anál. calc. para C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>5</sub>: 191; observado: 190 (M-H)<sup>-</sup>.

## Protector-87



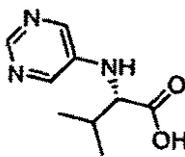
5 A una mezcla de L-homoserina (2,0 g, 9,79 mmol),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2,08 g, 19,59 mmol) en  $\text{H}_2\text{O}$  (15 ml) se le añadió gota a gota  $\text{ClCO}_2\text{Me}$  (0,76 ml, 9,79 mmol) a 0 °C. La mezcla se dejó en agitación durante 48 h y se acidificó a pH 1 usando  $\text{HCl}$  1 N. La fase acuosa se extrajo con  $\text{EtOAc}$  (2 x 250 ml) y las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío, proporcionando un sólido incoloro (0,719 g, 28%) que era de suficiente pureza para su uso en etapas posteriores. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,23 (dd,  $J = 4,5, 9,1$  Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,43-3,49 (m, 2H), 2,08-2,14 (m, 1H), 1,82-1,89 (m, 1H). CLEM: Anál. calc. para  $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_5$ : 191; observado: 192 (M+H) $^+$ .

## Protector-88



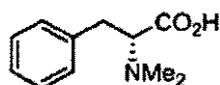
10 Una mezcla de L-valina (1,0 g, 8,54 mmol), 3-bromopiridina (1,8 ml, 18,7 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2,45 g, 17,7 mmol) y  $\text{CuI}$  (169 mg, 0,887 mmol) en  $\text{DMSO}$  (10 ml) se calentó a 100 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se vertió en  $\text{H}_2\text{O}$  (aprox. 150 ml) y se lavó con  $\text{EtOAc}$  (x 2). Las fases orgánicas se extrajeron con una pequeña cantidad de  $\text{H}_2\text{O}$  y las fases ac. combinadas se acidificaron a aprox. pH 2 con  $\text{HCl}$  6 N. El volumen se redujo a aproximadamente un tercio y se añadieron 20 g de resina de intercambio catiónico (Strata). La suspensión se dejó en reposo durante 20 min y se cargó sobre una capa de resina de intercambio catiónico (Strata) (aprox. 25 g). El lecho se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  (200 ml),  $\text{MeOH}$  (200 ml) y después  $\text{NH}_3$  (3 M en  $\text{MeOH}$ , 2 x 200 ml). Las fracciones apropiadas se concentraron al vacío y el residuo (aprox. 1,1 g) se disolvió en  $\text{H}_2\text{O}$ , se congeló y se liofilizó. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma (1,02 g, 62%). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,00 (s, a, 1H), 7,68-7,71 (m, 1H), 7,01 (s, a, 1H), 6,88 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 5,75 (s, a, 1H), 3,54 (s, 1H), 2,04-2,06 (m, 1H), 0,95 (d,  $J = 6,0$  Hz, 3H), 0,91 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3H). CLEM: Anál. calc. para  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ : 194; observado: 195 (M+H) $^+$ .

## Protector-89



20 Una mezcla de L-valina (1,0 g, 8,54 mmol), 5-bromopirimidina (4,03 g, 17,0 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2,40 g, 17,4 mmol) y  $\text{CuI}$  (179 mg, 0,94 mmol) en  $\text{DMSO}$  (10 ml) se calentó a 100 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se vertió en  $\text{H}_2\text{O}$  (aprox. 150 ml) y se lavó con  $\text{EtOAc}$  (x 2). Las fases orgánicas se extrajeron con una pequeña cantidad de  $\text{H}_2\text{O}$  y las fases ac. combinadas se acidificaron a aprox. pH 2 con  $\text{HCl}$  6 N. El volumen se redujo a aproximadamente un tercio y se añadieron 20 g de resina de intercambio catiónico (Strata). La suspensión se dejó en reposo durante 20 min y se cargó sobre una capa de resina de intercambio catiónico (Strata) (aprox. 25 g). El lecho se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  (200 ml),  $\text{MeOH}$  (200 ml) y después  $\text{NH}_3$  (3 M en  $\text{MeOH}$ , 2 x 200 ml). Las fracciones apropiadas se concentraron al vacío y el residuo (aprox. 1,1 g) se disolvió en  $\text{H}_2\text{O}$ , se congeló y se liofilizó. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma (1,02 g, 62%). La RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) mostró que la mezcla contenía valina y la pureza no pudo calcularse. El material se usó tal cual en reacciones posteriores. CLEM: Anál. calc. para  $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$ : 195; observado: 196(M+H) $^+$ .

## Protector-90

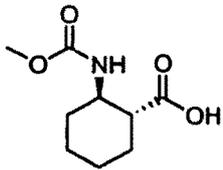
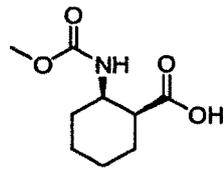
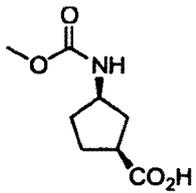
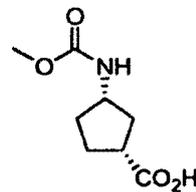
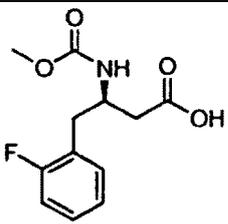
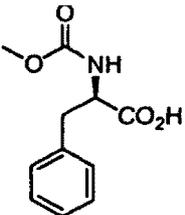


El *Protector90* se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para la preparación del Protector1. El material en bruto se usó tal cual en etapas posteriores. CLEM: Anál. calc. para  $C_{11}H_{15}NO_2$ : 193; observado: 192 (M-H)<sup>-</sup>.

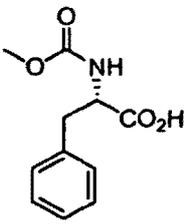
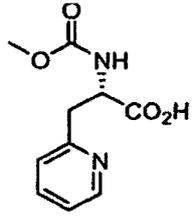
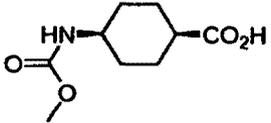
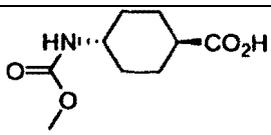
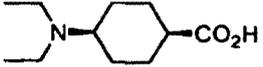
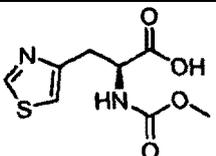
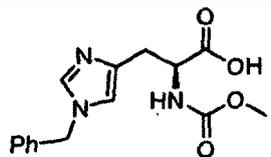
5 Los siguientes protectores se prepararon de acuerdo con el procedimiento del Protector51:

Protector	Estructura	CLEM
<i>Protector91</i>		CLEM: Anál. Calc. para $C_{11}H_{13}NO_4$ : 223; observado: 222 (M-H) <sup>-</sup> .
<i>Protector92</i>		CLEM: Anál. Calc. para $C_{11}H_{13}NO_4$ : 223; observado: 222 (M-H) <sup>-</sup> .
<i>Protector93</i>		CLEM: Anál. calc. para $C_{10}H_{12}N_2O_4$ : 224; observado: 225 (M+H) <sup>+</sup> .
<i>Protector94</i>		CLEM: Anál. Calc. para $C_8H_{11}N_3O_4$ : 213; observado: 214 (M+H) <sup>+</sup> .
<i>Protector95</i>		CLEM: Anál. Calc. para $C_{13}H_{17}NO_4$ : 251; observado: 250 (M-H) <sup>-</sup> .
<i>Protector96</i>		CLEM: Anál. Calc. para $C_{12}H_{15}NO_4$ : 237; observado: 236 (M-H) <sup>-</sup> .

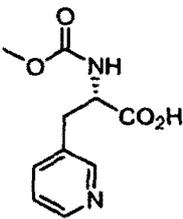
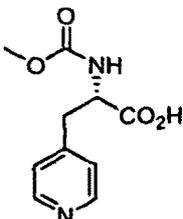
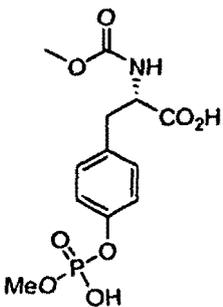
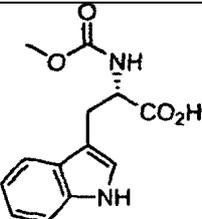
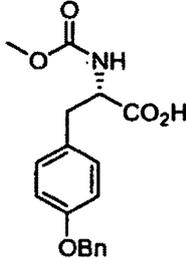
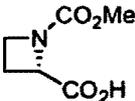
(continuación)

Protector	Estructura	CLEM
<i>Protector97</i>		CLEM: Anál. calc. para C <sub>9</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub> : 201; observado: 200 (M-H) <sup>-</sup> .
<i>Protector98</i>		CLEM: Anál. calc. para C <sub>9</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub> : 201; observado: 202 (M+H) <sup>+</sup> .
<i>Protector99</i>		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 3,88-3,94 (m, 1H), 3,60, 3,61 (s, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,20 (m 1H), 1,82-1,94 (m, 3H), 1,45-1,71 (m, 2H).
<i>Protector99a</i>		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 3,88-3,94 (m, 1H), 3,60, 3,61 (s, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,20 (m 1H), 1,82-1,94 (m, 3H), 1,45-1,71 (m, 2H).
<i>Protector100</i>		CLEM: Anál. calc. para C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> NO <sub>4</sub> F: 255; observado: 256 (M+H) <sup>+</sup> .
<i>Protector101</i>		CLEM: Anal. Calc. para C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub> : 223; observado: 222 (M-H) <sup>-</sup> .

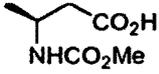
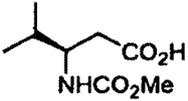
(continuación)

Protector	Estructura	CLEM
Protector102		CLEM: Anal. Calc. para C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub> : 223; observado: 222 (M-H) <sup>-</sup>
Protector103		CLEM: Anál. calc. para C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> : 224; observado: 225 (M+H) <sup>+</sup> .
Protector104		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 3,60 (s, 3H), 3,50-3,53 (m, 1H), 2,66-2,69 y 2,44-2,49 (m, 1H), 1,91-2,01 (m, 2H), 1,62-1,74 (m, 4H), 1,51-1,62 (m, 2H).
Protector105		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 3,60 (s, 3H), 3,33-3,35 (m, 1H, parcialmente oscurecido por el disolvente), 2,37-2,41 y 2,16-2,23 (m, 1H), 1,94-2,01 (m, 4H), 1,43-1,53 (m, 2H), 1,17-1,29 (m, 2H).
Protector106 (preparado siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el Protector2)		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 3,16 (c, J = 7,3 Hz, 4H), 2,38-2,41 (m, 1H), 2,28-2,31 (m, 2H), 1,79-1,89 (m, 2H), 1,74 (ddd ap., J = 3,5, 12,5, 15,9 Hz, 2H), 1,46 (app dt J = 4,0, 12,9 Hz, 2H), 1,26 (t, J = 7,3 Hz, 6H).
Protector107		CLEM: Anál. calc. para C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S: 230; observado: 231 (M+H) <sup>+</sup> .
Protector108		CLEM: Anál. calc. para C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> : 303; observado: 304 (M+H) <sup>+</sup> .

(continuación)

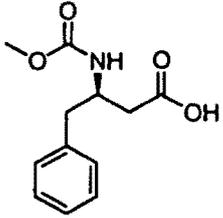
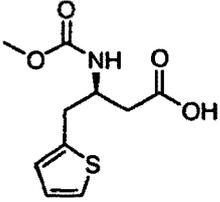
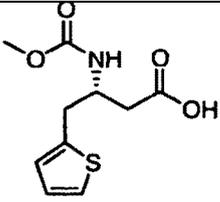
Protector	Estructura	CLEM
<i>Protector109</i>		CLEM: Anál. calc. para C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> : 224; observado: 225 (M+H) <sup>+</sup> .
<i>Protector110</i>		CLEM: Anál. calc. para C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> : 224; observado: 225 (M+H) <sup>+</sup> .
<i>(Protector111)</i>		CLEM: Anál. calc. para C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> NO <sub>8</sub> P: 333; observado: 334 (M+H) <sup>+</sup> .
<i>Protector112</i>		CLEM: Anál. calc. para C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> : 262; observado: 263 (M+H) <sup>+</sup> .
<i>Protector113</i>		CLEM: Anal. Calc. para C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>5</sub> : 329; observado: 330 (M+N) <sup>+</sup> .
<i>Protector114</i>		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 4,82-4,84 (m, 1H), 4,00-4,05 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,56 (s, a, 2H)

(continuación)

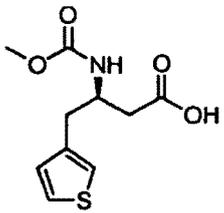
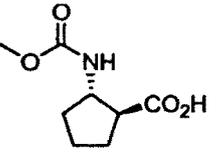
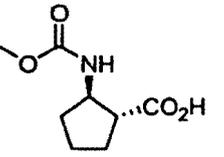
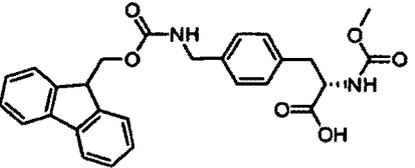
Protector	Estructura	CLEM
<i>Protector115</i>		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 5,13 (s, a, 1H), 4,13 (s, a, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,61 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 1,28 (d, J = 9,1 Hz, 3H).
<i>Protector116</i>		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 5,10 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,74-3,83 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,54-2,61 (m, 2H), 1,88 (sept., J = 7,0 Hz, 1H), 0,95 (d, J = 7,0 Hz, 6H).

*Protector117 a Protector123*

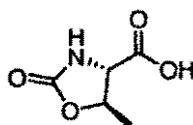
- 5 Para la preparación de los protectores *Protector117* a *Protector123* estaban disponibles en el mercado los aminoácidos Boc y se desprotegeron por tratamiento con TFA al 25% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Después de que se determinara por CLEM que la reacción se había completado, los disolventes se retiraron al vacío y la sal TFA correspondiente del aminoácido se carbamiloó con cloroformiato de metilo de acuerdo con el procedimiento para el *Protector51*.

Protector	Estructura	CLEM
<i>Protector117</i>		CLEM: Anál. calc. para C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub> S: 237; observado: 238 (M+H) <sup>+</sup> .
<i>Protector118</i>		CLEM: Anál. calc. para C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub> S: 243; observado: 244 (M+H) <sup>+</sup> .
<i>Protector119</i>		CLEM: Anál. calc. para C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub> S: 243; observado: 244 (M+H) <sup>+</sup> .

(continuación)

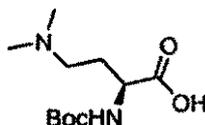
Protector	Estructura	CLEM
<i>Protector120</i>		CLEM: Anál. calc. para C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub> S: 243; observado: 244 (M+H) <sup>+</sup> .
<i>Protector121</i>		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 4,06-4,16 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,43 (s, 1H), 2,82 y 2,66 (s, a, 1H), 1,86-2,10 (m, 3H), 1,64-1,76 (m, 2H), 1,44-1,53 (m, 1H).
<i>Protector122</i>		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 5,28 y 5,12 (s, a, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,64-2,74 (m, 1H), 1,86-2,12 (m, 3H), 1,67-1,74 (m, 2H), 1,39-1,54 (m, 1H).
<i>Protector123</i>		CLEM: Anál. calc. para C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> : 474; observado: 475 (M+H) <sup>+</sup> .

Preparación del Protector124. Ácido (4S,5R)-5-metil-2-oxooxazolidina-4-carboxílico



Protector-124

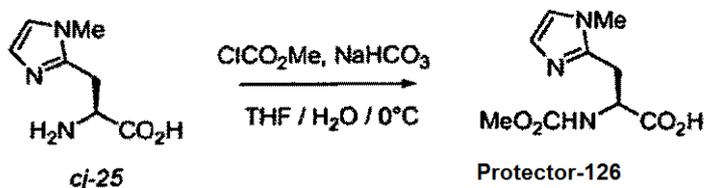
- 5 La sal clorhidrato de L-treonina terc-butil éster se carbamoiló de acuerdo con el procedimiento para el *Protector51*. La mezcla de reacción en bruto se acidificó con HCl 1 N a pH ~1 y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío, dando un producto incoloro que solidificó después de un periodo de reposo. La fase acuosa se concentró al vacío y la mezcla resultante del producto y las sales inorgánicas se trituraron con EtOAc-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH (1:1:0,1), y después la fase orgánica se concentró al vacío, dando un aceite incoloro que se demostró por CLEM que era el producto deseado. Ambas extracciones se combinaron, dando 0,52 g de un sólido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 4,60 (m, 1H), 4,04 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 1,49 (d, J = 6,3 Hz, 3H). CLEM: Anál. calc. para C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>4</sub>: 145; observado: 146 (M+H)<sup>+</sup>.

Preparación de *Protector125*. Ácido (S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(dimetilamino)butanoico.

Protector 125

Se preparó el *Protector125* de acuerdo con el procedimiento para la preparación del *Protector1*. El producto en bruto se usó tal cual en reacciones posteriores. CLEM: Anál. calc. para  $C_{11}H_{22}N_2O_4$ : 246; observado: 247 (M+H)<sup>+</sup>.

Preparación de ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propanoico (*Protector126*).

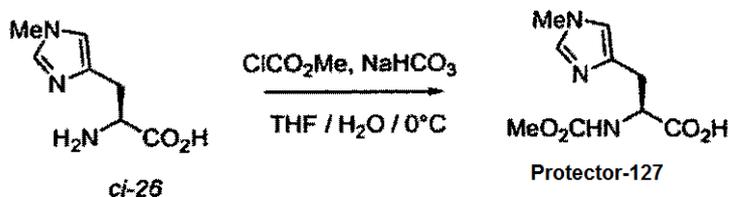


- 5 Este procedimiento es una modificación de que se usó para preparar el *Protector51*. A una suspensión de ácido (S)-2-amino-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propanoico (0,80 g, 4,70 mmol) en THF (10 ml) y H<sub>2</sub>O (10 ml) a 0 °C se le añadió NaHCO<sub>3</sub> (0,88 g, 10,5 mmol). La mezcla resultante se trató con ClCO<sub>2</sub>Me (0,40 ml, 5,20 mmol) y la mezcla se dejó en agitación a 0 °C. Después de agitar durante aprox. 2 h, el análisis por CLEM mostró que no quedaba material de partida. La reacción se acidificó a pH 2 con HCl 6 N.
- 10 Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se suspendió en 20 ml de MeOH al 20% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La mezcla se filtró y se concentró, dando una espuma de color amarillo claro (1,21 g.). CLEM y RMN <sup>1</sup>H mostraron que el material era una mezcla 9:1 del éster metílico y el producto deseado. Este material se recogió en THF (10 ml) y H<sub>2</sub>O (10 ml), se enfrió a 0 °C y se añadió LiOH (249,1 mg, 10,4 mmol). Después de agitar durante aprox. 1 h, el análisis por CLEM mostró que no quedaba éster. Por lo tanto, la mezcla se acidificó con HCl 6 N y los disolventes se retiraron al vacío.
- 15 Los análisis por CLEM y RMN <sup>1</sup>H confirmaron la ausencia del éster. El compuesto del título se obtuvo en forma de su sal HCl contaminado con sales inorgánicas (1,91 g, >100%). El compuesto se usó tal cual en etapas posteriores sin purificación adicional.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,84, (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,52 (dd, J = 5,0, 9,1 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,35 (dd, J = 4,5, 15,6 Hz, 1H, parcialmente oscurecido por el disolvente), 3,12 (dd, J = 9,0, 15,6 Hz, 1H). CLEM: Anál. calc. para  $C_{17}H_{15}NO_2$ : 392; observado: 393 (M+H)<sup>+</sup>.

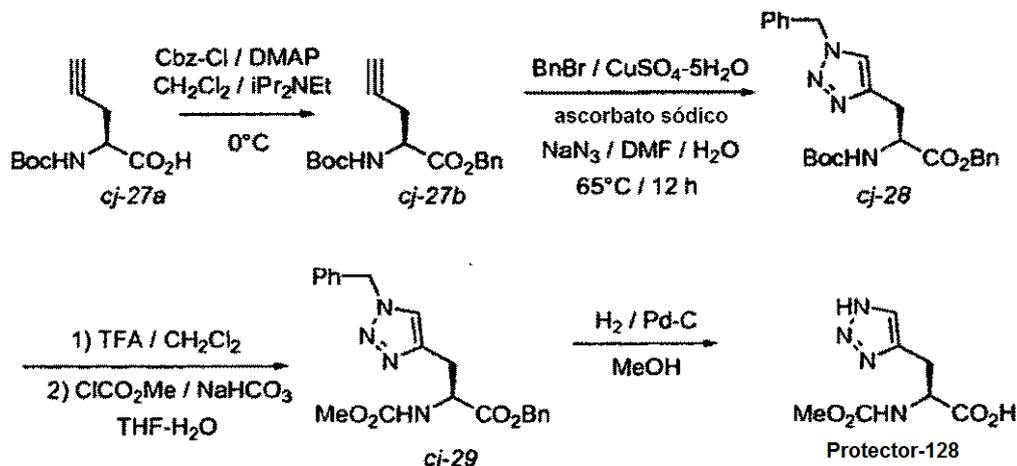
20

Preparación de ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)propanoico (*Protector127*).

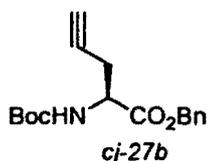


- 25 El *Protector127* se preparó de acuerdo con el procedimiento para el *Protector126* anterior partiendo de ácido (S)-2-amino-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)propanoico (1,11 g, 6,56 mmol), NaHCO<sub>3</sub> (1,21 g, 14,4 mmol) y ClCO<sub>2</sub>Me (0,56 ml, 7,28 mmol). El compuesto del título se obtuvo en forma de su sal HCl (1,79 g, >100%) contaminado con sales inorgánicas. Los análisis por CLEM y RMN <sup>1</sup>H mostraron la presencia de aprox. el 5% del éster metílico. La mezcla en bruto se usó tal cual sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,90 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,48 (dd, J = 5,0, 8,6 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,35 (m, 1H), 3,08 (m, 1H). CLEM: Anál. calc. para  $C_{17}H_{15}NO_2$ : 392; observado: 393 (M+H)<sup>+</sup>.

- 30 Preparación de ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propanoico (*Protector128*).

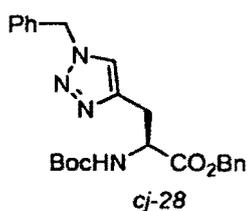


Etapla 1. Preparación de (S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)pent-4-inoato de metilo (cj-27b).



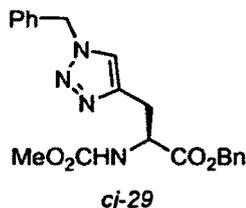
5 A una solución de cj-27a (1,01 g, 4,74 mmol), DMAP (58 mg, 0,475 mmol) e  $iPr_2NEt$  (1,7 ml, 9,8 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (100 ml) a 0 °C se le añadió Cbz-Cl (0,68 ml, 4,83 mmol). La solución se dejó en agitación durante 4 h a 0 °C, se lavó ( $KHSO_4$  1 N y salmuera), se secó ( $Na_2SO_4$ ), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (TLC 6:1 hex:EtOAc), dando el compuesto del título (1,30 g, 91%) en forma de un aceite incoloro. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,35 (s, 5H), 5,35 (d, a,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 5,23 (d,  $J = 12,2$  Hz, 1H), 5,17 (d,  $J = 12,2$  Hz, 1H), 4,48-4,53 (m, 1H), 2,68-2,81 (m, 2H), 2,00 (t,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 1,44 (s, 9H). CLEM: Anal. Calc. para  $C_{17}H_{21}NO_4$ : 303; observado: 304 (M+H) $^+$ .

10 Etapla 2. Preparación de (S)-3-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoato de bencilo (cj-28).



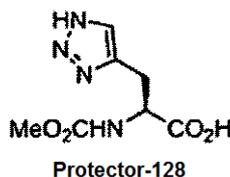
15 A una mezcla de (S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)pent-4-inoato de bencilo (0,50 g, 1,65 mmol), ascorbato sódico (0,036 g, 0,18 mmol),  $CuSO_4 \cdot 5H_2O$  (0,022 g, 0,09 mmol) y  $NaN_3$  (0,13 g, 2,1 mmol) en  $DMF-H_2O$  (5 ml, 4:1) a ta se le añadió BnBr (0,24 ml, 2,02 mmol) y la mezcla se calentó a 65 °C. Después de 5 h, el análisis por CLEM indicó una baja conversión. Se añadió una porción más de  $NaN_3$  (100 mg) y el calentamiento continuó durante 12 h. La reacción se vertió en EtOAc y  $H_2O$  y se agitó. Las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo tres veces con EtOAc, la fase orgánica combinada se lavó ( $H_2O$  x3 y salmuera), se secó ( $Na_2SO_4$ ), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage, 40+M MeOH al 0-5% en  $CH_2Cl_2$ ; TLC MeOH al 3% en  $CH_2Cl_2$ ), proporcionando un aceite de color amarillo claro que solidificó después de un periodo de reposo (748,3 mg, 104%). La RMN era coherente con el producto deseado pero sugirió la presencia de DMF. El material se usó tal cual sin purificación adicional. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  7,84 (s, 1H), 7,27-7,32 (m, 10H), 5,54 (s, 2H), 5,07 (s, 2H), 4,25 (m, 1H), 3,16 (dd,  $J = 1,0, 5,3$  Hz, 1H), 3,06 (dd,  $J = 5,3, 14,7$  Hz), 2,96 (dd,  $J = 9,1, 14,7$  Hz, 1H), 1,31 (s, 9H). CLEM: Anál. calc. para  $C_{24}H_{28}N_4O_4$ : 436; observado: 437 (M+H) $^+$ .

25 Etapla 2. Preparación de (S)-3-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(metoxycarbonilamino)propanoato de bencilo (cj-29).



A una solución de (S)-3-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoato de bencilo (0,52 g, 1,15 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se le añadió TFA (4 ml). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró al vacío, dando un aceite incoloro que solidificó después de un periodo de reposo. Este material se disolvió en THF-H<sub>2</sub>O y se enfrió a 0 °C. Se añadió NaHCO<sub>3</sub> sólido (0,25 g, 3,00 mmol) seguido de ClCO<sub>2</sub>Me (0,25 ml, 3,25 mmol). Después de agitar durante 1,5 h, la mezcla se acidificó a pH ~2 con HCl 6 N y después se vertió en H<sub>2</sub>O-EtOAc. Las fases se separaron y la fase ac. se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron (H<sub>2</sub>O y salmuera), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío, dando un aceite incoloro (505,8 mg, 111%, la RMN sugirió la presencia de una impureza no identificada) que solidificó mientras permanecía en la bomba. El material se usó tal cual sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,87 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,27-7,32 (m, 10H), 5,54 (s, 2H), 5,10 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 4,32-4,37 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,09 (dd, J = 5,6, 14,7 Hz, 1H), 2,98 (dd, J = 9,6, 14,7 Hz, 1H). CLEM: Anál. calc. para C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: 394; observado: 395 (M+H)<sup>+</sup>.

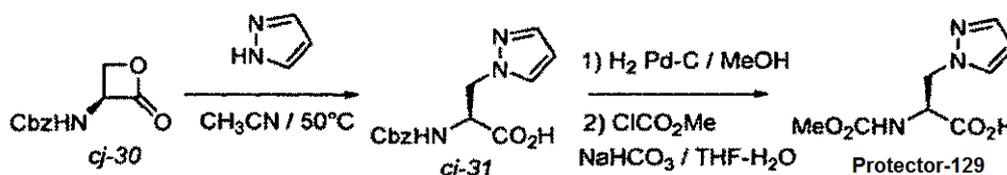
Etapa 3. Preparación de ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propanoico (Protector128).



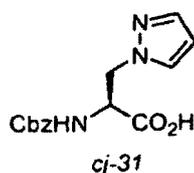
Se hidrogenó (S)-3-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(metoxicarbonilamino)propanoato de bencilo (502 mg, 1,11 mmol) en presencia de Pd-C (82 mg) en MeOH (5 ml) a presión atmosférica durante 12 h. La mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y se concentró al vacío. Se obtuvo ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propanoico en forma de una goma incolora (266 mg, 111%) que se contaminó con aprox. el 10% del éster metílico. El material se usó tal cual sin purificación adicional.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,78 (s, a, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,19-4,24 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,12 (dd, J = 4,8 Hz, 14,9 Hz, 1H), 2,96 (dd, J = 9,9, 15,0 Hz, 1H). CLEM: Anál. calc. para C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: 214; observado: 215 (M+H)<sup>+</sup>.

Preparación de ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-(1H-pirazol-1-il)propanoico (Protector129).



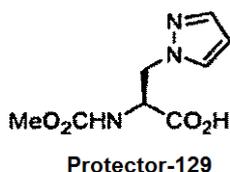
Etapa 1. Preparación de ácido (S)-2-(benciloxicarbonilamino)-3-(1H-pirazol-1-il)propanoico (cj-31).



Una suspensión de (S)-2-oxooxetan-3-ilcarbamato de bencilo (0,67 g, 3,03 mmol) y pirazol (0,22 g, 3,29 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (12 ml) se calentó a 50 °C durante 24 h. La mezcla se enfrió a ta durante una noche y el sólido se filtró, proporcionando ácido (S)-2-(benciloxicarbonilamino)-3-(1H-pirazol-1-il)propanoico (330,1 mg). El filtrado se concentró al vacío y después se trituró con una pequeña cantidad de CH<sub>3</sub>CN (aprox. 4 ml), proporcionando una segunda extracción (43,5 mg). Rendimiento total de 370,4 mg (44%). p.f. 165,5-168 °C. p.f. bib. 168,5-169,5 °C Vederas y col. J. Am. Chem. Soc. 1985, 107, 7105.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,51 (d, J = 2,0, 1H), 7,48 (s, J = 1,5 Hz, 1H), 7,24-7,34 (m, 5H), 6,23 m, 1H), 5,05 (d, 12,7 H, 1H), 5,03 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 4,59-4,66 (m, 2H), 4,42 -4,49 (m, 1H). CLEM: Anál. calc. para C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 289; observado: 290 (M+H)<sup>+</sup>.

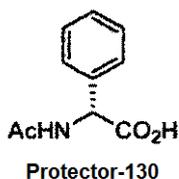
10 Etapa 2. Preparación de ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-(1H-pirazol-1-il)propanoico (Protector129).



Se hidrogenó ácido (S)-2-(benciloxicarbonilamino)-3-(1H-pirazol-1-il)propanoico (0,20 g, 0,70 mmol) en presencia de Pd-C (45 mg) en MeOH (5 ml) a presión atmosférica durante 2 h. El producto pareció ser insoluble en MeOH, por lo tanto, la mezcla de reacción se diluyó con 5 ml de H<sub>2</sub>O y unas gotas de HCl 6 N. La solución homogénea se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®), y el MeOH se retiró al vacío. La solución restante se congeló y se liofilizó, dando una espuma de color amarillo (188,9 mg). Este material se suspendió en THF-H<sub>2</sub>O (1:1, 10 ml) y después se enfrió a 0 °C. A la mezcla fría se le añadió cuidadosamente NaHCO<sub>3</sub> (146,0 mg, 1,74 mmol) (desprendimiento de CO<sub>2</sub>). Después de que cesara el desprendimiento de gas (aprox. 15 min) se añadió gota a gota ClCO<sub>2</sub>Me (0,06 ml, 0,78 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 2 h, se acidificó a pH ~2 con HCl 6 N y se vertió en EtOAc. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAC (x 5). Las fases orgánicas combinadas se lavaron (salmuera), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron, dando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (117,8 mg, 79%).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,04 (s, 1H), 7,63 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,19 (t ap., J = 2,0 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 3,0, 12,9 Hz, 1H), 4,29-4,41 (m, 2H), 3,48 (s, 3H). CLEM: Anál. calc. para C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 213; observado: 214 (M+H)<sup>+</sup>.

*Protector130*. N-Acetil-(R)-Fenilglicina



El *Protector130* se preparó mediante la acilación de (R)-fenilglicina disponible en el mercado, análogo al procedimiento proporcionado en: Calmes, M.; Daunis, J.; Jacquier, R.; Verducci, J. Tetrahedron, 1987, 43(10), 2285.

### 30 EJEMPLOS

A continuación, la presente divulgación se describirá junto con ciertas realizaciones que no pretenden limitar su alcance. Por el contrario, la presente divulgación incluye 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 de la presente divulgación, entendiéndose que los ejemplos son con fines 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.

Los porcentajes de solución expresan una relación de peso con respecto al volumen, y las proporciones de solución expresan una proporción volumen con respecto a volumen, a menos que se indique otra cosa. Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se registraron en un espectrómetro Bruker 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<sub>2</sub>) de acuerdo con la técnica de cromatografía ultrarrápida de Still (J. Org. Chem. 1978, 43, 2923).

La evaluación de la pureza y el análisis de masas de baja resolución se realizaron en un sistema Shimadzu LC acoplado con un sistema Waters Micromass ZQ MS. Se ha de observar que los tiempos de retención pueden variar

ligeramente entre las máquinas. Las condiciones de CL empleadas en la determinación del tiempo de retención (TR) fueron:

*Condición 1*

Columna	= Phenomenex-Luna 3,0 x 50 mm S10
% de B de Inicio	= 0
% de B Final	= 100
Tiempo de gradiente	= 2 min
Tiempo de detención	= 3 min
Caudal	= 4 ml/min
Longitud de onda	= 220 nm
Disolvente A	= TFA al 0,1% en metanol al 10%/H <sub>2</sub> O al 90%
Disolvente B	= TFA al 0,1% en metanol al 90%/H <sub>2</sub> O al 10%

5 *Condición 2*

Columna	= Phenomenex-Luna 4,6 x 50 mm S10
% de B de Inicio	=0
% de B Final	=100
Tiempo de gradiente	= 2 min
Tiempo de detención	= 3 min
Caudal	= 5 ml/min
Longitud de onda	= 220 nm
Disolvente A	= TFA al 0,1% en metanol al 10%/H <sub>2</sub> O al 90%
Disolvente B	= TFA al 0,1% en metanol al 90%/H <sub>2</sub> O al 10%

*Condición 3*

Columna	= HPLC XTERRA CI 83,0 x 50 mm S7
% de B de Inicio	= 0
% de B Final	= 100
Tiempo de gradiente	= 3 min
Tiempo de detención	= 4 min
Caudal	= 4 ml/min
Longitud de onda	= 220 nm
Disolvente A	= TFA al 0,1% en metanol al 10%/H <sub>2</sub> O al 90%
Disolvente B	= TFA al 0,1% en metanol al 90%/100% H <sub>2</sub> O

10 Procedimiento A: CLEM-Xterra MS C-18 3,0 x 50 mm, B del 0 al 100% durante 30,0 minutos de gradiente, tiempo de mantenimiento de 1 minuto, A = acetonitrilo al 5%, agua al 95%, 10 mm de acetato amónico, B = acetonitrilo al 95%, agua al 5%, 10 mm de acetato amónico.

Procedimiento B: HPLC-X-Terra C-18 4,6 x 50 mm, B del 0 al 100% durante 10,0 minutos de gradiente, tiempo de mantenimiento de 1 minuto, A = metanol al 10%, agua al 90% TFA al 0,1%, B = metanol al 90% agua al 10% TFA al 0,1%

15 Procedimiento C: HPLC-YMC C-18 4,6 x 50 min, B del 0 al 100% durante 10,0 minutos de gradiente, tiempo de mantenimiento de 1 minuto, A = metanol al 10%, agua al 90% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> al 0,2%, B = metanol al 90% agua al 10% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> al 0,2%.

20 Procedimiento D: HPLC-Phenomenex C-18 4,6 x 150 mm, B del 0 al 100% durante 10,0 minutos de gradiente, tiempo de mantenimiento de 1 minuto, A = metanol al 10%, agua al 90% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> al 0,2%, B = metanol al 90% agua al 10% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> al 0,2%

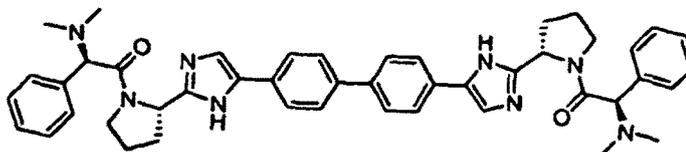
Procedimiento E: CLEM-Gemini C-18 4,6 x 50 mm, B del 0 al 100% durante 10,0 minutos de gradiente, tiempo de mantenimiento de 1 minuto, A = acetonitrilo al 5%, agua al 95%, 10 mm de acetato amónico, B = acetonitrilo al 95%, agua al 5%, 10 mm de acetato amónico.

25 Procedimiento F: CLEM-Luna C-18 3,0 x 50 mm, B del 0 al 100% durante 7,0 minutos de gradiente, tiempo de mantenimiento de 1 minuto, A = acetonitrilo al 5%, agua al 95%, 10 mm de acetato amónico, B = acetonitrilo al 95%, agua al 5%, 10 mm de acetato amónico.

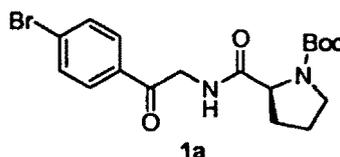
Los ejemplos 1, 1-5d a 1-7d, 1-5e a 1-7e, 24-18-1 a 24-18-5, 28, 121, 126 a 126 130, 131.1-1, 131.1-2, 131.2, 148, 151, F71, cj-1 a cj-17, J33.a, J35.a, J42.a, M114 y M118 a M122 son ejemplos de referencia.

## Ejemplo 1

(1*R*,1'*R*)-2,2-(4,4'-bifenildililbis(1*H*-imidazol-(2,1)-diiil(2*S*)-2,1-pirrolinadiil))bis(*N,N*-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina)



## Ejemplo 1, Etapa a



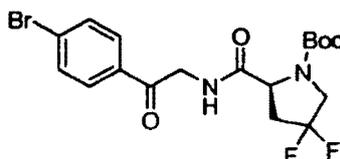
5

Se añadió gota a gota *N,N*-diisopropiletilamina (18 ml, 103,3 mmol), durante 15 minutos, a una mezcla heterogénea de *N*-Boc-*L*-prolina (7,139 g, 33,17 mmol), HATU (13,324 g, 35,04 mmol), la sal HCl de 2-amino-1-(4-bromofenil)etanona (8,127 g, 32,44 mmol) y DMF (105 ml), y se agitó en condiciones ambientales durante 55 minutos. La mayor parte del componente volátil se retiró al vacío, y el residuo resultante se repartió entre acetato de etilo (300 ml) y agua (200 ml). La fase orgánica se lavó con agua (200 ml) y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. Se preparó una malla de gel de sílice a partir del residuo y se sometió a cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; acetato de etilo al 50-60%/hexanos), proporcionando la cetoamida 1a en forma de un sólido de color blanco (12,8 g). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 8,25-8,14 (m, 1H), 7,92 (d a, *J* = 8,0, 2H), 7,75 (d a, *J* = 8,6, 2H), 4,61 (dd, *J* = 18,3, 5,7, 1H), 4,53 (dd, *J* = 18,1, 5,6, 1H), 4,22-4,12 (m, 1H), 3,43-3,35 (m, 1H), 3,30-3,23 (m, 1H), 2,18-2,20 (m, 1H), 1,90-1,70 (m, 3H), 1,40/1,34 (dos s a ap., 9H). CL (Cond. 1): TR = 1,70 min; CL/EM: Anál. calc. para [M+Na]<sup>+</sup>C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>BrN<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub>: 433,07; encontrado 433,09.

10

15

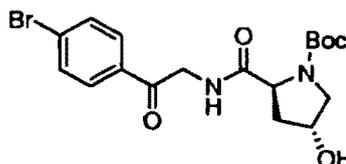
Pueden prepararse compuestos análogos, tales como el intermedio 1-a a 1-5a incorporando el aminoácido sustituido apropiadamente y el isómero de bromuro de arilo.



1-1a

20 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,35/1,40 (dos s a, 9H), 2,27-2,42 (m, 1H), 2,73-2,95 (m, 1H), 3,62-3,89 (m, 2H), 4,36-4,50 (m, 1H), 4,51-4,60 (m, 1H), 4,62-4,73 (m, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,24 Hz, 2H), 7,92 (d, *J* = 7,63 Hz, 2H), 8,31-8,49 (m, 1H). HPLC TERRA C-18 4,6 x 30 mm, B del 0 al 100% durante 4 minutos, tiempo de mantenimiento de 1 minuto, A = agua al 90%, metanol al 10%, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> al 0,2%, B = agua al 10%, metanol al 90%, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> al 0,2%, TR = 1,59 minutos, 99% de índice de homogeneidad. CLEM: Anál. calc. para C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>B<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 446,06; observado: 445,43 (M-H).

25

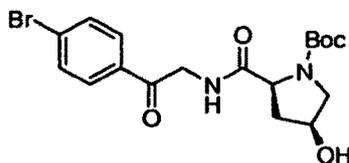


1-2a

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm (8,25 1H, s), 7,91 (2H, d, *J* = 8,24 Hz), 7,75 (2H, d, *J* = 8,24 Hz), 4,98 (1H, s),

4,59-4,63 (1H, m), 4,46-4,52 (1H, m), 4,23 (1H, m), 3,37 (1H, s), 3,23-3,28 (1H, m), 2,06 (1H, m), 1,88 (1H, s), 1,38 (3H, s), 1,33 (6H, s). CLEM-Phenomenex C-18 3,0 x 50 mm, B del 0 al 100% durante 4,0 minutos de gradiente, tiempo de mantenimiento de 1 minuto, A = metanol al 10%, agua al 90% TFA al 0,1%, B = metanol al 90% agua al 10% TFA al 0,1% de fase móvil, TR = 3,34 minutos, Anal Calc. para  $C_{18}H_{23}BrN_2O_5$  427,30; encontrado 428,08 (M+H)+.

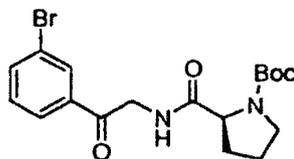
5



1-3a

RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,30 (1H, s) 7,93-7,96 (2H, m) 7,76 (2H d,  $J = 8,24$  Hz) 5,13 (1H, s) 4,66-4,71 (1H, m) 4,52-4,55 (1H, m) 4,17 (1H, m) 3,51 (1H, s) 3,16-3,19 (1H, m) 2,36 (1H, m) 1,78 (1H, s) 1,40 (s, 3H), 1,34 (s, 6H). CLEM-Phenomenex C-18 3,0 x 50 mm, B del 0 al 100% durante 4,0 minutos de gradiente, tiempo de mantenimiento de 1 minuto, A = metanol al 10%, agua al 90% TFA al 0,1%, B = metanol al 90% agua al 0,1%, TR = 3,69 minutos, Anal Calc. para  $C_{18}H_{23}BrN_2O_5$  427,30; encontrado 428,16 (M+H)+.

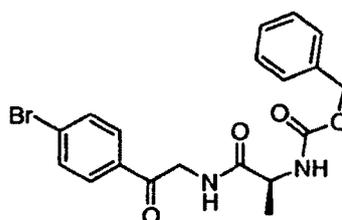
10



1-4a

RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,29-1,47 (m, 9H), 1,67-1,90 (m, 3H), 2,00-2,20 (m, 1H), 3,23-3,30 (m, 1H), 3,34-3,44 (m, 1H), 4,16 (dd, 1H), 4,57 (c, 2H), 7,51 (t,  $J = 7,78$  Hz, 1H), 7,86 (dd,  $J = 7,93, 1,22$  Hz, 1H), 7,98 (d,  $J = 7,63$  Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,15-8,29 (m, 1H). CL/EM (N4+Na)+ = 433,12/435,12.

15

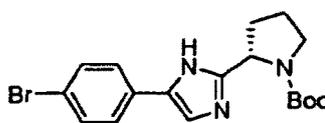


1-5a

Condiciones de CLEM: Phenomenex LUNA C-18 4,6 x 50 mm, B del 0 al 100% durante 2 minutos, tiempo de mantenimiento de 1 minuto, A = agua al 90%, metanol al 10%, TFA al 0,1%, B = agua al 10%, metanol al 90%, TFA al 0,1%, 220 nm, 5  $\mu$ l de volumen de inyección. TR = 1,93 min; EMBR: Anál. calc. para  $C_{19}H_{18}BrN_2O_4$  418,05; observado: 419,07 (M+H)+.

20

Ejemplo J, Etapa b



1b

Una mezcla de la cetoamida 1a (12,8 g, 31,12 mmol) y  $NH_4OAc$  (12,0 g, 155,7 mmol) en xilenos (155 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 140  $^{\circ}C$  durante 2 horas. El componente volátil se retiró al vacío y el residuo se repartió cuidadosamente entre acetato de etilo y agua, por lo que se añadió suficiente solución saturada de  $NaHCO_3$

25

para hacer el pH de la fase acuosa ligeramente básico después de la agitación del sistema bifásico. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con más cantidad de acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El material resultante se recristalizó en acetato de etilo/hexanos, proporcionando dos extracciones del imidazol 1b en forma de un sólido denso de color amarillo claro, con un peso de 5,85 g. Las aguas madre se concentraron al vacío y se sometieron a una cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; acetato de etilo al 30%/hexanos), proporcionando 2,23 g más del imidazol 1b. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 12,17/11,92/11,86 (m, 1H), 7,72-7,46/7,28 (m, 5H), 4,86-4,70 (m, 1H), 3,52 (s a ap., 1H), 3,36 (m, 1H), 2,30-1,75 (m, 4H), 1,40/1,15 (s a ap., 9H). CL (Cond. 1): TR = 1,71 min; >98% de índice de homogeneidad; CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>:392,10; encontrado 391,96; EMAR: Anal. Calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 392,0974; encontrado 392,0959.

La pureza óptica de las dos muestras de 1b se evaluó usando las condiciones de HPLC quiral que se indican a continuación (ee >99% para las extracciones combinadas; ee = 96,7% para la muestra de la cromatografía ultrarrápida): Columna: Chiralpak AD, 10 μm, 4,6 x 50 mm

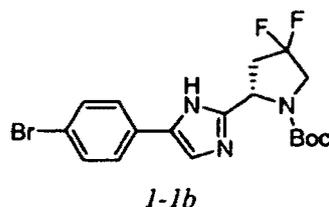
Disolvente: etanol al 2%/heptano (isocrático)

15 Caudal: 1 ml/min

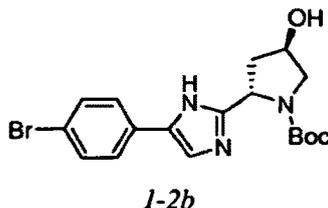
Longitud de onda: 220 ó 254 nm

Tiempo de retención relativo: 2,83 minutos (R), 5,34 minutos (S)

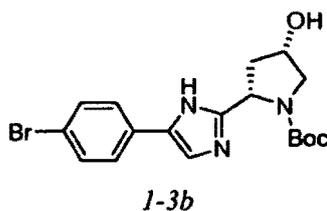
Pueden prepararse compuestos análogos, tales como los intermedios 1-1b a 1-4b incorporando la cetoamida apropiada.



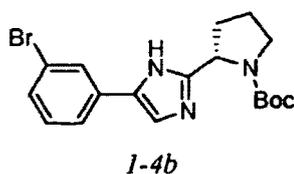
20 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,17/1,40 (dos s a, 9H), 2,50-2,74 (m, *J* = 25,64 Hz, 1H), 2,84-3,07 (m, 1H), 3,88 (d, *J* = 10,07 Hz, 2H), 5,03 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,55 Hz, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,55 Hz, 2H), 12,10 (s, 1H). HPLC XTERRAC-18 4,6 x 30 mm, B del 0 al 100% durante 4 minutos, tiempo de mantenimiento de 1 minuto, A = agua al 90%, metanol al 10%, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> al 0,2%, B = agua al 10%, metanol al 90%, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> al 0,2%, TR = 1,59 minutos, 99% de índice de homogeneidad; CLEM: Anál. calc. para C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>BrF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 428,27; observado: 428,02 (M)<sup>+</sup>.



30 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 11,89-11,99 (1H, m), 7,68 (2H, d, *J* = 8,54 Hz), 7,52-7,59 (1H, m), 7,48 (2H, d, *J* = 8,54 Hz), 4,80 (1H, m), 4,33 (1H, s), 3,51-3,60 (1H, m), 3,34 (1H, d, *J* = 10,99 Hz), 2,14 (1H, s), 1,97-2,05 (1H, m), 1,37 (3H, s), 1,10 (6H, s); CLEM-Phenomenex C-18 3,0 x 50 mm, B del 0 al 100% durante 4,0 minutos de gradiente, tiempo de mantenimiento de 1 minuto, A = metanol al 10%, agua al 90% TFA al 0,1%, B = metanol al 90% agua al 10% TFA al 0,1%, (TR = 3,23 min) Anal Calc. para C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 408,30; encontrado 409,12 (M+H)<sup>+</sup>.



5 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,06-12,24 (1H, m), 7,58-7,69 (5H, m), 4,84-4,95 (1H, m), 4,34 (1H, s), 3,61 (1H, s), 3,34-3,40 (1H, m), 2,52 (1H, s), 1,92-2,20 (1H, m), 1,43 (3H, s), 1,22 (6H, s); CLEM-Phenomenex C-18 3,0 x 50 mm, B del 0 al 100% durante 4,0 minutos de gradiente, tiempo de mantenimiento de 1 minuto, A = metanol al 10%, agua al 90% TFA al 0,1%, B = metanol al 90% agua al 10% TFA al 0,1%, (TR = 3,41 min) Anal Calc. para C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 408,30; encontrado 409,15 (M+H)+.



10 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,98-1,51 (m, 9H), 1,82-2,12 (m, 3H), 2,31-2,48 (m, 1H), 3,30-3,51 (m, 1H), 3,52-3,66 (m, 1H), 4,88-5,16 (m, 1H), 7,47 (t, *J* = 7,93 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 7,93 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 7,93 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,12 (d, *J* = 28,38 Hz, 1H), 14,65 (s, 1H). CL/EM (M+H)+ = 391,96/393,96.

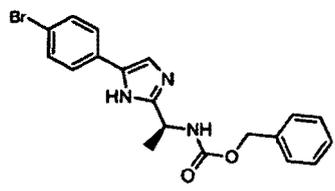
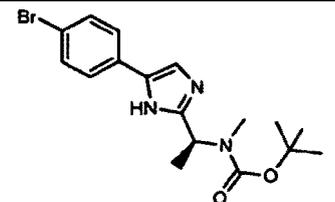
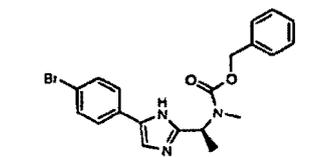
Se fabricaron análogos de imidazol adicionales siguiendo los procedimientos similares a los que se han descrito anteriormente.

Condiciones de CL: *Condición 1*: Phenomenex LUNA C-18 4,6 x 50 mm, B del 0 al 100% durante 3 minutos, tiempo de mantenimiento de 1 minuto,

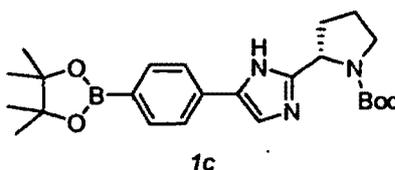
15 A = agua al 90%, metanol al 10%, TFA al 0,1%, B = agua al 10%, metanol al 90%, TFA al 0,1%, 220 nm, 5 μl de volumen de inyección.

*Condición 2*: Phenomenex LUNA C-18 4,6 x 50 mm, B del 0 al 100% durante 2 minutos, tiempo de mantenimiento de 1 minuto, A = agua al 90%, metanol al 10%, TFA al 0,1%, B = agua al 10%, metanol al 90%, TFA al 0,1%, 220 nm, 5 μl de volumen de inyección.

20

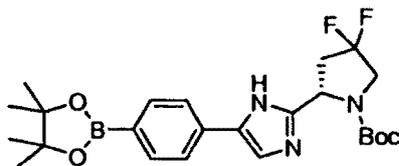
Ejemplo	Estructura	Datos
1-5b		TR = 1,70 minutos (condición 2, 98%); EMBR: Anál. calc. para C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> 399,05; observado: 400,08 (M+H)+.
1-6b		TR = 1,64 minutos (condición 2, 98%); EMBR: Anál. calc. para C <sub>17</sub> H <sub>22</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> 379,09; observado: 380,06 (M+H)+.
1-7b		TR = 2,28 minutos (95%); EMBR: Anál. calc. para C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> 414,08; observado: 414,08 (M+H)+; EMAR: Anál. calc. para C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> 414,0817; observado: 414,0798 (M+H)+.

## Ejemplo 1, Etapa c



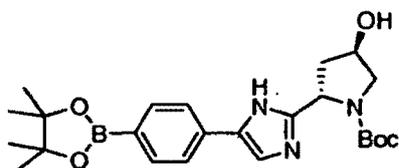
- 5 Se añadió Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (469 mg, 0,406 mmol) a un tubo a presión que contenía una mezcla del bromuro 1b (4,008 g, 10,22 mmol), bis(pinacolato)diboro (5,422 g, 21,35 mmol), acetato potásico (2,573 g, 26,21 mmol) y 1,4-dioxano (80 ml). El matraz de reacción se purgó con nitrógeno, se protegió y se calentó con un baño de aceite a 80 °C durante 16,5 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El material en bruto se repartió cuidadosamente entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 ml) y un medio acuoso (50 ml de agua + 10 ml de una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>).
- 10 La fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y la fase orgánica combinada se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El material resultante se purificó con cromatografía ultrarrápida (la muestra se cargó con un diluyente de elución; acetato de etilo al 20-35%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), proporcionando el boronato 1c, contaminado con pinacol, en forma de un sólido denso de color blanquecino; la proporción molar relativa de 1c con respecto a pinacol era de aproximadamente 10:1 (RMN <sup>1</sup>H). La muestra pesó 3,925 g después de ~2,5 días de exposición a alto vacío. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): 12,22/11,94/11,87 (m, 1H), 7,79-7,50/7,34-7,27 (m, 5H), 4,86-4,70 (m, 1H), 3,52 (s a ap., 1H), 3,36 (m, 1H), 2,27-1,77 (m, 4H), 1,45-1,10 (m, 21H). CL (Cond. 1): TR = 1,64 min; CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>24</sub>H<sub>35</sub>BN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>- 440,27; encontrado 440,23.

Pueden prepararse compuestos análogos, tales como 1-1c a 1-4c incorporando el bromuro de arilo apropiado.



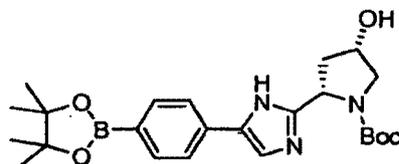
1-1c

- 5 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,16 (s, 8H), 1,29 (s, 13H), 2,51-2,72 (m, 1H), 2,84-3,03 (m, 1H), 3,79-4,00 (m, 2H), 4,88-5,21 (m, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,93 Hz, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 7,93 Hz, 2H), 12,11/12,40 (dos s a, 1H). HPLC GEMINI C-18 4,6 x 50 mm, B del 0 al 100% durante 4 minutos, tiempo de mantenimiento de 1 minuto, A = agua al 95%, acetonitrilo al 5%, NH<sub>4</sub>OAc al 0,1%, B = agua al 5%, acetonitrilo al 95%, NH<sub>4</sub>OAc al 0,1%, TR = 1,62 minutos, 99% de índice de homogeneidad. CLEM: Anál. calc. para C<sub>34</sub>H<sub>32</sub>BF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 475,34; observado: 474,78 (M-H)<sup>-</sup>.



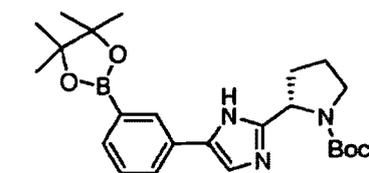
1-2c

- 10 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 11,97 (1H, m), 7,62-7,75 (5H, m), 5,05 (1H d, *J* = 3,36 Hz), 4,82 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,58 (1H, m), 2,389 (1H, s), 2,17 (1 H, m), 1,38 (3H, s), 1,30 (12H, s), 1,1 (6H, s); CLEM -Phenomenex C-18 3,0 x 50 mm, B del 0 al 100% durante 4,0 minutos de gradiente, tiempo de mantenimiento de 1 minuto, A = acetonitrilo al 5%, agua al 95%, 10 mm de acetato amónico, B = acetonitrilo al 95%, agua al 5%, 10 mm de acetato amónico, TR = 3,63 minutos, Anál. calc. para C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>BN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> 455,30; encontrado 456,31 (M+H)<sup>+</sup>.



1-3c

- 15 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,05-12,24 (1H, m), 7,61-7,73 (5H, m), 4,83-5,01 (1H, m), 4,33 (1H, s), 3,54-3,63 (1H, m), 3,39-3,80 (1H, m), 2,38-2,49 (1H, m), 1,98-2,01 (1H, m), 1,42 (3H, s), 1,34 (12H, s), 1,21 (6H, s); CLEM-Phenomenex C-18 3,0 x 50 mm, B del 0 al 100% durante 4,0 minutos de gradiente, tiempo de mantenimiento de 1 minuto, A = metanol al 10%, agua al 90% TFA al 0,1%, B = metanol al 90% agua al 10% TFA al 0,1%, TR = 3,64 minutos, Anál. calc. para C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>BN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> 455,30; encontrado 456,30 (M+H)<sup>+</sup>.



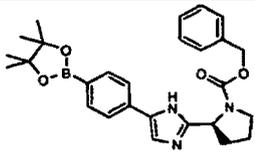
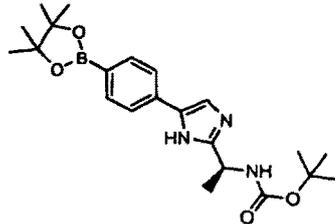
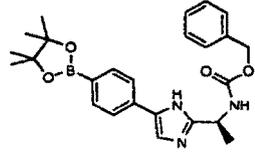
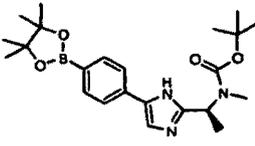
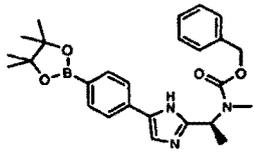
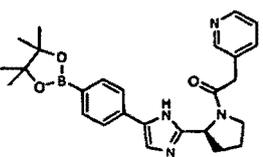
1-4c

- 20 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,02-1,54 (m, 21H), 1,75-2,07 (m, 3H), 2,09-2,33 (m, 1H), 3,32-3,44 (m, 1H), 3,55 (s, 1H), 4,69-4,94 (m, 1H), 7,33 (t, *J* = 7,32 Hz, 1H), 7,41-7,57 (m, 2H), 7,84 (d, *J* = 7,32 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 11,62-12,07 (m, 1H). CL/EM (M+H)<sup>+</sup> = 440,32.

Ésteres borónicos adicionales: Condiciones para 1-5c a 1-10c

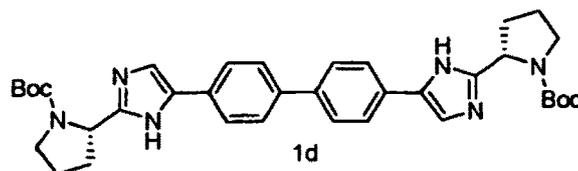
Condiciones de CLEM: *Condición 1*: Phenomenex LUNA C-18 4,6 x 50 mm, B del 0 al 100% durante 3 minutos, tiempo de mantenimiento de 1 minuto, A = agua al 90%, metanol al 10%, TFA al 0,1%, B = agua al 10%, metanol al 90%, TFA al 0,1%, 220 nm, 5 µl de volumen de inyección.

5 *Condición 2*: Phenomenex LUNA C-18 4,6 x 50 mm, B del 0 al 100% durante 2 minutos, tiempo de mantenimiento de 1 minuto, A = agua al 90%, metanol al 10%, TFA al 0,1%, B = agua al 10%, metanol al 90%, TFA al 0,1%, 220 nm, 5 µl de volumen de inyección.

1-5c		TR =1,84 minutos (condición 2); CLEM: Anál. Calc. para C <sub>27</sub> H <sub>32</sub> BN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 473; observado: 474 (M+H) <sup>+</sup> .
1-6c		TR =1,84 minutos (condición 2); CLEM: Anál. Calc. para C <sub>22</sub> H <sub>32</sub> BN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 413; observado: 414 (M+H) <sup>+</sup> .
1-7c		TR =1,85 minutos (condición 2); EMBR: Anál. Calc. para C <sub>25</sub> H <sub>31</sub> BN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 448; observado: 448 (M+H) <sup>+</sup> .
1-8c		TR = 2,49 (76%, éster borónico) y 1,81 (21,4%, ácido borónico); CLEM: Anál. calc. para C <sub>23</sub> H <sub>35</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> B 428,27; observado: 428,27 (M+H) <sup>+</sup> ; EMAR: Anál. calc. para C <sub>23</sub> H <sub>35</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> B 428,2721; observado: 428,2716 (M+H) <sup>+</sup> .
1-9c		TR = 2,54 (74,2%, éster borónico) y 1,93 (25,8%, ácido borónico); EMBR: Anál. calc. para C <sub>26</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> B 462,26; observado: 462,25 (M+H) <sup>+</sup> ; EMAR: Anál. calc. para C <sub>26</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> B 462,2564; observado: 462,2570 (M+H) <sup>+</sup> .
1-10c		TR = 1,91 (64,5%, éster borónico) y 1,02 (33,8%, ácido borónico); EMBR: Anál. calc. para C <sub>26</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> <sup>10</sup> B 458,26; observado: 458,28 (M+H) <sup>+</sup> ; EMAR: Anál. calc. para C <sub>26</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> <sup>10</sup> B 458,2604; observado: 458,2617 (M+H) <sup>+</sup> .

#### Ejemplo 1, Etapa d

(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-bifenildiolbis(1H-imidazol-5,2-diil))di(1-pirrolidinacarboxilato) de di-terc-butilo



Se añadió Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (59,9 mg, 0,0518 mmol) a una mezcla del bromuro 1b (576,1 mg, 1,469 mmol), el boronato 1c (621,8 mg, 1,415 mmol), NaHCO<sub>3</sub> (400,4 mg, 4,766 mmol) en 1,2-dimetoxietano (12 ml) y agua (4 ml). La mezcla de reacción se lavó abundantemente con nitrógeno, se calentó con un baño de aceite a 80 °C durante 5,75 horas, y después el componente volátil se retiró al vacío. El residuo se repartió entre metanol al 20%/CHCl<sub>3</sub> (60 ml) y agua (30 ml), y la fase acuosa se extrajo con metanol al 20%/CHCl<sub>3</sub> (30 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. Se preparó una malla de gel de sílice a partir del material en bruto resultante y se sometió a cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo), proporcionando el dímero 1d, contaminado con Ph<sub>3</sub>PO, en forma de un sólido de color blanquecino (563 mg). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 12,21-12-16/11,95-11,78 (m, 2H), 7,85-7,48/7,32-7,25 (m, 10H), 4,90-4,71 (m, 2H), 3,60-3,32 (m, 4H), 2,30-1,79 (m, 8H), 1,46-1,10 (m, 18H). CL (Cond. 1b): TR = 1,77 min; CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>36</sub>H<sub>45</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>: 625,35; encontrado 625,48.

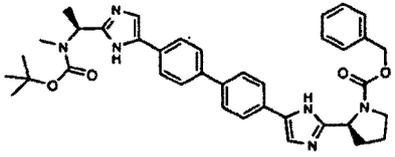
Se prepararon de forma similar más análogos de bifenilo.

Condiciones de CL para los Ejemplos 1-5d a 1-7d: *Condición 1*: Phenomenex LUNA C-18 4,6 x 50 mm, B del 0 al 100% durante 3 minutos, tiempo de mantenimiento de 1 minuto, A = agua al 90%, metanol al 10%, TFA al 0,1%, B = agua al 10%, metanol al 90%, TFA al 0,1%, 220 nm, 5 µl de volumen de inyección.

*Condición 2*: Phenomenex LUNA C-18 4,6 x 50 mm, B del 0 al 100% durante 2 minutos, tiempo de mantenimiento de 1 minuto, A = agua al 90%, metanol al 10%, TFA al 0,1%, B = agua al 10%, metanol al 90%, TFA al 0,1%, 220 nm, 5 µl de volumen de inyección.

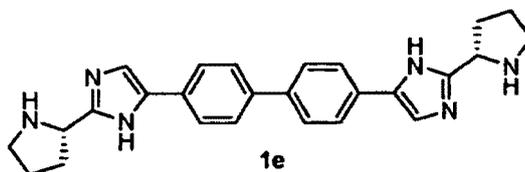
Ejemplo	Nombre del Compuesto	Estructura	Datos de Caracterización
1-5d	(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(1S)-1,1-etanodiil))bis(metilcarbamato) de terc-butilo	<p>Se preparó a partir de 1-8c y 1-6b</p>	TR = 1,64 minutos (>95%); Condición 2; CLEM: Anal. Calc. C <sub>34</sub> H <sub>45</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> 601,35; observado: 601,48 (M+H) <sup>+</sup> ; EMBR: Anal. Calc. para C <sub>34</sub> H <sub>44</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> 600,34; observado: 601,32 (M+H) <sup>+</sup> .
1-6d	(2S)-2-(5-(4'-(2-((1S)-1-((terc-butoxicarbonil)(metil) amino)etil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinacarboxilato de terc-butilo	<p>Se preparó a partir de 1-8c y 1b</p>	TR = 1,63 minutos (>95%); Condición 2; CLEM: Anal. Calc. C <sub>33</sub> H <sub>45</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> 613,34; observado: 613,56 (M+H) <sup>+</sup> ; EMBR: Anal. calc. para C <sub>35</sub> H <sub>44</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> 612,34; observado: 613,33 (M+H) <sup>+</sup> .

(continuación)

Ejemplo	Nombre del Compuesto	Estructura	Datos de Caracterización
1-7d	(2S)-2-(5-(4'-(2-((1S)-1-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)etil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinacarboxilato de bencilo	 <p>Se preparó a partir de 1-6b y 1-5c</p>	TR = 1,65 minutos (>95%); Condición 2; CLEM: Anál. Calc. C <sub>38</sub> H <sub>43</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> 647,33; observado: 647,44 (M+H) <sup>+</sup> ; EMBR: Anál. calc. para C <sub>38</sub> H <sub>42</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> 646,33; observado: 647,34 (M+H) <sup>+</sup> .

## Ejemplo 1, Etapa e

5,5'-(4,4'-bifenildil)bis(2-((2S)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol)

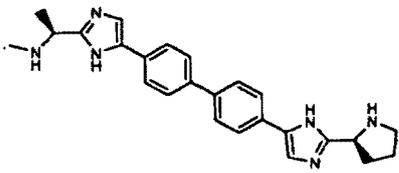


5

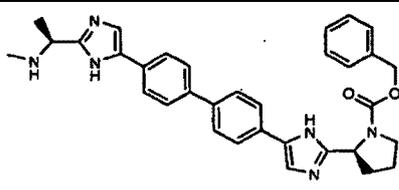
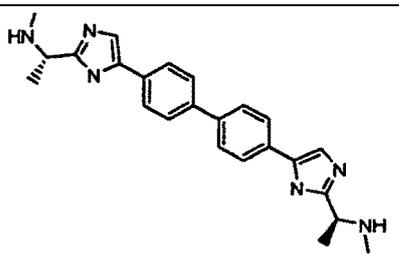
Una mezcla del carbamato 1d (560 mg) y TFA al 25%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9,0 ml) se agitó a condiciones ambientales durante 3,2 horas. El componente volátil se retiró al vacío, y el material resultante se hizo base libre usando una columna MCX (lavado de metanol; elución de NH<sub>3</sub> 2,0 M/metanol), proporcionando la pirrolidina 1e en forma de un sólido opaco de color amarillo (340 mg). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 11,83 (s a, 2H), 7,80 (d, J = 8,1, 4H), 7,66 (d, J = 8,3, 4H), 7,46 (s a, 2H), 4,16 (t ap., J = 7,2, 2H), 2,99-2,69 (m, 6H), 2,09-2,00 (m, 2H), 1,94-1,66 (m, 6H). CL (Cond. 1): TR = 1,27 min; > 98% de índice de homogeneidad; CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>N<sub>6</sub>: 425,25; encontrado 425,25; EMAR: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>N<sub>6</sub>: 425,2454; encontrado 425,2448.

10

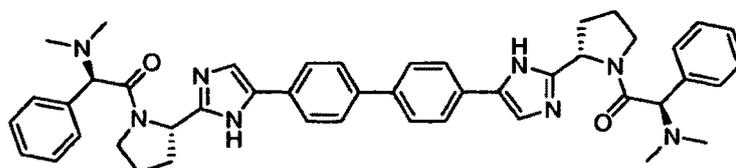
Se prepararon análogos adicionales de forma similar:

Ejemplo	Nombre del Compuesto	Estructura	Datos
1-5e		 <p>Se preparó a partir de 1-6d</p>	TR = 1,37 min; CLEM: Anál. calc. para C <sub>25</sub> H <sub>28</sub> N <sub>6</sub> 412; observado: 413 (M+H) <sup>+</sup> .

(continuación)

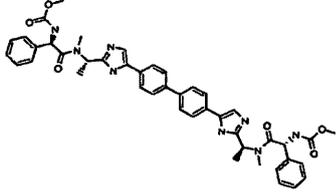
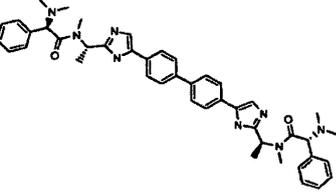
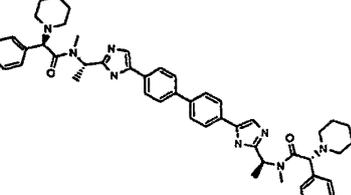
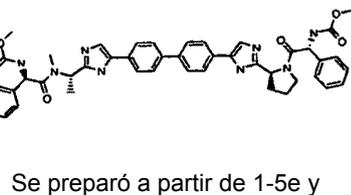
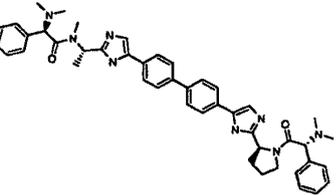
Ejemplo	Nombre del Compuesto	Estructura	Datos
1-6e		 <p>Se preparó a partir de 1-7d</p>	TR = 1,43 min; CLEM: Anál. calc. para C <sub>33</sub> H <sub>35</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> 547; observado: 547 (M+H) <sup>+</sup> .
1-7e		 <p>Se preparó a partir de 1-5d</p>	TR = 1,12 min; EMBR: Anál. Calc. para C <sub>24</sub> H <sub>28</sub> N <sub>6</sub> 400,24; observado: 401,22 (M+H) <sup>+</sup> .

Condiciones de CL para 1-5e a 1-7e: Phenomenex LUNA C-18 4,6 x 50 mm, B del 0 al 100% durante 2 minutos, tiempo de mantenimiento de 1 minuto, A = agua al 90%, metanol al 10%, TFA al 0,1%, B = agua al 10%, metanol al 90%, TFA al 0,1%, 220 nm, 5 µl de volumen de inyección.

**Ejemplo 1**

(1*R*,1'*R*)-2,2'-(4,4'-bifenildiilbis(1*H*-imidazol-5,2-diil(2*S*)-2,1-pirrolidinadiil))bis(*N,N* dimetil-2-oxo-1-feniletanamina)

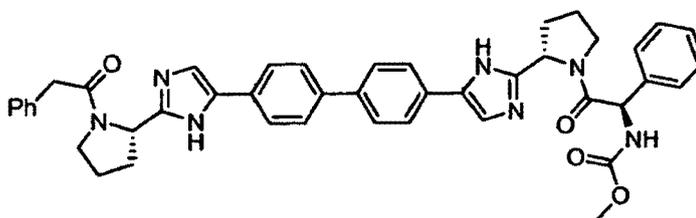
- 5 Se añadió HATU (44,6 mg, 0,117 mmol) a una mezcla de la pirrolidina 1e (22,9 mg, 0,054 mmol), diisopropil-etilamina (45 µl, 0,259 mmol) y *Protector* (28,1 mg, 0,13 mmol) en DMF (1,5 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. El componente volátil se retiró al vacío, y el residuo se purificó en primer lugar por MCX (lavado de metanol; elución de NH<sub>3</sub> 2,0 M/metanol) y después por un sistema de HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O/metanol/TFA), proporcionando la sal TFA del Ejemplo 1 en forma de una espuma de color blanquecino
- 10 (44,1 mg). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 10,25 (s a, 2H), 8,20-7,10 (m, 20H), 5,79-5,12 (m, 4H), 4,05-2,98 (m, 4H), 2,98-2,62 (m, 6H), 2,50-1,70 (m, 14H), [Nota: la señal del imidazol NH era demasiado amplia para asignar un desplazamiento químico]; CL (Cond. 1): TR = 1,40 min; > 98% de índice de homogeneidad; CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>46</sub>H<sub>51</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>: 747,41; encontrado 747,58.

Ejemplo	Nombre del Compuesto	Estructura	Datos de Caracterización
24-18-1	(4,4'-bifenildiilbis(1 H-imidazol-5,2-diil(1S)-1,1-etanodiil(metilimino)(1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetilo	 <p>a partir de 1-7e y Protector4</p>	TR = 1,55 min <sup>1</sup> ; EMBR: Anál. calc. para C <sub>44</sub> H <sub>46</sub> N <sub>8</sub> O <sub>6</sub> 782,35; observado: 783,37 (M+H) <sup>+</sup> ; EMAR: Anál. calc. para C <sub>44</sub> H <sub>47</sub> N <sub>8</sub> O <sub>6</sub> 783,3619 observado: 783,3630 (M+H) <sup>+</sup> .
24-18-2	(2R,2'R)-N,N'-(4,4'-bifenildiilbis(1 H-imidazol-5,2-diil(1S)-1,1-etbanediil))bis(2-(dimetilamino)-N-metil-2-fenilacetamida)	 <p>a partir de 1-7e y Protector1</p>	TR = 1,16 min <sup>1</sup> ; EMBR: Anál. calc. para C <sub>44</sub> H <sub>50</sub> N <sub>8</sub> O <sub>2</sub> 722,41; observado: 723,41 (M+H) <sup>+</sup> ; EMAR: Anál. Calc. para C <sub>44</sub> H <sub>51</sub> N <sub>8</sub> O <sub>2</sub> 723,4135 observado: 723,4152 (M+H) <sup>+</sup> .
24-18-3	(2R,2'R)-N,N'-(4,4'-bifenildiilbis(1 H-imidazol-5,2-diil(1S)-1,1-etanodiil))bis(N-metil-2-fenil-2-(1-piperidinil) acetamida)	 <p>a partir de 1-7e y Protector14</p>	TR = 1,28 min <sup>1</sup> ; EMBR: Anál. Calc. para C <sub>50</sub> H <sub>58</sub> N <sub>8</sub> O <sub>2</sub> 802,47; observado: 803,50 (M+H) <sup>+</sup> ; EMAR: Anál. calc. para C <sub>50</sub> H <sub>59</sub> N <sub>8</sub> O <sub>2</sub> 803,4761 observado: 803,4778 (M+H) <sup>+</sup> .
24-18-4	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((1S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)(metil)amino)etil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo	 <p>Se preparó a partir de 1-5e y Protector4</p>	TR = 1,53 min <sup>1</sup> ; EMBR: Anál. Calc. para C <sub>45</sub> H <sub>46</sub> O <sub>6</sub> 794,35; observado: 795,39 (M+H) <sup>+</sup> ; EMAR: Anál. calc. para C <sub>45</sub> R <sub>47</sub> N <sub>8</sub> O <sub>6</sub> 795,3619 observado: 795,3616 (M+H) <sup>+</sup> .
24-18-5	(2R)-2-(dimetilamino)-N-((1S)-1-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)etil)-N-metil-2-fenilacetamida	 <p>Se preparó a partir de 1-5e y Protector1</p>	TR = 1,21'; EMBR: Anál. calc. para C <sub>45</sub> H <sub>50</sub> N <sub>8</sub> O <sub>2</sub> 734,41; observado: 735,46 (M+H) <sup>+</sup> ; EMAR: Anál. calc. para C <sub>45</sub> H <sub>51</sub> N <sub>8</sub> O <sub>2</sub> 735,4135 observado: 735,4136 (M+H) <sup>+</sup> .

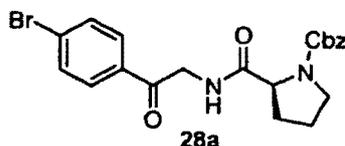
<sup>1</sup>Condiciones de CL para 24-18-1 a 24-18-5: Phenomenex LUNA C-18 4,6 x 50 mm, B del 0 al 100% durante 2 minutos, tiempo de mantenimiento de 1 minuto, A = agua al 90%, metanol al 10%, TFA al 0,1%, B = agua al 10%, metanol al 90%, TFA al 0,1%, 220 nm, 5 µl de volumen de inyección.

## Ejemplo 28

((1*R*)-2-oxo-1-fenil-2-((2*S*)-2-(5-(4'-(2-((2*S*)-1-(fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1*H*-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1*H*-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metilo

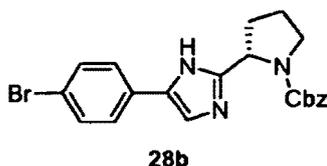


## 5 Ejemplo 28, Etapa a



Se añadió HATU (19,868 g, 52,25 mmol) a una mezcla heterogénea de *N*-Cbz-L-prolina (12,436 g, 49,89 mmol) y la sal HCl de 2-amino-1-(4-bromofenil) etanona (12,157 g, 48,53 mmol) en DMF (156 ml). La mezcla se redujo en un baño de hielo-agua, e inmediatamente después se le añadió gota a gota *N,N*-diisopropiletilamina (27 ml, 155 mmol) durante 13 minutos. Después de que se completara la adición de la base, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó durante 50 minutos más. El componente volátil se retiró al vacío; al sólido de color blanquecino se filtró, se lavó con abundante agua (125 ml) y se agitó durante aproximadamente 1 hora. El sólido de color blanquecino se filtró, se lavó con abundante agua y se secó al vacío, proporcionando la cetoamida 28a en forma de un sólido de color blanco (20,68 g). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 8,30 (m, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,75 (d, *J* = 8,5, 2H), 7,38-7,25 (m, 5H), 5,11-5,03 (m, 2H), 4,57-4,48 (m, 2H), 4,33-4,26 (m, 1H), 3,53-3,36 (m, 2H), 2,23-2,05 (m, 1H), 1,94-1,78 (m, 3H); CL (Cond.1): TR = 1,65 min; 98% de índice de homogeneidad; CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 445,08; encontrado 445,31.

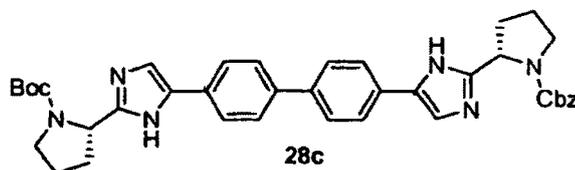
## Ejemplo 28, Etapa b



La cetoamida 28a (10,723 g, 24,08 mmol) se convirtió en 28b de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para la síntesis del carbamato 1b, con la excepción de que el material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (la muestra se cargó con un disolvente de elución; acetato de etilo al 50%/hexanos). Se recuperó el bromuro 28b en forma de una espuma de color blanquecino (7,622 g). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 12,23/12,04/11,97 (m, 1H), 7,73-6,96 (m, 10H), 5,11-4,85 (m, 3H), 3,61 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 2,33-184(m, 4H). CL (Cond.1): TR = 1,42 min; >95% de índice de homogeneidad; CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 426,08; encontrado 426,31; EMAR: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 426,0817; observado: 426,0829. La pureza óptica del 28b se evaluó usando los siguientes procedimientos por HPLC quirales, y se observó un ee del 99%.  
 Columna: Chiralpak AD, 10 μm, 4,6 x 50 mm  
 Disolvente: etanol al 20%/heptano (isocrático)  
 Caudal: 1 ml/min  
 Longitud de onda: 254 nm  
 Tiempo de retención relativo: 1,82 minutos (R), 5,23 minutos (S)

## Ejemplo 28, Etapa c

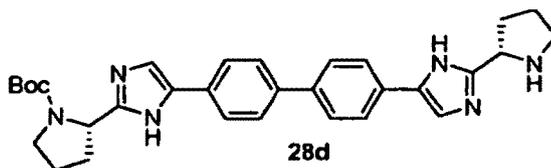
terc-butil (1S,2'S)-2,2=(9,9'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil))di(1-pirrolidinacarboxilato) de bencilo



5 Se añadió Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (711,4 mg, 0,616 mmol) a una mezcla del boronato éster 1c (7,582 g, ~17 mmol), el bromuro 28b (7,62 g, 17,87 mmol), NaHCO<sub>3</sub> (4,779 g, 56,89 mmol) en 1,2-dimetoxietano (144 ml) y agua (48 ml). La mezcla de reacción se purgó con N<sub>2</sub> y se calentó con un baño de aceite a 80 °C durante 15,5 horas, y después el componente volátil se retiró al vacío. El residuo se repartió entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y agua, y la fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica combinada se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El material resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (la muestra se cargó en forma una malla de gel de sílice; se usó acetato de etilo como eluyente), proporcionando el bifenilo 28c en forma de una espuma de color blanquecino que contenía una impureza de Ph<sub>3</sub>PO (7,5 g). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 12,24-12,19 (m, 0,36H), 12,00-11,82 (m, 1,64H), 7,85-6,98 (15H, 5,12-4,74 (4H), 3,68-3,34(4H), 2,34-1,79 (8H), 1,41/1,17 (dos s a, 9H); CL (Cond.1): TR = 1,41 minutos; CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>39</sub>H<sub>43</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>: 659,34; encontrado 659,52; EMAR: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>39</sub>H<sub>43</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>: 659,3346; encontrado 659,3374.

## 15 Ejemplo 28, Etapa d

(2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinacarboxilato de terc-butilo



20 Se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (187,8 mg, 1,36 mmol) a una mezcla de catalizador (Pd al 10%/C; 205,3 mg), el carbamato 28c (1,018 g, ~1,5 mmol), metanol (20 ml) y 3 gotas de agua de pipeta. Se fijó un globo de H<sub>2</sub> y la mezcla se agitó durante 6 horas. Después, se añadió más cantidad de catalizador (Pd al 10%/C, 100,8 mg) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (101,8 mg, 0,738 mmol) y la agitación continuó durante 3,5 horas. Durante el procedimiento de hidrogenación, el globo de H<sub>2</sub> se cambió en intervalos de tres veces. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas (Celite® 521), y el filtrado se retiró al vacío. El material en bruto resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida usando una columna corta (la muestra se cargó en forma de una malla de gel de sílice; se usó metanol al 0-20%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluyente), proporcionando 28d en forma de una espuma de color amarillo claro (605,6 mg). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 12,18/11,89/11,82 (tres s a, 2H), 7,83-7,29 (m, 10H), 4,89-4,73 (m, 1H), 4,19 (t ap., J = 7,2, 1H), 3,55 (s a ap., 1H), 3,40-3,35 (m, 1H), 3,02-2,96 (m, 1H), 2,91-2,84 (m, 1H), 2,30-1,69 (m, 8H), 1,41/1,16 (dos s a, 9H). Nota: la señal de la pirrolidina NH parece haber solapado con señales en la región 3,6-3,2 ppm; CL (Cond. 1): TR = 1,21 min; >95% de índice de homogeneidad; CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>31</sub>H<sub>37</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>: 525,30; encontrado 525,40.

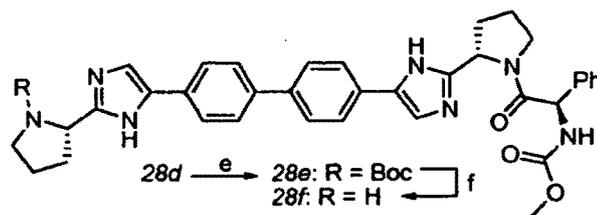
## Ejemplo 28, Etapa e-f

## Ejemplo 28, etapa e

(2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2 il)-1-pirrolidinacarboxilato de terc-butilo

## 35 Ejemplo 28, etapa f

((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metilo

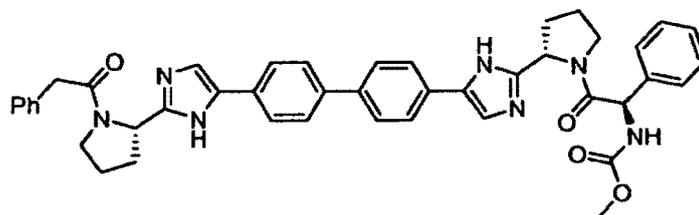


5 Etapa e: Se añadió HATU (316,6 mg, 0,833 mmol) a una solución en DMF (7,0 ml) de pirrolidina 28d (427 mg, 0,813 mmol), Protector4 (177,6 mg, 0,849 mmol) y diisopropiletilamina (0,32 ml, 1,84 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos. El componente volátil se retiró al vacío, y el residuo se repartió entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) y un medio acuoso (20 ml H<sub>2</sub>O + 1 ml de solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>). La fase acuosa se extrajo de nuevo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y la fase orgánica combinada se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El aceite de color amarillo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; acetato de etilo), proporcionando 28e en forma de una espuma de color amarillo (336 mg). CL (Cond. 1): TR = 1,68 min; 91% de índice de homogeneidad; CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>41</sub>H<sub>46</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>: 716,35; encontrado 716,53.

10 Etapa f: El carbamato 28e se elaboró para dar la amina 28f empleando el procedimiento descrito en la conversión del 1d a 1e. CL (Cond. 1): TR = 1,49 min; >98% de índice de homogeneidad. CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>36</sub>H<sub>38</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>: 616,30; encontrado 616,37; EMAR: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>36</sub>H<sub>38</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>: 616,3036; encontrado 616,3046.

#### Ejemplo 28

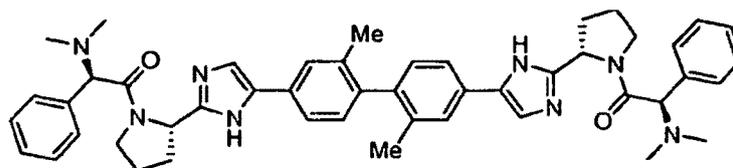
15 ((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-(2S)-1-(fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metilo



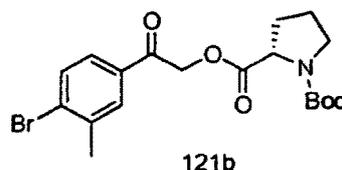
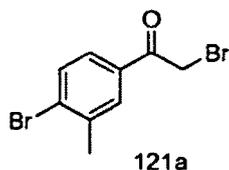
20 La amina 28f se convirtió en la sal TFA del Ejemplo 28 empleando la última etapa de la síntesis del Ejemplo 1. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 8,21-7,03 (m, 21H), 5,78-5,14 (3H), 3,98-3,13 (m, 9H; incluye la señal para OCH<sub>3</sub> en 3,54 y 3,53), 2,45-1,72 (m, 8H). CL (Cond. 1): TR = 1,66 minutos, >98% de índice de homogeneidad; CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>44</sub>H<sub>44</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>: 734,35; encontrado 734,48; EMAR: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>44</sub>H<sub>44</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>: 734,3455; 734,3455.

#### Ejemplo 121

25 (1R,1'R)-2,2'-((2,2'-dimetil-4,4'-bifenildiil)bis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina)



#### Ejemplo 121, Etapa a-b



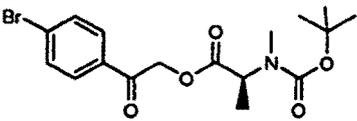
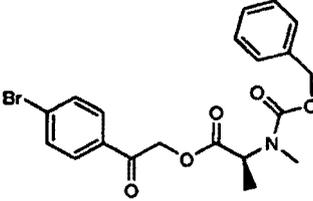
Se añadió  $\text{PdCl}_2(\text{Ph}_3\text{P})_2$  (257 mg, 0,367 mmol) a una solución en dioxano (45 ml) de 1-bromo-4-yodo-2-metilbenceno (3,01 g, 10,13 mmol) y tri-n-butyl(1-etoxivinil)estannano (3,826 g, 10,59 mmol) y se calentó a 80 °C durante ~17 horas. La mezcla de reacción se trató con agua (1 ml), se enfrió a ~0 °C (hielo/agua), y después se añadió en lotes NBS (1,839 g, 10,3 mmol) durante 7 minutos. Después de aproximadamente 25 minutos de agitación, el componente volátil se retiró al vacío, y el residuo se repartió entre  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y agua. La fase acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , y la fase orgánica combinada se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto resultante se purificó por una cromatografía de gravedad (gel de sílice; acetato de etilo al 4%/hexanos), proporcionando el bromuro 121a en forma de un sólido de color parduzco-amarillo (2,699 g); la muestra es impura y contiene impurezas derivadas de estannano, entre otros. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  = 7,24, 400 MHz): 7,83 (s, 1H), 7,63 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 2,46 (s, 3H).

Se añadió gota a gota una solución en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (15 ml) de 121a (2,69 g, <9,21 mmol) durante 3 minutos a una solución en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (30 ml) de (S)-Boc-prolina (2,215 g, 10,3 mmol) y trietilamina (1,40 ml, 10,04 mmol), y se agitó durante 90 minutos. El componente volátil se retiró al vacío, y el residuo se repartió entre agua y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , y la fase orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto resultante se purificó por una cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; acetato de etilo al 15-20%/hexanos), proporcionando 121b en forma de un aceite viscoso incoloro (2,74 g). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  = 2,50, 400 MHz):  $\delta$  7,98 (m, 1H), 7,78 (d,  $J$  = 8,3, 1H), 7,72-7,69 (m, 1H), 5,61-5,41 (m, 2H), 4,35-4,30 (m, 1H), 3,41-3,30 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,33-2,08 (m, 2H), 1,93-1,83 (m, 2H), 1,40/1,36 (s, 9H); CL (Cond. 1): TR = 1,91 min; >95% de índice de homogeneidad; CL/EM: Anál. calc. para  $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{BrNNaO}_5$  448,07; encontrado 448,10.

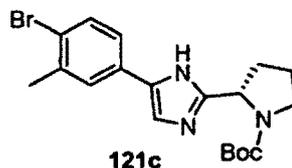
Pueden prepararse cetó-ésteres adicionales de forma análoga.

Condiciones de CL: *Condición 1*: Phenomenex LUNA C-18 4,6 x 50 mm, B del 0 al 100% durante 3 minutos, tiempo de mantenimiento de 1 minuto, A = agua al 90%, metanol al 10%, TFA al 0,1%, B = agua al 10%, metanol al 90%, TFA al 0,1%, 220 nm, 5  $\mu\text{l}$  de volumen de inyección.

*Condición 2*: Phenomenex LUNA C-18 4,6 x 50 mm, B del 0 al 100% durante 2 minutos, tiempo de mantenimiento de 1 minuto, A = agua al 90%, metanol al 10%, TFA al 0,1%, B = agua al 10%, metanol al 90%, TFA al 0,1%, 220 nm, 5  $\mu\text{l}$  de volumen de inyección.

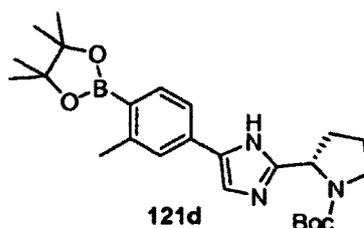
Ejemplo	Estructura	Datos
121b-1		TR = 2,15 minutos (condición 2, 98%); EMBR: Anál. calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}_5$ 399,07; observado: 400,10 (M+H)+.
121b-2		TR = 2,78 minutos (condición 1, >90%); EMBR: Anál. calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}^{37}\text{BrNO}_5$ 435,05 observado: 458,02 (M+Na)+.

## Ejemplo 121, Etapa c



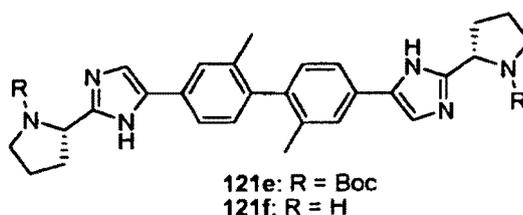
Una mezcla del cetoéster 121b (1,445 g, 3,39 mmol) y  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (2,93 g, 38,0 mmol) en xilenos (18 ml) se calentó con un microondas a 140 °C durante 80 minutos. El componente volátil se retiró al vacío, y el residuo se repartió cuidadosamente entre  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y agua, donde se añadió suficiente solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  para neutralizar el medio acuoso. La fase acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , y la fase orgánica combinada se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por una análisis por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo al 40%/hexanos), proporcionando el imidazol 121c en forma de un sólido de color blanquecino (1,087 g). RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  = 2,50, 400 MHz): 12,15/11,91/11,84 (s a, 1H), 7,72-7,24 (m, 4H), 4,78 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,38-3,32 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,28-1,77 (m, 4H), 1,40/1,14 (s, 9H); CL (Cond. 1): TR = 1,91 min; >98% de índice de homogeneidad; CL/EM: Anál. calc. para  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{BrN}_3\text{O}_2$  405,96; encontrado 406,11.

## Ejemplo 121, Etapa d



Se añadió  $\text{PdCl}_2\text{dppfCH}_2\text{Cl}_2$  (50,1 mg, 0,061 mmol) a un tubo a presión que contenía una mezcla del bromuro 121c (538,3 mg, 1,325 mmol), bis(pinacolato)diboro (666,6 mg, 2,625 mmol), acetato potásico (365,8 mg, 3,727 mmol) y DMF (10 ml). La mezcla de reacción se lavó abundantemente con  $\text{N}_2$  y se calentó a 80 °C durante 24,5 horas. El componente volátil se retiró al vacío y el residuo se repartió entre  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y agua, donde se añadió suficiente solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  para hacer al pH del medio acuoso neutro. La fase acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , y la fase orgánica combinada se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró al vacío. El material resultante se purificó por un sistema Biotage (gel de sílice, acetato de etilo al 40-50%/hexanos), proporcionando el boronato 121d en forma de una espuma de color blanco (580 mg). De acuerdo con la RMN  $^1\text{H}$ , la muestra contenía pinacol residual en una proporción producto/pinacol de ~3. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  = 2,50, 400 MHz):  $\delta$  12,16/11,91/11,83 (s a, 1H), 7,63-7,25 (m, 4H), 4,78 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,39-3,32 (m, 1H), 2,48/2,47 (s, 3H), 2,28-1,78 (m, 4H), 1,40/1,14/1,12 (s a, 9H), 1,30 (s, 12H); CL (Cond. 1): TR = 1,62 min; CL/EM: Anál. calc. para  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{BN}_3\text{O}_4$  454,29; encontrado 454,15.

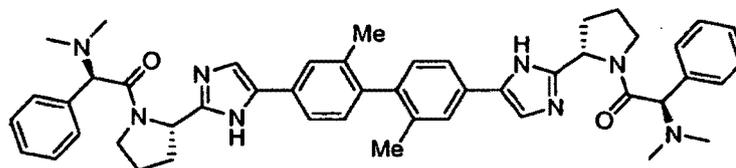
## Ejemplo 121, Etapa e y Ejemplo 121, Etapa f



El carbamato 121e se preparó a partir del bromuro 121c y el boronato 121d de acuerdo con la preparación del dímero 1d; CL (Cond. 1): TR = 1,43 min; CL/EM: Anál. calc. para  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{38}\text{H}_{49}\text{N}_6\text{O}_4$  653,38; encontrado 653,65.

La desprotección del carbamato 121e, de acuerdo con la preparación de la pirrolidina 1e, proporcionó 121f en forma de una espuma de color blanquecino. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  = 2,50, 400 MHz): 11,79 (s a, 2H), 7,66 (s, 2H), 7,57 (d,  $J$  = 7,8, 2H), 7,41 (s a, 2H), 7,02 (d,  $J$  = 7,8, 2H), 4,15 (t ap.,  $J$  = 7,2, 2H), 3,00-2,94 (m, 2H), 2,88-2,82 (m, 2H), 2,09-

2,01 (m, 2H), 2,04 (s, 6H), 1,93-1,85 (m, 2H), 1,82-1,66 (m, 4H). Nota: aunque aparecen señales amplias que corresponden a la pirrolidina NH en la región 2,8-3,2 ppm, el intervalo real para su desplazamiento químico no puede determinarse. CL (Cond. 1): TR = 1,03 min; CL/EM: Anál. calc. para  $[M+H]^+$   $C_{28}H_{33}N_6$  453,28; encontrado 453,53.

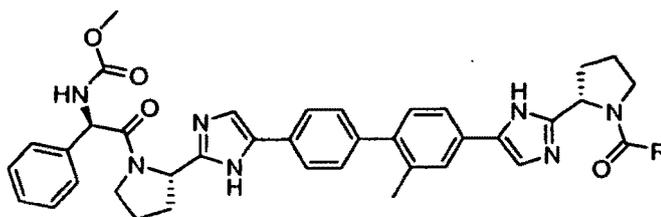


### 5 Ejemplo 121

*(1R,1'R)-2,2'-((2,2'-dimetil-4,4'-bifenildil)bis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina)*

El ejemplo 121 (sal TFA) se sintetizó a partir del 121f de acuerdo con la preparación del Ejemplo 1 del 1e; CL (Cond. 1): TR = 1,14 min; >98% de índice de homogeneidad; CL/EM: Anál. calc. para  $[M+H]^+$   $C_{48}H_{55}N_8O_2$  775,45; 775,75; EMAR: Anál. calc. para  $[M+H]^+$   $C_{48}H_{55}N_8O_2$  775,4448; encontrado 775,4473.

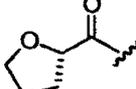
Ejemplos 126-128



Los Ejemplos 126-128 se prepararon partiendo del bromuro 28b y el boronato 121d usando los procedimientos descritos en el Ejemplo 28 partiendo de la etapa c.

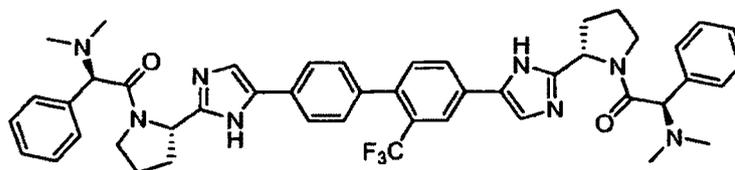
Ejemplos	Nombre del Compuesto		TR (Cond. de CL.); % de índice de homogeneidad; datos de EM
126	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2'-metil-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo		1,22 min (Cond. 1); >98%; CL/EM: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_{47}H_{51}N_8O_4$ : 791,40; encontrado 791,70; EMAR: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_{47}H_{51}N_8O_4$ : 791,4033; encontrado 791,4061
127	((1R)-2-((2S)-2-(5-(2'-metil-4'-(2-((2S)-1-(3-piridinilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil) carbamato de metilo		1,19 minutos (Cond. 1); >98%; CL/EM: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_{44}H_{45}N_8O_4$ : 749,36; encontrado 749,62; EMAR: Anál. Calc. para $[M+H]^+$ $C_{44}H_{45}N_8O_4$ : 749,3564; encontrado 749,3592

(continuación)

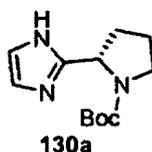
Ejemplos	Nombre del Compuesto		TR (Cond. de CL.); % de índice de homogeneidad; datos de EM
128	(1R)-2-((2S)-2-(5-(2'-metil-4'-(2-((2S)-1-((2S)-tetrahidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo		1,27 minutos (Cond. 1); >98%; CL/EM: Anál. calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>42</sub> H <sub>46</sub> N <sub>7</sub> O <sub>5</sub> : 728,36; encontrado 728,59; EMAR: Anál. Calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>42</sub> H <sub>46</sub> N <sub>7</sub> O <sub>5</sub> : 728,3560; encontrado 728,3593

## Ejemplo 130

5 (1R,1'R)-2,2'-((2-(trifluorometil)-4,4'-bifenildil)bis(1H-imidazol-5,1-dil(2S)-1,1-pirrolidinadil))bis(N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina)



## Ejemplo 130, Etapa a

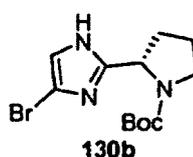


10 Se añadió gota a gota glioxal (2,0 ml) de 40% en agua) durante 11 minutos a una solución en metanol de NH<sub>4</sub>OH (32 ml) y (S)-Boc-prolinal (8,564 g, 42,98 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. El componente volátil se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo) seguido de recristalización (acetato de etilo, temperatura ambiente), proporcionando el imidazol 130a en forma de un sólido esponjoso de color blanco (4,43 g). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,50, 400 MHz): 11,68/11,59 (s a, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,76 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,35-3,29 (m, 1H), 2,23-1,73 (m, 4H), 1,39/1,15 (s, 9H). CL (Cond. 1): TR = 0,87

15 min; >95% de índice de homogeneidad; CL/EM: Anál. Calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 238,16; encontrado 238,22. El imidazol 130a tenía un ee del 98,9% cuando se analizó en las condiciones de HPLC quiral que se indican a continuación.

20 Columna: Chiralpak AD, 10 μm, 4,6 x 50 mm  
 Disolvente: etanol al 1,7%/heptano (isocrático)  
 Caudal: 1 ml/min  
 Longitud de onda: 220 ó 256 nm  
 Tiempo de retención relativo: 3,25 min (R), 5,78 minutos (S)

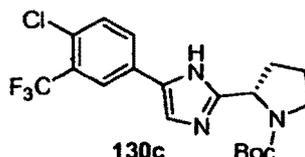
## Ejemplo 130, Etapa b



25 Se añadió en lotes N-bromosuccinimida (838,4 mg, 4,71 mmol), durante 15 minutos, a una solución enfriada (hielo/agua) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) de imidazol 130a (1,0689 g, 4,504 mmol), y se agitó a una temperatura similar

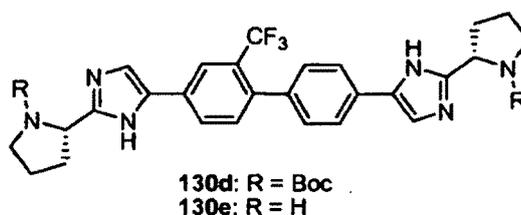
durante 75 minutos. El componente volátil se retiró al vacío. El material en bruto se purificó por un sistema de HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O/metanol/TFA) para separar el bromuro 130b de su análogo dibromo y el material de partida no consumido. El eluato de HPLC se neutralizó con exceso de NH<sub>3</sub>/metanol y el componente volátil se retiró al vacío. El residuo se repartió entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y agua, y la fase acuosa se extrajo con agua. La fase orgánica combinada se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío, proporcionando 130b en forma de un sólido de color blanco (374 mg). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,50, 400 MHz): 12,12 (s a, 1H), 7,10 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 3,31 (m, 1H; solapado con señal de agua), 2,25-1,73 (m, 4H), 1,39/1,17 (s, 3,8H + 5,2H). CL (Cond. 1): TR = 1,10 min; >95% de índice de homogeneidad; CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 316,07; encontrado 316,10.

#### Ejemplo 130. Etapa c



Se añadió Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (78,5 mg, 0,0679 mmol) a una mezcla del bromuro 130b (545 mg, 1,724 mmol), 2-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (542,8 mg, 1,771 mmol) (disponible en el mercado), NaHCO<sub>3</sub> (477 mg, 5,678 mmol) en 1,2-dimetoxietano (12,5 ml) y agua (4,2 ml). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se calentó con un baño de aceite a 80 °C durante 27 horas, y después el componente volátil se retiró al vacío. El residuo se repartió entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y agua, y la fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto resultante se purificó por un sistema Biotage (gel de sílice, acetato de etilo al 40-50%/hexanos) seguido de HPLC de fase inversa (agua/metanol/TFA). El eluato de HPLC se trató con exceso de NH<sub>3</sub>/metanol y se concentró. El residuo se repartió entre agua y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y la fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío, proporcionando 130c en forma de una espuma de color blanco (317,4 mg). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,50, 400 MHz): 12,36/12,09/12,03 (s a, 1H), 8,15 (d, J = 1,8, 0,93H), 8,09 (s a, 0,07H), 8,01 (dd, J = 8,3/1,3, 0,93H), 7,93 (m, 0,07H), 7,74 (m, 1H), 7,66 (d, J = 8,3, 0,93H), 7,46 (m, 0,07H), 4,80 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 2,30-1,77 (m, 4h), 1,40/1,15 (s, 3,8H+5,2H). CL (Cond. 1): TR = 1,52 min; >95% de índice de homogeneidad; CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 416,14; encontrado 416,17.

#### Ejemplo 130, Etapa d-e

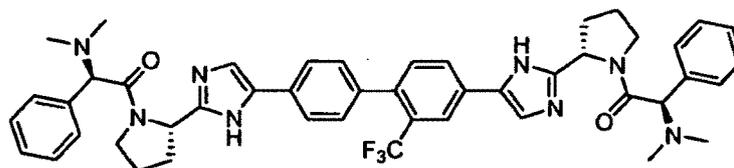


Se añadió Pd[P(t-Bu)<sub>3</sub>]<sub>2</sub> (48 mg, 0,094 mmol) a una mezcla de cloruro 130c (245 mg, 0,589 mmol), boronato 1c (277,1 mg, 0,631 mmol), KF (106,7 mg, 1,836 mmol) en DMF (6 ml), y se calentó a 110 °C durante ~30 horas. El componente volátil se retiró al vacío, y el residuo se repartió entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) y NaHCO<sub>3</sub> saturado (1 ml). La fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x), la fase orgánica combinada se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El material resultante se purificó por un sistema Biotage (gel de sílice, acetato de etilo), proporcionando el carbamato 130d en forma de una espuma de color blanquecino (297 mg). CL (Cond. 1): TR = 1,44 min; >95% de índice de homogeneidad; CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>37</sub>H<sub>44</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> 693,34; encontrado 693,34.

La desprotección del 130d, que se realizó de acuerdo con la preparación de pirrolidina 1e, proporcionó el 130e en forma de una espuma de color amarillo clara. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,50, 400 MHz): 11,88 (s a, 2H), 8,16 (d, J = 1,5, 1H), 8,02 (d, J = 7,8, 1H), 7,78 (d, J = 8,1, 2H), 7,66 (s a, 1H), 7,48 (s a, 1H), 7,37 (d, J = 8,1, 1H), 7,28 (d, J = 8,3, 2H), 4,18 (m, 2H), 2,99-2,93 (m, 2H), 2,89-2,83 (m, 2H), 2,11-2,01 (m, 2H), 1,94-1,85 (m, 2H), 1,82-1,67 (m, 4H). Nota: aunque aparecen amplias señales que corresponden a la pirrolidina NH en la región 2,8-3,2 ppm, el intervalo real para su desplazamiento químico no puede determinarse. CL (Cond. 1): TR = 1,12 min; >95% de índice de homogeneidad; CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub> 493,23; encontrado 493,14.

#### Ejemplo 130

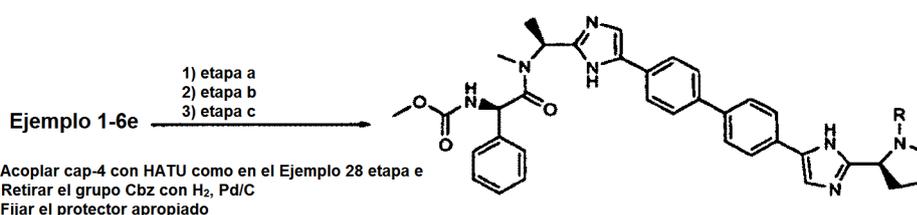
(1R,1'R)-2,2'-((2-(trifluorometil)-4,4'-bifenildil)bis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina)



5

El Ejemplo 130 (sal TFA) se preparó a partir del 130e y el Protector1 de acuerdo con la preparación del Ejemplo 1 de la piperidina 1e. CL (Cond. 1): TR = 1,17 min; >98% de índice de homogeneidad; CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>47</sub>H<sub>50</sub>F<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub> 815,40; encontrado 815,44; EMAR: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>47</sub>H<sub>50</sub>F<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub> 815,4009; encontrado 815,4013

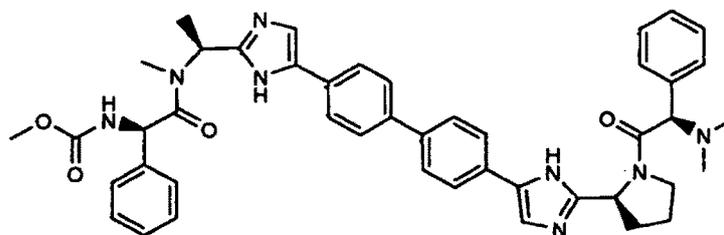
Ejemplo 131.1-1 a 131.1-2



Los ejemplos 131.1-1 a 131.1-2 se prepararon de una forma similar al ejemplo 28 a través de la intermediación del intermedio 1-6e después de la fijación del Protector4.

10 Ejemplo 131.1-1

((1R)-2-(((1S)-1-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-1-il)etil)(metil)amino)-1-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo

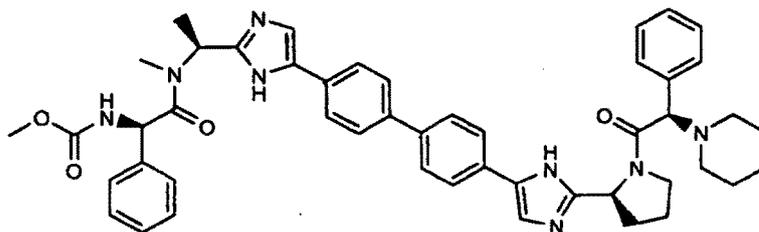


El Protector1 se fijó después de que se retirara el CBz carbamato del 1-6e con Pd/C/H<sub>2</sub>.

15 Condiciones de CLEM: Phenomenex LUNA C-18 4,6 x 50 mm, B del 0 al 100% durante 3 minutos, tiempo de mantenimiento de 1 minuto, A = agua al 90%, metanol al 10%, TFA al 0,1%, B = agua al 10%, metanol al 90%, TFA al 0,1%, 220 nm, 5 µl de volumen de inyección. t<sub>R</sub> = 1,42 min EMBR: Anál. calc. para C<sub>45</sub>H<sub>49</sub>N<sub>8</sub>O<sub>4</sub> 765,39; observado: 765,38 (M+H)<sup>+</sup>. EMAR: Anál. calc. para C<sub>45</sub>H<sub>49</sub>N<sub>8</sub>O<sub>4</sub> Calc. 765,3877 observado: 765,3905 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 131.1-2

20 ((1R)-2-(metil((1S)-1-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)etil)amino)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo



El *Protector14* se fijó después de que se retirara el CBz carbamato de 1-6e con Pd/C/H<sub>2</sub>.

Condiciones de CLEM: Phenomenex LUNA C-18 4,6 x 50 mm, B del 0 al 100% durante 3 minutos, tiempo de mantenimiento de 1 minuto, A = agua al 90%, metanol al 10%, TFA al 0,1%, B = agua al 10%, metanol al 90%, TFA al 0,1%, 220 nm, 5 µl de volumen de inyección. t<sub>R</sub> = 1,45 min (>95%)

5

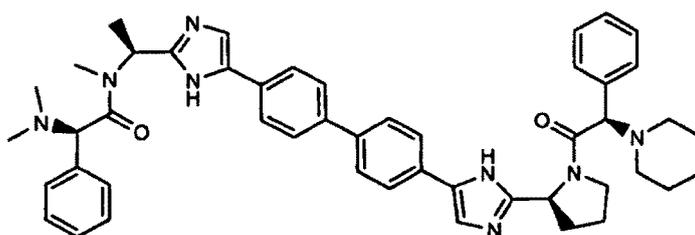
EMBR: Anál. calc. para C<sub>48</sub>H<sub>52</sub>N<sub>8</sub>O<sub>4</sub> 805,42; observado: 805,41 (M+H)<sup>+</sup>.

EMAR: Anal. Calc. C<sub>48</sub>H<sub>52</sub>N<sub>8</sub>O<sub>4</sub> Calc. 805,4190 observado: 805,4214 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 131.2

(2*R*)-2-(dimetilamino)-*N*-metil-2-fenil-*N*-((1*S*)-1-(5-(4'-(2-((2*S*)-1-((2*R*)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1*H*-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1*H*-imidazol-2-il)etil)acetamida

10

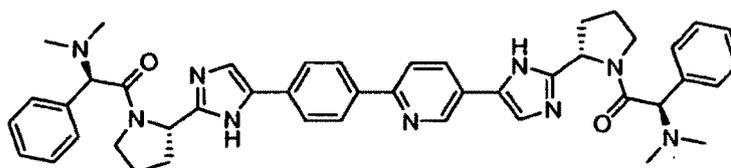


El Ejemplo 131.2 se preparó de forma similar al ejemplo 131.1-1 y el ejemplo 131.1-2 a través de la intermediación del intermedio 1-6e después de fijar el *Protector1*. El *Protector14* se fijó después de que se retirara el CBz carbamato con Pd/C/H<sub>2</sub>.

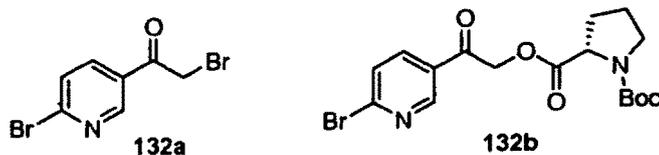
15 Condiciones de CLEM: Phenomenex LUNA C-18 4,6 x 50 mm, B del 0 al 100% durante 3 minutos, tiempo de mantenimiento de 1 minuto, A = agua al 90%, metanol al 10%, TFA al 0,1%, B = agua al 10%, metanol al 90%, TFA al 0,1%, 220 nm, 5 µl de volumen de inyección. t<sub>R</sub> = 1,28 min EMBR: Anál. calc. para C<sub>45</sub>H<sub>54</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub> 775,44; observado: 775,45 (M+H)<sup>+</sup>. EMAR: Anal. Calc. C<sub>48</sub>H<sub>54</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub> Calc. 775,4448 observado: 775,4460 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 132

20 (1*R*)-2-((2*S*)-2-(5-(6-(4-(2-((2*S*)-1-((2*R*)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1*H*-imidazol-5-il)fenil)-3-piridinil)-1*H*-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-*N,N*-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina



#### Ejemplo 132, Etapa a-b

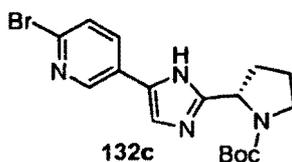


Se añadió gota a gota una solución en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) de  $\text{Br}_2$  (7,63 g, 47,74 mmol) durante 5 min a una solución enfriada (hielo/agua) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (105 ml) de 1-(6-bromopiridina-3-il)etanonona (9,496 g, 47,47 mmol) y HBr al 48% (0,4 ml). El baño de refrigeración se retiró 40 min después, y la agitación continuó a temperatura ambiente durante aproximadamente 66 h. La torta del sólido que se formó se filtró, se lavó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se secó al vacío, proporcionando el 132a impuro en forma de un sólido de color blanquecino (15,94 g).

Se añadió en un lote Boc-L-prolina (9,70 g, 45,06 mmol) a una mezcla heterogénea del 132a en bruto (15,4 g) y  $\text{CH}_3\text{CN}$  (150 ml), e inmediatamente después se añadió gota a gota  $\text{Et}_3\text{N}$  (13,0 ml, 93,2 mmol) durante 6 min. La mezcla de reacción se agitó durante 50 min, el componente volátil se retiró al vacío y el residuo se repartió entre  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y agua. La fase de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró al vacío, y el material resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; la muestra se cargó con un disolvente de elución; EtOAc al 25%/hexanos), proporcionando el 132b en forma de un aceite altamente viscoso de color amarillo (11,44 g). RMN  $^1\text{H}$  (DMSO,  $\delta = 2,5$  ppm; 400 MHz): 8,95 (m, 1H), 8,25-8,21 (m, 1H), 7,88 (d,  $J = 8,3$ , 1H), 5,65-5,46 (m, 2H), 4,36-4,31 (m, 1H), 3,41-3,29 (m, 2H), 2,36-2,22 (m, 1H), 2,14-2,07 (m, 1H), 1,93-1,83 (m, 2H), 1,40 & 1,36 (dos s, 9H). CL (Cond. 1): TR = 2,01 min; >90% de índice de homogeneidad

CL/EM: Anal. Calc. para  $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NaBrN}_2\text{O}_5$ : 435,05; encontrado 435,15  
EMAR: Anal. Calc. para  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{BrN}_2\text{O}_5$ : 413,0712; encontrado 413,0717

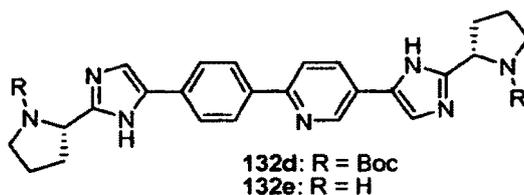
#### Ejemplo 132, Etapa c



Una mezcla del cetoéster 132b (1,318 g, 3,19 mmol) y  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (2,729 g, 35,4 mmol) en xilenos (18 ml) se calentó con un microondas a 140 °C durante 90 min. El componente volátil se retiró al vacío y el residuo se repartió entre  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y agua, donde se añadió suficiente solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  para neutralizar el medio acuoso. La fase acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , y la fase orgánica combinada se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto resultante se purificó por un sistema Biotage (gel de sílice; EtOAc al 50%/hexanos), proporcionando el imidazol 132c en forma de una espuma de color blanquecino (1,025 g). RMN  $^1\text{H}$  (DMSO,  $\delta = 2,5$  ppm, 400 MHz): 12,33/12,09/12,02 (m a, 1H), 8,74 (d,  $J = 2,3$ , 0,93H), 8,70 (s a ap., 0,07H), 8,03/7,98 (dd para el primer pico,  $J = 8,3$ , 1H), 7,69/7,67 (m a, 1H), 7,58/7,43 (d para el primer pico,  $J = 8,3$ , 1H), 4,80 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 2,33-2,11 (m, 1H), 2,04-1,79 (m, 3H), 1,39/1,15 (s a ap., 3,9H+5, 1H). CL (Cond. 1): TR = 1,52 min; >98% de índice de homogeneidad CL/EM: Anál. calc. para  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{BrN}_4\text{O}_2$ : 393,09; encontrado 393,19

EMAR: Anál. calc. para  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{BrN}_4\text{O}_2$ : 393,0926; encontrado 393,0909

#### Ejemplo 132, Etapa d-e



Se añadió  $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$  (115,1 mg, 0,10 mmol) a una mezcla del bromuro 132c (992 mg, 2,52 mmol), el boronato 1c (1,207 g, 2,747 mmol),  $\text{NaHCO}_3$  (698,8 mg, 8,318 mmol) en 1,2-dimetoxietano (18 ml) y agua (4 ml). La mezcla de reacción se lavó abundantemente con nitrógeno, se calentó con un baño de aceite a 90 °C durante 37 h y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La suspensión que se formó se filtró, se lavó con agua seguido de 1,2-dimetoxietano, y se secó al vacío. Se preparó una malla de gel de sílice a partir del sólido en bruto y se sometió a

cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; EtOAc), proporcionando el carbamato 132d en forma de un sólido de color blanco, que se volvió ligeramente amarillo después de un periodo de reposo en condiciones ambientales (1,124 g). La RMN <sup>1</sup>H indicó que la muestra contenía MeOH residual en una proporción en moles de producto/MeOH de 1,3.

CL (Cond. 1): TR = 1,71 min; >98% de índice de homogeneidad

5 CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>35</sub>H<sub>44</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>: 626,35; encontrado 626,64

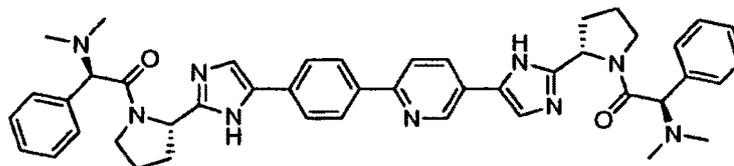
EMAR: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>35</sub>H<sub>44</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>: 626,3455; 626,3479

10 El carbamato 132d (217 mg) se trató con TFA al 25%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3,6 ml) y se agitó a condiciones ambientales durante 6 h. El componente volátil se retiró al vacío, y el material resultante se hizo de base libre mediante una columna MCX (lavado de MeOH; elución de NH<sub>3</sub> 2,0 M/MeOH), proporcionando 132e en forma de una espuma opaca de color amarillo que solidificó gradualmente después de un periodo de reposo (150,5 mg; la masa está por encima del rendimiento teórico). RMN <sup>1</sup>H (DMSO, δ = 2,5 ppm; 400 MHz): 11,89 (muy ancho, 2H), 9,01 (d, J = 1,8, 1H), 8,13 (dd, J = 8,3, 2,2, 1H), 8,07 (d, J = 8,6, 2H), 7,92 (d, J = 8,3, 1H), 7,83 (d, J = 8,5, 2H), 7,61 (s a, 1H), 7,50 (s a, 1H), 4,18 (m, 2H), 3,00-2,93 (m, 2H), 2,90-2,82 (m, 2H), 2,11-2,02 (m, 2H), 1,94-1,85 (m, 2H), 1,83-1,67 (m, 4H). [Nota: no se observaron hidrógenos de pirrolidina intercambiables] CL (Cond. 1): TR = 1,21 min; >98% de índice de homogeneidad

15 CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>7</sub>: 426,24; encontrado 426,40 EMAR: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>7</sub>: 426,2406; encontrado 426,2425

#### Ejemplo 132

20 (1R)-2-((2S)-2-(5-(6-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina



25 Se añadió HATU (41,4 mg, 0,109 mmol) a una mezcla de la pirrolidina 132e (23,1 mg, 0,054 mmol), (i-Pr)<sub>2</sub>EtN (40 µl, 0,23 mmol) y el Protector1 (25,3 mg, 0,117 mmol) en DMF (1,5 ml), y la mezcla se agitó a condiciones ambientales durante 1 h. El componente volátil se retiró al vacío, y el residuo se purificó en primer lugar por MCX (lavado de MeOH; elución de NH<sub>3</sub> 2,0 M/MeOH) y después por HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O/MeOH/TFA, proporcionando la sal TFA del Ejemplo 132 en forma de una espuma de color amarillo (39,2 mg).

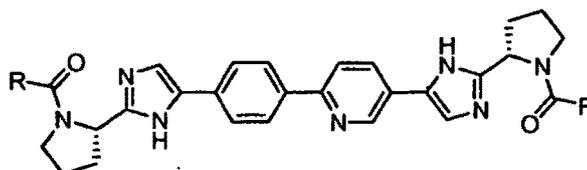
CL (Cond. 1): TR = 1,37 min; >98% de índice de homogeneidad

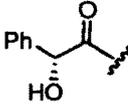
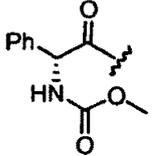
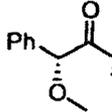
CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>45</sub>H<sub>50</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>: 748,41; encontrado 748,53

EMAR: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>45</sub>H<sub>50</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>: 748,4087; encontrado 748,4090

30 Se prepararon los ejemplos 133-135 en forma de sales TFA de 132e usando los mismos procedimientos de las preparaciones del Ejemplo 132 y los reactivos apropiados.

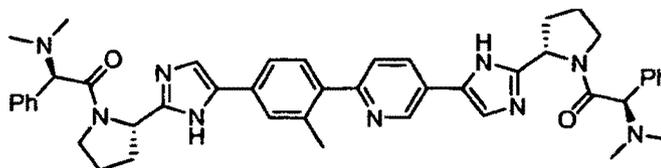
#### Ejemplo 133-135



Ejemplo	Nombre del Compuesto		TR (Cond. CL); % de índice de homogeneidad; datos de EM
133	(1R)-2-((2S)-2-(5-(6-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-hidroxi-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletanol		1,49 min (Cond. 1); >98% CL/EM: Anál. calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>41</sub> H <sub>40</sub> N <sub>7</sub> O <sub>4</sub> : 694,31; encontrado 694,42 EMAR: Anál. calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>41</sub> H <sub>40</sub> N <sub>7</sub> O <sub>4</sub> : 694,3142, observado: 694,3164
134	((1R)-2-(2S)-2-(5-(6-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo	 <b>Protector4</b>	1,60 min (Cond. 1); >98% CL/EM: Anál. calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>45</sub> H <sub>46</sub> N <sub>9</sub> O <sub>6</sub> : 808,36; encontrado 808,51 EMAR: Anál. calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>45</sub> N <sub>46</sub> N <sub>9</sub> O <sub>6</sub> : 808,3571; encontrado 808,3576
135	5-(2-((2S)-1-((2R)-2-metoxi-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-metoxi-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)piridina		1,60 min (Cond. 1); >98% CL/EM: Anál. calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>43</sub> H <sub>44</sub> N <sub>7</sub> O <sub>4</sub> : 722,35; encontrado 722,40 EMAR: Anál. calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>43</sub> H <sub>44</sub> N <sub>7</sub> O <sub>4</sub> : 722,3455; observado  722,3464

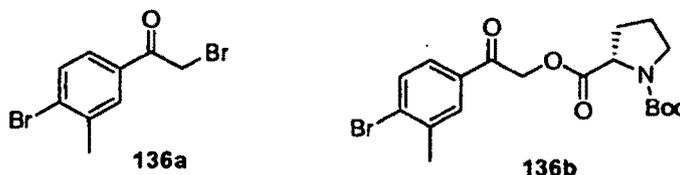
## Ejemplo 136

(1R)-2-((2S)-2-(5-(6-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-metilfenil)-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina



5

## Ejemplo 136, Etapas a y b



10

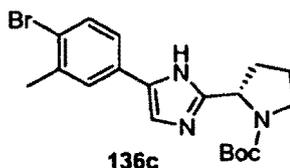
15

Se añadió PdCl<sub>2</sub>(Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (257 mg, 0,367 mmol) a una solución en dioxano (45 ml) de 1-bromo-4-yodo-2-metilbenceno (3,01 g, 10,13 mmol) y tri-*n*-butil(1-etoxivinil)estannano (3,826 g, 10,59 mmol) y se calentó a 80 °C durante ~17 h. La mezcla de reacción se trató con agua (15 ml), se enfrió a ~0 °C (hielo/agua), y después se añadió en lotes NBS (1,839 g, 10,3 mmol) durante 7 min. Aproximadamente 25 min de agitación, el componente volátil se retiró al vacío, y el residuo se repartió entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y agua. La fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y la fase orgánica combinada se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía de gravedad (gel de sílice; EtOAc al 4%/hexanos), proporcionando el bromuro 136a en forma de un sólido de color parduzco-amarillo (2,699 g); la muestra es impura y contiene impurezas derivadas de estannano, entre otros. RMN <sup>1</sup>H (EDCl<sub>3</sub>, δ = 7,24, 400 MHz): 7,83 (s, 1H), 7,63 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 2,46 (s, 3H).

Se añadió gota a gota una solución en CH<sub>3</sub>CN (15 ml) de 136a (2,69 g, <9,21 mmol) durante 3 min a una solución en

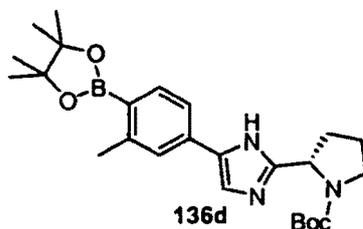
CH<sub>3</sub>CN (30 ml) de (S)-Boc-prolina (2,215 g, 10,3 mmol) y Et<sub>3</sub>N (1,40 ml, 10,04 mmol), y se agitó durante 90 min. El componente volátil se retiró al vacío, el residuo se repartió entre agua y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y la fase orgánica se secó (MSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; EtOAc al 15-20%/hexanos), proporcionando 136b en forma de un aceite viscoso incoloro (2,74 g). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,50; 400 MHz): 7,98 (m, 1H), 7,78 (d, J = 8,3, 1H), 7,72-7,69 (m, 1H), 5,61-5,41 (m, 2H), 4,35-4,30 (m, 1H), 3,41-3,30 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,33-2,08 (m, 2H), 1,93-1,83 (m, 2H), 1,40/1,36 (s, 9H). CL (Cond. 1): TR = 1,91 min; >95% de índice de homogeneidad CL/EM: Anál. calc. para [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>BrNNaO<sub>5</sub> 448,07; encontrado 448,10.

*Ejemplo 136, Etapa c*



Una mezcla del cetoéster 136b (1,445 g, 3,39 mmol) y NH<sub>4</sub>OAc (2,93 g, 38,0 mmol) en xilenos (18 ml) se calentó con un microondas a 140 °C durante 80 min. El componente volátil se retiró al vacío, y el residuo se repartió cuidadosamente entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y agua, donde se añadió suficiente solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> para neutralizar el medio acuoso. La fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y la fase orgánica combinada se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 40%/hexanos), proporcionando el imidazol 136c en forma de un sólido de color blanquecino (1,087 g). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,50, 400 MHz): 12,15/11,91/11,84 (s a, 1H), 7,72-7,24 (m, 4H), 4,78 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,38-3,32 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,28-1,77 (m, 4H), 1,40/1,14 (s, 9H). CL (Cond. 1): TR = 1,91 min; >98% de índice de homogeneidad CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 405,96; encontrado 406,11

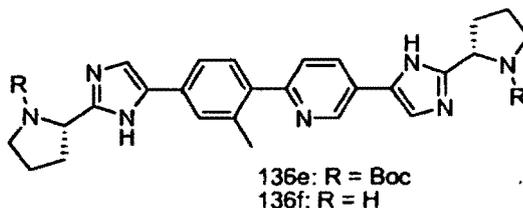
*Ejemplo 136, Etapa d*



Se añadió PdCl<sub>2</sub>dppf·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50,1 mg, 0,061 mmol) a un tubo a presión que contenía una mezcla del bromuro 136c (538,3 mg, 1,325 mmol), bis(pinacolato)diboro (666,6 mg, 2,625 mmol), KOAc (365,8 mg, 3,727 mmol) y DMF (10 ml). La mezcla de reacción se lavó abundantemente con N<sub>2</sub> y se calentó a 80 °C durante 24,5 h. El componente volátil se retiró al vacío y el residuo se repartió entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y agua, donde se añadió suficiente solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> para hacer neutro el pH del medio acuoso. La fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y la fase orgánica combinada se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El material resultante se purificó mediante un sistema Biotage (gel de sílice, EtOAc al 40-50%/hexanos), proporcionando el boronato 136d en forma de una espuma de color blanco (580 mg). De acuerdo con RMN <sup>1</sup>H, la muestra contenía pinacol residual en una proporción producto/pinacol de ~3. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,50, 400 MHz): 12,16/11,91/11,83 (s a, 1H), 7,63-7,25 (m, 4H), 4,78 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,39-3,32 (m, 1H), 2,48/2,47 (s, 3H), 2,28-1,78 (m, 4H), 1,40/1,14/1,12 (s a, 9H), 1,30 (s, 12H). CL (Cond. 1): TR = 1,62 min

CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>BN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 454,29; encontrado 454,15

*Ejemplo 136, Etapa e-f*



El biarilo 136e se preparó a partir del bromuro 132c y el boronato 136d de acuerdo con la condición de acoplamiento descrita para la preparación del biarilo 132d.

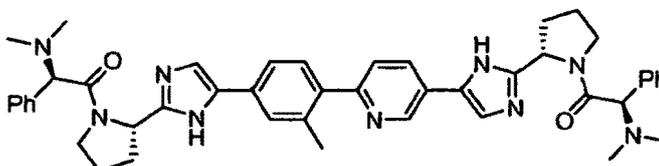
5 CL (Cond. I a): TR = 1,32 min; >90% de índice de homogeneidad CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>36</sub>H<sub>45</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub> 640,36; encontrado 640,66

La desprotección del biarilo 136e se hizo de acuerdo con la preparación de la pirrolidina 132e, proporcionando el 136f en forma de una espuma de color amarillo clara. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,50, 400 MHz): 11,88 (s a, 2H), 9,02 (d, J = 2, 1H), 8,12 (dd, J = 8,4, 2,3, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,64-7,62 (m, 2H), 7,50 (d, J = 8,3, 1H), 7,46 (s a, 1H), 7,40 (d, J = 7,8, 1H), 4,21-4,14 (m, 2H), 3,00-2,93 (m, 2H), 2,90-2,82 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,11-2,01 (m, 2H), 1,94-1,85 (m, 2H), 1,82-1,66 (m, 4H). [Nota: la señal para la pirrolidina NH aparece en la región 3,22-2,80 y es demasiado ancha para hacer una asignación de desplazamiento químico]. CL (Cond. 1): TR = 0,84 min

CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>N<sub>7</sub> 440,26; encontrado 440,50

#### Ejemplo 136

15 (1R)-2-((2S)-2-(5-(6-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-metilfenil)-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina



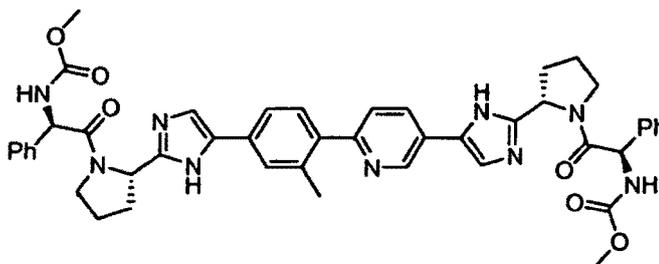
El ejemplo 136 (sal TFA) se sintetizó a partir de 136f de acuerdo con la preparación del Ejemplo 132 a partir de 132e. 1,05 min (Cond.1); >98%

CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>46</sub>H<sub>52</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>: 762,42, observado: 762,77

20 EMAR: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>46</sub>H<sub>52</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>: 762,4244; encontrado 762,4243

#### Ejemplo 138

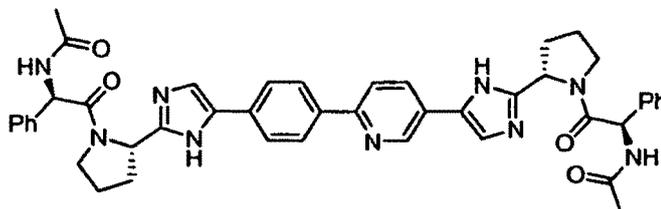
((1R)-2-((2S)-2-(5-(6-(4-(2-((2S)-2-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-metilfenil)-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo



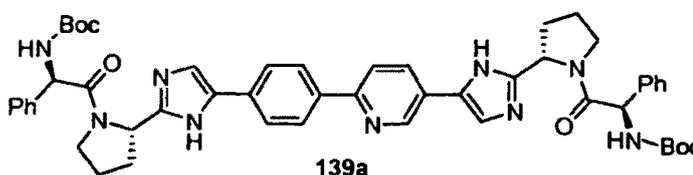
25 El ejemplo 138 se preparó de forma similar a partir de la pirrolidina 136f y el Protector4. 1,60 min (Cond. 1); >98%  
CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>46</sub>H<sub>48</sub>N<sub>9</sub>O<sub>6</sub>: 822,37; encontrado 822,74  
EMAR: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>46</sub>H<sub>48</sub>N<sub>9</sub>O<sub>6</sub>: 822,3728; encontrado 822,3760

## Ejemplo 139

*N*-((1*R*)-2-((2*S*)-2-(5-(6-(4-(2-((2*S*)-1-((2*R*)-2-acetamido-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1*H*-imidazol-5-il)fenil)-3-piridinil)-1*H*-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)acetamida

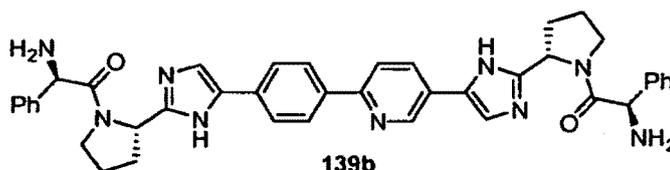


## 5 Ejemplo 139, Etapa a



Se añadió HATS (99,8 mg, 0,262 mmol) a una mezcla de 132e (54,1 mg, 0,127 mmol), ácido (R)-2-(t-butoxicarbonilamino)-2-fenilacético (98,5 mg, 0,392 mmol) y *i*-Pr<sub>2</sub>EtN (100  $\mu$ l, 0,574 mol), y la mezcla de reacción se agitó durante 70 min. El componente volátil se retiró al vacío, y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O/MeOH/TFA), donde el eluato de HPLC se trató con un exceso de NH<sub>3</sub> 2,0 N/MeOH antes de la retirada del componente volátil al vacío. El material resultante se repartió entre Chic12 y agua, y la fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x). La fase orgánica combinada se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. Se obtuvo el carbamato 139a en forma de una película de color blanco de espuma (82,3 mg). CL (Cond. 1): TR = 1,97 min; >95% de índice de homogeneidad. CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>51</sub>H<sub>58</sub>N<sub>9</sub>O<sub>6</sub>; 892,45; encontrado 892,72

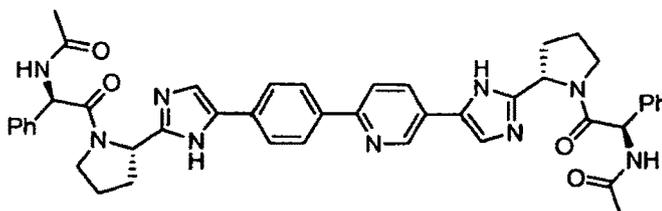
## 15 Ejemplo 139b, Etapa b



El carbamato 139a se desprotegió para dar la amina 139b usando el procedimiento que se ha descrito para la preparación de la pirrolidina 132e del 132d.  
CL (Cond. 1): TR = 1,37 min; >95% de índice de homogeneidad  
CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>41</sub>H<sub>42</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>; 692,35; encontrado 692,32

## Ejemplo 139

*N*-((1*R*)-2-((2*S*)-2-(5-(6-(4-(2-((2*S*)-1-((2*R*)-2-acetamido-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1*H*-imidazol-5-il)fenil)-3-piridinil)-1*H*-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)acetamida



Se añadió anhídrido acético (20  $\mu$ l, 0,212 mmol) a una solución en DMF (1,5 ml) de 139b (31,2 mg, 0,045 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$  (1,0 ml de 2 N) y la agitación continuó durante 100 min. El componente volátil se retiró al vacío y el material en bruto resultante se purificó por HPLC de fase inversa ( $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}/\text{TFA}$ ), proporcionando la sal TFA del Ejemplo 139 en forma de un sólido de color amarillo claro (24,1 mg).

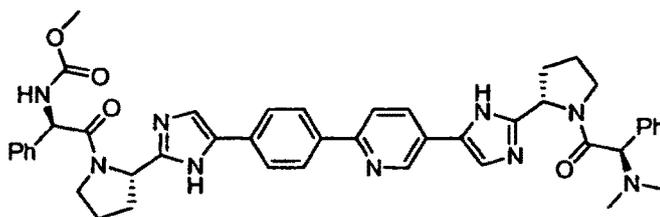
CL (Cond. 1): TR = 1,53 min; >98% de índice de homogeneidad

CL/EM: Anál. calc. para  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{45}\text{H}_{46}\text{N}_9\text{O}_4$ : 776,37; encontrado 776,38

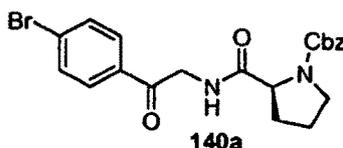
EMAR: Anál. calc. para  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{45}\text{H}_{46}\text{N}_9\text{O}_4$ : 776,3673; encontrado 776,3680

#### Ejemplo 140

- 10 *((1R)-2-((2S)-2-(5-(4-(5-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilaceil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-piridinil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo*

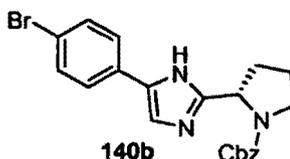


#### Ejemplo 140, Etapa a



- 15 Se añadió HATU (19,868 g, 52,25 mmol) a una mezcla heterogénea de N-Cbz-L-prolina (12,436 g, 49,89 mmol) y la sal HCl de 2-amino-1-(4-bromofenil) etanona (12,157 g, 48,53 mmol) en DMF (156 ml). La mezcla se redujo en un baño de hielo-agua, e inmediatamente después se le añadió gota a gota N,N-diisopropiletilamina (27 ml, 155 mmol) durante 13 min. Después de que la adición de la base se completara, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó durante 50 min más. El componente volátil se retiró al vacío; al sólido en bruto resultante se le añadió agua (125 ml) y se agitó durante aproximadamente 1 h. El sólido de color blanquecino se filtró, se lavó con agua abundante y se secó al vacío, proporcionando la cetoamida 140a en forma de un sólido de color blanco (20,68 g). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$  = 2,5 ppm, 400 MHz): 8,30 (m, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,75 (d,  $J$  = 8,5, 2H), 7,38-7,25 (m, 5H), 5,11-5,03 (m, 2H), 4,57-4,48 (m, 2H), 4,33-4,26 (m, 1H), 3,53-3,36 (m, 2H), 2,23-2,05 (m, 1H), 1,94-1,78 (m, 3H). CL (Cond. 1): TR = 1,65 min; 98% de índice de homogeneidad
- 20
- 25 CL/EM: Anál. calc. para  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{BrN}_2\text{O}_4$ : 445,08; encontrado 445,31

#### Ejemplo 140, Etapa b



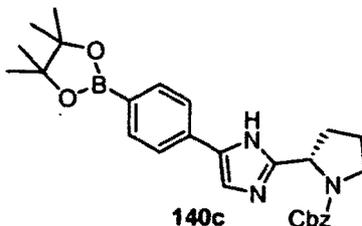
- La cetoamida 140a (10,723 g, 24,08 mmol) se convirtió en 140b de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de carbamato 132c, con la excepción de que el material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; EtOAc al 50%/hexanos). El bromuro 140b se recuperó en forma de una espuma de color blanquecino (7,622 g). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$  = 2,5 ppm, 400 MHz): 12,23/12,04/11,97 (m, 1H), 7,73-6,96 (m, 10H), 5,11-4,85 (m, 3H), 3,61 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 2,33-184 (m, 4H). CL (Cond.1): TR = 1,42 min; >95% de índice de homogeneidad
- 30 CL/EM: Anál. calc. para  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{BrN}_3\text{O}_2$ : 426,08; encontrado 426,31
- EMAR: Anál. calc. para  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{BrN}_3\text{O}_2$ : 426,0817; observado: 426,0829

- 35 La pureza óptica de 140b se evaluó usando los siguientes procedimientos de HPLC quiral, y se observó un ee del 99%.

Columna: Chiralpak AD, 10  $\mu$ m, 4,6 x 50 mm

Disolvente: etanol al 20%/heptano (isocrático)  
 Caudal: 1 ml/min  
 Longitud de onda: 254 nm  
 Tiempo de retención relativo: 1,82 min (R), 5,23 min (S)

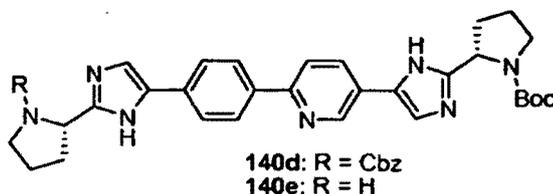
5 *Ejemplo 140, Etapa c*



10 Se añadió Pd(PH<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (208 mg, 0,180 mmol) a un tubo a presión que contenía una mezcla de bromuro 140b (1,80 g, 4,22 mmol), bis(pinacolato)diboro (2,146 g, 8,45 mmol), KOAc (1,8 g, 11,0 mmol) y 1,4-dioxano (34 ml). El matraz de reacción se purgó con nitrógeno, se protegió y se calentó con un baño de aceite a 80 °C durante 23 h. El componente volátil se retiró al vacío, y el residuo se repartió cuidadosamente entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (70 ml) y un medio acuoso (22 ml de agua + 5 ml de una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>). La fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y la fase orgánica combinada se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El residuo oleoso se cristalizó en EtOAc/hexanos, proporcionando dos extracciones del boronato 140c en forma de un sólido de color amarillo (1,52 g). Las aguas madre se evaporaron al vacío y el material resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; EtOAc al 20-35%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), proporcionando más cantidad de 140c en forma de un sólido de color blanquecino, que contenía pinacol residual (772 mg). CL (Cond. 1): TR = 1,95 min

15 CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>BN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 474,26; encontrado 474,31

*Ejemplo 140, Etapas d-e*



20 El bromuro de arilo 132c se acopló con el boronato 140c, proporcionando el 140d usando el mismo procedimiento que se ha descrito para la síntesis del biarilo 132d. La muestra contenía la versión desbromo del 132c como una impureza. Se continuó con la siguiente etapa sin purificación adicional. CL (Cond. 1): TR = 1,72 min; ~85% de índice de homogeneidad

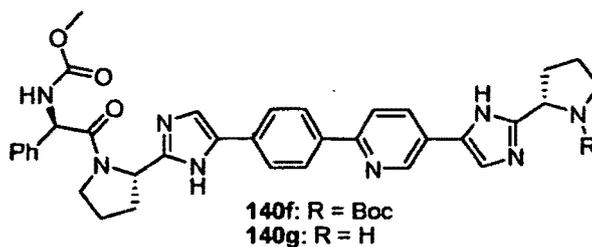
CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>38</sub>H<sub>42</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>: 660,33; encontrado 660,30

25 Una mezcla de Pd al 10%/C (226 mg), biarilo 140d (1,25 g) y MeOH (15 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante ~160 h, donde el suministro de hidrógeno se repuso periódicamente según fue necesario. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas (Celite®), y el filtrado se evaporó al vacío, proporcionando el 140e en bruto en forma de una espuma de color amarillento-pardo (911 mg). Se pasó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

30 CL (Cond. 1): TR = 1,53 min

CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>30</sub>H<sub>36</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>: 526,29; encontrado 526,23

*Ejemplo 140, Etapas f-g*

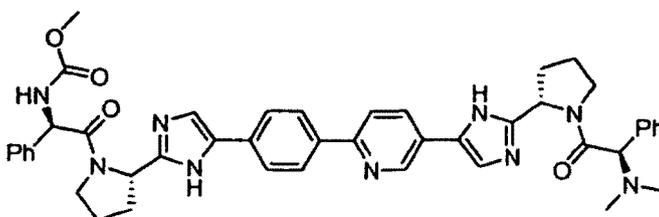


La pirrolidina 140 g se preparó a partir del 140e y el Protector4, mediante la intermediación del carbamato 140f, empleando secuencialmente los protocolos de formación de amida y de desprotección de Boc usados en la síntesis del Ejemplo 132.

- 5 CL (Cond. 1): TR = 1,09 min; ~94% de índice de homogeneidad  
CL/EM: Anál. calc. para  $[M+H]^+$   $C_{35}H_{37}N_8O_3$ : 617,30; encontrado 617,38

#### Ejemplo 140

((1R)-2-((2S)-1-(5-(4-(5-(2-((2S)-1-((1R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-piridinil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo

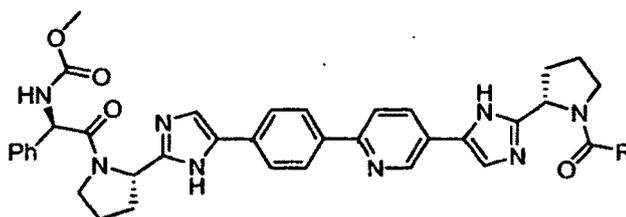


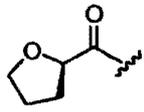
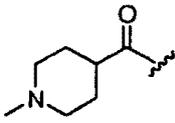
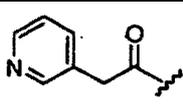
- 10 La sal TFA del ejemplo 140 se sintetizó a partir de la pirrolidina 140 g y el Protector1 usando el procedimiento que se ha descrito para la preparación del Ejemplo 132 del intermedio 132e. 1,15 min (Cond. 1); >98% de índice de homogeneidad

- 15 CL/EM: Anál. calc. para  $[M+H]^+$   $C_{45}H_{40}N_7O_4$ : 778,38; encontrado 778,48 EMAR: Anál. calc. para  $[M+H]^+$   $C_{45}H_{40}N_7O_4$ : 778,3829; encontrado 778,3849

La sal TFA del Ejemplo 141-143 se sintetizó a partir del intermedio 140g y los reactivos apropiados de una manera similar.

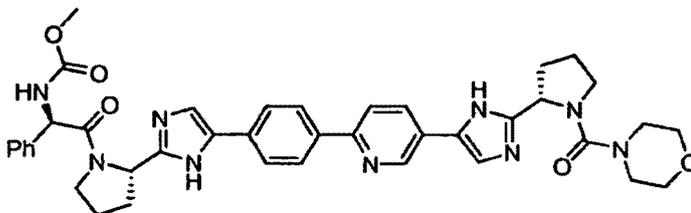
#### Ejemplos 141-143



Ejemplo	Nombre del Compuesto		TR (Cond. de CL); % de índice de homogeneidad; datos de EM
141	((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4-(5-(2-((2S)-1-((2R)-tetrahydro-2-furanilcarbonyl)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-piridinil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metilo		1,15 min (Cond. 1); >98% CL/EM: Anál. calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>40</sub> H <sub>43</sub> N <sub>9</sub> O <sub>5</sub> : 715,34; encontrado 715,44 EMAR: Anál. calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>40</sub> H <sub>43</sub> N <sub>9</sub> O <sub>5</sub> : 715,3356; encontrado 715,3381
142	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4-(5-(2-((2S)-1-((1-metil-4-piperidinil)carbonyl)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-piridinil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletíl)carbamato de metilo		1,07 min (Cond. 1); >98% CL/EM: Anál. Calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>42</sub> H <sub>48</sub> N <sub>9</sub> O <sub>4</sub> : 742,38; encontrado 742,48 EMAR: Anál. calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>42</sub> H <sub>48</sub> N <sub>9</sub> O <sub>4</sub> : 742,3829; encontrado 742,3859
143	((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4-(5-(2-((2S)-1-(3-piridinilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-piridinil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil) carbamato de metilo		1,09 min (Cond. 1); >98% CL/EM: Anál. calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>42</sub> H <sub>42</sub> N <sub>9</sub> O <sub>4</sub> : 736,34; encontrado 736,44 EMAR: Anál. calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>42</sub> H <sub>42</sub> N <sub>9</sub> O <sub>4</sub> : 736,3360; 736,3344

## Ejemplo 144

5 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4-(5-(2-((2S)-1-(4-morfolinilcarbonyl)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-piridinil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletíl)carbamato de metilo



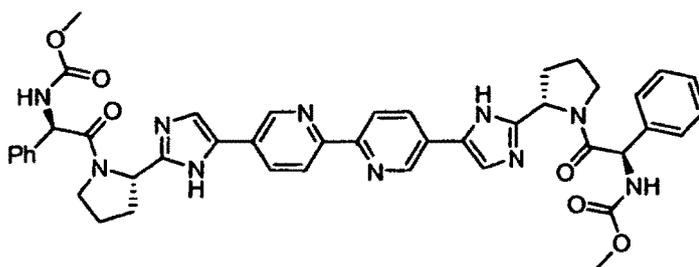
10 Se añadió una solución en DMF (1,5 ml) de cloruro de morfolina-4-carbonilo (8,5 mg, 0,057 mmol) a una mezcla de i-Pr<sub>2</sub>EtN (20 µl, 0,115 mmol) y 140g (27,3 mg, 0,044 mmol), y se agitó durante 100 min. El componente volátil se retiró al vacío y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O/MeOH/TFA), proporcionando la sal TFA del Ejemplo 144 en forma de una espuma de color amarillo (34,6 mg). 1,17 min (Cond. 1); >98%

CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>40</sub>H<sub>44</sub>N<sub>9</sub>O<sub>5</sub>: 730,35; encontrado 730,42

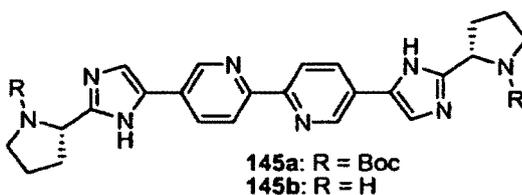
EMAR: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>40</sub>H<sub>44</sub>N<sub>9</sub>O<sub>5</sub>: 730,3465; encontrado 730,3477

## Ejemplo 145

15 (2,2'-bipiridina-5,5'-diilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetilo



## Ejemplo 145, Etapa a-b



5 Se añadieron Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (9,6 mg, 0,008 mmol) y LiCl (28 mg, 0,67 mmol) a una mezcla de bromuro de arilo 132c (98,7 mg, 0,251 mmol) y hexametildiestaño (51,6 mg, 0,158 mmol), y se calentó a 80 °C durante ~3 días. El componente volátil se retiró al vacío y el material en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; MeOH al 0-10%/EtOAc) seguido de HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O/MeOH/TFA). El eluato de HPLC se neutralizó con exceso de NH<sub>3</sub> 2,0 N/MeOH, y el componente volátil se retiró al vacío. El residuo se repartió entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y agua, y la fase acuosa se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x). La fase orgánica combinada se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío, proporcionando el carbamato 145a en forma de una película de aceite (8,7 mg). CL (Cond. 1): TR = 1,68 min; >98% de índice de homogeneidad CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>34</sub>H<sub>43</sub>N<sub>8</sub>O<sub>4</sub>: 627,34; encontrado 627,47

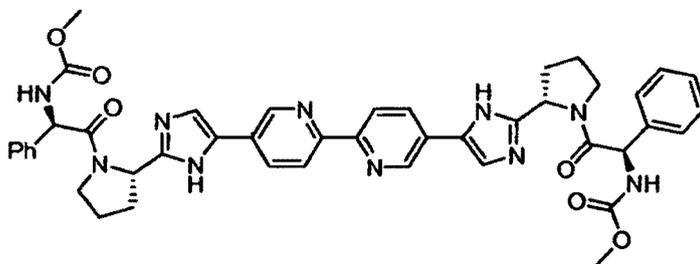
15 El carbamato 145a se elaboró para dar la pirrolidina 145b de acuerdo con la preparación de 132e del 132d. RMN <sup>1</sup>H (DMSO, δ = 2,5 ppm; 400 MHz): 12,02 (señal de s, 2H), 9,04 (d, J = 1,6, 2H), 8,34 (d, J = 8,3, 2H), 8,20 (dd, J = 8,3, 2,3, 2H), 7,67 (s a, 1H), 4,21 (m, 2H), 3,00-2,85 (m, 4H), 2,12-2,04 (m, 2H), 1,95-1,68 (m, 6H). [Nota: no se observó la señal de pirrolidina-NH].

CL (Cond.1): TR = 1,17 min; >98% de índice de homogeneidad

CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>8</sub>: 427,24; encontrado 427,13

## Ejemplo 145

20 (2,2'-bipiridina-5,5'-diilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetilo

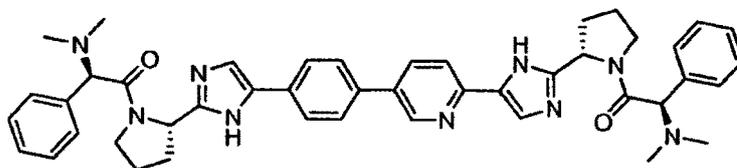
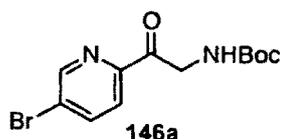


Se sintetizó el ejemplo 145 (sal TFA) a partir del 145b de acuerdo con la preparación del Ejemplo 132 del 132e. CL (Cond. 1): TR = 1,63 min; 98% de índice de homogeneidad

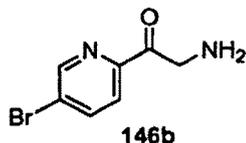
25 CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>44</sub>H<sub>45</sub>N<sub>10</sub>O<sub>6</sub>: 809,35; encontrado 809,40

## Ejemplo 146

(1R)-2-((2S)-2-(5-(5-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-2-piridinil)-

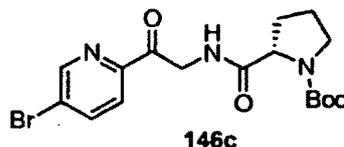
*1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina**Ejemplo 146, Etapa a*

- 5 Se añadió gota a gota n-BuLi (12,0 ml de 2,5 M/hexanos, 30 mmol) durante 15 min a una semi-solución enfriada (-78 °C) en tolueno (300 ml) de 2,5-dibromopiridina (6,040 g, 25,5 mmol), y se agitó durante 2,5 h. Se añadió en lotes 2-(metoxi(metil) amino)-2-oxoetilcarbamato de t-butilo (2,809 g, 12,87 mmol) durante 7 min, y la agitación continuó durante 1,5 h a -78 °C. El baño a -78 °C se reemplazó con un baño a -60 °C, que se dejó calentar hasta -15 °C durante 2,5 h. La reacción se interrumpió con una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (20 ml), la mezcla se dejó
- 10 descongelar a temperatura ambiente, la fase orgánica se separó y se evaporó al vacío. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; EtOAc al 15%/hexanos), proporcionando un semisólido de color rojizo-pardo, que se lavó con hexanos para retirar el residuo coloreado. La piridina 146a se recuperó en forma de un sólido de color ceniza (842 mg) RMN <sup>1</sup>H (DMSO, δ = 2,5 ppm; 400 MHz): 8,89 (d, J = 2,3, 1H), 8,30 (dd, J = 8,4, 2,4, 1H), 7,90 (d, J = 8,3, 1 H), 7,03(t a, J = 5,7; 0,88H), 6,63 (s a ap., 0,12H), 4,55 (d, J = 5,8, 2H), 1,40/1,28 (dos s ap., 7,83H + 1,17H). CL (Cond. 1): TR = 2,00 min; >95% de índice de homogeneidad CL/EM: Anál. calc. para [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>BrNaN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 337,02; encontrado 337,13

*Ejemplo 144, Etapa b*

- 20 Se añadió gota a gota HBr al 48% (1,0 ml) a una solución en dioxano (5,0 ml) de carbamato 146a (840 mg, 2,66 mmol) durante 3 min, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17,5 h. El precipitado se filtró y se lavó con dioxano, y se secó al vacío, proporcionando la amina de la sal HBr de 146b en forma de un sólido de color blanquecino (672,4 mg; el equivalente en moles exacto de la sal HBr no se determinó). RMN <sup>1</sup>H (DMSO, δ = 2,5 ppm; 400 MHz): 8,95 (d, J = 2,3, 1 H), 8,37 (dd, J = 8,4, 2,3, 1H), 8,2 (s a, 3H), 8,00 (d, J = 8,3, 1H), 4,61 (s, 2H). CL (Cond. 1): TR = 0,53 min
- 25 CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>BrN<sub>2</sub>O: 214,98; encontrado 215,00

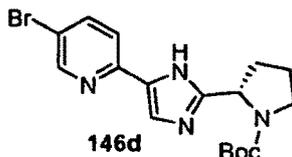
## Ejemplo 146, Etapa c



Se añadió gota a gota *i*-Pr<sub>2</sub>EtN (2,3 ml, 13,2 mmol) durante 15 min a una mezcla heterogénea de la amina 146b (1,365 g), (S)-Boc-prolina (0,957 g, 4,44 mmol) y HATU (1,70 g, 4,47 mmol) en DMF (13,5 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El componente volátil se retiró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (40 ml) y un medio acuoso (20 ml de agua + 1 ml de una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>). La fase acuosa se lavó con EtOAc (20 ml), y la fase orgánica combinada se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; EtOAc al 40-50%/hexanos), proporcionando la cetoamida 146c en forma de una espuma de color amarillo pálido (1,465 g). RMN <sup>1</sup>H (DMSO, δ = 2,5 ppm; 400 MHz): 8,90 (d, *J* = 2,3, 1H), 8,30 (dd, *J* = 8,5, 2,4, 1H), 8,01-8,07 (m, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,3, 1H), 4,6(m, 1H), 4,64 (dd, *J* = 19,1,5,5, 1H); 4,19(m, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,32-3,26 (m, 1H), 2,20-2,01 (m, 1H), 1,95-1,70 (m, 3H), 1,40/1,35 (dos s ap., 9H). CL (Cond. 1): TR = 1,91 min

CL/EM: Anál. calc. para [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>BrN<sub>3</sub>NaO<sub>4</sub>: 434,07; encontrado 433,96.

## Ejemplo 146, Etapa d

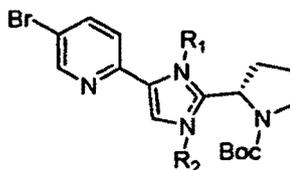


Una mezcla de la cetoamida 146c (782,2 mg, 1,897 mmol) y NH<sub>4</sub>OAc (800 mg, 10,4 mmol) en xilenos se calentó con un microondas (140 °C) durante 90 min. El componente volátil se retiró al vacío y el residuo se repartió cuidadosamente entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y agua, donde se añadió suficiente solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> para neutralizarlo. La fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x), y la fase orgánica combinada se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 50%/EtOAc), proporcionando el imidazol 146d en forma de un sólido de color blanquecino (552,8 mg). RMN <sup>1</sup>H (DMSO, δ = 2,5 ppm; 400 MHz): 12,49/12,39/12,15/12,06 (s a, 1H), 8,62 (s a ap., 0,2H), 8,56 (d, *J* = 2, 0,8H), 8,02 (d a, *J* = 8,5, 0,2H), 7,97 (d a, *J* = 7,8, 0,8H), 7,77 (d, *J* = 8,6, 0,8H), 7,72 (d, *J* = 8,6, 0,2H), 7,61-7,49 (m, 1H), 4,93-4,72 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,41-3,32 (m, 1H), 2,33-1,77 (m, 4H), 1,39/1,14 (s a ap., 3,7H+5,3H).

CL (Cond. 1): TR = 1,67 min; >95% de índice de homogeneidad

CL/EM: Anál. calc. para [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>BrN<sub>4</sub>NaO<sub>2</sub>: 415,08; encontrado 415,12

## Ejemplo 146, Etapa e

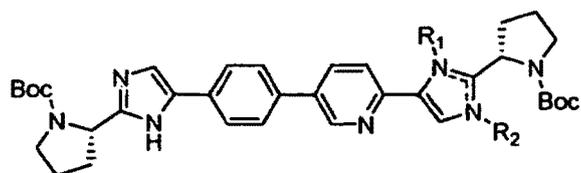


Se añadió en un lote NaH (60%; 11,6 mg, 0,29 mmol) a una mezcla heterogénea de imidazol 146d (80 mg, 0,203 mmol) y DMF (1,5 ml), y se agitó en condiciones ambientales durante 30 min. A la mezcla de reacción anterior se le añadió gota a gota SEM-Cl (40 μl) 0,226 mmol durante 2 min, y la agitación continuó durante 14 h. El componente volátil se retiró al vacío y el residuo se repartió entre agua y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y la fase orgánica combinada se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; EtOAc al 20%/hexanos), proporcionando el 146e en forma de un aceite

viscoso incoloro (87,5 mg). La regioquímica exacta del 146e no se determinó. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ = 7,4 ppm; 400 MHz): 8,53 (d, J = 2,2, 1H), 7,90-7,72 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 5,87 (m, 0,46H), 5,41 (m, 0,54H), 5,16 (d, J = 10,8, 1H), 5,03-4,85 (m, 1H), 3,76-3,42 (m, 4H), 2,54-1,84 (m, 4H), 1,38/1,19 (s a, 4,3H + 4,7H), 0,97-0,81 (m, 2H), -0,03 (s, 9H). CL (Cond. 1): TR = 2,1 min

5 CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Si: 523,17; encontrado 523,24

Ejemplo 146, Etapa f

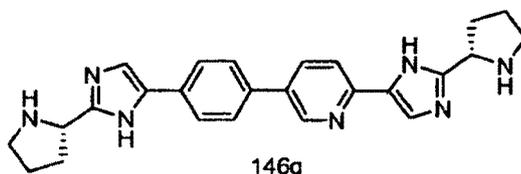


146f: (R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = SEM) o (R<sub>1</sub> = SEM, R<sub>2</sub> = H)

10 Se añadió Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (24,4 mg, 0,021 mmol) a una mezcla de imidazol 146e (280 mg, 0,535 mmol), 1c (241,5 mg, 0,55 mmol) y NaHCO<sub>3</sub> (148,6 mg, 1,769 mmol) en 1,2-dimetoxietano (4,8 ml) y agua (1,6 ml). La mezcla de reacción se lavó abundantemente con nitrógeno, se calentó con un baño de aceite a 80 °C durante ~24 h y después el componente volátil se retiró al vacío. El residuo se repartió entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y agua, y la fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por un sistema Biotage (gel de sílice; EtOAc al 75-100%/hexanos) seguido de HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O/MeOH/TFA). El eluato de HPLC se neutralizó con NH<sub>3</sub> 2 M/MeOH y se evaporó al vacío, y el residuo se repartió entre agua y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío, proporcionando 146f en forma de una espuma de color blanco (162 mg). CL (Cond. 1): TR = 2,1 min

CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>41</sub>H<sub>58</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>Si: 756,43; encontrado 756,55

Ejemplo 146, Etapa g

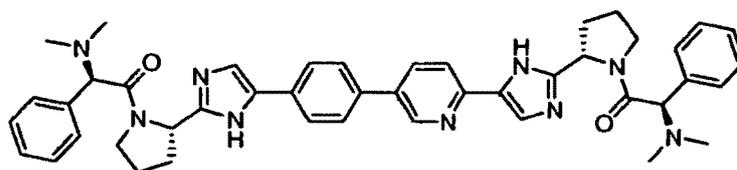


146g

20 El carbamato 146f (208 mg, 0,275 mmol) se trató con TFA al 25%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4,0 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 h. El componente volátil se retiró al vacío y el residuo se hizo la base libre en primer lugar por MCX (lavado de MeOH; elución de NH<sub>3</sub> 2,0 M/MeOH) y después se purificó por HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O/MeOH/TFA), y el material resultante se hizo base libre de nuevo (MCX), proporcionando la pirrolidina 146g en forma de una película de aceite (53,7 mg). RMN <sup>1</sup>H (DMSO, δ = 2,5 ppm; 400 MHz): 1,88 (s a ap., 2H), 8,83 (d, J = 2,1, 1H), 8,07 (dd, J = 8,3/2,3, 1H), 7,87 (d, J = 8,5, 1H), 7,84 (d, J = 8,3, 2H), 7,71 (d, J = 8,3, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,50 (s a, 1H), 4,18 (m, 2H), 3,00-2,94 (m, 2H), 2,89-2,83 (m, 2H), 2,11-2,02 (m, 2H), 1,95-1,86 (m, 2H), 1,83-1,67 (m, 4H). CL (Cond. 1): TR = 0,95 min; >98% de índice de homogeneidad CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>7</sub>: 426,24; encontrado 426,27

Ejemplo 146

30 (1R)-2-((2S)-2-(5-(5-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-2-piridinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina



El Ejemplo 146 (sal TFA) se sintetizó a partir de la pirrolidina 146 g de acuerdo con la preparación del Ejemplo 132 del intermedio 132e.

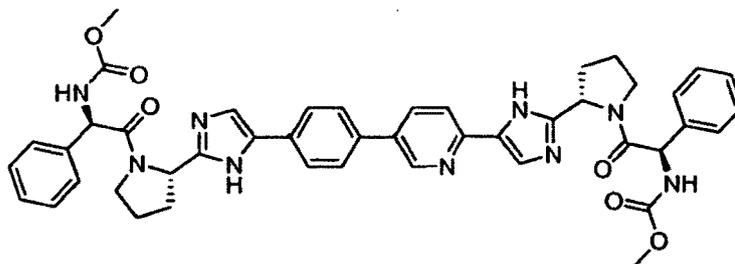
CL (Cond. 1): TR = 1,42 min; 96,5% de índice de homogeneidad

CL/EM: Anál. calc. para  $[M+H]^+$   $C_{45}H_{50}N_9O_2$ : 748,41; encontrado 748,57

5 EMAR: Anál. calc. para  $[M+H]^+$   $C_{45}H_{50}N_9O_2$ : 748,4087; encontrado 748,4100

#### Ejemplo 147

*((1R)-2-((2S)-2-(5-(5-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-2-piridinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo*



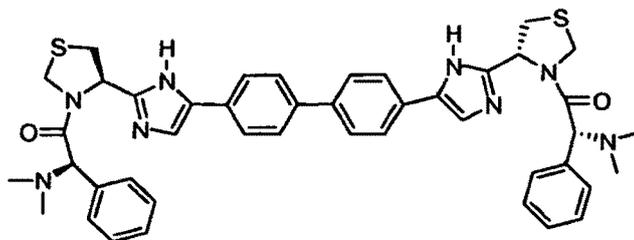
10 La sal TFA del Ejemplo 147 se preparó de forma similar a partir del intermedio 146g usando el Protector4.

CL (Cond. 1): TR = 1,66 min; 95% de índice de homogeneidad

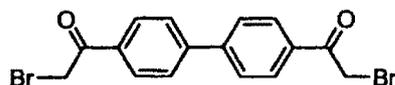
CL/EM: Anál. calc. para  $[M+H]^+$   $C_{45}H_{46}N_9O_6$ : 808,36; encontrado 808,55

#### Ejemplo 148

15 *(1R,1'R)-2,2'-(4,4'-bifenildiolbis(1H-imidazol-5,2-diil(4R)-1,3-tiazolidina-4,3-diil))bis(N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina)*



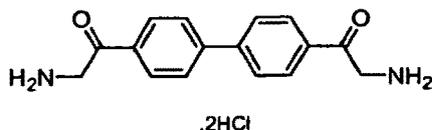
#### Ejemplo 148, Etapa a



20 Se añadió gota a gota una solución de bromo (1,3 ml), 25,0 mmol) en 15 ml de ácido acético glacial a una solución de 4-4'-diacetilbifenilo (3,0 g, 12,5 mmol) en 40 ml de ácido acético a 50 °C. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El producto precipitado se retiró por filtración y recristalizó en cloroformo, dando 1,1'-(bi-fenil-4,4'-diil)bis(2-bromoetanon) (3,84 g, 77,5%) en forma de un sólido de color blanco.

25 RMN  $^1H$  (500 MHz, CLOROFORMO-D)  $\delta$  ppm 8,09 (4 H, d,  $J = 7,93$  Hz) 7,75 (4 H, d,  $J = 8,24$  Hz) 4,47 (4 H, s) Nominal/EMBR-Anál. Calc. para 369,07 observado;  $(M+H)^+$ -397,33,  $(M-H)^-$ -395,14

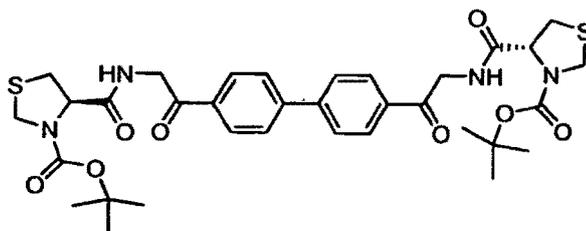
#### Ejemplo 148, Etapa b



5 Se añadió diformilamida sódica (3,66 g, 38,5 mmol) a una suspensión de 1,1'-(bifenil-4,4'-diil)bis(2-bromoetanonato) (6,1 g, 15,4 mmol) en 85 ml de acetonitrilo. La mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas y se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en 300 ml de HCl al 5% en etanol y se calentó a reflujo durante 3,5 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se puso en el congelador durante 1 hora. El sólido precipitado se recogió, se lavó con 200 ml de 1:1 de etanol/éter seguido de 200 ml de pentano, y se secó al vacío, dando diclorhidrato de 1,1'-(bifenil-4,4'-diil)bis(2-aminoetanonato) (4,85 g, 92%). Se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,47-8,55 (4H, m) 8,11-8,17 (4 H, m) 8,00 (4 H, d, J = 8,42 Hz) 4,59-4,67 (4 H, m). CLEM-Phenomenex C-18 3,0 x 50 mm, B del 0 al 100% durante un gradiente de 4,0 minutos, tiempo de mantenimiento de 1 minuto, A = metanol al agua al 10% al 90% TFA al 0,1%, B = metanol al 90% agua al 10% TFA al 0,1%, t<sub>R</sub> = 0,44 minutos, Anál. calc. para C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 268,31, observado; 269,09 (M+H)<sup>+</sup>.

*Ejemplo 148, Etapa c*

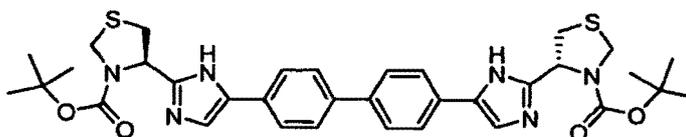


15 A una solución agitada de diclorhidrato de 1,1'-(bifenil-4,4'-diil)bis(2-aminoetanonato) (0,7 g, 2,1 mmol), N-(terc-butoxi carbonil)-L-tioprolina (0,96 g, 4,2 mmol) y HATU (1,68 g, 4,4 mmol) en 14 ml de DMF se le añadió gota a gota diisopropiletil amina (1,5 ml, 8,4 mmol) durante 5 minutos. La solución transparente de color amarillo resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche (14 horas) y se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre metanol al 20%/cloroformo y agua. La fase acuosa se lavó una vez con metanol al 20%/cloroformo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice mediante un gradiente de elución con acetato de etilo al 10-50%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, dando (4S,4'S)-4,4'-(2,2'-(bi-fenil-4,4'-diil)bis(2-oxoetano-2,1-diil)bis(azanediil)bis(oxometileno)ditiiazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (0,39 g, 27%) en forma de una espuma naranja.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,38 (2 H, s) 8,12 (4 H, d, J = 8,56 Hz) 7,94 (4 H, d, J = 8,56 Hz) 4,60-4,68 (4 H, m) 4,33- 4,38 (2 H, m) 3,58-3,68 (2 H, m) 3,38 (2 H, s) 3,08- 3,18 (2 H, m) 1,40 (18 H, s)

CLEM-Water-Sunfire C-18 4,6 x 50 mm, B del 0 al 100% durante 4,0 minutos de gradiente, tiempo de mantenimiento de 1 minuto, A = metanol al agua al 10% al 90% TFA al 0,1%, B = metanol al 90% agua al 10% TFA al 0,1%, t<sub>R</sub> = 3,69 min, Anál. calc. para C<sub>34</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>S<sub>2</sub> 698,85 observado; 699,12 (M+H)<sup>+</sup>.

30 *Ejemplo 148, Etapa d*

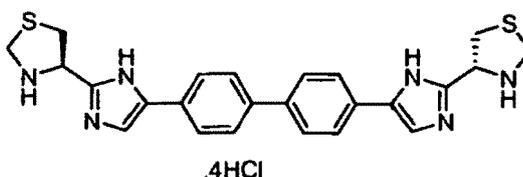


Se suspendieron (4S,4'S)-4,4'-(5,5'-(bifenil-4,4'-diil)bis(1H-imidazol-5,2-diil)ditiiazolidin-3-carboxilato de terc-butilo (0,39 g, 0,56 mmol) y acetato amónico (0,43 g, 5,6 mmol) en 8 ml de oxileno en un recipiente de reacción para

microondas. La mezcla se calentó en condiciones convencionales de microondas a 140 °C durante 70 minutos y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en 30 ml de metanol al 20%/cloroformo y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> al 10% (ac.). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice mediante un gradiente de elución con metanol al 1-6%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, dando (4S,4'S)-4,4'-(5,5'-(bifenil-4,4'-diil))bis(1H-imidazol-5,2-diil)ditiázolidina-3-carboxilato de terc-butilo (0,15 g, 41%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,02 (2 H, s) 7,70-7,88 (10 H, m) 5,28-5,37 (2 H, m) 4,68 (2 H, d, J = 9,16 Hz) 4,47-4,55 (2 H, m) 3,46 (2 H, s) 3,23 (2 H, s) 1,26- 1,43 (18 H, m)

CLEM-Luna C-18 3,0 x 50 mm, B del 0 al 100% durante 3,0 minutos de gradiente, tiempo de mantenimiento de 1 minuto, A = acetonitrilo al 5%, agua al 95%, 10 mm de acetato amónico, B = acetonitrilo al 95%, agua al 5%, 10 mm de acetato amónico, t<sub>R</sub> = 1,96 min, Anál. calc. para C<sub>34</sub>H<sub>40</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> 660,85 observado; 661,30 (M+H)<sup>+</sup>, 659,34 (M-H)

#### Ejemplo 148, Etapa e



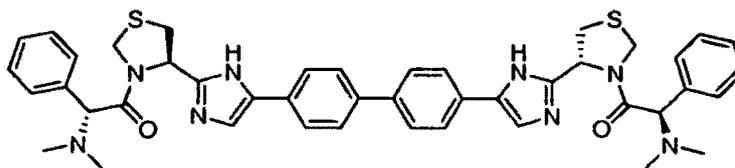
A una solución de (4S,4'S)-4,4'-(5,5'-(bifenil-4,4'-diil))bis(1H-imidazol-5,2-diil)ditiázolidina-3-carboxilato de terc-butilo en 1 ml de dioxano se le añadieron 0,3 ml de una solución 4,0 M de HCl en dioxano. La reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El sólido de color castaño resultante se secó al vacío, dando tetraclorhidrato de 4,4'-bis(2-((S)-tiazolidin-4-il)-1H-imidazol-5-il)bifenilo (0,12 g, 100%) en forma de un sólido de color amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,09 (2 H, s) 8,01 (4 H, d, J = 8,55 Hz) 7,90 (4 H, d, J = 8,55 Hz) 5,08 (2 H, t, J = 6,10 Hz) 4,38 (2 H, d, J = 9,16 Hz) 4,23 (2 H, d, J = 9,46 Hz) 3,48-3,54 (2 H, m,) 3,35-3,41 (2 H, m)

CLEM-Luna C-18 3,0 x 50 mm, B del 0 al 100% durante 4,0 minutos de gradiente, tiempo de mantenimiento de 1 minuto, A = acetonitrilo al 5%, agua al 95%, 10 mm de acetato amónico, B = acetonitrilo al 95%, agua al 5%, 10 mm de acetato amónico, t<sub>R</sub> = 1,70 min, Anal. Calc. para C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>S<sub>2</sub> 460,62 observado; 461,16 (M+H)<sup>+</sup>, 459,31 (M-H)<sup>-</sup>

#### Ejemplo 148

(1R,1'R)-2,2'-(4,4'-bifenildiiil)bis(1H-imidazol-5,2-diil(4R)-1,3-tiazolidina-4,3-diil)bis(N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina)



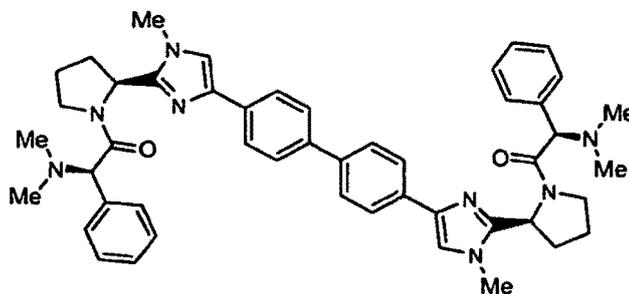
A una solución agitada de tetraclorhidrato de (4,4'-bis(2-((S)-tiazolidin-4-il)-1H-imidazol-5-il)bifenilo (0,028 g, 0,046 mmol), ácido (R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacético (Protector1, 0,017 g, 0,0,10 mmol) y HATU (0,039 g, 0,10 mmol) en 2 ml de DMF se le añadió diisopropil etil amina (0,05 ml, 0,28 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche (16 horas) y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa, proporcionando (2R,2'R)-1,1'-(4S,4'S)-4,4'-(5,5'-(bifenil-4,4'-diil))bis(1H-imidazol-5,2-diil)bis(tiazolidin-4,3-diil)bis(2-(dimetilamino)-2-feniletanona), sal TFA (0,012 g, 21%)

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,59-7,91 (20 H, m) 5,62 (2 H, dd, J = 6,56, 2,59 Hz) 4,99 (2 H, d, J = 8,85 Hz) 4,82/4,35 (2 H, s) 4,22 (2 H, s) 3,42 (2 H, s) 3,25 (2 H, s) 2,35-2,61 (12H, m)

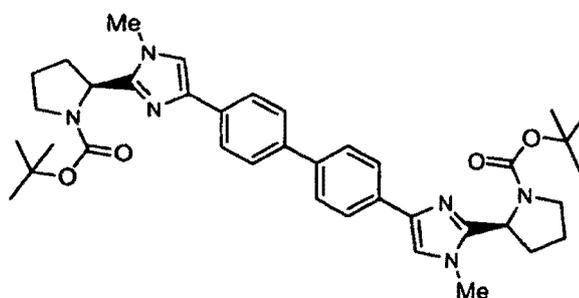
CLEM-Luna C-18 3,0 x 50 mm, B del 0 al 100% durante 7,0 minutos de gradiente, tiempo de mantenimiento de 1 minuto, A = acetonitrilo al 5%, agua al 95%, 10 mm de acetato amónico, B = acetonitrilo al 95%, agua al 5%, 10 mm de acetato amónico fase móvil t<sub>R</sub> = 3,128 min. Nominal/EMBR-Calc. para C<sub>44</sub>H<sub>46</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> 783,03; encontrado 783,28 (M+H)<sup>+</sup> Accurate/EMAR-Calc. para C<sub>44</sub>H<sub>47</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> 783,3263; 783,3246 (M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 151

(1R,1'R)-2,2'-(4,4'-bifenildiilbis((1-metil-1H-imidazol-4,2-diil)(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina)



Ejemplo 151, Etapa a

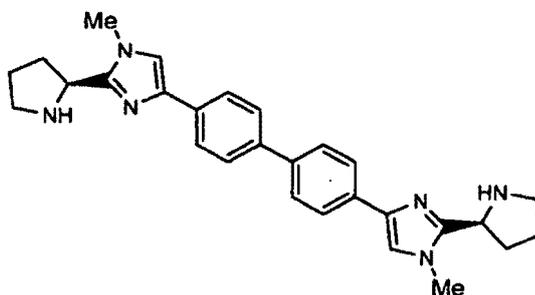


5

A una solución agitada de 1d, (2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(bifenil-4,4'-diil))bis(1H-imidazol-4,2-diil)dipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,16 mmol) y yodometano (40 ml, 0,16 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) se le añadió hidruro sódico (40%) (21,2 mg, 0,352 mmol). Después de cinco horas a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida. El producto de reacción en bruto 151a, (2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(bifenil-4,4'-diil))bis(1-metil-1H-imidazol-4,2-diil)dipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (~90 mg) se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional (pureza ~85%) CLEM: Anal. Calc. para: C<sub>38</sub>H<sub>48</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> 652,83; Encontrado: 653,51 (M+H)<sup>+</sup>. Ha de reconocerse que son posibles isómeros de metilación múltiples en esta reacción y no se hizo un intento de asignarlos.

10

Ejemplo 151, Etapa b



15 Se trató 151a, (2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(bifenil-4,4'-diil))bis(1-metil-1H-imidazol-4,2-diil)dipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,153 mmol) con HCl 4 M/dioxano (20 ml). Después de tres horas a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida. El producto de reacción en bruto, 4,4'-bis(1-metil-2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-4-il)bifenilo (~110 mg, sal HCl) se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional (pureza ~85%) CLEM: Anal. Calc. para: C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub> 452,59; Encontrado: 453,38 (M+H)<sup>+</sup>. Estaban presentes múltiples isómeros de imidazol y se llevaron a la siguiente etapa.

20

## Ejemplo 151

Se añadió HATU ( 58,9 mg, 0,150 mmol) a una mezcla de 151b, 4,4'-bis(1-metil-2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-4-il)bifenilo (45,0 mg, 0,075 mmol), (i-Pr)<sub>2</sub>EtN (78 µl, 0,451 mmol) y Protector1, ácido (R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacético (0,026 mg 0,150 mmol) en DMF (1,0 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta

5 que el acoplamiento se completó según se determinó mediante el análisis por CL/EM. La purificación se realizó por HPLC preparativa de fase inversa (Waters-Sunfire 30 x 100 mm S5, detección a 220 nm, caudal 30 ml/min, B del 0 al 90% durante 14 min; A = agua al 90%, ACN al 10%, TFA al 0,1%, B = agua al 10%, ACN al 90%, TFA al 0,1%), proporcionando dos isómeros de 151, (2R,2'R)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(bifenil-4,4'-diil)bis(1-metil-1H-imidazol-4,2-diil))bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(2-(dimetil-amino)-2-feniletanona), sales TFA.

10 Isómero 1: (1R,1'R)-2,2'-(4,4'-bifenildiilbis((1-metil-1H-imidazol-4,2-diil)(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina)

(8 mg, 8,6%) en forma de una cera incolora.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,84-2,25 (m, 8 H) 2,32-2,90 (m, 12 H) 3,67-3,92 (m, 8 H) 4,07 (s, 2 H) 5,23 (s, 2 H) 5,51 (s, 2 H) 7,51-7,91 (m, 20 H) HPLC Xterra 4,6 x 50 mm, B del 0 al 100% durante 10 minutos, tiempo de mantenimiento de un minuto, A = agua al 90%, metanol al 10%, ácido fosfórico al 0,2%, B = agua al 10%, metanol al 90%, ácido fosfórico al 0,2%, TR = 2,74 min, 98%.

15

CLEM: Anal. Calc. para: C<sub>48</sub>H<sub>54</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub> 775,02; Encontrado: 775,50 (M+H)<sup>+</sup>.

Isómero 2: (1R,1'R)-2,2'-(4,4'-bifenildiilbis((1-metil-1H-imidazol-4,2-diil)(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina)

20 (10,2 mg, 11%) en forma de una cera incolora.

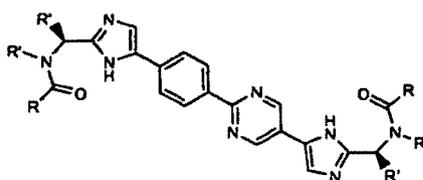
RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,83-2,26 (m, 8 H) 2,30-2,92 (m, 12 H) 3,68-3,94 (m, 8 H) 4,06 (s, 2 H) 5,25 (d, J = 2,14 Hz, 2 H) 5,50 (s, 2 H) 7,52-7,91 (m, 20 H).

HPLC Xterra 4,6 x 50 mm, B del 0 al 100% durante 10 minutos, tiempo de mantenimiento de un minuto, A = agua al 90%, metanol al 10%, ácido fosfórico al 0,2%, B = agua al 10%, metanol al 90%, ácido fosfórico al 0,2%, TR = 2,75 min, 90%.

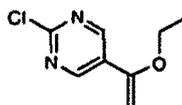
25

CLEM: Anal. Calc. para: C<sub>48</sub>H<sub>54</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub> 775,02; Encontrado: 775,52 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 152



## Ejemplo 152a-1 etapa a. 2-Cloro-5-(1-etoxivinil)pirimidina



30 A una solución de 5-bromo-2-cloropirimidina (12,5 g, 64,62 mmol) en DMF seca (175 ml) en una atmósfera de N<sub>2</sub> se le añadió tributil(1-etoxivinil)estaño (21,8 ml, 64,62 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (2,27 g, 3,23 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h antes de que se dejara en agitación a temperatura ambiente durante 16 h. Después, la mezcla se diluyó con éter (200 ml) y se trató con una solución acuosa de KF (55 g de fluoruro potásico en 33 ml de agua). La mezcla de dos fases se agitó vigorosamente durante 1 h a temperatura ambiente antes de que se filtrara a través de tierra de diatomeas (Celite®). El filtrado se lavó con una solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera antes del secado (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). La fase acuosa original se extrajo con éter (2 x) y la fase orgánica se trató como anteriormente. La repetición sobre 13,5 g de 5-bromo-2-cloropirimidina y la purificación combinada por cromatografía ultrarrápida de Biotage™ sobre gel de sílice (gradiente de elución en una columna 65M usando acetato de etilo al 3% en hexanos a acetato de etilo al 25% en hexanos con 3,0 l) proporcionaron el compuesto del

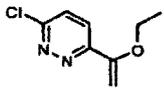
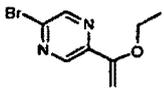
40 título en forma de un sólido cristalino de color blanco (18,2 g, 73%).

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,97 (s, 2H), 5,08 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 3,94 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 1,35 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

5 CLEM Phenomenex LUNA C-18 4,6 x 50 mm, B del 0 al 100% durante 3 minutos, tiempo de mantenimiento de 1 minuto, A = agua al 90%, metanol al 10%, TFA al 0,1%, B = agua al 10%, metanol al 90%, TFA al 0,1%, TR = 2,53 min, 98,8% de índice de homogeneidad. CLEM: Anál. calc. para C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>2</sub>O 185,05; observado: 185,04 (M+H)<sup>+</sup>. EMAR: Anál. calc. para C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>2</sub>O 185,0482; observado: 185,0490 (M+H)<sup>+</sup>.

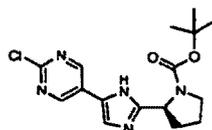
10 Se usó el mismo procedimiento para la preparación de los Ejemplos 152a-2 y 152a-3: Condiciones de CL: *Condición 1*: Phenomenex LUNA C-18 4,6 x 50 mm, B del 0 al 140% durante 3 minutos, tiempo de mantenimiento de 1 minuto, A = agua al 90%, metanol al 10%, TFA al 0,1%, B = agua al 10%, metanol al 90%, TFA al 0,1%, 220 nm, 5 μl de volumen de inyección.

*Condición 2*: Phenomenex LUNA C-18 4,6 x 50 mm, B del 0 al 100% durante 2 minutos, tiempo de mantenimiento de 1 minuto, A = agua al 90%, metanol al 10%, TFA al 0,1%, B = agua al 10%, metanol al 90%, TFA al 0,1%, 220 nm, 5 μl de volumen de inyección.

Ejemplo 152a-2	 <p>a partir de dicloropiridazina</p>	<p>t<sub>R</sub> = 2,24 min 96,4%, condición 1 EMBR: Anál. calc. para C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>2</sub>O 185,05; observado: 185,06 (M+H)<sup>+</sup>. EMAR: Anál. calc. para C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>2</sub>O 185,0482; observado: 185,0476 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
Ejemplo 152a-3	 <p>a partir de dibromopiridazina</p>	<p>t<sub>R</sub> = 2,82 min (52,7%, inseparable con 2,5-dibrompirazina (t<sub>R</sub> = 1,99 min, 43,2%)); condición 1</p> <p>EMBR: Anál. calc. para C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>2</sub>O 229,00; observado: 228,93 (M+H)<sup>+</sup>.</p>

15 *Ejemplo 152b-1, etapa b.*

(S)-2-(5-(2-cloropirimidin-5-il)-1H-imidazol-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo o éster terc-butílico del ácido (S)-2-[5-(2-cloro-pirimidin-5-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidina-1-carboxílico



20 Se añadió en una porción NBS (16,1 g, 90,7 mmol) a una solución agitada de 2-cloro-5-(1-etoxivinil)pirimidina (152a-1, 18,2 g, 98,6 mmol) en THF (267 ml) y H<sub>2</sub>O (88 ml) a 0 °C en una atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó durante 1 h a 0 °C antes de que se diluyera con más H<sub>2</sub>O y se extrajo con acetato de etilo (2 x). Los extractos combinados se lavaron con una solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera antes del secado (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), la filtración y la evaporación.

25 CLEM Phenomenex LUNA C-18 4,6 x 50 mm, B del 0 al 100% durante 3 minutos, tiempo de mantenimiento de 1 minuto, A = agua al 90%, metanol al 10%, TFA al 0,1%, B = agua al 10%, metanol al 90%, TFA al 0,1%, TR = 1,52 min (pico asimétrico). CLEM: Anál. calc. para C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>BrClN<sub>2</sub>O 235,92; observado: 236,85 (M+H)<sup>+</sup>.

*Ejemplo 152c-1, etapa c.*

30 La mitad del residuo en bruto (2-bromo-1-(2-cloropirimidin-5-il)etanona, ~14,5 g) se disolvió en acetonitrilo anhidro (150 ml) y se trató directamente con N-Boc-L-prolina (9,76 g, 45,35 mmol) y diisopropilamina (7,9 ml, 45,35 mmol). Después de agitarse durante 3 h, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió en acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 0,1 N, una solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera antes del secado (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), la filtración y la concentración. CLEM Phenomenex LUNA C-18 4,6 x 50 mm, B del 0 al 100% durante 3 minutos, tiempo de mantenimiento de 1 minuto, A = agua al 90%, metanol al 10%, TFA al 0,1%, B = agua al 10%, metanol al 90%, TFA al 0,1%, TR = 2,66 min.

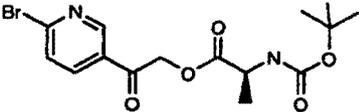
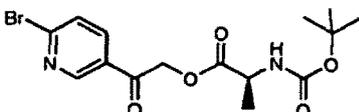
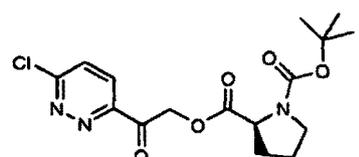
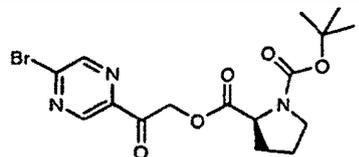
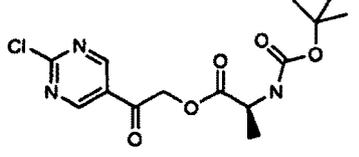
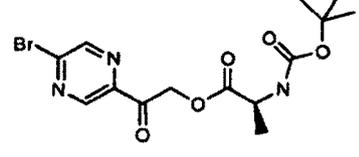
Se usó el mismo procedimiento para preparar los Ejemplos 152c-2 a 152c-6.

35 Condiciones de CL: *Condición 1*: Phenomenex LUNA C-18 4,6 x 50 mm, B del 0 al 100% durante 3 minutos, tiempo

de mantenimiento de 1 minuto, A = agua al 90%, metanol al 10%, TFA al 0,1%, B = agua al 10%, metanol al 90%, TFA al 0,1%, 220 nm, 5  $\mu$ l de volumen de inyección.

Condición 2: Phenomenex LUNA C-18 4,6 x 50 mm, B del 0 al 100% durante 2 minutos, tiempo de mantenimiento de 1 minuto, A = agua al 90%, metanol al 10%, TFA al 0,1%, B = agua al 10%, metanol al 90%, TFA al 0,1%, 220 nm, 5  $\mu$ l de volumen de inyección.

5

Ejemplo 152c-2		$t_R = 1,81$ min (condición 2, ~95%) EMBR: Anál. calc. para $C_{15}H_{19}BrN_4O_2$ 386,05 observado: 387,07 (M+H) <sup>+</sup> .
Ejemplo 152c-3		$t_R = 1,84$ min (condición 2, 94%) EMBR: Anál. calc. para $C_{15}H_{19}BrN_2O_5$ 386,05; observado: 387,07 (M+H) <sup>+</sup> .
Ejemplo 152c-3a		$t_R = 2,65$ min; condición 1 CLEM: Anál. calc. para $C_{16}H_{20}ClN_3O_5$ 369,11 observado: 391,89 (M+Na) <sup>+</sup> .
Ejemplo 152c-4		$t_R = 1,94$ min, (condición 2) CLEM: Anál. calc. para $C_{16}H_{21}BrN_3O_5$ 414,07 observado: 414,11 (M+H) <sup>+</sup> .
Ejemplo 152c-5		$t_R = 2,22$ min; condición 1 CLEM: Anál. calc. para $C_{14}H_{18}ClN_3O_5$ 343,09 observado: sin determinar.
Ejemplo 152c-6		$t_R = 2,41$ min, condición 1 CLEM: Anal. Calc. para $C_{14}H_{18}^{37}BrN_3O_5$ 389,04 observado: 412,03 (M+Na) <sup>+</sup> .

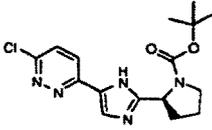
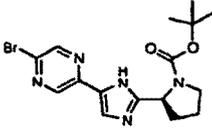
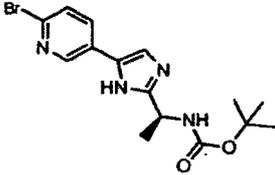
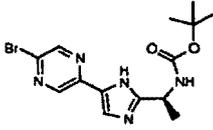
#### Ejemplo 152d-1, etapa d.

Este residuo ((S)-2-(2-(2-cloropirimidin-5-il)-2-oxoetil)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo) se recogió en xilenos (200 ml) y se trató con  $NH_4OAc$  (17,5 g, 0,23 mol). La mezcla se calentó a 140 °C durante 2 h en un matraz con tapa de rosca de paredes finas antes de que se enfriara a temperatura ambiente y se filtrara con succión. Después, el filtrado se concentró, se repartió en acetato de etilo y una solución sat. de  $NaHCO_3$  y se lavó con salmuera antes del secado ( $Na_2SO_4$ ), la filtración y la concentración. El precipitado original se repartió en una solución acuosa de  $NaHCO_3$  y acetato de etilo y se sonicó durante 2 min antes de que se filtrara por succión. El filtrado se lavó con salmuera, se secó sobre ( $Na_2SO_4$ ), se filtró y se concentró a sequedad. La purificación de los residuos combinados por cromatografía ultrarrápida Biotage™ sobre gel de sílice (columna 65M, equilibrio previo

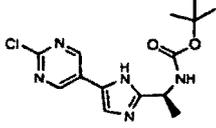
10

15

- 5 con el 2% de B para 900 ml seguido de gradiente de elución con el 2% de B al 2% de B para 450 ml seguido del 2% de B al 40% de B para 3000 ml, en el que B = metanol y A = diclorometano) proporcionó el compuesto del título (7,0 g, rendimiento del 44%, 2 etapas, fracción pura) en forma de una espuma de color amarillento-naranja. Las fracciones mixtas se sometieron a una segunda cromatografía Biotage™ sobre gel de sílice (columna 40M, equilibrio previo con el 1% de B para 600 ml seguido de un gradiente elución con el 1% de B al 1% de B para 150 ml seguido del 1% de B al 10% de B para 1500 ml, en el que B = MeOH y A = CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) proporcionó más cantidad del compuesto del título (2,8 g, 18%) en forma de una espuma de color parduzo-naranja. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,24-12,16 (m, 1H), 9,05 (s, 2H), 7,84-7,73 (m, 1H), 4,90-4,73 (m, 1H), 3,59-3,46 (m, 1H), 3,41-3,31 (m, 1H), 2,32-2,12 (m, 1H), 2,03-1,77 (m, 3H), 1,39 y 1,15 (2s, 9H).
- 10 CLEM Phenomenex LUNA C-18 4,6 x 50 mm, B del 0 al 100% durante 3 minutos, tiempo de mantenimiento de 1 minuto, A = agua al 90%, metanol al 10%, TFA al 0,1%, B = agua al 10%, metanol al 90%, TFA al 0,1%, TR = 1,92 min, 94,7% de índice de homogeneidad.
- EMBR: Anál. calc. para C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> 350,14; observado: 350,23 (M+H)<sup>+</sup>.
- EMAR: Anál. calc. para C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> 350,1384; observado: 350,1398 (M+H)<sup>+</sup>.
- 15 Se usó el mismo procedimiento para preparar los Ejemplos 152d-2 a 152d-6.
- Condiciones de CL: *Condición 1*: Phenomenex LUNA C-18 4,6 x 50 mm, B del 0 al 100% durante 3 minutos, tiempo de mantenimiento de 1 minuto, A = agua al 90%, metanol al 10%, TFA al 0,1%, B = agua al 10%, metanol al 90%, TFA al 0,1%, 220 nm, 5 μl de volumen de inyección.
- 20 *Condición 2*: Phenomenex LUNA C-18 4,6 x 50 mm, B del 0 al 100% durante 2 minutos, tiempo de mantenimiento de 1 minuto, A = agua al 90%, metanol al 10%, TFA al 0,1%, B = agua al 10%, metanol al 90%, TFA al 0,1%, 220 nm, 5 μl de volumen de inyección.

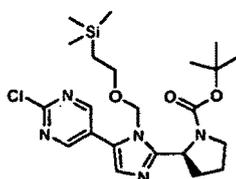
Ejemplo 152d-2	 <p>a partir de 152c-3a</p>	<p>t<sub>R</sub> = 1,92 min (86,5%); condición 1</p> <p>EMBR: Anál. calc. para C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> 350,14; observado: 350,23 (M+H)<sup>+</sup>.</p> <p>EMAR: Anál. calc. para C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> 350,1384; observado: 350,1393 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
Ejemplo 152d-3	 <p>a partir de 152c-4</p>	<p>t<sub>R</sub> = 1,90 min (&gt;95%); condición 1</p> <p>EMBR: Anál. calc. para C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>BrN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> 394,09; observado: 393,82 (M+H)<sup>+</sup>.</p> <p>EMAR: Anál. calc. para C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>BrN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> 394,0879; observado: 394,0884 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
Ejemplo 152d-4	 <p>a partir de 152c-3</p>	<p>t<sub>R</sub> = 1,45 min (condición 2, 100%)</p> <p>EMBR: Anál. calc. para C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> 366,07 observado: 367,07 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
Ejemplo 152d-5	 <p>a partir de 152c-6</p>	<p>t<sub>R</sub> = 1,88 min (&gt;95%); condición I</p> <p>EMBR: Anál. calc. para C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>BrN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> 367,06; observado: 368,10 (M+H)<sup>+</sup>.</p>

(continuación)

Ejemplo 152d-6	 <p>a partir de 152c-5</p>	$t_R = 1,66 \text{ min (85\%); condición 1}$ EMBR: Anál. calc. para $C_{14}H_{18}ClN_5O_2$ 323,11; observado: 324,15 (M+H) <sup>+</sup> .
----------------	---	--

Ejemplo 152e-1, etapa e.

5 **Ejemplo 152e-1:** (S)-2-(5-(2-cloropirimidin-5-il)-1-((2-trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo



10 Se añadió en una porción hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 0,23 g, 5,72 mmol) a una solución agitada de (S)-2-(5-(2-cloropirimidin-5-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (152d-1, 2,0 g, 5,72 mmol) en DMF seca (45 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó durante 5 min antes de añadir cloruro de SEM (1,01 ml, 5,72 mmol) en incrementos de aprox. 0,1 ml. La mezcla se agitó durante 3 h antes de que se inactivara con una solución sat. de NH<sub>4</sub>Cl y se diluyera con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secó sobre (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. La fase acuosa original se extrajo dos veces más y el residuo combinado se purificó por cromatografía ultrarrápida Biotage™ (columna 40M, 50 ml/min, equilibrio previo con 5% de B para 750 ml, seguido de la etapa de gradiente de elución con el 5% de B al 5% de B para 150 ml, del 5% de B al 75% de B para 1500 ml, después del 75% de B al 100% de B para 750 ml, en el que el disolvente B es acetato de etilo y el disolvente A es hexanos). La concentración de eluyente proporcionó el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo pálido (2,35 g, 85%).

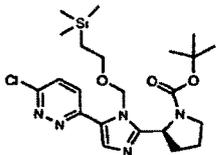
15 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,04 (s, 2H), 7,98-7,95 (m, 1H), 5,70-5,31 (3m, 2H), 5,02-4,91 (m, 1H), 3,59-3,49 (m, 3H), 3,45-3,35 (m, 1H), 2,30-2,08 (m, 2H), 1,99-1,83 (m, 2H), 1,36 y 1,12 (2s, 9H), 0,93-0,82 (m, 2H), -0,02 (s, 9H).

20 CLEM Phenomenex LUNA C-18 4,6 x 50 mm, B del 0 al 100% durante 2 minutos, tiempo de mantenimiento de 2 minutos, A = agua al 90%, metanol al 10%, TFA al 0,1%, B = agua al 10%, metanol al 90%, TFA al 0,1%, TR = 2,38 min, 95% de índice de homogeneidad. EMBR: Anál. calc. para C<sub>22</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>Si 480,22; observado: 480,23 (M+H)<sup>+</sup>. EMAR: Anál. calc. para C<sub>22</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>Si 480,2198; observado: 480,2194 (M+H)<sup>+</sup>.

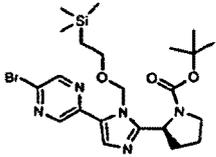
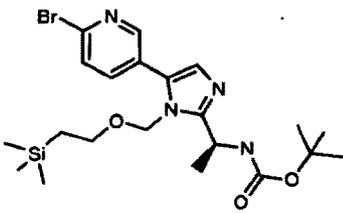
Se usó el mismo procedimiento para preparar 152e-2 a 152e-4

25 Condiciones de CL: *Condición 1:* Phenomenex LUNA C-18 4,6 x 50 mm, B del 0 al 100% durante 3 minutos, tiempo de mantenimiento de 1 minuto, A = agua al 90%, metanol al 10%, TFA al 0,1%, B = agua al 10%, metanol al 90%, TFA al 0,1%, 220 nm, 5 µl de volumen de inyección.

30 *Condición 2:* Phenomenex LUNA C-18 4,6 x 50 mm, B del 0 al 100% durante 2 minutos, tiempo de mantenimiento de 1 minuto, A = agua al 90%, metanol al 10%, TFA al 0,1%, B = agua al 10%, metanol al 90%, TFA al 0,1%, 220 nm, 5 µl de volumen de inyección.

Ejemplo 152e-2	 <p>a partir de 152d-2</p>	$t_R = 2,34 \text{ min (85,7\%); condición 1}$ CLEM: Anál. calc. para C <sub>22</sub> H <sub>35</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>3</sub> Si 480,22; observado: 480,22 (M+H) <sup>+</sup> . EMAR: Anal. Calc. para C <sub>22</sub> H <sub>35</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>3</sub> Si 480,2198 observado: 480,2198 (M+H) <sup>+</sup> .
----------------	---	---

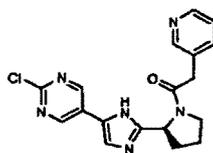
(continuación)

Ejemplo 152e-3	 <p>a partir de 152d-3</p>	$t_R = 3,18 \text{ min (>95\%); condición 1}$ CLEM: Anál. Calc. para $C_{22}H_{35}^{37}BrN_5O_3Si$ 526,17; observado: 525,99 (M+H)+. EMAR: Anál. calc. para $C_{22}H_{35}^{37}BrN_5O_3Si$ 526,1692; observado: 526,1674 (M+H)+.
Ejemplo 152e-4	 <p>a partir de 152d-4</p>	$t_R = 2,14 \text{ min (condición 2, 96\%)}$ EMBR: Anál. Calc. para $C_{21}H_{33}BrN_4O_3Si$ 496,15 observado: 497,13 (M+H)+.

Ejemplos 152f-1 a 152f-2

Ejemplo 152f-1

5 (S)-1-(2-(5-(2-cloropirimidin-5-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2-(piridin-3-il)etanona



Se añadió mediante una jeringa HCl 4 N frío (0 °C) en dioxanos (5 m) a (S)-2-(5-(2-cloropirimidin-5-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (152d-1, 0,50 g, 1,43 mmol) en un matraz de 100 ml con forma de pera seguido de MeOH (1,0 ml). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 4 h antes de que se concentrara a sequedad y se pusiera al alto vacío durante 1 h. Se aisló el intermedio triclorhidrato de (S)-2-cloro-5-(2-(pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)pirimidina en forma de un sólido de color amarillo pálido (con un tinte naranja) que se usó sin purificación adicional. Se añadió en una porción HATU (0,60 g, 1,57 mmol) a una solución agitada de intermedio triclorhidrato de (S)-2-cloro-5-(2-(pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)pirimidina (0,46 g, 1,43 mmol, cantidad teórica), ácido 2-(piridin-3-il)acético (0,25 g, 1,43 mmol) y DIEA (1,0 ml, 5,72 mmol) en DMF anhidra (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h antes de que se retirara la DMF al vacío. El residuo se recogió en  $CH_2Cl_2$  y se sometió a cromatografía ultrarrápida Biotage™ sobre gel de sílice (columna 40M, equilibrio previo con el 0% de B para 600 ml seguido de una etapa de gradiente de elución con el 0% de B al 0% de B para 150 ml seguido del 0% de B al 15% de B para 1500 ml) seguido del 15% de B al 25% de B para 999 ml, en el que B = MeOH y A =  $CH_2Cl_2$ ). Se aisló el compuesto del título (0,131 g, 25%, 2 etapas) en forma de un sólido de color amarillo.

RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,10-9,08 (2s, 2H), 8,72-8,55 (serie de m, 2H), 8,21-8,20 y 8,11-8,10 (2m, 1H), 8,00 y 7,93 (2s, 1H), 7,84-7,77 (serie de m, 1H), 5,43-5,41 y 5,17-5,15 (2m, 1H), 4,02-3,94 (3m, 2H), 3,90-3,58 (3m, 2H), 2,37-2,26 (m, 1H), 2,16-1,85 (2m, 3H).

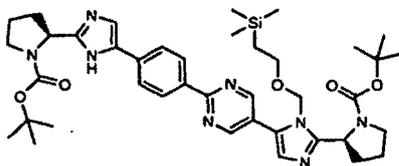
CLEM Phenomenex LUNA C-18 4,6 x 50 mm, B del 0 al 100% durante 3 minutos, tiempo de mantenimiento de 1 minuto, A = agua al 90%, metanol al 10%, TFA al 0,1%, B = agua al 10%, metanol al 90%, TFA al 0,1%, TR = 0,92 min, 95,1% de índice de homogeneidad.

EMBR: Anál. calc. para  $C_{18}H_{18}ClN_6O$  369,12; observado: 369,11 (M+H)+.EMAR: Anál. calc. para  $C_{18}H_{18}ClN_6O$  369,1231; observado: 369,1246 (M+H)+.

Ejemplos 152 g-1 a 152 g-17

30

Ejemplo 152 g-1 a partir de 1c y 152e-1. Éster terc-butílico del ácido (S)-2-[5-(2-{4-[2-((S)-1-terc-butoxicarbonilpirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-fenil]-pirimidin-5-il)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidina-1-carboxílico



- 5 Se añadió en una porción Pd (Ph<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,12 g, 0,103 mmol) a una suspensión agitada de (S)-2-(5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (1c, 1,00 g, 2,27 mmol), (S)-2-(5-(2-cloropirimidin-5-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (152c-1, 0,99 g, 2,06 mmol) y NaHCO<sub>3</sub> (0,87 g, 10,3 mmol) en una solución de DME (20 ml) y H<sub>2</sub>O (6 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de N<sub>2</sub>. El recipiente se cerró herméticamente y la mezcla se puso en un baño precalentado de aceite (80 °C) y se agitó a 80 °C durante 16 h antes de que se añadiera más cantidad de catalizador (0,12 g).  
10 Después de calentar la mezcla durante 12 h más a 80 °C, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera antes del secado sobre sulfato sódico anhidro y la concentración del disolvente. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida Biotage™ sobre gel de sílice usando una columna 40M (equilibrada previamente con el 40% de B seguido de una etapa de gradiente de elución con el 40% de B al 40% de B para 150 ml, el 40% de B al 100% de B para 1500 ml, el 100% de B al 100% de B para 1000 ml, en el que B = acetato de etilo y A = hexanos) produjo el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo (1,533 g, 98%). Una pequeña cantidad de la espuma amarilla se purificó adicionalmente con motivos de caracterización por pHPLC (Phenomenex GEMINI, 30 x 100 mm, S10, 1B del 0 al 100% durante 13 minutos, 3 minutos de tiempo de mantenimiento, 40 ml/min, A = agua al 95%, acetonitrilo al 5%, NH<sub>4</sub>OAc 10 mM, B = agua al 10%, acetonitrilo al 90%, NH<sub>4</sub>OAc 10 mM), produciendo el compuesto del título puro al 95% en forma de un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,30-11,88 (3m, 1H), 9,17-9,16 (m, 2H), 8,43-8,31 (m, 2H), 7,99-7,35 (serie de m, 4H), 5,72-5,30 (3m, 2H), 5,03-4,76 (2m, 2H), 3,64-3,50 (m, 4H), 3,48-3,31 (m, 2H), 2,36-2,07 (m, 2H), 2,05-1,80 (m, 4H), 1,46-1,08 (2m, 18H), 0,95-0,84 (m, 2H), -0,01 (s, 9H).

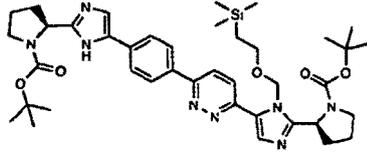
- 25 HPLC Phenomenex LUNA C-18 4,6 x 50 mm, B del 0 al 100% durante 3 minutos, tiempo de mantenimiento de 1 minuto, A = agua al 90%, metanol al 10%, TFA al 0,1%, B = agua al 10%, metanol al 90%, TFA al 0,1%, TR = 2,91 min, 95% de índice de homogeneidad.

EMBR: Anál. calc. para C<sub>40</sub>H<sub>57</sub>N<sub>8</sub>O<sub>5</sub>Si 757,42; observado: 757,42 (M+H)<sup>+</sup>.

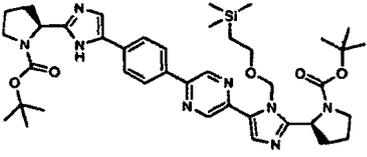
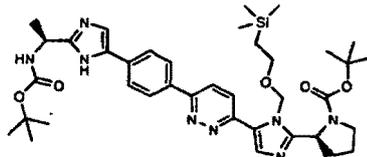
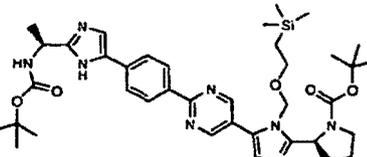
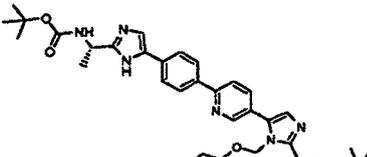
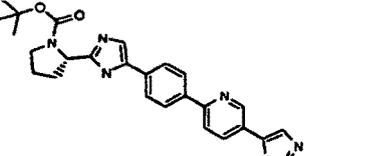
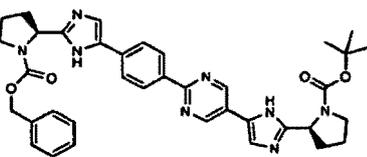
EMAR: Anál. calc. para C<sub>40</sub>H<sub>57</sub>N<sub>8</sub>O<sub>5</sub>Si 757,4221; observado: 757,4191 (M+H)<sup>+</sup>.

- 30 Se usó el mismo procedimiento para preparar los Ejemplos 152 g-2 a 152 g-17: Condiciones de CL: *Condición 1*: Phenomenex LUNA C-18 4,6 x 50 mm, B del 0 al 100% durante 3 minutos, tiempo de mantenimiento de 1 minuto, A = agua al 90%, metanol al 10%, TFA al 0,1%, B = agua al 10%, metanol al 90%, TFA al 0,1%, 220 nm, 5 µl de volumen de inyección.

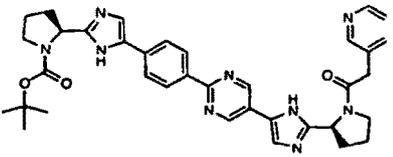
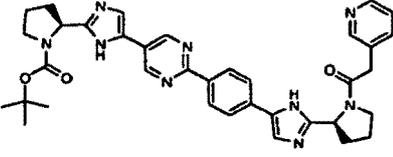
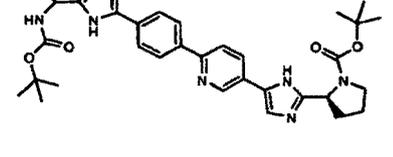
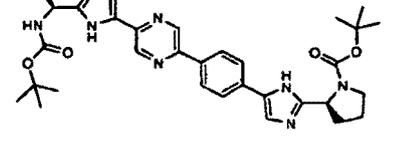
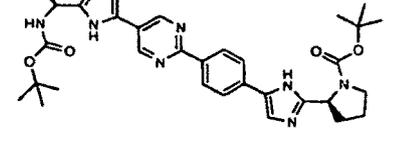
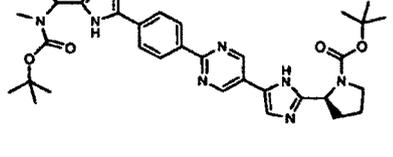
- 35 *Condición 2*: Phenomenex LUNA C-18 4,6 x 50 mm, B del 0 al 100% durante 2 minutos, tiempo de mantenimiento de 1 minuto, A = agua al 90%, metanol al 10%, TFA al 0,1%, B = agua al 10%, metanol al 90%, TFA al 0,1%, 220 nm, 5 µl de volumen de inyección.

Ejemplo 152 g-2	 <p>Se preparó a partir de 1c y 152e-2</p>	<p>t<sub>R</sub> = 2,81 min (79%); Condición 1</p> <p>EMBR: Anál. calc. para C<sub>40</sub>H<sub>57</sub>N<sub>8</sub>O<sub>5</sub>Si 757,42; observado: 758,05 (M+H)<sup>+</sup>. EMAR: Anál. calc. para C<sub>40</sub>H<sub>57</sub>N<sub>8</sub>O<sub>5</sub>Si 757,4221; observado: 757,4196 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
-----------------	---	---

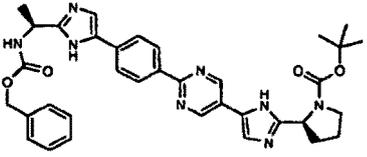
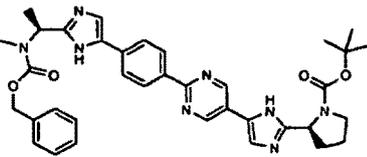
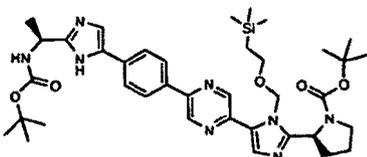
(continuación)

Ejemplo 152 g-3	 <p>Se preparó a partir de 1c y 152e-3</p>	<p><math>t_R = 2,89</math> min (&gt;95%); Condición 1</p> <p>EMBR: Anál. calc. para <math>C_{40}H_{57}N_8O_5Si</math> 757,42; observado: 757,35 (M+H)<sup>+</sup>.</p> <p>EMAR: Anál. calc. para <math>C_{40}H_{57}N_8O_5Si</math> 757,4221; observado: 757,4191 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
Ejemplo 152 g-4	 <p>Se preparó a partir de 1-6c y 152e-2</p>	<p><math>t_R = 2,87</math> min (97%); Condición 1</p> <p>EMBR: Anál. calc. para <math>C_{30}H_{55}N_8O_5Si</math> 731,41; observado: 731,26 (M+H)<sup>+</sup>.</p> <p>EMAR: Anál. calc. para <math>C_{38}H_{55}N_8O_5Si</math> 731,4065; observado: 731,4070 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
Ejemplo 152 g-5	 <p>Se preparó a partir de 1-6c y 152e-1</p>	<p><math>t_R = 2,94</math> min (&gt;95%); Condición 1</p> <p>EMBR: Anál. calc. para <math>C_{38}H_{55}N_8O_5Si</math> 731,41; observado: 731,26 (M+H)<sup>+</sup>.</p> <p>EMAR: Anál. calc. para <math>C_{38}H_{55}N_8O_5Si</math> 731,4065; observado: 731,4046 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
Ejemplo 152 g-6	 <p>Se preparó a partir de 1-6c y 152e-4</p>	<p><math>t_R = 1,99</math> min (condición 2, 96%)</p> <p>EMBR: Anál. calc. para <math>C_{37}H_{53}N_7O_2Si</math> 703,39; observado: 704,34 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
Ejemplo 152 g-7	 <p>Se preparó a partir de 1c y 152e-4</p>	<p><math>t_R = 1,99</math> min (condición 2, 96%) EMBR: Anal. Calc. para <math>C_{39}H_{55}N_7O_5Si</math> 729,40 observado: 730,42 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
Ejemplo 152 g-8	 <p>Se preparó a partir de 1-5c y 152d-1</p>	<p><math>t_R = 2,15</math> min (&gt;95%); Condición 1</p> <p>EMBR: Anál. calc. para <math>C_{37}H_{41}N_8O_4</math> 661,33; observado: 661,39 (M+H)<sup>+</sup>.</p> <p>EMAR: Anál. calc. para <math>C_{37}H_{41}N_8O_4</math> 661,3251; observado: 661,3268 (M+H)<sup>+</sup>.</p>

(continuación)

Ejemplo 152 g-9	 <p>Se preparó a partir de 1c y 152f-1</p>	<p><math>t_R = 1,71</math> min (&gt;95%); Condición 1</p> <p>EMBR: Anál. calc. para <math>C_{36}H_{40}N_9O_3</math> 646,76; observado: 646,47 (M+H)<sup>+</sup>.</p> <p>EMAR: Anál. Calc. para <math>C_{36}H_{40}N_9O_3</math> no se observó: no se hizo (M+H)<sup>+</sup>.</p>
Ejemplo 152 g-10	 <p>Se preparó a partir de 152d-1 y 1-10c</p>	<p><math>t_R = 1,71</math> min (&gt;95%); Condición 1</p> <p>EMBR: Anál. calc. para <math>C_{36}H_{40}N_9O_3</math> 646,33; observado: 646,37 (M+H)<sup>+</sup>.</p> <p>EMAR: Anál. calc. para <math>C_{36}H_{40}N_9O_3</math> 646,3254; observado: 646,3240 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
Ejemplo 152 g-11	 <p>Se preparó a partir de 1-6c y 152e-4</p>	<p><math>t_R = 2,12</math> min (&gt;93,9%); Condición 1</p> <p>EMBR: Anál. calc. para <math>C_{33}H_{42}N_7O_4</math> 600,33; observado: 600,11 (M+H)<sup>+</sup>.</p> <p>EMAR: Anál. calc. para <math>C_{33}H_{42}N_7O_4</math> 600,3298; observado: 600,3312 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
Ejemplo 152 g-12	 <p>Se preparó a partir de 1c y 152d-5</p>	<p><math>t_R = 2,13</math> min (97,3%); Condición 1</p> <p>EMBR: Anál. calc. para <math>C_{32}H_{41}N_8O_4</math> 601,33; observado: 601,36 (M+H)<sup>+</sup>.</p> <p>EMAR: Anál. calc. para <math>C_{32}H_{41}N_8O_4</math> 601,3251; observado: 601,3253 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
Ejemplo 152 g-13	 <p>Se preparó a partir de 1c y 152d-6</p>	<p><math>t_R = 2,11</math> min (98,5%); Condición 1</p> <p>EMBR: Anál. calc. para <math>C_{32}H_{41}N_8O_4</math> 601,33; observado: 601,36 (M+H)<sup>+</sup>.</p> <p>EMAR: Anál. calc. para <math>C_{32}H_{41}N_8O_4</math> 601,3251; observado: 601,3253 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
Ejemplo 152 g-14	 <p>Se preparó a partir de 1-8c y 152d-1</p>	<p><math>t_R = 2,18</math> min (&gt;95%); Condición 1</p> <p>EMBR: Anál. calc. para <math>C_{33}H_{43}N_8O_4</math> 615,34; observado: 615,38 (M+H)<sup>+</sup>.</p> <p>EMAR: Anál. calc. para <math>C_{33}H_{43}N_8O_4</math> 615,3407; observado: 615,3433 (M+H)<sup>+</sup>.</p>

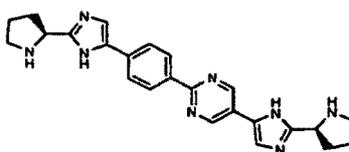
(continuación)

Ejemplo 152 g-15	 <p>Se preparó a partir de 1c y 152d-1</p>	$t_R = 2,20$ min (97,7%); Condición 1 EMBR: Anál. calc. para $C_{33}H_{39}N_8O_4$ 635,31; observado: 635,36 (M+H) <sup>+</sup> . EMAR: Anál. calc. para $C_{35}H_{39}N_8O_4$ 635,3094; observado: 635,3119 (M+H) <sup>+</sup> .
Ejemplo 152 g-16	 <p>Se preparó a partir de 1-9c y 152d-1</p>	$t_R = 2,26$ min (>95%); Condición 1 EMBR: Anal. Calc. $C_{36}H_{41}N_8O_4$ 649,33; observado: 649,39 (M+H) <sup>+</sup> . EMAR: Anál. calc. para $C_{36}H_{41}N_8O_4$ 649,3251; observado: 649,3276 (M+H) <sup>+</sup> .
Ejemplo 152 g-17	 <p>Se preparó a partir de 1-6c y 152e-3</p>	$t_R = 2,98$ min (98,5%); Condición 1 EMBR: Anál. calc. para $C_{38}H_{54}N_8O_5Si$ 730,39; observado: 731,40 (M+H) <sup>+</sup> . EMAR: Anál. calc. para $C_{38}H_{54}N_8O_5Si$ 731,4065; observado: 731,4045 (M+H) <sup>+</sup> .

## Ejemplo 152h-1-152h-7

Ejemplo 152h-1 a partir del 152g-1, 5-((S)-2-Pirrolidin-2-il-3H-imidazol-4-il)-2-[4-((S)-2-pirrolidin-2-il-3H-imidazol-4-il)-fenil]-pirimidina

5



10

15

20

Se añadió en una porción TFA (8 ml) a una solución agitada de éster terc-butílico del ácido (S)-2-(5-(2-[4-((S)-1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-fenil)-pirimidin-5-il)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (1,50 g, 1,98 mmol) en  $CH_2Cl_2$  seco (30 ml) a temperatura ambiente. El matraz se cerró herméticamente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h antes que se que el disolvente o los disolventes se retirasen al vacío. El residuo se recogió en metanol, se filtró a través de un filtro de jeringa PVDF (13 mm x 0,45  $\mu$ m), se distribuyó a 8 viales de pHPLC y se sometió a cromatografía por HPLC (gradiente de elución de del 10% de B al 100% de B durante 13 min sobre una columna Phenomenex C18, 30 x 100 mm, 10  $\mu$ m, donde A = agua al 90%, metanol al 10%, TFA al 0,1%, B = agua al 10%, metanol al 90%, TFA al 0,1%). Después de la concentración de los tubos de ensayo seleccionados mediante evaporación al vacío con velocidad, el producto se disolvió en metanol y se neutralizó pasando la solución a través de un cartucho de intercambio aniónico UCT CHQAX 110M75. Se aisló el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo mostaza (306,7 mg, rendimiento del 36%) después de la concentración del eluyente. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\mu$  12,50-11,80 (m a, 2H), 9,18 (s, 2H), 8,36 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,89 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 4,34-4,24 (m, 2H), 3,09-2,89 (m, 4H), 2,18-2,07 (m, 2H), 2,02-1,89 (m, 2H), 1,88-1,72 (m, 4H). CLEM Phenomenex LUNA C-18 4,6 x 50 mm, B del 0 al 100% durante 3 minutos, tiempo de mantenimiento de 1 minuto, A = agua al 90%, metanol al 10%, TFA al 0,1%, B = agua al 10%, metanol al 90%, TFA al 0,1%, TR = 1,33 min, >95% de índice de homogeneidad.

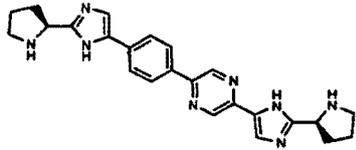
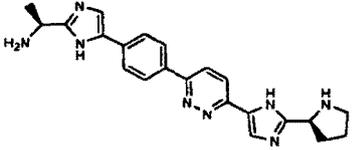
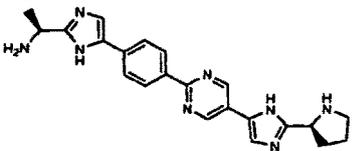
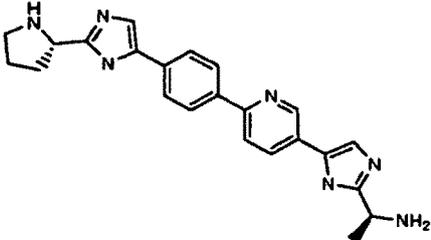
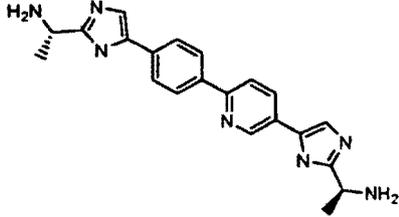
EMBR: Anál. calc. para  $C_{24}H_{27}N_8$  427,24; observado: 427,01 (M+H)<sup>+</sup>.

EMAR: Anál. calc. para  $C_{24}H_{27}N_8$  427,2359; observado: 427,2363 (M+H)<sup>+</sup>.

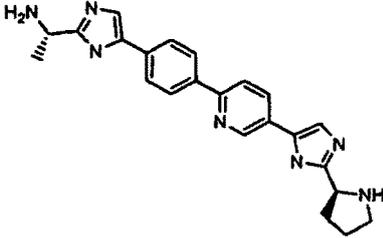
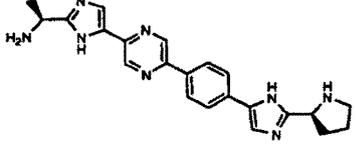
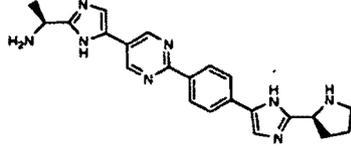
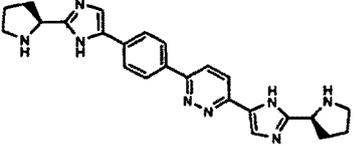
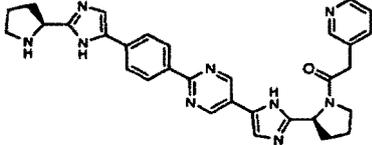
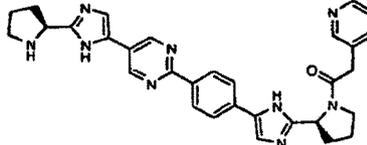
Se usaron las mismas condiciones para preparar los Ejemplos 152h-2 a 152h-14.

Condiciones de CL: *Condición 1*: Phenomenex LUNA C-18 4,6 x 50 mm, B del 0 al 100% durante 3 minutos, tiempo de mantenimiento de 1 minuto, A = agua al 90%, metanol al 10%, TFA al 0,1%, B = agua al 10%, metanol al 90%, TFA al 0,1%, 220 nm, 5 µl de volumen de inyección.

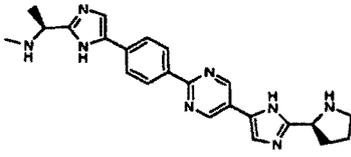
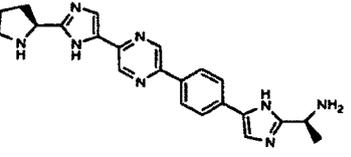
- 5 *Condición 2*: Phenomenex LUNA C-18 4,6 x 50 mm, B del 0 al 100% durante 2 minutos, tiempo de mantenimiento de 1 minuto, A = agua al 90%, metanol al 10%, TFA al 0,1%, B = agua al 10%, metanol al 90%, TFA al 0,1%, 220 nm, 5 µl de volumen de inyección.

<p>Ejemplo 152h-2</p>	 <p>Se preparó a partir de 152 g-3</p>	<p><math>t_R = 1,36</math> min (98%); Condición 1 EMBR: Anál. Calc. para <math>C_{24}H_{27}N_8</math> 427,24; observado: 427,48 (M+H)<sup>+</sup>. EMAR: Anál. calc. para <math>C_{24}H_{27}N_8</math> 427,2359; observado: 427,2339 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
<p>Ejemplo 152h-3</p>	 <p>Se preparó a partir de 152 g-4</p>	<p><math>t_R = 1,17</math> min (&gt;95%); Condición 1 EMBR: Anál. Calc. para <math>C_{22}H_{25}N_8</math> 401,22; observado: 401,16 (M+H)<sup>+</sup>. EMAR: Anál. calc. para <math>C_{22}H_{25}N_8</math> 401,2202; observado: 401,2193 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
<p>Ejemplo 152h-4</p>	 <p>Se preparó a partir de 152 g-5</p>	<p><math>t_R = 1,28</math> min (89,3%); Condición 1 EMBR: Anál. Calc. para <math>C_{22}H_{25}N_8</math> 401,22; observado: 401,16 (M+H)<sup>+</sup>. EMAR: Anál. calc. para <math>C_{22}H_{25}N_8</math> 401,2202; observado: 401,2201 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
<p>Ejemplo 152h-5</p>	 <p>Se preparó a partir de 152 g-7</p>	<p><math>t_R = 0,93</math> min; Condición 2 EMBR: Anál. calc. para <math>C_{23}H_{25}N_7</math> 399; observado: 400 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
<p>Ejemplo 152h-6</p>	 <p>Se preparó a partir de 152 g-6</p>	<p><math>t_R = 0-81</math> min; Condición 2 EMBR: Anál. calc. para <math>C_{21}H_{23}N_7</math> 373; observado: 374 (M+H)<sup>+</sup>.</p>

(continuación)

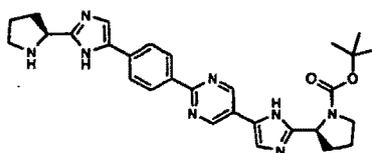
<p>Ejemplo 152h-7</p>	 <p>Se preparó a partir de 152 g-11</p>	<p><math>t_R = 1,14</math> min (&gt;95%); Condición 1 EMBR: Anal. Calc. para <math>C_{23}H_{26}N_7</math> 400,23; observado: 400,14 (M+H)<sup>+</sup>. EMAR: Anál. calc. para <math>C_{23}H_{26}N_7</math> 400,2250; observado: 400,2234 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
<p>Ejemplo 152h-8</p>	 <p>Se preparó a partir de 152 g-12</p>	<p><math>t_R = 1,29</math> min (&gt;95%); Condición 1 EMBR: Anal. Calc. para <math>C_{22}H_{25}N_8</math> 401,22; observado: 401,21 (M+H)<sup>+</sup>. EMAR: Anál. calc. para <math>C_{22}H_{25}N_8</math> 401,2202; observado: 401,2204 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
<p>Ejemplo 152h-9</p>	 <p>Se preparó a partir de 152 g-13</p>	<p><math>t_R = 1,29</math> min (97,6%); Condición 1 EMBR: Anal. Calc. para <math>C_{22}H_{25}N_8</math> 401,22; observado: 401,21 (M+H)<sup>+</sup>. EMAR: Anál. calc. para <math>C_{22}H_{25}N_8</math> 401,2202; observado: 401,2220 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
<p>Ejemplo 152h-10</p>	 <p>Se preparó a partir de 152 g-2</p>	<p><math>t_R = 1,26</math> min (86,4%); Condición 1 EMBR: Anal. Calc. para <math>C_{24}H_{27}N_8</math> 427,24; observado: 427,48 (M+H)<sup>+</sup>. EMAR: Anál. calc. para <math>C_{24}H_{27}N_8</math> 427,2359; observado: 427,2339 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
<p>Ejemplo 152h-11</p>	 <p>Se preparó a partir de 152 g-9</p>	<p><math>t_R = 1,26</math> min (&gt;95%); Condición 1 EMBR: Anál. calc. para <math>C_{31}H_{32}N_9O</math> 546,27; observado: 546,28 (M+H)<sup>+</sup>. HARMS: Anál. calc. para <math>C_{31}H_{32}N_9O</math> 546,2730 observado: 546,2739 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
<p>Ejemplo 152h-12</p>	 <p>Se preparó a partir de 152 g-10</p>	<p><math>t_R = 1,39</math> min (95%); Condición 1 EMBR: Anál. calc. para <math>C_{31}H_{32}N_9O</math> 546,27; observado: 546,32 (M+H)<sup>+</sup>. EMAR: Anál. calc. para <math>C_{31}H_{32}N_9O</math> 546,2730; observado: 546,2719 (M+H)<sup>+</sup>.</p>

(continuación)

Ejemplo 152h-13	 <p>Se preparó a partir de 152 g-14</p>	$t_R = 1,42$ min; Condición 1 EMBR: Anal. Calc. para $C_{23}H_{26}N_8$ 414,24; observado: 415,27 (M+H) <sup>+</sup> . EMAR: Anál. calc. para $C_{23}H_{26}N_8$ 415,2359; observado: 415,2371 (M+H) <sup>+</sup> .
Ejemplo 152h-14	 <p>Se preparó a partir de 152 g-17</p>	$t_R = 1,30$ min; Condición 1 EMBR: Anal. Calc. para $C_{22}H_{24}N_8$ 400,21; observado: 401,24 (M+H) <sup>+</sup> . EMAR: Anál. calc. para $C_{22}H_{24}N_8$ 401,2202; observado: 401,2198 (M+H) <sup>+</sup> .

## Ejemplo 152i-1 a 152i-3

5 *Ejemplo 152i-1 a partir del 152g-8. Éster terc-butílico del ácido (S)-2-(5-{2-[4-((S)-2-pirrolidin-2-il-3H-imidazol-4-il)-fenil]-pirimidin-5-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidina-1-carboxílico*



10 Se añadió una solución de éster terc-butílico del ácido (S)-2-[5-(2-[4-2-((S)-1-bencioxycarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-fenil]-pirimidin-5-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidina-1-carboxílico (317,1 mg, 0,48 mmol) en MeOH (1 ml) a una suspensión agitada de paladio al 10% sobre carbono (60 mg) y  $K_2CO_3$  (70 mg) en una solución de MeOH (5 ml) y  $H_2O$  (0,1 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de  $N_2$ . El matraz se cargó y se evacuó tres veces con  $H_2$  y se agitó durante 3 h a presión atmosférica. Después, se añadió más cantidad de catalizador (20 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h más antes de que se filtrara por succión a través de tierra de diatomeas (Celite®) y se concentró. El residuo se diluyó con MeOH, se filtró a través de un filtro de jeringa PVDF (13 mm x 0,45  $\mu m$ ), se distribuyó en 4 viales de pHPLC y se sometió a cromatografía (gradiente de elución del 20% de B al 100% de B

15 durante 10 min en una columna Phenomenex-Gemini C18 (30 x 100 mm, 10  $\mu m$ ), en el que A = agua al 95%, acetonitrilo al 5%,  $NH_4OAc$  10 mM, B = agua al 10%, acetonitrilo al 90%,  $NH_4OAc$  10 mM). Después de la concentración de los tubos de ensayo seleccionados por evaporación al vacío con velocidad, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (142,5 mg, rendimiento del 56%).

20 RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,35-12,09 (m a, 1H), 9,17 (s, 2H), 8,35 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 7,87 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 7,80-7,72 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 4,92-4,77 (m, 1H), 4,21-4,13 (m, 1H), 3,61-3,05 (2m, 4H), 3,02-2,80 (2m, 2H), 2,37-1,67 (serie de m, 6H), 1,41 y 1,17 (2s, 9H).

CLEM Phenomenex LUNA C-18 4,6 x 50 mm, B del 0 al 100% durante 3 minutos, tiempo de mantenimiento de 1 minuto, A = agua al 90%, metanol al 10%, TFA al 0,1%, B = agua al 10%, metanol al 90%, TFA al 0,1%, TR = 1,77 min, >95% de índice de homogeneidad.

25 EMBR: Anál. calc. para  $C_{29}H_{35}N_8O_2$  527,29; observado: 527,34 (M+H)<sup>+</sup>.

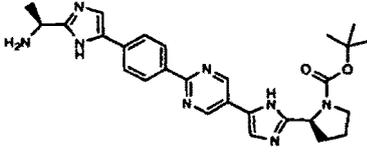
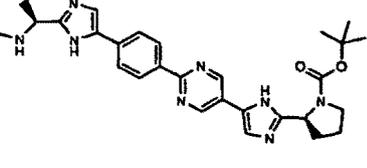
EMAR: Anál. calc. para  $C_{29}H_{35}N_8O_2$  527,2883; observado: 527,2874 (M+H)<sup>+</sup>.

Se usó el mismo procedimiento para preparar los Ejemplos 152i-2 a 152i-3.

30 Condiciones de CL: *Condición 1*: Phenomenex LUNA C-18 4,6 x 50 mm, B del 0 al 100% durante 3 minutos, tiempo de mantenimiento de 1 minuto, A = agua al 90%, metanol al 10%, TFA al 0,1%, B = agua al 10%, metanol al 90%, TFA al 0,1%, 220 nm, 5  $\mu l$  de volumen de inyección.

*Condición 2*: Phenomenex LUNA C-18 4,6 x 50 mm, B del 0 al 100% durante 2 minutos, tiempo de mantenimiento de

1 minuto, A = agua al 90%, metanol al 10%, TFA al 0,1%, B = agua al 10%, metanol al 90%, TFA al 0,1%, 220 nm, 5 µl de volumen de inyección.

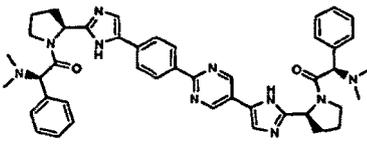
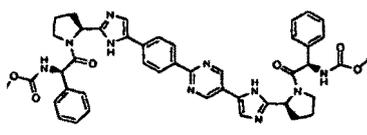
<p>Ejemplo 152i-2</p>	 <p>Se preparó a partir de 152 g-15</p>	<p><math>t_R = 1,70</math> min (95,7%); Condición 1</p> <p>EMBR: Anál. calc. para <math>C_{27}H_{33}N_8O_2</math> 501,27; observado: 501,35 (M+H)<sup>+</sup>.</p> <p>EMAR: Anál. calc. para <math>C_{27}H_{33}N_8O_2</math> 501,2726 observado: 501,2709 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
<p>Ejemplo 152i-3</p>	 <p>Se preparó a partir de 152 g-16</p>	<p><math>t_R = 1,77</math> min (&gt;95%); Condición 1</p> <p>EMBR: Anál. calc. para <math>C_{28}H_{35}N_8O_2</math> 515,29; observado: 515,37 (M+H)<sup>+</sup>.</p> <p>EMAR: Anál. calc. para <math>C_{28}H_{35}N_8O_2</math> 515,2883 observado: 515,2869 (M+H)<sup>+</sup>.</p>

Ejemplos 152J-1 a 152J-28

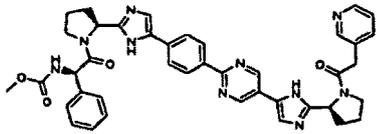
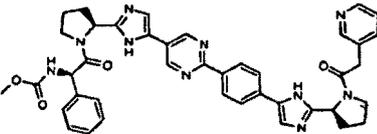
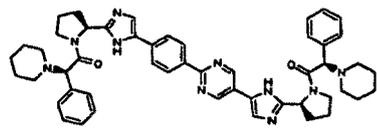
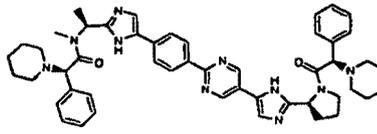
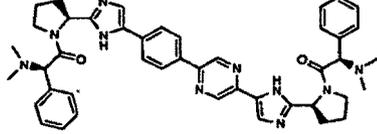
- 5 Los ejemplos 152j se aislaron en forma de sales TFA o AcOH preparadas usando el procedimiento para convertir el Ejemplo 148e en 148.

Condiciones de CL: *Condición 1*: Phenomenex LUNA C-18 4,6 x 50 mm, B del 0 al 100% durante 3 minutos, tiempo de mantenimiento de 1 minuto, A = agua al 90%, metanol al 10%, TFA al 0,1%, B = agua al 10%, metanol al 90%, TFA al 0,1%, 220 nm, 5 µl de volumen de inyección.

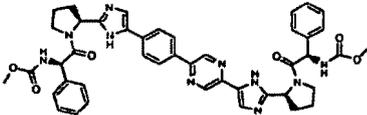
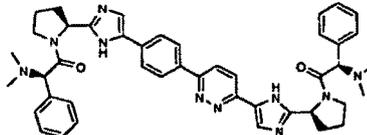
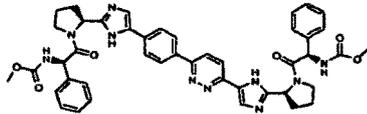
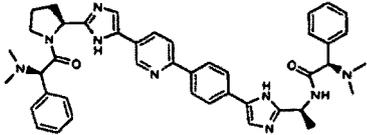
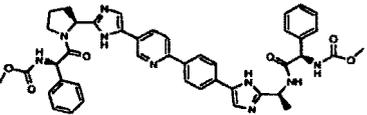
- 10 *Condición 2*: Phenomenex LUNA C-18 4,6 x 50 mm, B del 0 al 100% durante 2 minutos, tiempo de mantenimiento de 1 minuto, A = agua al 90%, metanol al 10%, TFA al 0,1%, B = agua al 10%, metanol al 90%, TFA al 0,1%, 220 nm, 5 µl de volumen de inyección.

Ejemplo	Nombre del Compuesto	Estructura	Datos
<p>Ejemplo 152j-1</p>	<p>(1R)-2-((2S)-2-(5-(2-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-5-pirimidinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina</p>	 <p>Se preparó a partir de 152h-1 y <i>Protector1</i>,</p>	<p><math>t_R = 1,61</math> min; (&gt;95%);</p> <p>Condición 1 EMBR: Anál. calc. para <math>C_{44}H_{49}N_{10}O_2</math> 749,40 observado: 749,32 (M+H)<sup>+</sup></p> <p>EMAR: Anál. calc. para <math>C_{44}H_{49}N_{10}O_2</math> 749,4040 observado: 749,4042 (M+H)<sup>+</sup></p>
<p>Ejemplo 152j-2</p>	<p>((1R)-2-((2S)-2-(5-(2-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-5-pirimidinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo</p>	 <p>Se preparó a partir de 152h-1 y <i>Protector4</i></p>	<p><math>t_R = 1,99</math> min (&gt;95%);</p> <p>Condición 1 EMBR: Anál. calc. para <math>C_{44}H_{45}N_{10}O_6</math> 809,35 observado: 809,17 (M+H)<sup>+</sup> EMAR: Anal. Calc. para <math>C_{44}H_{45}N_{10}O_6</math> 809,3524 observado: 809,3505 (M+H)<sup>+</sup></p>

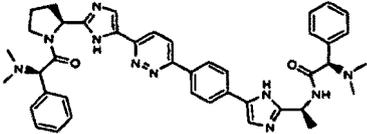
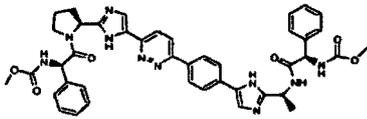
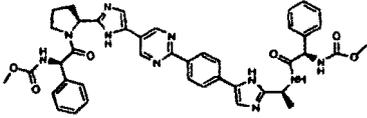
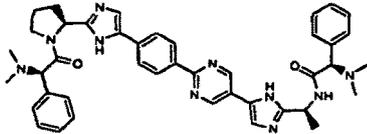
(continuación)

Ejemplo 152j-3	((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4-(5-(2-((2S)-1-(3-piridinilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-pirimidinil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metilo	 <p>Se preparó a partir de 152h-11 y Protector4</p>	$t_R = 1,65$ min (92,3%); Condición 1 EMBR: Anal. Calc. para $C_{41}H_{41}N_{10}O_2$ 737,33 observado: 737,49 $(M+H)^+$ EMAR: Anál. calc. para $C_{41}H_{41}N_{10}O_4$ 737,3312 observado: 737,3342 $(M+H)^+$
Ejemplo 152j-4	((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(2-(4-(2-((2S)-1-(3-piridinilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-5-pirimidinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metilo	 <p>Se preparó a partir de 152h-12 y Protector4</p>	$t_R = 1,64$ min (>95%); Condición 1 EMBR: Anal. Calc. para $C_{41}H_{41}N_{10}O_4$ 737,33 observado: 737,75 $(M+H)^+$ EMAR: Anal. Calc. para $C_{41}H_{41}N_{10}O_4$ 737,3312 observado: 737,3284 $(M+H)^+$
Ejemplo 152j-5	5-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)fenil)pirimidina	 <p>Se preparó a partir de 152h-1 y Protector14</p>	$t_R = 1,70$ min (>95%); Condición 1 EMBR: Anal. Calc. para $C_{50}H_{17}N_{10}O_2$ 829,47 observado: 829,39 $(M+H)^+$ EMAR: Anal. Calc. para $C_{50}H_{57}N_{10}O_2$ 829,4666 observado: 829,4658 $(M+H)^+$
Ejemplo 152j-6	(2R)-N-metil-2-fenil-N-((1S)-1-(4-(4-(5-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-pirimidinil)fenil)-1H-imidazol-2-il)etil)-2-(1-piperidinil)acetamida	 <p>Se preparó a partir de 152h-13 y Protector14</p>	$t_R = 1,66$ min (>95%); Condición 1 EMBR: Anal. Calc. para $C_{49}H_{57}N_{10}O_2$ 817,47 observado: 817,44 $(M+N)^+$ EMAR: Anal. Calc. para $C_{49}H_{57}N_{10}O_2$ 817,4666 observado: 817,4673 $(M+H)^+$
Ejemplo 152j-7	(1R)-2-((2S)-2-(5-(5-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-2-pirazinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina	 <p>Se preparó a partir de 152h-2 y Protector1</p>	$t_R = 1,60$ min (>95%); Condición 1 EMBR: Anal. Calc. para $C_{41}H_{49}N_{10}O_2$ 749,40 observado: 749,31 $(M+H)^+$ EMAR: Anál. calc. para $C_{44}H_{49}N_{10}O_2$ 749,4040 observado: 749,4031 $(M+H)^+$

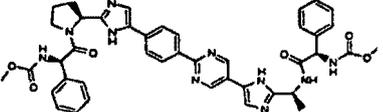
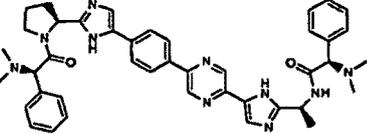
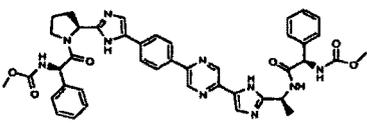
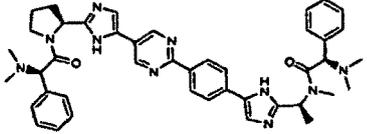
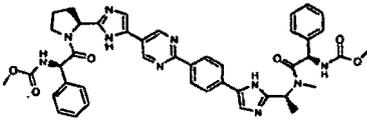
(continuación)

<p>Ejemplo 152j-8</p>	<p>((1R)-2-((2S)-2-(5-(5-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-2-pirazinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo</p>	 <p>Se preparó a partir de 152h-2 y Protector4</p>	<p><math>t_R = 2,01</math> min (&gt;95%); Condición 1 EMBR: Anal. Calc. para <math>C_{44}H_{45}N_{10}O_6</math> 809,35 observado: 809,24 (M+H)<sup>+</sup> EMAR: Anál. calc. para <math>C_{44}H_{45}N_{10}O_6</math> 809,3523 observado: 809,3493 (M+H)<sup>+</sup></p>
<p>Ejemplo 152j-9</p>	<p>(1R)-2-((2S)-2-(5-(6-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-3-piridazinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina</p>	 <p>Se preparó a partir de 152h-10 y Protector1</p>	<p><math>t_R = 1,76</math> min (&gt;95%); Condición 1 EMBR: Anal. calc. para <math>C_{44}H_{49}N_{10}O_2</math> 749,40 observado: no observado (M+H)<sup>+</sup> EMAR: Anal. Calc. para <math>C_{44}H_{49}N_{10}O_2</math> 749,4040 observado: 749,4056 (M+H)<sup>+</sup></p>
<p>Ejemplo 152j-10</p>	<p>((1R)-2-((2S)-2-(5-(6-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-3-piridazinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo</p>	 <p>Se preparó a partir de 152h-10 y Protector4</p>	<p><math>t_R = 2,17</math> min (&gt;95%); Condición 1 EMBR: Anal. Calc. para <math>C_{44}H_{45}N_{10}O_6</math> 809,35 observado: 809,59 (M+H)<sup>+</sup> EMAR: Anál. calc. para <math>C_{44}H_{45}N_{10}O_6</math> 809,3524 observado: 809,3499 (M+H)<sup>+</sup></p>
<p>Ejemplo 152j-11</p>	<p>(2R)-2-(dimetilamino)-N-((1S)-1-(5-(4-(5-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-piridinil)fenil)-1H-imidazol-2-il)etil)-2-fenilacetamida</p>	 <p>Se preparó a partir de 152h-7 y Protector1</p>	<p><math>t_R = 1,56</math> min (&gt;95%); Condición 1 EMBR: Anal. Calc. para <math>C_{43}H_{48}N_9O_2</math> 722,39 observado: 722,89 (M+H)<sup>+</sup> EMAR: Anal. Calc. para <math>C_{43}H_{48}N_9O_2</math> 722,3931 observado: 722,3930 (M+H)<sup>+</sup></p>
<p>Ejemplo 152j-12</p>	<p>((1R)-2-((2S)-2-(5-(6-(4-(2-((1S)-1-(((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)amino)etil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo</p>	 <p>Se preparó a partir de 152h-7 y Protector4</p>	<p><math>t_R = 1,95</math> min (&gt;95%); Condición 1 EMBR: Anal. Calc. para <math>C_{43}H_{44}N_9O_6</math> 782,34 observado: 782,93 (M+H)<sup>+</sup> EMAR: Anál. calc. para <math>C_{43}H_{44}N_9O_6</math> 782,3415 observado: 782,3398 (M+H)<sup>+</sup></p>

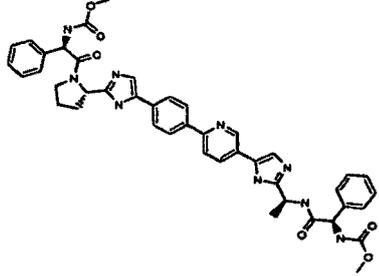
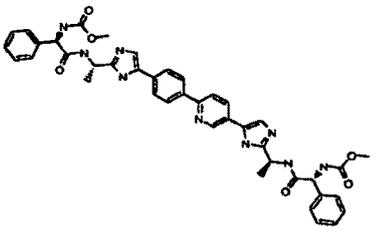
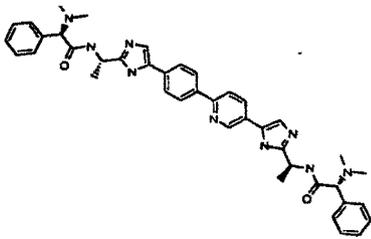
(continuación)

Ejemplo 152j-13	(2R)-2-(dimetilamino)-N-((1S)-1-(5-(4-(6-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-3-piridazinil)fenil)-1H-imidazol-2-il)etil)-2-fenilacetamida	 <p>Se preparó a partir de 152h-3 y Protector1</p>	$t_R = 1,55 \text{ min } (>95\%);$ Condición 1 EMBR: Anal. Calc. para $C_{42}H_{47}N_{10}O_2$ 723,39 observado: 723,88 (M+H) <sup>+</sup> EMAR: Anal. Calc. para $C_{42}E_{47}N_{10}O_2$ 723,3883 observado: 723,3903 (M+H) <sup>+</sup>
Ejemplo 152j-14	((1R)-2-(2S)-2-(5-(6-(4-(2-((1S)-1-(((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)amino)etil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-3-piridazinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo	 <p>Se preparó a partir de 152h-3 y Protector4</p>	$t_R = 1,95 \text{ min } (>95\%);$ Condición 1 EMBR: Anal. Calc. para $C_{42}H_{43}N_{10}O_6$ 783,34 observado: 783,95 (M+H) <sup>+</sup> EMAR: Anal. Calc. para $C_{42}H_{43}N_{10}O_6$ 783,3367 observado: 783,3337 (M+H) <sup>+</sup>
Ejemplo 152j-15	((1R)-2-((2S)-2-(5-(2-(4-(2-((1S)-1-(((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)amino)etil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-5-pirimidinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo	 <p>Se preparó a partir de 152h-4 y Protector4</p>	$t_R = 1,97 \text{ min } (>95\%);$ Condición 1 EMBR: Anal. Calc. para $C_{42}H_{43}N_{10}O_6$ 783,34 observado: 783,97 (M+H) <sup>+</sup> EMAR: Anál. calc. para $C_{42}H_{43}N_{10}O_6$ 783,3367 observado: 783,3357 (M+H) <sup>+</sup>
Ejemplo 152j-16	(2R)-2-(dimetilamino)-N-((1S)-1-(5-(2-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-5-pirimidinil)-1H-imidazol-2-il)etil)-2-fenilacetamida	 <p>Se preparó a partir de 152h-9 y Protector1</p>	$t_R = 1,61 \text{ min } (>95\%);$ Condición 1 EMBR: Anal. Calc. para $C_{42}H_{47}N_{10}O_2$ 723,39 observado: 723,52 (M+H) <sup>+</sup> EMAR: Anal. Calc. para $C_{42}H_{47}N_{10}O_2$ 723,3883 observado: 723,3893 (M+H) <sup>+</sup>

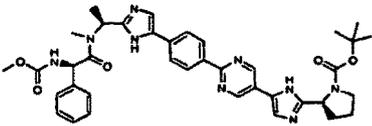
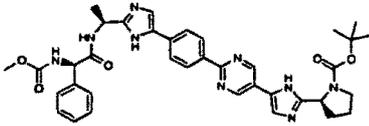
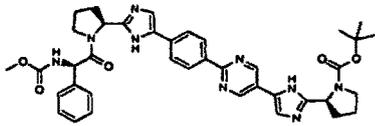
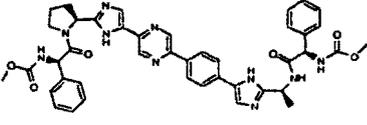
(continuación)

Ejemplo 152j-1	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4-(5-(2-((1S)-1-(((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)amino)etil)-1H-imidazol-5-il)-2-pirimidinil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo	 <p>Se preparó a partir de 152h-9 y Protector4</p>	$t_R = 1,99$ min (95,6%); Condición 1 EMBR: Anal. Calc. para $C_{42}H_{43}N_{10}O_6$ 783,34 observado: 783,44 (M+H) <sup>+</sup> EMAR: Anál. calc. para $C_{42}H_{43}N_{10}O_6$ 783,3367 observado: 783,3328 (M+H) <sup>+</sup>
Ejemplo 152J-18	(2R)-2-(dimetilamino)-N-((1S)-1-(5-(5-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-2-pirazinil)-1H-imidazol-2-il)etil)-2-fenilacetamida	 <p>Se preparó a partir de 152h-8 y Protector1</p>	$t_R = 1,60$ min (>95%); Condición 1 EMBR: Anal. Calc. para $C_{42}H_{47}N_{10}O_2$ 723,39 observado: 723,47 (M+H) <sup>+</sup> EMAR: Anal. Calc. para $C_{42}H_{47}N_{10}O_2$ 723,3883 observado: 723,3861 (M+H) <sup>+</sup>
Ejemplo 152J-19	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4-(5-(2-((1S)-1-(((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)amino)etil)-1H-imidazol-5-il)-2-pirazinil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo	 <p>Se preparó a partir de 152h-8 y Protector4</p>	$t_R = 1,97$ min (94,7%); Condición 1 EMBR: Anal. Calc. para $C_{42}H_{43}N_{10}O_6$ 783,34 observado: 783,69 (M+H) <sup>+</sup> EMAR: Anal. Calc. para $C_{42}H_{43}N_{10}O_6$ 783,3367 observado: 783,3345 (M+H) <sup>+</sup>
Ejemplo 152J-20	(2R)-2-(dimetilamino)-N-((1S)-1-(5-(4-(5-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1 N-imidazol-5-il)-2-pirimidinil)fenil)-1H-imidazol-2-il)etil)-N-metil-2-fenilacetamida	 <p>Se preparó a partir de 152h-13 y Protector1</p>	$t_R = 1,54$ min (>95%); Condición 1 EMBR: Anal. Calc. para $C_{43}H_{49}N_{10}O_2$ 737,40 observado: 737,54 (M+H) <sup>+</sup> EMAR: Anál. calc. para $C_{43}H_{49}N_{10}O_2$ 737,4040 observado: 7374066 (M+H) <sup>+</sup>
Ejemplo 152J-21	((1R)-2-((2S)-2-(5-(2-(4-(2-((1S)-1-(((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)(metil)amino)etil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-5-pirimidinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo	 <p>Se preparó a partir de 152h-13 y Protector4</p>	$t_R = 2,00$ min (>95%); Condición 1 EMBR: Anal. Calc. para $C_{43}H_{45}N_{10}O_6$ 797,35 observado: 797,38 (M+H) <sup>+</sup> EMAR: Anál. calc. para $C_{43}H_{43}N_{10}O_6$ 797,3524 observado: 797,3528 (M+H) <sup>+</sup>

(continuación)

Ejemplo 152j-22	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4-(5-(2-((1S)-1-(((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)amino)etil)-1H-imidazol-5-il)-2-piridinil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo	 <p>Se preparó a partir de 152h-5 y Protector4</p>	$t_R = 1,46$ min (condición 2, 98%) EMBR: Anal. Calc. para C <sub>43</sub> H <sub>43</sub> N <sub>9</sub> O <sub>6</sub> 781,33; observado: 782,34(M+H) <sup>+</sup> . EMAR: Anál. calc. para C <sub>43</sub> H <sub>44</sub> N <sub>9</sub> O <sub>6</sub> 782,3415 observado: 782,3417 (M+H) <sup>+</sup>
Ejemplo 152j-23	((1R)-2-(((1S)-1-(5-(6-(4-(2-((1S)-1-(((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)amino)etil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il)etil)amino)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo	 <p>Se preparó a partir de 152h-6 y Protector4</p>	$t_R = 1,44$ min condición 2, 90%) EMBR: Anal. Calc. para C <sub>41</sub> H <sub>41</sub> N <sub>9</sub> O <sub>6</sub> 755,32; observado: 756,35 (M+H) <sup>+</sup> . EMAR: Anál. calc. para C <sub>41</sub> H <sub>42</sub> N <sub>9</sub> O <sub>6</sub> 756,3258 observado: 756,3239 (M+H) <sup>+</sup> .
Ejemplo 152j-24	(2R)-2-(dimetilamino)-N-((1S)-1-(5-(6-(4-(2-((1S)-1-(((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)amino)etil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il) etil)-2-fenilacetamida	 <p>III. Se preparó a partir de 152h-6 y Cap1</p>	$t_R = 1,18$ min (condición 2, 91%) EMBR: Anal. Calc. para C <sub>41</sub> H <sub>45</sub> N <sub>9</sub> O <sub>2</sub> 695,37; observado: 696,37 (M+H) <sup>+</sup> . EMAR: Anál. calc. para C <sub>41</sub> H <sub>46</sub> N <sub>9</sub> O <sub>2</sub> 696,3774 observado: 696,3806 (M+H) <sup>+</sup> .

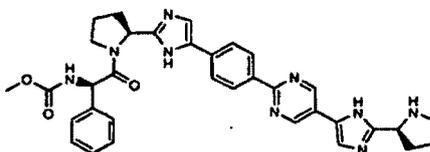
(continuación)

Ejemplo 152j-25	XV	 <p>Se preparó a partir de 152i-3 y Protector4</p>	$t_R = 2,08 \text{ min}(95,8\%);$ Condición 1 EMBR: Anal. Calc. para $C_{38}H_{44}N_9O_5$ 706,35; observado: 706,53 (M+H) <sup>+</sup> . EMAR: Anál. calc. para $C_{38}H_{44}N_9O_5$ 706,3465; observado: 706,3492 (M+H) <sup>+</sup> .
Ejemplo 152j-26	XVI	 <p>Se preparó a partir de 152i-2 y Protector4</p>	$t_R = 2,04 \text{ min}(96,4\%);$ Condición 1 EMBR: Anal. Calc. para $C_{37}H_{42}N_9O_5$ 692,33; observado: 692,49 (M+H) <sup>+</sup> . EMAR: Anal. Calc. para $C_{37}H_{42}N_9O_5$ 692,3309; observado: 692,3322 (M+H) <sup>+</sup> .
Ejemplo 152j-27	XVII	 <p>Se preparó a partir de 152i-1 y Protector4</p>	$t_R = 2,04 \text{ min}( >95\%);$ Condición 1 EMBR: Anal. Calc. para $C_{39}H_{44}N_9O_5$ 718,35; observado: 718,49 (M+H) <sup>+</sup> . EMAR: Anal. Calc. para $C_{39}H_{44}N_9O_5$ 718,3465; observado: 718,3483 (M+H) <sup>+</sup> .
Ejemplo 152j-28	((1R)-2-((2S)-2-(5-(5-(4-(2-((1S)-1-(((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)amino)etil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-2-pirazinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo	 <p>Se preparó a partir de 152h-14 y Protector4</p>	$t_R = 2,00 \text{ min} (>95\%);$ Condición 1 EMBR: Anal. Calc. para $C_{42}H_{43}N_{10}O_6$ 783,34 observado: 783,96 (M+H) <sup>+</sup> EMAR: Anal. Calc. para $C_{42}H_{43}N_{10}O_6$ 783,3367 observado: 783,3375 (M+H) <sup>+</sup>

## Ejemplos 152k-1 a 152k-

Ejemplo 152k-1 a partir de 152j-27. Éster metílico del ácido {(R)-2-Oxo-1-fenil-2-[(S)-2-(5-{4-[5-((S)-2-pirrolidin-2-il-3H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]-fenil}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-il]-etil]-carbámico

5



Se añadió mediante una jeringa HCl frío (0 °C) 4 N en dioxanos (4 ml) a éster terc-butílico del ácido (S)-2-{5-[2-(4-{2-[(S)-1-((R)-2-metoxicarbonilamino-2-fenil-acetil)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il)-fenil]-pirimidin-5-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidina-1-carboxílico (104,6 mg, 0,146 mmol) en un matraz de 100 ml con forma de pera seguido de MeOH (0,5 ml). La mezcla homogénea se agitó a temperatura ambiente durante 15 min antes que se observara un precipitado. Después de agitar durante 1,75 h más, la suspensión se diluyó con éter y hexanos. La filtración por succión de una pequeña porción de la suspensión proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo que se usó con fines de caracterización. El equilibrio de la suspensión se concentró a sequedad y se puso a alto vacío durante 16 h. Se aisló el resto del compuesto del título también en forma de un sólido de color amarillo (137,7 mg, 123%) que se usó sin purificación adicional.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 15,20 y 14,66 (2m, 1H), 10,29 (s a, 0,7H), 9,38-9,36 (m, 2H), 8,55-8,00 (serie de m, 4H), 7,42-7,28 (2m, 3H), 5,53-4,00 (serie de m, 7H), 3,99-3,13 (serie de m, 4H), 3,57 y 3,52 (2s, 3H), 2,50-1,84 (serie de m, 8H).

CLEM Phenomenex LUNA C-18 4,6 x 50 mm, B del 0 al 100% durante 3 minutos, tiempo de mantenimiento de 1 minuto, A = agua al 90%, metanol al 10%, TFA al 0,1%, B = agua al 10%, metanol al 90%, TFA al 0,1%, TR = 1,79 min, >95% de índice de homogeneidad.

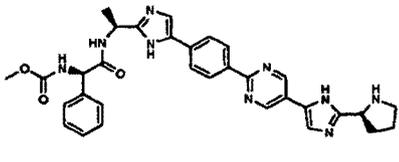
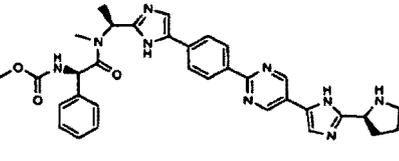
EMBR: Anál. calc. para C<sub>34</sub>H<sub>36</sub>N<sub>9</sub>O<sub>3</sub> 618,29; observado: 618,42 (M+H)<sup>+</sup>.

EMAR: Anál. calc. para C<sub>34</sub>H<sub>36</sub>N<sub>9</sub>O<sub>3</sub> 618,2921; observado: 618,2958 (M+H)<sup>+</sup>.

El mismo procedimiento se usó para preparar los Ejemplos 152k-2 a 152k-3.

Condiciones de CL: *Condición 1*: Phenomenex LUNA C-18 4,6 x 50 mm, B del 0 al 100% durante 3 minutos, tiempo de mantenimiento de 1 minuto, A = agua al 90%, metanol al 10%, TFA al 0,1%, B = agua al 10%, metanol al 90%, TFA al 0,1%, 220 nm, 5 µl de volumen de inyección.

*Condición 2*: Phenomenex LUNA C-18 4,6 x 50 mm, B del 0 al 100% durante 2 minutos, tiempo de mantenimiento de 1 minuto, A = agua al 90%, metanol al 10%, TFA al 0,1%, B = agua al 10%, metanol al 90%, TFA al 0,1%, 220 nm, 5 µl de volumen de inyección.

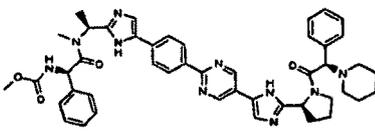
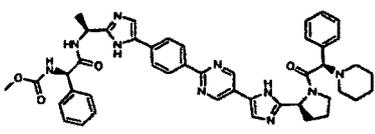
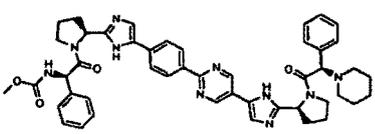
Ejemplo	Nombre del Compuesto	Estructura	Datos
Ejemplo 152k-2	IV.	 <p>Se preparó a partir de 152j-26</p>	<p>t<sub>R</sub> = 1,74 min (&gt;95%); Condición 1</p> <p>EMBR: Anál. calc. para C<sub>32</sub>H<sub>34</sub>N<sub>9</sub>O<sub>3</sub> 592,28; observado: 592,41 (M+H)<sup>+</sup>. EMAR: Anál. calc. para C<sub>32</sub>H<sub>34</sub>N<sub>9</sub>O<sub>3</sub> 592,2785; observado: 592,2775 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
Ejemplo 152k-3	V.	 <p>Se preparó a partir de 152j-25</p>	<p>t<sub>R</sub> = 1,79 min (&gt;95%); Condición 1</p> <p>EMBR: Anál. calc. para C<sub>33</sub>H<sub>36</sub>N<sub>9</sub>O<sub>3</sub> 606,29; observado: 606,43 (M+H)<sup>+</sup>. EMAR: Anál. calc. para C<sub>33</sub>H<sub>36</sub>N<sub>9</sub>O<sub>3</sub> 606,2941; observado: 606,2925 (M+H)<sup>+</sup>.</p>

25 *Ejemplos 1521-1 a 1521-3*

Los ejemplos 1521-1 a 1521-3 se aislaron en forma de sales TFA o AcOH preparadas usando el mismo procedimiento para convertir el Ejemplo 148e en 148.

30 Condiciones de CL: *Condición 1*: Phenomenex LUNA C-18 4,6 x 50 mm, B del 0 al 100% durante 3 minutos, tiempo de mantenimiento de 1 minuto, A = agua al 90%, metanol al 10%, TFA al 0,1%, B = agua al 10%, metanol al 90%, TFA al 0,1%, 220 nm, 5 µl de volumen de inyección.

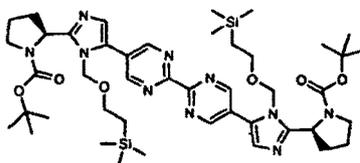
*Condición 2*: Phenomenex LUNA C-18 4,6 x 50 mm, B del 0 al 100% durante 2 minutos, tiempo de mantenimiento de 1 minuto, A = agua al 90%, metanol al 10%, TFA al 0,1%, B = agua al 10%, metanol al 90%, TFA al 0,1%, 220 nm, 5 µl de volumen de inyección.

Ejemplo	Nombre del Compuesto	Estructura	Datos
Ejemplo 1521-1	((1R)-2-(metil((1S)-1-(4-(4-(5-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-pirimidinil)fenil)-1H-imidazol-2-il)etil)amino)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo	 Se preparó a partir de 152k-3 y Protector14	$t_R = 1,87$ min (>95%); Condición 1 EMBR: Anal. Calc. para C <sub>46</sub> H <sub>51</sub> N <sub>10</sub> O <sub>4</sub> 807,41 observado: 807,57 (M+H) <sup>+</sup> EMAR: Anál. calc. para C <sub>46</sub> H <sub>51</sub> N <sub>10</sub> O <sub>4</sub> 807,4095 observado: 807,4128 (M+H) <sup>+</sup>
Ejemplo 1521-2	((1R)-2-oxo-1-fenil-2-(((1S)-1-(4-(4-(5-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-pirimidinil)fenil)-1H-imidazol-2-il)etil)amino)etil)carbamato de metilo	 Se preparó a partir de 152k-2 y Protector14	$t_R = 1,83$ min (>95%); Condición 1 EMBR: Anál. calc. para C <sub>45</sub> H <sub>49</sub> N <sub>10</sub> O <sub>4</sub> 793,39 observado: 793,52 (M+H) <sup>+</sup> EMAR: Anál. calc. para C <sub>45</sub> H <sub>49</sub> N <sub>10</sub> O <sub>4</sub> 793,3938 observado: 793,3934 (M+H) <sup>+</sup>
Ejemplo 1521-3	((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(4-(4-(5-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-pirimidinil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metilo	 Se preparó a partir de 152k-1 y Protector14	$t_R = 1,87$ min (>95%); Condición 1 EMBR: Anál. calc. para C <sub>47</sub> H <sub>51</sub> N <sub>10</sub> O <sub>4</sub> 819,41 observado: 819,50 (M+H) <sup>+</sup> EMAR: Anál. Calc. para C <sub>47</sub> H <sub>51</sub> N <sub>10</sub> O <sub>4</sub> 819,4095 observado: 819,4127 (M+H) <sup>+</sup>

## Ejemplos 153a-1 a 153a-4.

Ejemplo 153a-1 preparado a partir de 152e-1. Éster terc-butílico del ácido (S)-2-[5-{5'-[2-((S)-1-terc-butoxicarbonilpirrolidin-2-il)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazol-4-il]-[2,2']bipirimidinil-5-il]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidina-1-carboxílico

5



10

A una solución agitada de (S)-2-(5-(2-cloropirimidin-5-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 2,08 mmol) y diclorobis(benzonitrilo)paladio (40 mg, 0,104 mmol) en DMF seca (10 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón se le añadió *tetraquis*(dimetilamino)etileno puro (1,0 ml, 4,16 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 15 h antes que se diluyera con acetato de etilo y se filtrara por succión a través de tierra de diatomeas (Celite®). El filtrado se lavó con una solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera antes del secado sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y la evaporación del disolvente. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida Biotage™ sobre gel de sílice (etapa de gradiente de elución con el 15% de B al 15% de B para 150 ml, del 15% de B al 75% de B para 1500 ml, del 75% de B al 100% de B para 1000 ml, del 100% de B al 100% de B para 1000 ml, en el que B = acetato de etilo y A = hexano seguido de un segundo gradiente de elución con el 10% de B al 100% de B

15

para 700 ml, en el que B = metanol y A = acetato de etilo) produjo el compuesto del título en forma de un aceite viscoso de color caramelo (487,8 mg, rendimiento del 26%). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz), DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,27 (s, 4H), 8,09-8,06 (m, 2H), 5,73-5,66 y 5,50-5,44 (2m, 2H), 5,06-4,93 (m, 2H), 3,60-3,39 (2m, 8H), 2,32-2,08 (3m, 4H), 2,00-1,85 (m,4H), 1,37 y 1,14 (2s, 18H), 0,95-0,84 (m,4H), -0,01 (s, 18H).

- 5 CLEM Phenomenex LUNA C-18 4,6 x 50 mm, B del 0 al 100% durante 3 minutos, tiempo de mantenimiento de 1 minuto, A = agua al 90%, metanol al 10%, TFA al 0,1%, B = agua al 10%, metanol al 90%, TFA al 0,1%, TR = 3,37 min, >95% de índice de homogeneidad.

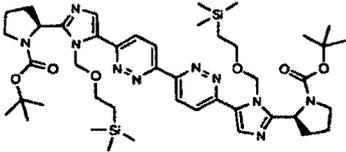
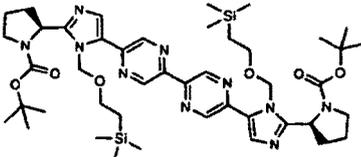
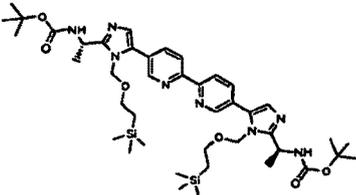
EMBR: Anál. calc. para C<sub>44</sub>H<sub>69</sub>N<sub>10</sub>O<sub>6</sub>Si<sub>2</sub> 889,49; observado: 889,57 (M+H)<sup>+</sup>.

EMAR: Anál. calc. para C<sub>44</sub>H<sub>69</sub>N<sub>10</sub>O<sub>6</sub>Si<sub>2</sub> 889,4940; observado: 889,4920 (M+H)<sup>+</sup>.

- 10 Se usó el mismo procedimiento para preparar los Ejemplos 153a-2 a 153a-4.

Condiciones de CL: *Condición 1*: Phenomenex LUNA C-18 4,6 x 50 mm, B del 0 al 100% durante 3 minutos, tiempo de mantenimiento de 1 minuto, A = agua al 90%, metanol al 10%, TFA al 0,1%, B = agua al 10%, metanol al 90%, TFA al 0,1%, 220 nm, 5 µl de volumen de inyección.

- 15 *Condición 2*: Phenomenex LUNA C-18 4,6 x 50 mm, B del 0 al 100% durante 2 minutos, tiempo de mantenimiento de 1 minuto, A = agua al 90%, metanol al 10%, TFA al 0,1%, B = agua al 10%, metanol al 90%, TFA al 0,1%, 220 nm, 5 µl de volumen de inyección.

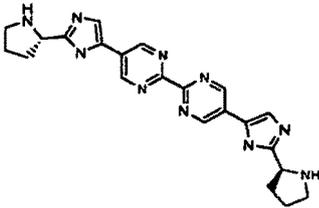
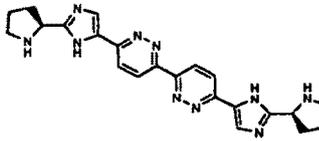
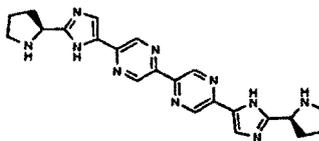
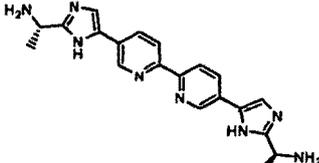
Ejemplo	Nombre del Compuesto	Estructura	Datos
Ejemplo 153a-2		 <p>Se preparó a partir de 152e-2</p>	<p>t<sub>R</sub> = 3,37 min (89,6%); Condición 1 EMBR: Anál. calc. para C<sub>44</sub>H<sub>69</sub>N<sub>10</sub>O<sub>6</sub>Si<sub>2</sub> 889,49; observado: 889,56 (M+H)<sup>+</sup>.</p> <p>EMAR: Anál. calc. para C<sub>44</sub>H<sub>69</sub>N<sub>10</sub>O<sub>6</sub>Si<sub>2</sub> 889,494; observado: 889,4951 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
Ejemplo 153a-3		 <p>Se preparó a partir de 152e-3</p>	<p>t<sub>R</sub> = 3,37 min (95%); Condición 1 EMBR: Anál. calc. para C<sub>44</sub>H<sub>69</sub>N<sub>10</sub>O<sub>6</sub>Si<sub>2</sub> 889,49; observado: 889,51 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
Ejemplo 153a-4		 <p>Se preparó a partir de 152e-4</p>	<p>t<sub>R</sub> = 2,3 min (condición 2)</p> <p>EMBR: Anal. Calc. para C<sub>42</sub>H<sub>66</sub>N<sub>8</sub>Si<sub>2</sub> 834; observado: 835 (M+H)<sup>+</sup>.</p>

#### Ejemplo 153b-1-153b-3

Las reacciones de hidrólisis se realizaron como se ha indicado anteriormente para el Ejemplo 152h.

- 20 Condiciones de CL: *Condición 1*: Phenomenex LUNA C-18 4,6 x 50 mm, B del 0 al 100% durante 3 minutos, tiempo de mantenimiento de 1 minuto, A = agua al 90%, metanol al 10%, TFA al 0,1%, B = agua al 10%, metanol al 90%, TFA al 0,1%, 220 nm, 5 µl de volumen de inyección.

**Condición 2:** Phenomenex LUNA C-18 4,6 x 50 mm, B del 0 al 100% durante 2 minutos, tiempo de mantenimiento de 1 minuto, A = agua al 90%, metanol al 10%, TFA al 0,1%, B = agua al 10%, metanol al 90%, TFA al 0,1%, 220 nm, 5 µl de volumen de inyección.

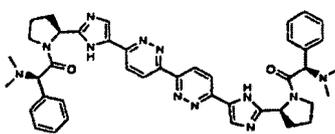
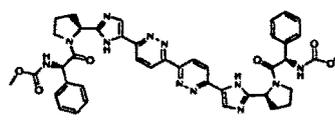
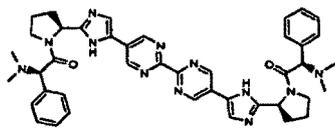
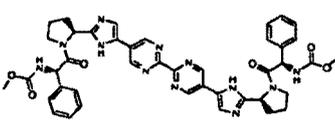
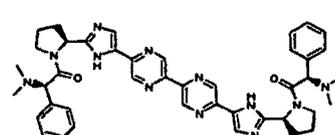
Ejemplo	Nombre del Compuesto	Estructura	Datos
Ejemplo 153b-1		 <p>Se preparó a partir de 153a-1</p>	$t_R = 1,18$ min (>95%); Condición 1 EMBR: Anál. calc. para $C_{22}H_{25}N_{10}$ 429,23; observado: 429,01 (M+H) <sup>+</sup> EMAR: Anál. calc. para $C_{22}H_{25}N_{10}$ 429,2264; observado: 429,2259 (M+H) <sup>+</sup> .
Ejemplo 153b-2		 <p>Se preparó a partir de 153a-2</p>	$t_R = 1,26$ min (>95%); Condición 1 EMBR: Anál. Calc. para $C_{41}H_{41}N_{10}O_2$ 737,33 observado: 737,49 (M+H) <sup>+</sup> EMAR: Anál. Calc. para $C_{41}H_{41}N_{10}O_4$ 737,3312 observado: 737,3342 (M+H) <sup>+</sup>
Ejemplo 153b-3		 <p>Se preparó a partir de 153a-3</p>	$t_R = 1,40$ min (>95%); Condición 1 EMBR: Anál. calc. para $C_{22}H_{25}N_{10}$ 429,23; observado: 429,20 (M+H) <sup>+</sup> . EMAR: Anál. calc. para $C_{22}H_{25}N_{10}$ : 429,2264; Encontrado: 429,2254 (M+H) <sup>+</sup>
Ejemplo 153b-4		 <p>Se preparó a partir de 153a-4</p>	$t_R = 0,85$ min (condición 1) CLEM: Anál. Calc. para $C_{20}H_{22}N_8$ 374; observado: 375 (M+H) <sup>+</sup> .

#### 5 Ejemplos 153c-1 a 153c-7

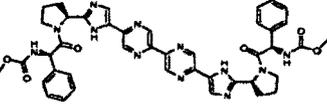
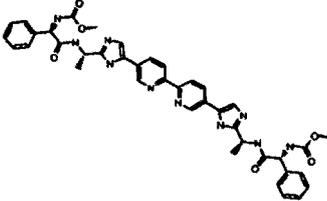
Los Ejemplos 153c-1 a 153c-7 se aislaron en forma de las sales TFA o AcOH usando el procedimiento usado para convertir el Ejemplo 148e en 148.

Condiciones de CL: **Condición 1:** Phenomenex LUNA C-18 4,6 x 50 mm, B del 0 al 100% durante 3 minutos, tiempo de mantenimiento de 1 minuto, A = agua al 90%, metanol al 10%, TFA al 0,1%, B = agua al 10%, metanol al 90%, TFA al 0,1%, 220 nm, 5 µl de volumen de inyección.

10 **Condición 2:** Phenomenex LUNA C-18 4,6 x 50 mm, B del 0 al 100% durante 2 minutos, tiempo de mantenimiento de 1 minuto, A = agua al 90%, metanol al 10%, TFA al 0,1%, B = agua al 10%, metanol al 90%, TFA al 0,1%, 220 nm, 5 µl de volumen de inyección.

Ejemplo	Nombre del Compuesto	Estructura	Datos
Ejemplo 153c-1	(1R,1'R)-2,2'-(3,3'-bipiridazina-6,6'-diilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina)	 <p>Se preparó a partir de 153b-2 y Protector1</p>	$t_R = 1,55 \text{ min } (>95\%);$ Condición 1 EMBR: Anál. calc. para $C_{42}H_{47}N_{12}O_2$ 751,39 observado: 751,64 (M+H) <sup>+</sup> EMAR: Anál. Calc. para $C_{42}H_{47}N_{12}O_2$ 751,3945 observado: 751,3936 (M+H) <sup>+</sup>
Ejemplo 153c-2	(3,3'-bipiridazina-6,6'-diilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetilo	 <p>Se preparó a partir de 153b-2 y Protector4</p>	$t_R = 1,95 \text{ min } (>95\%);$ Condición 1 EMBR: Anál. calc. para $C_{42}H_{43}N_{12}O_6$ 811,34 observado: 811,22 (M+H) <sup>+</sup> EMAR: Anál. calc. para $C_{42}H_{43}N_{12}O_6$ 811,3429 observado: 811,3406 (M+H) <sup>+</sup>
Ejemplo 153c-3	(1R,1'R)-2,2'-(2,2'-bipirimidina-5,5'-diilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina)	 <p>Se preparó a partir de 153b-1 y Protector1</p>	$t_R = 1,51 \text{ min } (>90\%*);$ Condición 1 EMBR: Anál. calc. para $C_{42}R_{47}N_{12}O_2$ 751,39 observado: 751,21 (M+H) <sup>+</sup> EMAR: Anál. calc. para $C_{42}H_{47}N_{12}O_2$ 751,3945 observado: 751,3921 (M+H) <sup>+</sup>
Ejemplo 153c-4	(2,2'-bipirimidina-5,5'-diilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetilo	 <p>Se preparó a partir de 153b-1 y Protector4</p>	$t_R = 1,88 \text{ min } (>95\%);$ Condición 1 EMBR: Anál. Calc. para $C_{42}H_{43}N_{12}O_6$ 811,34 observado: 811,10 (M+H) <sup>+</sup> EMAR: Anál. Calc. para $C_{42}R_{43}N_{12}O_6$ 811,3429 observado: 811,3401 (M+H) <sup>+</sup>
Ejemplo 153c-5	(1R,1'R)-2,2'-(2,2'-bipirazina-5,5'-diilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina)	 <p>Se preparó a partir de 153b-3 y Protector1</p>	$t_R = 1,61 \text{ min } (>95\%);$ Condición 1 EMBR: Anál. Calc. para $C_{42}H_{47}N_{12}O_2$ 751,39 observado: 751,30 (M+H) <sup>+</sup> EMAR: Anál. Calc. para $C_{42}H_{47}N_{12}O_2$ 751,3945 observado: 751,3943 (M+H) <sup>+</sup>

(continuación)+

Ejemplo	Nombre del Compuesto	Estructura	Datos
Ejemplo 153c-6	(2,2'-bipirazina-5,5'-diilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetilo	 <p>Se preparó a partir de 153b-3 y Protector4</p>	$t_R = 2,00 \text{ min } (>95\%);$ Condición 1 EMBR: Anal. Calc. para $C_{42}H_{43}N_{12}O_6$ 811,34 observado: 811,23 (M+H)+ EMAR: Anal. Calc. para $C_{42}H_{43}N_{12}O_6$ 811,3429 observado: 811,3407 (M+H)+
Ejemplo 153c-7	(2,2'-bipiridina-5,5'-diilbis(1H-imidazol-5,2-diil(1S)-1,1-etanodiilimino((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetilo	 <p>Se preparó a partir de 153b-4 y Protector4</p>	$t_R = 1,42 \text{ min (condición 2, 94\%)}$ EMBR: Anal. Calc. para $C_{40}H_{40}N_{10}O_6$ 756,31; observado: 757,34 (M+H)+.
Sección F Condiciones de CL para determinar el tiempo de retención			

Condición 7

Columna: Phenomenex C18 10  $\mu\text{m}$  4,6 x 30 mm

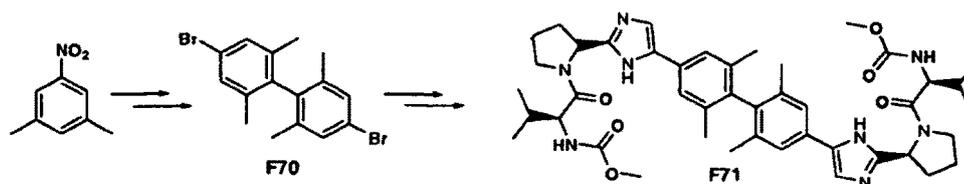
5 % de B de Inicio = 0

% de B Final = 100

Tiempo de Gradiente = 3 min

Caudal = 4 ml/min

Longitud de onda = 220

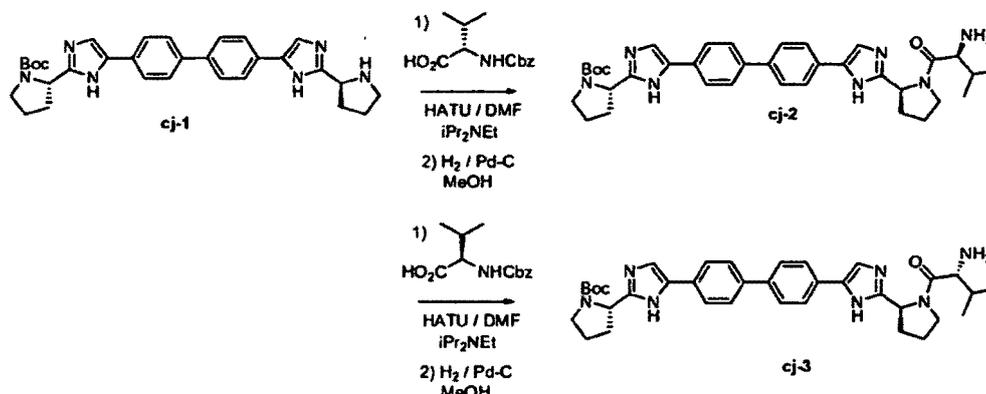
10 Disolvente A = metanol al 10%-H<sub>2</sub>O al 90%-TFA al 0,1%Disolvente B = metanol al 90%-H<sub>2</sub>O al 10%-TFA al 0,1%

El compuesto F70 se preparó siguiendo el procedimiento descrito en Anna Helms y col., J. Am. Chem. Soc. 1992 114(15), págs. 6227-6238.

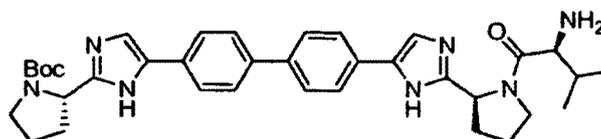
15 El compuesto F71 se preparó de una manera análoga al procedimiento usado para sintetizar el Ejemplo 1. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 0,69-0,95 (m, 12H) 1,92 (s, 12H) 1,97-2,27 (m, 8H) 2,40 (s, 2H) 3,55 (s, 6H) 3,73-3,97 (m, 4H) 4,12 (t,  $J = 7,78 \text{ Hz}$ , 2H) 5,14 (t,  $J = 7,02 \text{ Hz}$ , 2H) 7,34 (d,  $J = 8,24 \text{ Hz}$ , 2H) 7,49-7,70 (m, 4H) 8,04 (s, 2H) 14,59 (s, 2H) TR = 2,523 minutos (condición 7, 96%); EMBR: Anal. Calc. para  $C_{44}H_{58}N_8O_6$  794,45; observado: 795,48 (M+H)+.

20 Sección cj: Síntesis de Reemplazos de Carbamato

Ejemplo cj-2 y cj-3



Preparación de (S)-2-(5-(4'-(2-((S)-1-((S)-2-amino-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (cj-2)



5

A una solución de (S)-2-(5-(4'-(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (cj-1) (1,00 g, 1,91 mmol),  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (1,60 ml, 9,19 mmol) y N-Z-valina (0,62 g, 2,47 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió HATU (0,92 g, 2,42 mmol). La solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h, después se vertió en hielo agua (aprox. 250 ml) y se dejó en reposo durante 20 min. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con agua y después se secó al vacío durante una noche, proporcionando un sólido incoloro (1,78 g) que se usó tal cual en la siguiente etapa. CLEM: Anál. calc. para  $\text{C}_{44}\text{H}_{51}\text{N}_7\text{O}_5$ : 757; observado: 758 (M+H)<sup>+</sup>.

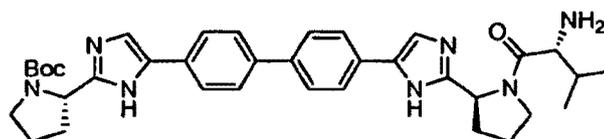
10

Una mezcla de este material (1,70 g) y Pd al 10%-C (0,37 g) en MeOH (100 ml) se hidrogenó (presión de globo) durante 12 h. Después, la mezcla se filtró y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (sistema Biotage/MeOH al 0-10%- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo clara (0,90 g, 76%). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,18 (s, 0,35H), 11,73 (s, 0,65H), 11,89 (s, 0,65H), 11,82 (s, 0,35H), 7,77-7,81 (m, 3H), 7,57-7,71 (m, 5H), 7,50-7,52 (m, 2H), 5,17 (dd,  $J = 3,6, 6,5$  Hz, 0,3H), 5,08 (dd,  $J = 3,6, 6,5$  Hz, 0,7H), 4,84 (m, 0,3H), 4,7,6 (m, 0,7H), 3,67-3,69 (m, 1H), 3,50-3,62 (m, 1H), 3,34-3,47 (m, 2H), 2,22-2,28 (m, 2H), 2,10-2,17 (m, 2H), 1,74-2,05 (m, 6H), 1,40 (s, 4H), 1,15 (s, 5H), 0,85-0,91 (m, 4H), 0,79 (d,  $J = 6,5$  Hz, 2H).

15

20 CLEM: Anál. calc. para  $\text{C}_{36}\text{H}_{45}\text{N}_7\text{O}_3$ : 623; observado: 624 (M+H)<sup>+</sup>.

Preparación de (S)-2-(5-(4'-(2-((S)-1-((R)-2-amino-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (cj-3)

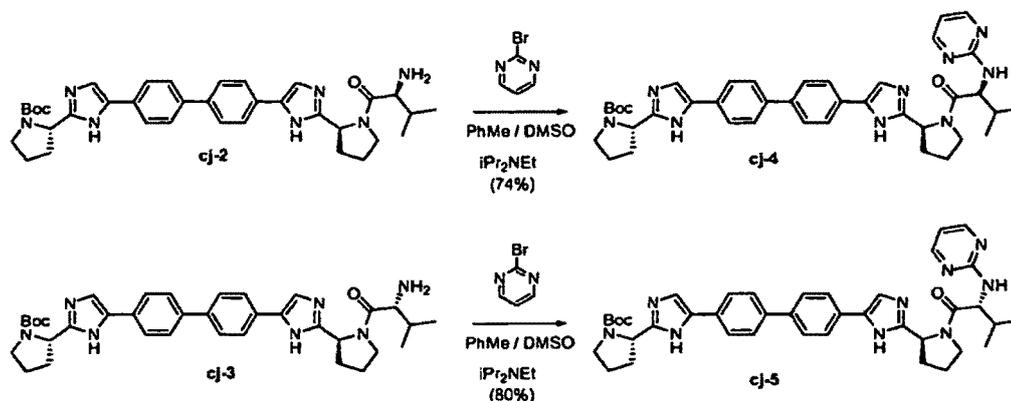


25

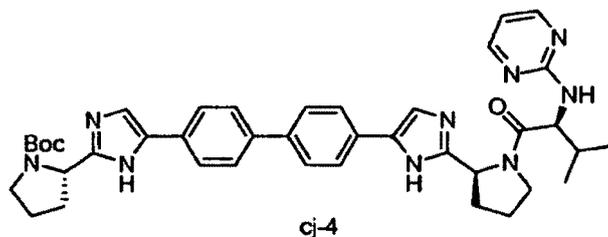
Se preparó (S)-2-(5-(4'-(2-((S)-1-((R)-2-amino-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (cj-3) usando el mismo procedimiento usado para preparar el cj-2, dando una espuma incolora (1,15 g, 76%). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,17 (s, 0,35H), 12,04 (s, 0,65H), 11,89 (s, 0,65H), 11,81 (s, 0,35H), 7,78-7,83 (m, 3H), 7,60-7,71 (m, 5H), 7,43-7,52 (m, 2H), 5,22-5,25 (m, 0,4H), 5,05-5,07 (m, 0,6H), 4,83-4,86 (m, 0,5H), 4,72-4,78 (m, 0,5H), 3,78-3,84 (m, 1H), 3,49-3,64 (m, 2H), 3,35-3,43 (m, 2H), 2,19-2,32 (m, 1H), 2,04-2,17 (m, 3H), 1,95-2,04 (m, 2H), 1,76-1,90 (m, 3H), 1,40 (s, 4H), 1,15 (s, 5H), 0,85-0,91 (m, 4H), 0,67 (d,  $J = 6,5$  Hz, 1H), 0,35 (d,  $J = 6,5$  Hz, 1H). CLEM: Anál. calc. para  $\text{C}_{36}\text{H}_{45}\text{N}_7\text{O}_3$ : 623; observado: 624 (M+H)<sup>+</sup>.

30

Ejemplo cj-4 y cj-5



Preparación de (S)-2-(5-(4'-(2-((S)-1-((S)-3-metil-2-(pirimidin-2-ilamino)butanoil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (cj-4)



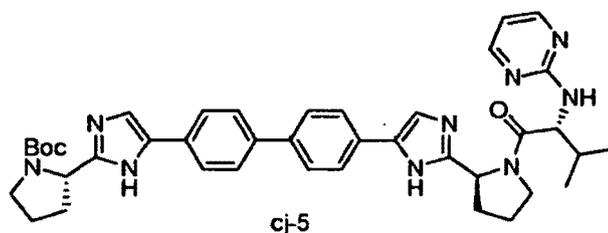
5 Una mezcla de (S)-2-(5-(4'-(2-((S)-1-((S)-2-amino-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (cj-2) (0,45 g, 0,72 mmol), 2-bromopirimidina (0,37 g, 2,34 mmol) y  $iPr_2NEt$  (0,20 ml, 1,18 mmol) en tolueno-DMSO (4:1, 5 ml) se calentó a 90 °C durante una noche. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (YMC Pack C-18, 30 x 100 mm/MeCN-H<sub>2</sub>O-TFA). El compuesto del título (0,56 g, 74%), en forma de su sal TFA, se obtuvo en forma de un vidrio de color amarillo-naranja.

10

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 14,56 (s a, 2H), 8,28 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,12-8,20 (m, 2H), 7,94- 7,97 (m, 3H), 7,83-7,91 (m, 5H), 7,06 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 6,62 (t ap.,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 4,99-5,10 (m, 2H), 4,50 (t ap.,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 4,07-4,12 (m, 2H), 3,83-3,87 (m, 1H), 3,56-3,62 (m, 1H), 3,40-3,47 (m, 2H), 2,36-2,41 (m, 1H), 1,94-2,22 (m, 6H), 1,40 (s, 4H), 1,17 (s, 5H), 0,88 (t ap.,  $J = 6,5$  Hz, 6H). CLEM: Anál. calc. para C<sub>40</sub>H<sub>47</sub>N<sub>9</sub>O<sub>3</sub>: 701; observado: 702 (M+H)<sup>+</sup>.

15

Preparación de (S)-2-(5-(4'-(2-((S)-1-((R)-3-metil-2-(pirimidin-2-ilamino)butanoil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (cj-5)



20

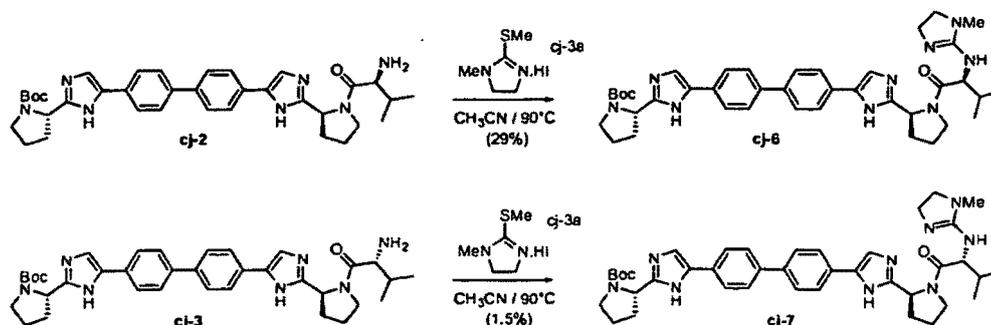
La sal TFA del compuesto del título se preparó siguiendo el mismo procedimiento usado para preparar cj-4, dando un sólido de color amarillo claro (0,375 g, 59%).

25

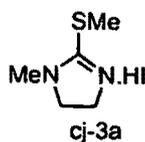
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 14,67 (s a, 2H), 8,30 (d,  $J = 4,3$  Hz, 1H), 8,04-8,19 (m, 2H), 7,84- 7,96 (m, 8H), 6,88 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 6,61 (t ap.,  $J = 4,5$  Hz, 1H), 5,17 (dd,  $J = 4,4, 8,0$  Hz, 1H), 5,00-5,07 (m, 1H), 4,67 (dd,  $J = 7,3, 8,1$  Hz, 1H), 3,91-3,96 (m, 1H), 3,70-3,75 (m, 1H), 3,56-3,62 (m, 1H), 3,42-3,45 (m, 1H), 2,39-2,43 (m, 2H), 2,04-2,16 (m, 5H), 1,94-1,97 (m, 2H), 1,40 (s, 4H), 1,17 (s, 5H), 0,95 (d,  $J = 6,6$  Hz, 2,5H), 0,91 (d,  $J = 6,6$  Hz, 2,5H), 0,86 (d,  $J = 6,6$  Hz, 0,5H), 0,81 (d,  $J = 6,6$  Hz, 0,5H).

CLEM: Anál. calc. para  $C_{40}H_{47}N_9O_3$ : 701; observado: 702 (M+H)+.

Ejemplo cj-6 y cj-7



Preparación de yodhidrato de 1-metil-2-(metiltio)-4,5-dihidro-1H-imidazol



5

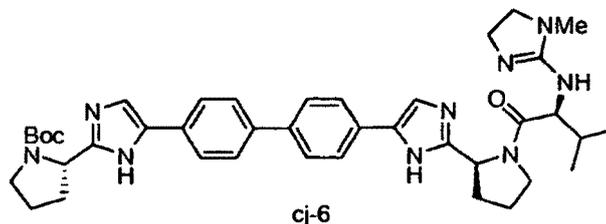
El compuesto del título se preparó de acuerdo con: Kister, J.; Assef, G.; Dou, H. J.-M.; Metzger, J. Tetrahedron 1976, 32, 1395. Por lo tanto, se precalentó una solución de N-metiletilendiamina (10,8 g, 146 mmol) en EtOH-H<sub>2</sub>O (1:1,90 ml) a 60 °C y se añadió gota a gota CS<sub>2</sub> (9,0 ml, 150 mmol). La mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 3 h y después se añadió lentamente HCl conc. (4,7 ml). La temperatura se elevó a 90 °C y la agitación continuó durante 6 h. Después de que la mezcla enfriada se almacenara a -20 °C, se filtró y el sólido resultante se secó al vacío, proporcionando 1-metilimidazolidin-2-iona (8,43 g, 50%) en forma de un sólido de color beige. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,15 (s, a, 1H), 3,67-3,70 (m, 2H), 3,53-3,58 (m, 2H), 3,11 (s, 3H).

10

A una suspensión de 1-metilimidazolidina-2-iona (5,17 g, 44,5 mmol) en acetona (50 ml) se le añadió MeI (2,9 ml, 46,6 mmol). La solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 4 h y el sólido resultante se filtró rápidamente y después se secó al vacío, dando yodhidrato de 1-metil-2-(metiltio)-4,5-dihidro-1H-imidazol (8,79 g, 77%) en forma de un sólido de color beige. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,83 (s, a, 1H), 3,99- 4,12 (m, 4H), 3,10 (s, 3H), 2,99 (s, 3H).

15

Preparación de (S)-2-(5-(4'-(2-((S)-1-((S)-3-metil-2-(1-metil-4-5-dihidroimidazol-2-ilamino)butanoil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (cj-6)



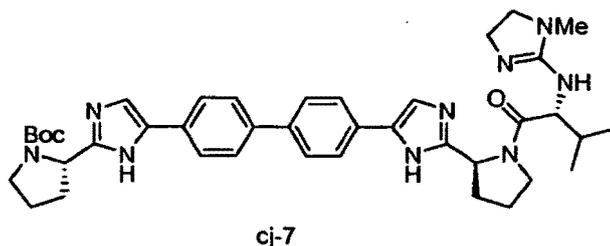
20

Una mezcla de (S)-2-(5-(4'-(2-((S)-1-((S)-2-amino-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il) bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il)-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (cj-2) (0,280 g, 0,448 mmol) y yodhidrato de 1-metil-2-(metiltio)-4,5-dihidro-1H-imidazol (cj-3a) (0,121 g, 0,468 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (5 ml) se calentó a 90 °C durante 12 h. Se añadieron 0,030 g más de yodhidrato de 1-metil-2-(metiltio)-4,5-dihidro-1H-imidazol (cj-3a) y el calentamiento continuó durante 12 h más. La mezcla de reacción en bruto se purificó directamente por HPLC prep. (Luna C-18/MeCN-H<sub>2</sub>O-TFA), dando la sal TFA del compuesto del título (0,089 g) en forma de un sólido de color amarillo claro que se usó tal cual en las etapas posteriores. CLEM: Anál. calc. para  $C_{40}H_{51}N_9O_3$ : 705; observado: 706 (M+H)+.

25

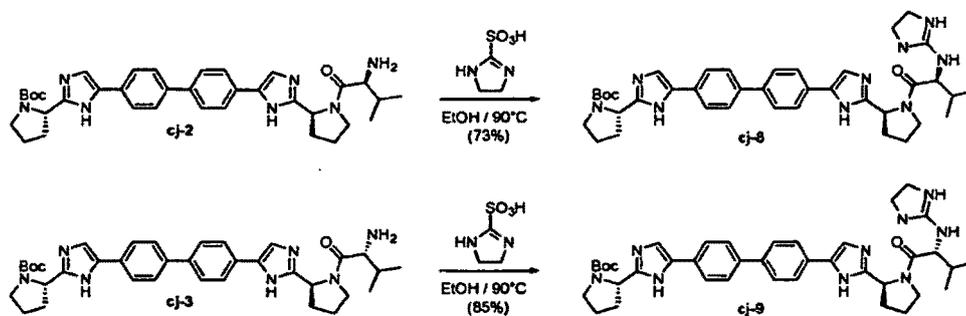
Preparación de (S)-2-(5-(4'-(2-((S)-1-((R)-3-metil-2-(1-metil-4-5-dihidroimidazol-2-ilamino)butanoil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (cj-7)

30

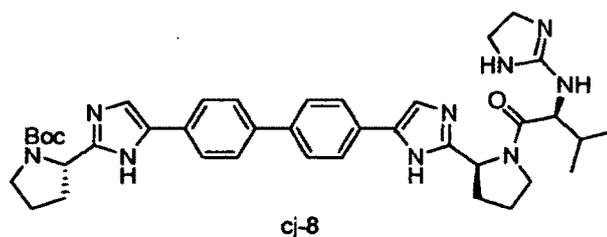


- 5 El compuesto del título se preparó a partir de cj-3 de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para la síntesis de cj-6, excepto que la mezcla de reacción se purificó inicialmente por HPLC prep. (YMC-Pack 25 x 250 mm/MeCN-H<sub>2</sub>O-NH<sub>4</sub>OAc) y después se purificó de nuevo por HPLC prep. (Luna Fenil-hexil//MeCN-H<sub>2</sub>O-NH<sub>4</sub>OAc). Esto proporcionó el producto deseado (0,005 g) en forma de una espuma que se usó tal cual en las etapas posteriores. CLEM: Anál. calc. para C<sub>40</sub>H<sub>51</sub>N<sub>9</sub>O<sub>3</sub>: 705; observado: 706 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo cj-8 y cj-9



- 10 Preparación de (S)-2-(5-(4'-(2-((S)-1-((S)-3-metil-2-(3,4-dihidroimidazol-2-ilamino)butanoil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (cj-8)

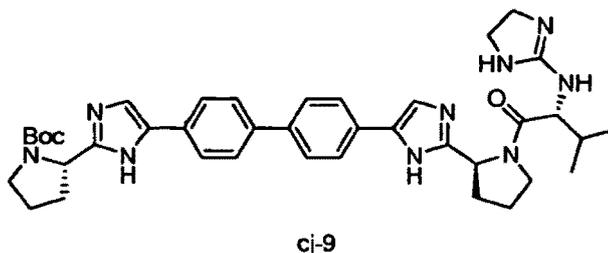


- 15 Una mezcla de (S)-2-(5-(4'-(2-((S)-1-((S)-2-amino-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (cj-2) (0,298 g, 0,480 mmol), ácido 4,5-dihidro-1H-imidazol-2-sulfónico (AstaTech) (0,090 g, 0,60 mmol) y iPr<sub>2</sub>NEt (0,083 ml, 0,48 mmol) en EtOH (4 ml) se calentó a 100 °C durante 12 h. La mezcla enfriada se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por HPLC prep. (Luna 5 μ C18/MeCN-H<sub>2</sub>O-TFA, x2), proporcionando la sal TFA del compuesto del título (0,390 g, 73%) en forma de un sólido de color amarillo claro.

- 20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 14,66 (s a, 2H), 8,5 (s a, 1H), 8,20 (d, J = 10,1 Hz, 2H), 8,10 (s a, 1H), 7,82-7,91 (m, 7H), 7,30 (s a, 1H), 5,12 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 4,97-5,05 (m, 2H), 4,37 (dd, J = 4,3, 10,1 Hz, 2H), 3,82-3,86 (m, 2H), 3,73-3,77 (m, 2H), 3,59 (s, 4H), 3,39-3,48 (m, 2H), 2,15-2,25 (m, 2H), 1,93-2,07 (m, 5H), 1,40 (s, 4H), 1,17 (s, 5H), 0,93 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,69 (s a, 3H).

CLEM: Anál. calc. para C<sub>39</sub>H<sub>49</sub>N<sub>9</sub>O<sub>3</sub>: 691; observado: 692 (M+H)<sup>+</sup>.

Preparación de (S)-2-(5-(4'-(2-((S)-1-((R)-3-metil-2-(3,4-dihidroimidazol-2-ilamino)butanoil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (cj-9)

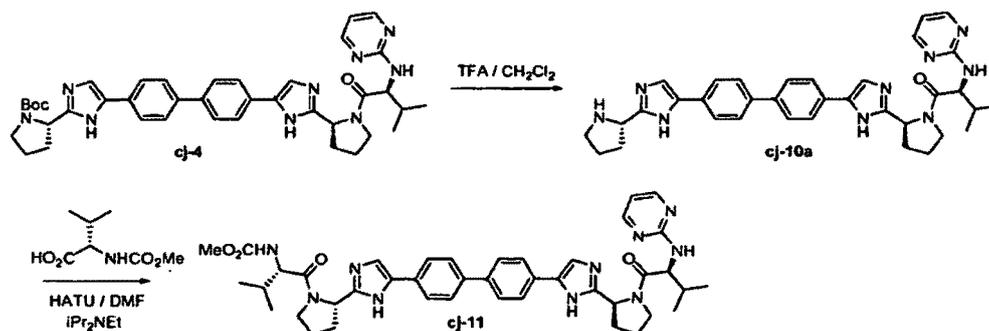


El compuesto del título se preparó a partir de cj-3 de acuerdo con el mismo procedimiento que se ha usado para preparar cj-8, proporcionando la sal TFA (0,199 g, 57%) en forma de un vidrio de color amarillo.

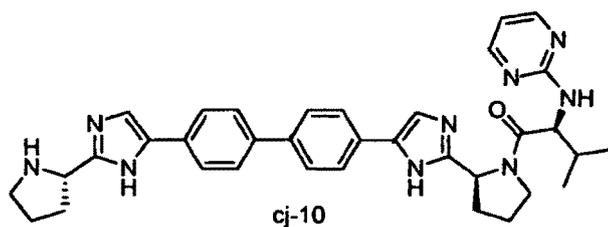
- 5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 14,58 (s a, 4H), 8,23 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,87- 7,89 (m, 6H), 7,25 (s a, 1H), 5,17-5,20 (m, 1H), 4,96-5,04 (m, 1H), 4,37 (dd, *J* = 5,5, 9,6 Hz, 1H), 3,91-3,95 (m, 2H), 3,37-3,46 (m, parcialmente oscurecido por H<sub>2</sub>O, 4H), 2,39-2,42 (m, parcialmente oscurecido por el disolvente, 2H), 2,01 -2,09 (m, 4H), 1,94-1,98 (m, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,17 (s, 6H), 0,95 (d, *J* = 6,5 Hz, 2,5H), 0,85 (d, *J* = 6,5 Hz, 2,5H), 0,66 (d, *J* = 7,0 Hz, 0,5H), 0,54 (d, *J* = 6,5 Hz, 0,5H).

CLEM: Anál. calc. para C<sub>39</sub>H<sub>49</sub>N<sub>9</sub>O<sub>3</sub>: 691; observado: 692 (M+H)+.

- 10 Ejemplo cj-11



Preparación de (S)-3-Metil-2-(pirimidin-2-ilamino)-1-((S)-2-(5-(4'-(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-il)butano-1-ona (cj- 10a).

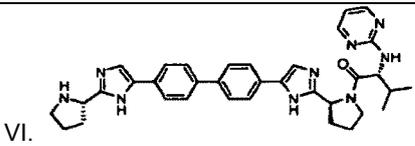


- 15 Etapa 1: Una solución de la sal TFA de (S)-2-(5-(4'-(2-((S)-1-((S)-3-metil-2-(pirimidin-2-ilamino)butanoil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (cj-4) (0,208 g, 0,199 mmol) en una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 ml) y TFA (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Después, los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se purificó por HPLC prep. (Luna 5 μ C18/MeCN-H<sub>2</sub>O-TFA), dando la sal TFA del compuesto del título (0,391 g) en forma de una goma de color naranja.

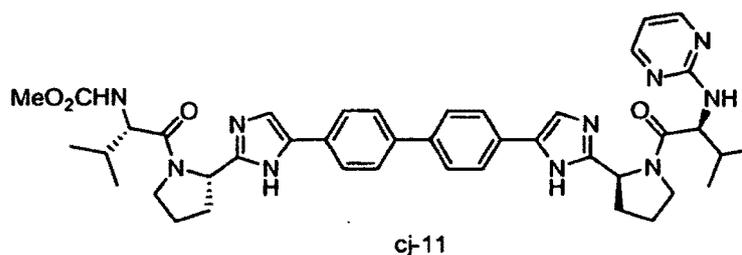
- 20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 14,53 (s a, 3H), 9,52-9,57 (m, 2H), 8,98-9,04 (m, 2H), 8,28 (d, *J* = 4,6 Hz, 2H), 8,13 (s a, 1H), 7,79-7,91 (m, 7H), 7,07 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,62 (t ap., *J* = 4,8 Hz, 1H), 5,07 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,72 -4,78 (m, 2H), 4,48-4,51 (m, 1H), 4,08-4,12 (m, 2H), 3,28- 3,36 (m, 2H), 2,37-2,42 (m, 2H), 1,97-2,22 (m, 6H), 0,88 (t ap., *J* = 4,5 Hz, 6H).

CLEM: Anál. calc. para C<sub>35</sub>H<sub>39</sub>N<sub>9</sub>O: 601; observado: 602 (M+H)+.

- 25 De forma análoga, el siguiente ejemplo se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo anterior;

Ejemplo	Estructura	CLEM
cj-10a (a partir de cj-3)	 <p>VI.</p>	CLEM: Anál. calc. para C <sub>33</sub> H <sub>39</sub> N <sub>9</sub> O: 601; observado: 602 (M+H) <sup>+</sup> .

Preparación de ((1S)-2-metil-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-2-pirimidinil-L-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metilo (cj-11)



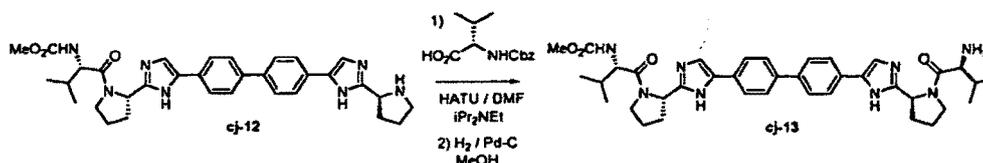
5 ((1S)-2-metil-1-(((2S)-2-(S-(4'-(2-((2S)-1-(N-2-pirimidinil-L-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metilo

Etapa 2: A una solución de la sal TFA de (S)-3-metil-2-(pirimidin-2-ilamino)-1-((S)-2-(5-(4'-(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)butan-1-ona (cj-10) (0,208 g, 0,197 mmol) en DMF (4 ml) se le añadieron iPr<sub>2</sub>NEt (0,20 ml, 1,15 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (0,049 g, 0,28 mmol) y HATU (0,105 g, 0,276 mmol). La solución se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente, se diluyó con MeOH (2 ml) y se purificó directamente por HPLC prep. (Luna 5 μ C18/MeCN-H<sub>2</sub>O-NH<sub>4</sub>OAc). Este material se purificó de nuevo por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>/MeOH al 2-10%-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), dando un sólido que se liofilizó en CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O, dando el compuesto del título (48,6 mg, 32%) en forma de un sólido incoloro.

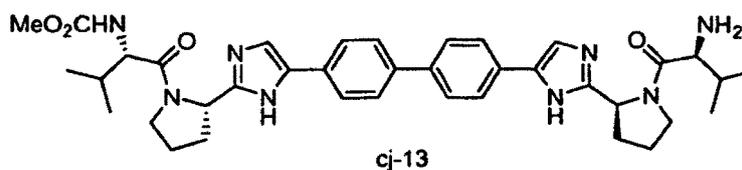
15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,78 (s a, 1H), 8,28 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,76-7,79 (m, 4H), 7,66-7,69 (m, 4H), 7,48-7,51 (m, 2H), 7,29 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,60 (t ap., J = 4,5 Hz, 1H), 5,03- 5,09 (m, 2H), 4,48 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 3,99-4,08 (m, 2H), 3,78-3,85 (m, 2H) 3,53 (s, 3H), 2,12-2,21 (m, 4H), 1,87-2,05 (m, 7H), 0,83-0,97 (m, 12H).

CLEM: Anál. calc. para C<sub>42</sub>H<sub>50</sub>N<sub>10</sub>O<sub>4</sub>:758; observado: 759 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo-cj-13



20 Preparación de (S)-1-((S)-2-(5-(4'-(2-((S)-1-((S)-2-amino-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)bi-fenil-4-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo (cj-13) -



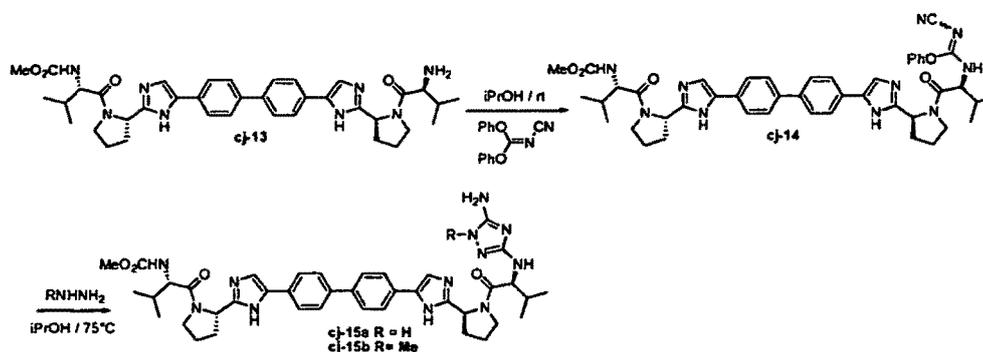
25 A una solución de (S)-3-metil-1-oxo-1-((S)-2-(5-(4'-(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)butan-2-ilcarbamato de metilo (cj-12) (1,16 g, 1,99 mmol), Z-Val-OH (0,712 g, 2,83 mmol) e iPr<sub>2</sub>NEt (0,70 ml, 5,42 mmol) en DMF (40 ml) se le añadió en porciones HATU (1,10 g, 2,89 mmol). La mezcla se dejó en

agitación a temperatura ambiente durante 1 h, después se vertió en hielo-agua (400 ml) y se dejó en reposo durante 20 min. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con agua fría y se dejó secar al aire durante una noche, dando el intermedio Z-prottegido. CLEM: Anál. calc. para  $C_{46}H_{54}N_8O_6$ : 814; observado: 815 (M+H)<sup>+</sup>.

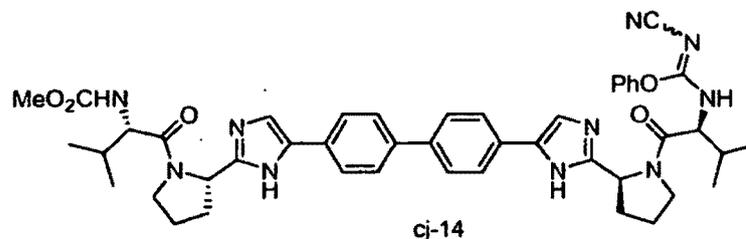
5 El sólido obtenido se disolvió en MeOH (80 ml), se añadió Pd al 10%-C (1,0 g) y la mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente y a presión atmosférica durante 3 h. Después, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida ( $SiO_2/MeOH$  al 5-20%- $CH_2Cl_2$ ), proporcionando el compuesto del título (1,05 g, 77%) en forma de una espuma incolora. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  11,75 (s, 1H), 7,75-7,79 (m, 3H), 7,61-7,67 (m, 5H), 7,49 (s, 1H), 7,26-7,28 (m, 1H), 5,05-5,09 (m, 2H), 4,03-4,09 (m, 2H), 3,77-3,80 (m, 1H), 3,66-3,70 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,40-3,47 (m, 2H), 2,21-2,26 (m, 1H), 2,10-2,17 (m, 3H), 1,81-2,02 (m, 6H), 0,77-0,92 (m, 12H).

CLEM: Anál. calc. para  $C_{38}H_{48}N_8O_4$ : 680; observado: 681 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo cj-15

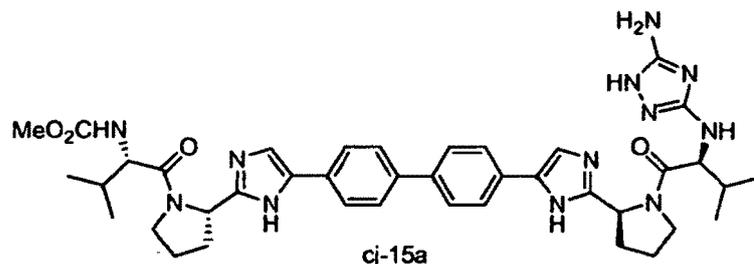


15 Preparación de (S)-1-((S)-2-(5-(4'-(2-((S)-1-((S)-2-((Z/E)-cianoimino)(fenoxi)metilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo (**cj-14**)



20 Una mezcla de (S)-1-((S)-2-(5-(4'-(2-((S)-1-((S)-2-amino-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo (**cj-13**) (0,329 g, 0,527 mmol) y cianocarbonylato de difenilo (0,128 g, 0,537 mmol) en *iPrOH* (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El sólido resultante se filtró y se secó al aire, dando el compuesto del título (0,187 g, 43%) en forma de un sólido de color crema. Este material se usó tal cual en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM: Anál. calc. para  $C_{46}H_{52}N_{10}O_5$ : 824; observado: 825 (M+H)<sup>+</sup>.

Preparación de ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(5-amino-1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-L-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo (**cj-15a**, R=H)

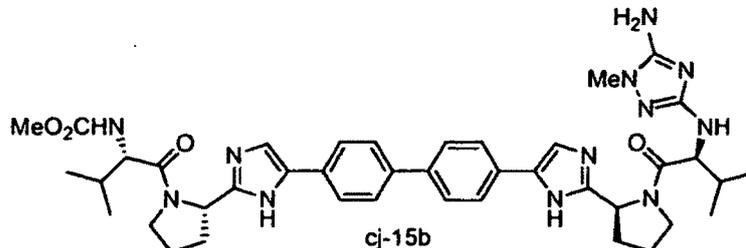


Una solución de (S)-1-((S)-2-(5-(4'-(2-((S)-1-((S)-2-((Z/E)-(cianoimino)(fenoxi)metilamino)-3-metil-butanoil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il-carbamato de metilo (cj-14) (0,074 g, 0,090 mmol) y hidrazina hidrato (0,05 ml, 0,88 mmol) en iPrOH (2 ml) se calentó a 75 °C durante 7 h. Después, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por HPLC prep. (Luna 5  $\mu$  C18/MeCN-H<sub>2</sub>O-NH<sub>4</sub>OAc), dando una espuma que se liofilizó en CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O, dando el compuesto del título (0,032 g, 46%) en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12,17 (s, 1H), 11,75 (m, 2H), 10,66-10,84 (m, 2H), 7,76-7,79 (m, 3H), 7,62-7,74 (m, 4H), 7,49-7,51 (m, 1H), 7,24-7,29 (m, 2H), 5,28-5,32 (m, 1H), 5,05-5,08 (m, 2H), 4,04-4,09 (m, 3H), 3,87-3,94 (m, 2H), 3,72-3,81 (m, 2H), 3,53 (s, 3H), 2,09-2,17 (m, 2H), 1,90-2,02 (m, 6H), 0,81-0,99 (m, 12H).

CLEM: Anál. calc. para C<sub>40</sub>H<sub>50</sub>N<sub>12</sub>O<sub>4</sub>: 762; observado: 763 (M+H)<sup>+</sup>.

Preparación de (S)-1-((S)-2-(5-(4'-(2-((S)-1-((S)-2-(5-amino-1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-ilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il-carbamato de metilo (cj-15b, R= Me)

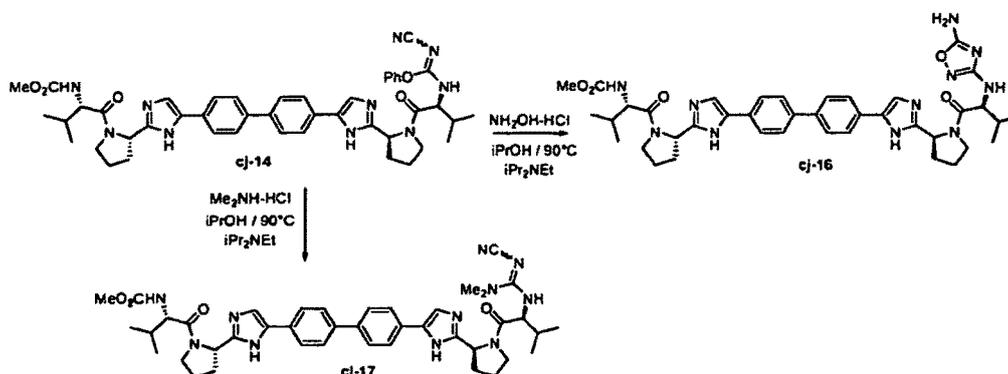


Una solución de (S)-1-((S)-2-(5-(4'-(2-((S)-1-((S)-2-((Z/E)-(cianoimino)(fenoxi)metilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il-carbamato de metilo (cj-14) (0,105 g, 0,128 mmol) y N-metilhidrazina (0,010 ml, 0,188 mmol) en iPrOH (2 ml) se calentó a 75 °C durante 3 h. Se añadió una segunda porción de N-metilhidrazina (0,010 ml, 0,188 mmol) y el calentamiento continuó durante 7 h. Después, los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se purificó por HPLC prep. (Luna 5  $\mu$  C18/MeCN-H<sub>2</sub>O-NH<sub>4</sub>OAc), dando una espuma que se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>/MeOH al 0-20%-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). El material resultante se liofilizó en CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O, dando el compuesto del título (0,029 g, 29%) en forma de un sólido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  13,79 (s, 0,4H), 12,19 (s, 1H), 11,76 (m, 1,6H), 7,77-7,85 (m, 4H), 7,62-7,71 (m, 4H), 7,49-7,51 (m, 1H), 7,24-7,29 (m, 1H), 6,31 (d, J = 9,1 Hz, 0,5H), 6,09 (d, J = 9,1 Hz, 1,5H), 5,87 (s, 1H), 5,34-5,36 (m, 1H), 5,04-5,08 (m, 2H), 4,89 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,53 (s, 3H), 2,10-2,17 (s, 3H), 1,94-2,02 (m, 6H), 0,81-0,98 (m, 12H).

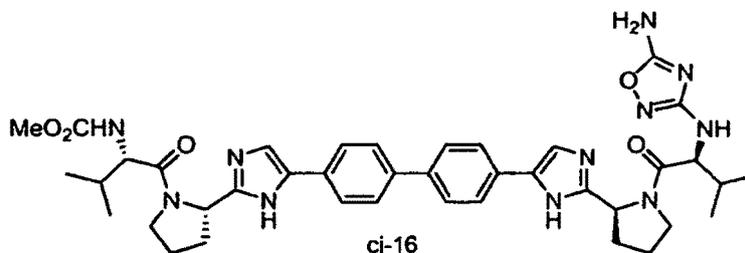
CLEM: Anál. calc. para C<sub>41</sub>H<sub>52</sub>N<sub>12</sub>O<sub>4</sub>: 776; observado: 777 (M+H)<sup>+</sup>.

EMAR: Anál. calc. para C<sub>41</sub>H<sub>52</sub>N<sub>12</sub>O<sub>4</sub>: 776,4234; observado: 777,4305 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo cj-16 y cj-17



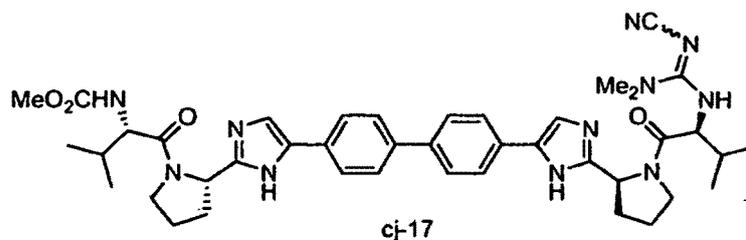
Preparación de ((1S)-1-(((2S)-2-(S-(4'-(2-((2S)-1-(N-(5-amino-1,2,4-oxadiazol-3-il)-L-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo (cj-16)



- 5 Una solución de (S)-1-((S)-2-(5-(4'-(2-((S)-1-((S)-2-((Z/E)-(cianoimino)(fenoxi)metilamino)-3-metil-butanoil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo (cj-14) (0,120 g, 0,205 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (0,0213 g, 0,307 mmol) en iPrOH (5 ml) se calentó a 75 °C durante 3 h. Se añadió una segunda porción de clorhidrato de hidroxilamina (0,0213 g, 0,307 mmol) y el calentamiento continuó durante 7 h. Después, los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se purificó por HPLC prep. (Luna 5  $\mu$  C18/MeCN-H<sub>2</sub>O-NH<sub>4</sub>OAc), dando una espuma que se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>/MeOH al 5%-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). La cera incolora resultante se liofilizó en CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O, dando el compuesto del título (0,0344 g, 22%) en forma de un sólido incoloro.

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12,18-12,22 (m, 1H), 11,80 (s, 1H), 11,75 (s, 1H), 8,03- 8,06 (m, 1H), 7,77 (d ap., J = 8,1 Hz, 2H), 7,62-7,73 (m, 4H), 7:50 (dd, J = 2,0, 5,5 Hz, 1H), 7,24-7,29 (m, 2H), 5,69 (s, 1H), 5,06-5,11 (m, 2H), 4,14 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 4,06 (dd sin resolver, J = 8,0, 8,6 Hz, 1 H), 3,78-3,90 (m, 3H), 3,53 (s, 3H), 3,01 (s a, 2H), 2,10-2,19 (m, 3H), 1,90-2,04 (m, 5H), 0,81-0,96 (m, 12H). CLEM: Anál. calc. para C<sub>40</sub>R<sub>49</sub>N<sub>11</sub>O<sub>5</sub>: 763; observado: 764 (M+H)<sup>+</sup>.

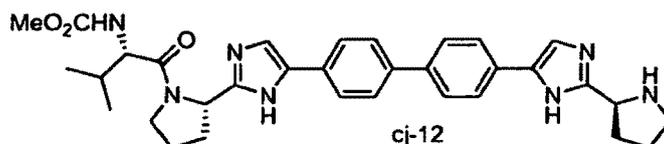
Preparación de ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(ciano(dimetil)carbamimidoil)-L-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo (cj-17)



- 20 Una solución de (S)-1-((S)-2-(5-(4'-(2-((S)-1-((S)-2-((Z/E)-(cianoimino)(fenoxi)metilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)-1H imidazol-5-il)bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo (cj-14) (0,115 g, 0,198 mmol) y clorhidrato de dimetilamina (0,0257 g, 0,315 mmol) en iPrOH (5 ml) se calentó a 90 °C durante 12 h. Se añadió una segunda solución de clorhidrato de dimetilamina (0,0257 g, 0,315 mmol) y el calentamiento continuó durante 48 h. Después, los volátiles se eliminaron al vacío, el residuo se purificó por HPLC prep. (Luna 5  $\mu$

C18/MeCN-H<sub>2</sub>O-NH<sub>4</sub>OAc) y después se purificó de nuevo por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>/MeOH al 5%-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). La cera incolora resultante se liofilizó en CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O, dando el compuesto del título (0,0318 g, 21%) en forma de un sólido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,22 (m, 0,6H), 11,81 (s, 1H), 11,75 (s, 1H), 12,17-12,22 (m, 0,5H), 11,99-12,04 (m, 0,5H), 11,75-11,81 (m, 1H), 7,76- 7,79 (m, 3H), 7,62-7,73 (m, 5H), 7,50 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,23-7,29 (m, 1H), 6,64 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,06- 5,08 (m, 2H), 4,47 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 4,06 (dd sin resolver, J = 8,0, 8,6 Hz, 1H), 3,843,90 (m, 2H), 3,76-3,82 (m, 3H), 3,53 (s, 3H), 3,00 (s, 6H), 2,11-2,20 (m, 3H), 1,90-2,04 (m, 5H), 0,97 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,89-0,91 (m, 6H), 0,84 (d, J = 6,5 Hz, 3H). CLEM: Anál. calc. para C<sub>42</sub>H<sub>53</sub>N<sub>11</sub>O<sub>4</sub>: 775; observado: 776 (M+H)<sup>+</sup>

Preparación de (S)-3-metil-1-oxo-1-((S)-2-(5-(4'-(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)butan-2-ilcarbamato de metilo (cj-12)



Se sintetizó a partir del Intermedio-28d y el Protector51 como en el Ejemplo 28e seguido de retirada de Boc con TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y formación de base libre con resina MCX.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 7,79-7,82 (m, 3H), 7,65-7,75 (m, 5H), 7,48 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 5,19 (dd, J = 5,5, 5,7 Hz, 1H), 4,75 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,25 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 3,88-4,04 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,35-3,51 (m, 3H), 2,43-2,51 (m, 1H), 2,02-2,38 (m, 7H), 0,97 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,92 (d, J = 6,9 Hz, 3H). CLEM: Anál. calc. para C<sub>33</sub>H<sub>39</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>: 581; observado: 582 (M+H)<sup>+</sup>.

Condiciones CL para la Sección OL:

Condición 1: Disolvente A: acetonitrilo al 5%/agua al 95%/acetato amónico 10 mmol; Disolvente B: acetonitrilo al 95%/agua al 5%/acetato amónico 10 mmol; Columna: Phenomenex GEMINI 5 u C18 4,6 x 5,0 mm; Longitud de onda: 220 nm; Caudal: 4 ml/min; de B al 0% a B al 100% durante 3 min con un tiempo de mantenimiento de 1 min.

Condición 2: Disolvente A: acetonitrilo al 5%/agua al 95%/acetato amónico 10 mmol; Disolvente B: acetonitrilo al 95%/agua al 5%/acetato amónico 10 mmol; Columna: Phenomenex GEMINI 5 u C18 4,6 x 5,0 mm; Longitud de onda: 220 nm; Caudal: 4 ml/min; de B al 0% a B al 100% durante 2 min con un tiempo de mantenimiento de 1 min

Condición 3: Disolvente A: acetonitrilo al 5%/agua al 95%/acetato amónico 10 mmol; Disolvente B: acetonitrilo al 95%/agua al 5%/acetato amónico 10 mmol; Columna: Phenomenex GEMINI 5 u C18 4,6 x 5,0 mm; Longitud de onda: 220 nm; Caudal: 4 ml/min; de B al 0% a B al 100% durante 4 min con un tiempo de mantenimiento de 1 min

Condición 4: Disolvente A: MeOH al 10%/agua al 90%/TFA al 0,1%; Disolvente B: MeOH al 90% agua al 10%/TFA al 0,1%; Columna: Phenomenex 10 u C18 3,0 x 5,0 mm; Longitud de onda: 220 nm; Caudal: 4 ml/min; de B al 0% a B al 100% durante 4 min con un tiempo de mantenimiento de 1 min

Condición 5: Disolvente A: acetonitrilo al 5%/agua al 95%/acetato amónico 10 mmol; Disolvente B: acetonitrilo al 95%/agua al 5%/acetato amónico 10 mmol; Columna: Phenomenex GEMINI 5 u C18 4,6 x 5,0 mm; Longitud de onda: 220 nm; Caudal: 4 ml/min; de B al 0% a B al 100% durante 9 min con un tiempo de mantenimiento de 1 min

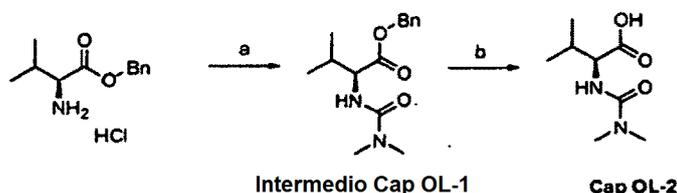
Condición 6: Disolvente A: MeOH al 10%/agua al 90%/0,2% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>; Disolvente B: MeOH al 90%/agua al 10%/H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> al 0,2%;

Columna: Phenomenex 5 μ C-18 4,6 x 50 mm; Longitud de onda: 220 nm; Caudal: 1,5 ml/min; de B al 0% a B al 100% durante 14 min con un tiempo de mantenimiento de 3 min

Condición 7: Disolvente A: MeOH al 10%/agua al 90%/TFA al 0,1%; Disolvente B: MeOH al 90%/agua al 10%/TFA al 0,1%; Columna: Phenomenex 10 u C18 3,0 x 5,0 mm; Longitud de onda: 220 nm; Caudal: 4 ml/min; de B al 0% a B al 100% durante 3 min con un tiempo de mantenimiento de 1 min

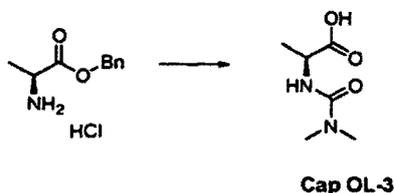
Condición 8: Disolvente A: MeOH al 10%/agua al 90%/TFA al 0,1%; Disolvente B: MeOH al 90%/agua al 10%/TFA al 0,1%; Columna: Phenomenex 10 u C18 3,0 x 5,0 mm; Longitud de onda: 220 nm; Caudal: 4 ml/min; de B al 0% a B al 100% durante 2 min con un tiempo de mantenimiento de 1 min

Protectores experimentales:

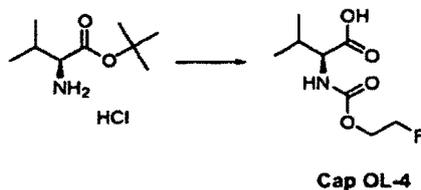


5 Etapa a: Se añadió lentamente cloruro de dimetilcarbamilo (0,92 ml, 10 mmol) a una solución de clorhidrato de (S)-2-amino-3-metilbutanoato de bencilo (2,44 g; 10 mmol) y base de Hunig (3,67 ml, 21 mmol) en THF (50 ml). La suspensión de color blanco resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche (16 horas) y se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. El aceite de color amarillo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con acetato de etilo:hexanos (1:1). Las fracciones recogidas se concentraron al vacío, proporcionando 2,35 g (85%) del Intermedio Cap OL-1 en forma de un aceite transparente. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,84 (d, *J* = 6,95 Hz, 3H) 0,89 (d, *J* = 6,59 Hz, 3H) 1,98-2,15 (m, 1H) 2,80 (s, 6H) 5,01-5,09 (m, *J* = 12,44 Hz, 1H) 5,13 (d, *J* = 12,44 Hz, 1H) 6,22 (d, *J* = 8,05 Hz, 1H) 7,26-7,42 (m, 5H). CL (Cond. 1): TR = 1,76 min; EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 279,17; encontrado 279,03.

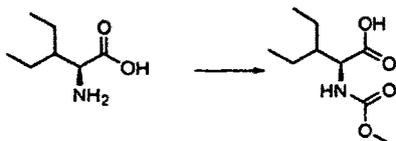
10 Etapa b: Al Intermedio Cap OL-1 (2,35 g; 8,45 mmol) en 50 ml de MeOH se le añadió Pd/C (10%; 200 mg) y la suspensión de color negro resultante se lavó abundantemente con N<sub>2</sub> (3 x) y se puso en 1 atm de H<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se filtró a través de un filtro de microfibra para retirar el catalizador. Después, la solución transparente resultante se concentró a presión reducida, obteniendo 1,43 g (89%) del Cap OL-2 en forma de una espuma de color blanco, que se usó sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,87 (d, *J* = 4,27 Hz, 3H) 0,88 (d, *J* = 3,97 Hz, 3H) 1,93-2,11 (m, 1H) 2,80 (s, 6H) 3,90 (dd, *J* = 8,39, 6,87 Hz, 1H) 5,93 (d, *J* = 8,54 Hz, 1H) 12,36 (s, 1H). CL (Cond. 1): TR = 0,33 min; EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 189,12; encontrado 189,04.



20 Cap OL-3 se preparó a partir de clorhidrato de (S)-2-amino-3-metilbutanoato de bencilo de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el Cap OL-2. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,27 (d, *J* = 7,32 Hz, 3H) 2,80 (s, 6H) 4,06 (ct, 1H) 6,36 (d, *J* = 7,32 Hz, 1H) 12,27 (s, 1H). CL (Cond. 1): TR = 0,15 min; EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 161,09; encontrado 161,00.



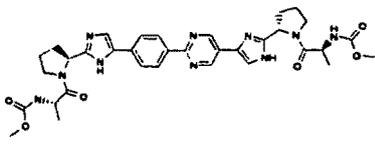
25 Cap OL-4 se preparó a partir de clorhidrato de (S)-2-amino-3-metilbutanoato de terc-butilo y cloroformiato de 2-fluoroetilo de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para Protector47. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,87 (t, *J* = 6,71 Hz, 6H) 1,97-2,10 (m, 1H) 3,83 (dd, *J* = 8,39, 5,95 Hz, 1H) 4,14-4,18 (m, 1H) 4,20-4,25 (m, 1H) 4,50-4,54 (m, 1H) 4,59-4,65 (m, 1H) 7,51 (d, *J* = 8,54 Hz, 1H) 12,54 (s, 1H)



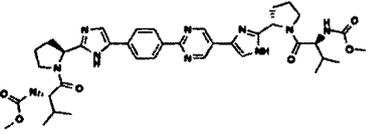
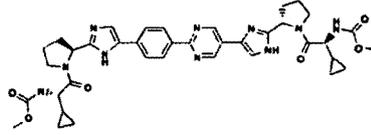
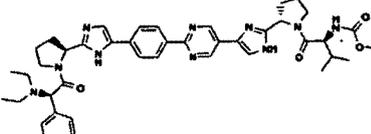
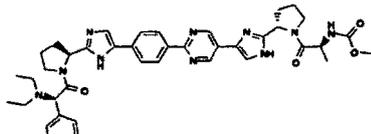
Cap OL-5

5 Cap OL-5 se preparó a partir de (S)-diel alanina y cloroformiato de metilo de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para Protector51. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,72-0,89 (m, 6H) 1,15-1,38 (m, 4H) 1,54-1,66 (m, 1H) 3,46-3,63 (m, 3H) 4,09 (dd, *J* = 8,85, 5,19 Hz, 1H) 7,24 (d, *J* = 8,85 Hz, 1H) 12,55 (s, 1H). CL (Cond. 2): TR = 0,66 min; EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>4</sub>:204,12; encontrado 204,02.

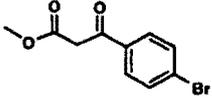
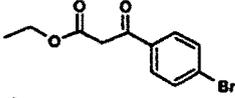
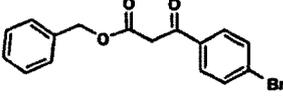
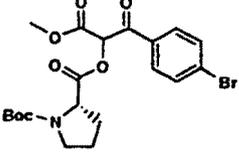
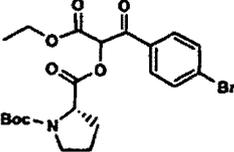
Número de Ejemplo	Nombre del Compuesto	Heterociclos con nuevos protectores	Datos analíticos (Cond 1: 3 min de gradiente, 4 min de realización; Cond. 2: 2 min de gradiente, 3 min de realización)
D71	(2S)-2-(5-(2-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-(diethylamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-5-pirimidinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinacarboxilato de terc-butilo	<p>Se preparó a partir de 152i-1 (a cambio de 148e) y Protector2 usando las condiciones experimentales descritas en el Ejemplo 148</p>	<p><i>t<sub>R</sub></i> = 1,82 min, (97,7%), (Cond 1) EMBR: Anál. Calc. para C<sub>41</sub>H<sub>50</sub>N<sub>9</sub>O<sub>3</sub> 716,40; observado: 716,44 (M+H)<sup>+</sup>.</p> <p>EMAR: Anál. Calc. para C<sub>41</sub>H<sub>50</sub>N<sub>9</sub>O<sub>3</sub> 716,4037; observado: 716,4056 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
D72	(1R)-N,N-diethyl-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4-(5-(2-((2S)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-pirimidinil)fenilo)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etanamina	<p>Se preparó a partir de la entrada 71 (a cambio de 152j-27) usando las condiciones experimentales descritas en el Ejemplo 152k-1,</p>	<p><i>t<sub>R</sub></i> = 1,56 min, (-95,3%, tiene picos), (Cond 1) EMBR: Anál. Calc. para C<sub>36</sub>H<sub>50</sub>N<sub>9</sub>O<sub>3</sub> 616,35; observado: 616,37 (M+H)<sup>+</sup>. EMAR: Anál. calc. para C<sub>36</sub>H<sub>50</sub>N<sub>9</sub>O<sub>3</sub> 616,3512; observado: 616,3540 (M+H)<sup>+</sup>.</p>

D73	<p>((1S)-2-((2S)-2-(5-(4-(5-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-pirimidinil)fenilo)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metilo</p>	 <p>Se preparó a partir de 152h-1 (a cambio de 148e) y Protector52 usando las condiciones experimentales descritas en el Ejemplo 148</p>	<p><math>t_R = 1,52</math> min, (96,2%), (Cond 1) EMBR: Anál. calc. para <math>C_{34}H_{41}N_{10}O_6</math> 685,32; observado: 685,21 (M+H)<sup>+</sup>. EMAR: Anál. calc. para <math>C_{34}H_{41}N_{10}O_6</math> 685,3211; observado: 685,3196 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
-----	--	--	---

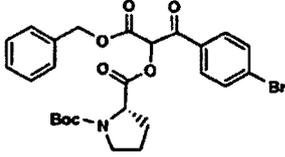
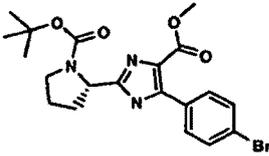
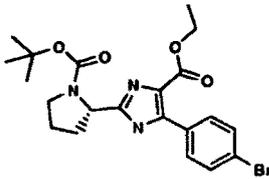
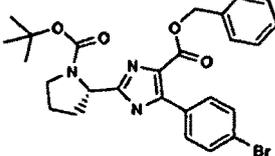
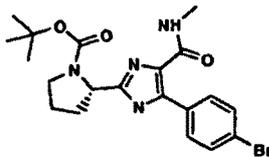
(continuación)

Número de Ejemplo	Nombre del Compuesto	Heterociclos con nuevos protectores	Datos analíticos (Cond 1: 3 min de gradiente, 4 min de realización; Cond. 2: 2 min de gradiente, 3 min de realización)
D74	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(2-(4-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-5-pirimidinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo	 <p>Se preparó a partir de 152h-1 (a cambio de 148e) y Protector51 usando las condiciones experimentales descritas en el Ejemplo 148</p>	$t_R = 2,09$ min, (95%), (Cond 1) EMBR: Anal. Calc. para $C_{38}H_{49}N_{10}O_6$ 741,38; observado: 741,26 (M+H) <sup>+</sup> . EMAR: Anal. Calc. para $C_{38}H_{49}N_{10}O_6$ 741,3837; observado: 741,3824 (M+H) <sup>+</sup> .
D75	((1S)-1-ciclopropil-2-((2S)-2-(5-(2-(4-(2-((2S)-1-((2S)-2-ciclopropil-2-((metoxicarbonil)amino)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-5-pirimidinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxoetil)carbamato de metilo	 <p>Se preparó a partir de 152h-1 (a cambio de 148e) y Protector54b usando las condiciones experimentales descritas en el Ejemplo 148</p>	$t_R = 1,98$ min, (95%), (Cond 1) EMBR: Anal. Calc. para $C_{38}H_{45}N_{10}O_6$ 737,35; observado: 737,22 (M+H) <sup>+</sup> . EMAR: Anal. Calc. para $C_{38}H_{45}N_{10}O_6$ 737,3524; observado: 737,3555 (M+H) <sup>+</sup> .
D76	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(2-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-5-pirimidinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de etilo	 <p>Se preparó a partir de la entrada D72 (a cambio de 148e) y Protector51 usando las condiciones experimentales descritas en el Ejemplo 148</p>	$t_R = 1,69$ min, (95%), (Cond 1) EMBR: Anal. Calc. para $C_{43}H_{53}N_{10}O_4$ 773,43; observado: 773,30 (M+H) <sup>+</sup> . EMAR: Anal. Calc. para $C_{43}H_{53}N_{10}O_4$ 773,4251; observado: 773,4280 (M+H) <sup>+</sup> .
D77	((1S)-2-((2S)-2-(5-(2-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-5-pirimidinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metilo	 <p>Se preparó a partir de la entrada D72 (a cambio de 148e) y Protector52 usando las condiciones experimentales descritas en el Ejemplo 148</p>	$t_R = 1,81$ min, (97,5%), (Cond 1) EMBR: Anál. calc. para $C_{41}H_{49}N_{10}O_4$ 745,39; observado: 745,27 (M+H) <sup>+</sup> . EMAR: Anál. calc. para $C_{41}H_{49}N_{10}O_4$ 745,3938; observado: 745,3939 (M+H) <sup>+</sup> .

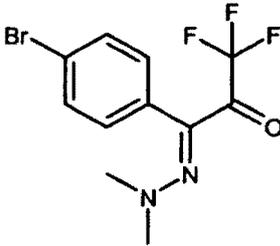
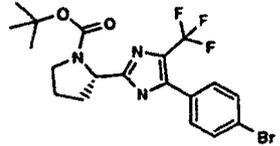
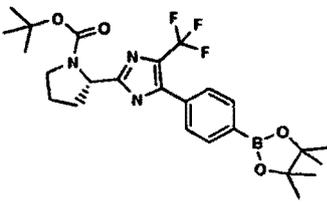
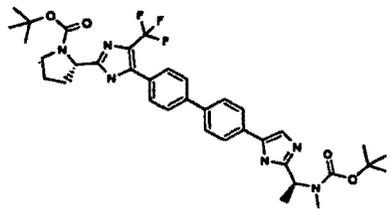
## Sección J

Número de Ejemplo	Nombre del Compuesto	Estructura	Datos Analíticos
J.1a		 <p>Se preparó a partir de 4-bromoacetofenona y dimetilcarbonato de Bioorg.Med.Chem.Lett (2001)11, 641</p>	$t_R = 1,7 \text{ min, (Cond. 2);}$ CLEM: $C_{10}H_9BrO_3$ observado: 257 $(M+H)^+$ .
J.1b		 <p>Se preparó a partir de 4-bromoacetofenona y carbonato de dietilo de Bioorg.Med.Chem.Lett (2001)11, 641,</p>	$t_R = 1,9 \text{ min, (Cond. 2); CLEM:}$ $C_{11}H_{11}BrO_3$ observado: 271 $(M+H)^+$ .
J.1c		 <p>Se preparó a partir de 4-bromoacetofenona y carbonato de dibencilo de Bioorg. Med. Chem. Lett (2001)11, 641,</p>	$t_R = 2,1 \text{ min, (Cond. 2);}$ CLEM: $C_{16}H_{13}BrO_3$ observado: 332 $(M+H)^+$ .
J1		 <p>Se preparó a partir de la entrada J.1 a (a cambio de J. 1b) y prolina usando las condiciones experimentales en el Ejemplo J2,</p>	$t_R = 2,2 \text{ min, (Cond. 2);}$ CLEM: $C_{20}H_{24}BrNO_7$ observado: 470 $(M+H)^+$ .
J2		 <p>Se preparó a partir de la entrada J.1b y prolina usando las condiciones experimentales en el Ejemplo J2,</p>	$t_R = 2,2 \text{ min, (Cond. 2);}$ CLEM: $C_{21}H_{26}BrNO_7$ observado: 484 $(M+H)^+$ .

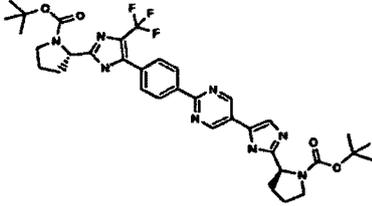
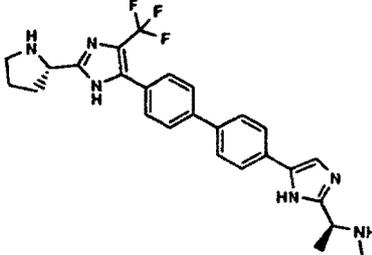
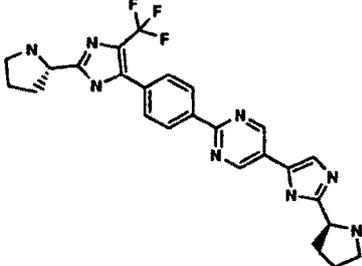
(continuación)

Número de Ejemplo	Nombre del Compuesto	Estructura	Datos Analíticos
13		 <p data-bbox="746 618 1182 725">Se preparó a partir de la entrada J.1 c (a cambio de J. 1b) y prolina usando las condiciones experimentales en el Ejemplo J2,</p>	<p data-bbox="1225 483 1433 539"><math>t_R = 2,3</math> min,(Cond. 2);</p> <p data-bbox="1219 562 1442 618">CLEM: <math>C_{26}H_{28}BrNO_7</math> observado:</p> <p data-bbox="1262 636 1398 669">546 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
J4		 <p data-bbox="746 954 1182 1039">Se preparó a partir de la entrada J.1 y (a cambio de J.2) usando las condiciones experimentales en el Ejemplo J2,</p>	<p data-bbox="1225 763 1433 797"><math>t_R=1,84</math> min,(100%)</p> <p data-bbox="1273 815 1385 848">(Cond. 2);</p> <p data-bbox="1225 866 1442 972">EMBR: Anál. calc. para <math>C_{20}H_{24}BrN_3O_4</math>; 450,10; observado: 450,13 y 452,13</p> <p data-bbox="1286 990 1382 1023">(M+H)<sup>+</sup>.</p>
J5		 <p data-bbox="746 1279 1182 1364">Se preparó a partir de la entrada J2 usando las condiciones experimentales en J5,</p>	<p data-bbox="1225 1160 1433 1216"><math>t_R = 1,93</math> min, (99%)</p> <p data-bbox="1273 1189 1385 1223">(Cond. 2);</p> <p data-bbox="1246 1240 1414 1274">Indicado en J5,</p>
J6		 <p data-bbox="746 1588 1182 1673">Se preparó a partir de la entrada J3 (a cambio de la entrada J1) usando las condiciones experimentales en J5,</p>	<p data-bbox="1225 1406 1433 1462"><math>t_R = 2,1</math> min, (93%)</p> <p data-bbox="1273 1435 1385 1469">(Cond. 2);</p> <p data-bbox="1225 1487 1442 1592">EMBR: Anál. calc. para <math>C_{26}H_{29}BrN_3O_4</math> 526,13; observado: 526,16 y 528,16</p> <p data-bbox="1286 1610 1382 1644">(M+H)<sup>+</sup>.</p>
J7		 <p data-bbox="746 1895 1182 1957">Se preparó a partir de la entrada J5 usando los experimentos en J7,</p>	<p data-bbox="1225 1756 1433 1789"><math>t_R= 1,7</math> min, (100%)</p> <p data-bbox="1273 1807 1385 1841">(Cond. 2);</p> <p data-bbox="1246 1859 1414 1892">Indicado en J7,</p>

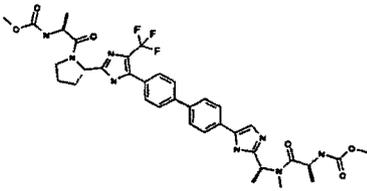
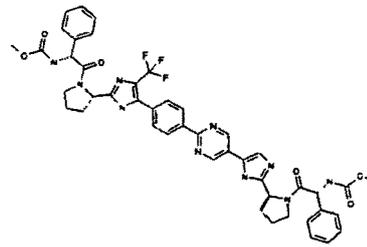
(continuación)

Número de Ejemplo	Nombre del Compuesto	Estructura	Datos Analíticos
J32		 <p>Se preparó a partir de 4-bromobenzaldehído de acuerdo con el procedimiento descrito en J.Org.Chem. (1988), 53, 129,</p>	<p><math>t_R = 1,96</math> min, (96%) (Cond. 2);</p> <p>EMBR: Anál. calc. para <math>C_{11}H_{11}BrF_3N_2O</math> 323,00; observado: 323,05 y 325,05 (M+H)<sup>+</sup>.</p> <p>RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8 7,58 (d, <math>J = 8,4</math> Hz, 2H), 7,21 (d, <math>J = 8,4</math> Hz, 2H), 3,06 (s, 6H).</p>
J32.a		 <p>Se preparó a partir de la entrada J32 usando las condiciones experimentales en J32,a</p>	<p><math>t_R = 2,19</math> min, (96%) (Cond. 2);</p> <p>Indicado en J32,a</p>
J32.b		 <p>Se preparó a partir de la entrada J32.a (a cambio de 1b) usando las condiciones experimentales descritas en el Ejemplo 1 etapa c.</p>	<p><math>t_R = 2,3</math> min, (73%) (Cond. 2);</p> <p>CLEM: C25H34BF3N3O4</p> <p>observado: 508 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
J33.a	<p>(2S)-2-(5-(4'-(2-((1S)-1-((tert-butoxycarbonyl)(m etil)amino)etil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinacarboxilato de terc-butilo</p>	 <p>Se preparó a partir de la entrada J32,a (a cambio de 152e-1) y 1-8c usando las condiciones experimentales descritas en el Ejemplo 152 g-1,</p>	<p><math>t_R = 1,97</math> min, (97%) (Cond. 2);</p> <p>EMBR: Anal. Calc. para <math>C_{36}H_{44}F_3N_6O_4</math> 681,34; observado: 681,31 (M+H)<sup>+</sup>.</p> <p>EMAR: Anal. Calc. para <math>C_{36}H_{44}F_3N_6O_4</math> 681,3376; observado: 681,3383 (M+H)<sup>+</sup>.</p>

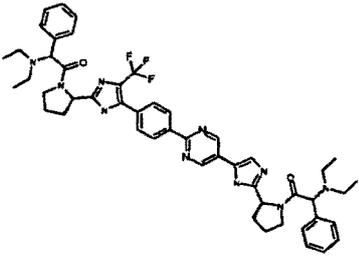
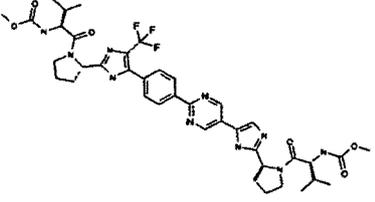
(continuación)

Número de Ejemplo	Nombre del Compuesto	Estructura	Datos Analíticos
J34.a	(2S)-2-(5-(4-(5-(2-((2S)-1-(terc-butoxicarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-pirimidinil)fenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinacarboxilato de terc-butilo	 <p data-bbox="746 674 1187 779">Se preparó a partir de la entrada J32,b (a cambio de 152e-1) y 152d-1 usando las condiciones experimentales descritas en el Ejemplo 152 g-1,</p>	<p data-bbox="1225 499 1442 555"><math>t_R = 1,97</math> min, (93%) (Cond. 2);</p> <p data-bbox="1225 573 1442 712">EMBR: Anal. Calc. para <math>C_{35}H_{42}F_3N_{8}O_4</math> 695,33; observado: 695,28 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
J35.a		 <p data-bbox="746 1104 1187 1209">Se preparó a partir de la entrada J33,a (a cambio de 152j-27) usando las condiciones experimentales descritas en el Ejemplo 152k-1,</p>	<p data-bbox="1225 958 1442 1064">CLEM: <math>C_{26}H_{28}F_3N_6</math> observado: 481 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
J36.a		 <p data-bbox="746 1552 1187 1657">Se preparó a partir de la entrada J34,a (a cambio de 152j-27) usando las condiciones experimentales descritas en el Ejemplo 152k-1,</p>	<p data-bbox="1225 1373 1442 1429"><math>t_R = 1,45</math> min, (Cond. 2);</p> <p data-bbox="1225 1447 1442 1529">CLEM: <math>C_{25}H_{26}F_3N_8</math> observado: 495 (M+H)<sup>+</sup>.</p>

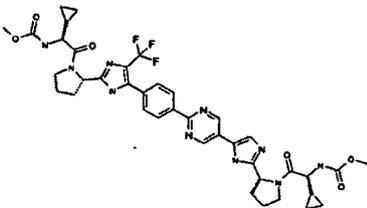
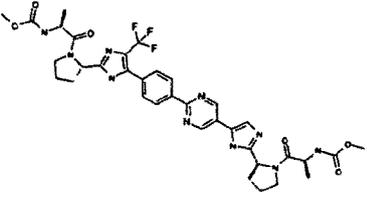
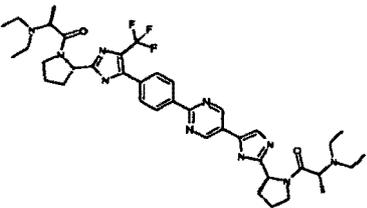
(continuación)

Número de Ejemplo	Nombre del Compuesto	Estructura	Datos Analíticos
J42.a	((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((1S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)(metil)amino)etil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metilo	 <p>Se preparó a partir de la entrada J35,a (a cambio de 148e) y Protector52 usando las condiciones experimentales descritas en el Ejemplo 148,</p>	$t_R=1,69$ min, (100%) (Cond. 2); EMBR: Anal. Calc. para C <sub>36</sub> H <sub>42</sub> F <sub>3</sub> N <sub>8</sub> O <sub>6</sub> 739,32; observado: 739,31 (M+H) <sup>+</sup> . EMAR: Anál. calc. para C <sub>36</sub> H <sub>42</sub> F <sub>3</sub> N <sub>8</sub> O <sub>6</sub> 739,3179; observado: 739,3195 (M+H) <sup>+</sup> .
J46	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4-(5-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-pirimidinil) fenilo )-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo	 <p>Se preparó a partir de la entrada J34,a (a cambio de 148e) y Protector4 usando las condiciones experimentales descritas en el Ejemplo 148</p>	$t_R= 1,82$ min, (98%) (Cond. 2); EMBR: Anal. Calc. para C <sub>45</sub> H <sub>44</sub> F <sub>3</sub> N <sub>10</sub> O <sub>6</sub> 877,34; observado: 877,29 (M+H) <sup>+</sup> . EMAR: Anal. Calc. para C <sub>45</sub> H <sub>44</sub> F <sub>3</sub> N <sub>10</sub> O <sub>6</sub> 877,3397; observado: 877,3403 (M+H) <sup>+</sup> .

(continuación)

Número de Ejemplo	Nombre del Compuesto	Estructura	Datos Analíticos
J47	(1R)-2-((2S)-2-(5-(4-(5-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-pirimidinil)fenilo)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dietil-2-oxo-1-feniletanamina	 <p>Se preparó a partir de la entrada J34,a (a cambio de 148e) y Protector2 usando las condiciones experimentales descritas en el Ejemplo 148</p>	<p><math>t_R = 1,58</math> min, (97%) (Cond. 2);</p> <p>EMBR: Anal. Calc. para C<sub>49</sub>H<sub>56</sub>F<sub>3</sub>N<sub>10</sub>O<sub>2</sub> 873,44; observado: 873,40 (M+H)<sup>+</sup>.</p> <p>EMAR: Anal. Calc. para C<sub>49</sub>H<sub>56</sub>F<sub>3</sub>N<sub>10</sub>O<sub>2</sub> 873,4540; observado: 873,4536 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
J48	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(2-(4-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil) amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-5-pirimidinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo	 <p>Se preparó a partir de la entrada J34,a (a cambio de 148e) y Protector51 usando las condiciones experimentales descritas en el Ejemplo 148</p>	<p><math>t_R = 1,85</math> min, (99%) (Cond. 2);</p> <p>EMBR: Anal. Calc. para C<sub>39</sub>H<sub>48</sub>F<sub>3</sub>N<sub>10</sub>O<sub>6</sub> 809,37; observado: 809,37 (M+H)<sup>+</sup>.</p> <p>EMAR: Anál. calc. para C<sub>39</sub>H<sub>48</sub>F<sub>3</sub>N<sub>10</sub>O<sub>6</sub> 809,3710; observado: 809,3683 (M+H)<sup>+</sup>.</p>

(continuación)

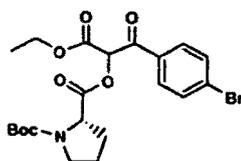
Número de Ejemplo	Nombre del Compuesto	Estructura	Datos Analíticos
J49	((1S)-1-ciclopropil-2-((2S)-2-(5-(4-(5-(2-((2S)-1-((2S)-2-ciclopropil-2-((metoxicarbonil)amino)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-pirimidinil) fenilo )-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxoetil) carbamato de metilo	 <p>Se preparó a partir de la entrada J34,a (a cambio de 148e) y Protector54b usando las condiciones experimentales descritas en el Ejemplo 148</p>	$t_R=1,75$ min,(100%) (Cond. 2); EMBR: Anal. Calc. para C39H44F3N10O6 805,34; observado: 805,34 (M+H) <sup>+</sup> . EMAR: Anal. Calc. para C39H44F3N10O6 805,3397; observado: 805,3384 (M+H) <sup>+</sup> .
J50	((1S)-2-((2S)-2-(5-(4-(5-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-pirimidinil) fenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metilo	 <p>Se preparó a partir de la entrada J34,a (a cambio de 148e) y Protector52 usando las condiciones experimentales descritas en el Ejemplo 148</p>	$t_R = 1,61$ min, (94%) (Cond. 2); EMBR: Anál. calc. para C35H40F3N10O6 753,31; observado: 753,31 (M+H) <sup>+</sup> . EMAR: Anal. Calc. para C35H40F3N10O6 753,3084; observado: 753,3099 (M+H) <sup>+</sup> .
J51	(2R)-1-((2S)-2-(5-(4-(5-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)propanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-pirimidinil)fenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dietil-1-oxo-2-propanamina	 <p>Se preparó a partir de la entrada J34,a (a cambio de 148e) y Protector70b usando las condiciones experimentales descritas en el Ejemplo 148</p>	$t_R = 1,41$ min, (92%) (Cond. 2); EMBR: Anal. Calc. para C39H52F3N10O2 749,42; observado: 749,37 (M+H) <sup>+</sup> . EMAR: Anal. Calc. para C39H52F3N10O2 749,4227; observado: 749,4223 (M+H) <sup>+</sup> .

Cond 1: Condiciones de CLEM: Phenomenex-Luna 4,6 x 50 mm S10, del 0 al 100% de B durante 3 min, 4 min de tiempo de detención, 4 ml/min, 220 nm, A: MeOH al 10%-H<sub>2</sub>O al 90%-TFA al 0,1%; B: MeOH al 90%-H<sub>2</sub>O al 10%-TFA al 0,1%

5

Cond. 2: Condiciones de CLEM: Phenomenex-Luna 4,6 x 50 mm S10, del 0 al 100% de B durante 2 min, 3 min de tiempo de detención, 4 ml/min, 220 nm, A: MeOH al 10%-H<sub>2</sub>O al 90%-TFA al 0,1%; B: MeOH al 90%-H<sub>2</sub>O al 10%-TFA al 0,1%

Ejemplo J2. (2S)-1-terc-butil pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 2-(1-(4-bromofenil)-3-etoxi-1,3-dioxopropan-2-ilo)

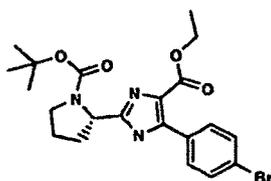


J2

El 3-(4-bromofenil)-3-oxopropanoato de etilo (15 g, 55 mmol) se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (600 ml), se añadió NBS recién cristalizado (9,8 g, 55 mmol) y la solución se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se lavó con una solución de  $\text{NaHCO}_3$  y salmuera, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró, dando un residuo que no se purificó. Se recogieron 2-bromo-3-(4-bromofenil)-3-oxopropanoato de etilo (16,5 g, 48 mmol) y N-Boc-L-prolina (10 g, 48 mmol) en acetonitrilo (450 ml), se añadió base de Hunig (16 ml, 95 mmol) y la solución se agitó 18 h. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria, el residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó con  $\text{HCl}$  0,1 N y salmuera. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,95 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,79 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 6,68-6,65 (m, 1H), 4,39-4,30 (m, 1H), 4,21-4,12 (m, 2H), 2,27-2,21 (m, 1H), 2,0-1,95 (m, 1H), 1,90-1,76 (m, 1H), 1,39 (s, 2H), 1,31 (s, 9H), 1,11 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H). EMBR: Anál. calc. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{BrNO}_7$  484,09; observado: 410,08 (M+H) $^+$ .

Ejemplo J5.

(S)-5-(4-bromofenil)-2-(1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo



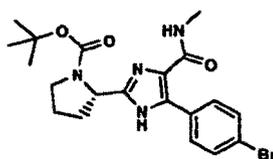
J5

Una botella a presión de 1 l se cargó con 1-terc-butil pirrolidina-1,2-dicarboxilato de (2S)-2-(1-(4-bromofenil)-3-etoxi-1,3-dioxopropan-2-ilo) J2 (7 g, 35 mmol) y 11 g de  $\text{NH}_4\text{OAc}$  en 125 ml de xileno, y la reacción se calentó a  $140^\circ\text{C}$  durante 3,5 h. Después de enfriarse, la solución se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se concentró y el residuo resultante se aplicó a un cartucho Biotage 40 m de gel de sílice y se eluyó por un gradiente al 20-100%, acetato de etilo/Hex, dando 3 g (45%). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12,75 (s a, 7,82), (s a, 2H), 7,50 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 4,96-4,92 (m, 1H), 4,23 (c,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 3,68-3,50 (m, 1H), 3,40-3,32 (m, 1H), 2,19-2,15 (m, 1H), 1,99-1,89 (m, 3H), 1,48/1,13 (s, 9H), 1,23 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H).

EMBR: Anál. calc. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{BrN}_3\text{O}_4$  464,12; observado: 464,15 y 466,15 (M+H) $^+$ .

Ejemplo J7.

(S)-2-(5-(4-bromofenil)-4-(metilcarbamoyl)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo



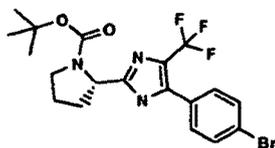
J7

Se disolvió (S)-5-(4-bromofenil)-2-(1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (1 g, 2,1 mmol) en metilamina 2 M en MeOH (35 ml) y se calentó en un recipiente a presión a  $70^\circ\text{C}$  durante 48 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se aplicó a un cartucho de Biotage 25 m de gel de sílice y se eluyó por un gradiente al 10-100%, acetato de etilo/Hex, dando 556 mg (57%). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12,5 (s a, 1H), 7,86-7,82 (m, 1H), 7,77 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,61 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 4,83-4,70 (m, 1H), 3,69-3,52 (s a, 1H), 3,42-3,32 (m, 1H), 2,71 (d, 4,8 Hz, 3H), 2,30-1,78 (m, 4H), 1,19-1,14 (m, 9H).

EMBR: Anál. calc. para  $C_{20}H_{26}BrN_4O_3$  449,12; observado: 449,15 y 451,14 (M+H)+.

Ejemplo J32.a.

(S)-2-(5-(4-bromofenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo



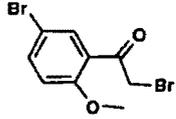
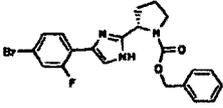
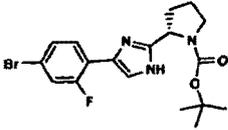
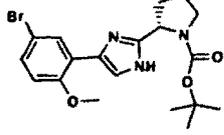
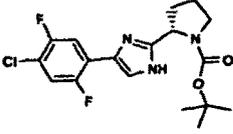
J32.a

- 5 Se suspendió 3-(4-bromofenil)-3-(2,2-dimetilhidrazono)-1,1,1-trifluoropropan-2-ona (2,0 g, 6,2 mmol) en ácido sulfúrico 5 N (60 ml) y se calentó a 45 °C durante 6 h. La temperatura se elevó a 85 C durante 2 h, y tras la refrigeración se formó un precipitado. Este material que se aisló por filtración, dando 1-(4-bromofenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diona 1,6 g (92%) en forma de un sólido de color amarillo. La diona (1,6 g, 5,7 mmol) se recogió en metanol (30 ml), se añadió N-(terc-butoxicarbonil)-L-prolinal (1 g, 5,0 mmol) seguido de la adición de una solución al 28% de hidróxido de amonio (10 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, se vertió sobre diclorometano (200 ml), se lavó con agua y se secó con  $MgSO_4$ . La filtración, la concentración y la aplicación a un cartucho de 40 M Biotage, con un gradiente elución con acetato de etilo al 5%-30%/Hexanos, proporcionó 1,3 g de J32.a (50%). RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,88 (s a, 1H), 7,72 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,39 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 4,84-4,70 (m, 1H), 3,57-3,49 (m, 1H), 3,39-3,29 (m, 1H), 2,31-2,20 (m, 1H), 1,98-1,78 (m, 3H), 1,39/1,13 (m, 9H).
- 15 EMBR: Anál. calc. para  $C_{19}H_{20}BrF_3N_3O_2$  458,07; observado: 458,06 y 460,06 (M-H). EMAR: Anál. calc. para  $C_{19}H_{22}BrF_3N_3O_2$  460,0847; observado: 460,0866 y 462,0840 (M+H)+.

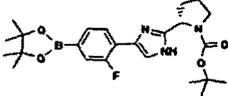
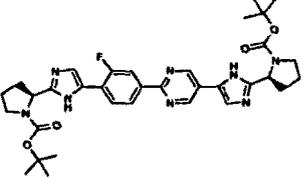
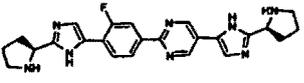
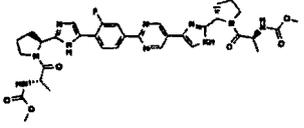
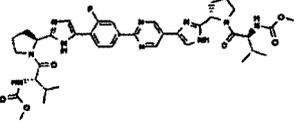
#### Sección D

Entrada	Nombre del Compuesto	Estructura	**Datos
D1		<p>Se preparó a partir de 1-(4-bromo-2-fluorofenil)etanona (Proveedor: Marshalton 50043) usando las condiciones de bromación descritas en D5,</p>	<p><math>t_R = 2,65</math> min, (86,7%)</p> <p>CLEM: Anál. Calc. para <math>C_8H_7BrFO</math> 296,88; observado: 296,91 (M+H)<math>^+</math>.</p>
D2		<p>Se preparó a partir de 1-(4-cloro-2,5-difluorofenil)etanona (Proveedor: Oakwood products,001626) usando las condiciones de bromación descritas en D5,</p>	<p><math>t_R = 2,66</math> min, (80%)</p> <p>CLEM: Anál. calc. para <math>C_8H_4BrClFO</math> 270,92; observado: ND (M+H)<math>^+</math>.</p>

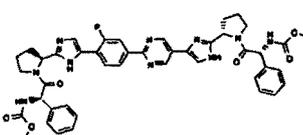
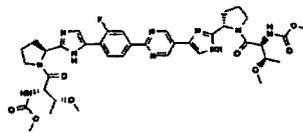
(continuación)

Entrada	Nombre del Compuesto	Estructura	**Datos
D3		 <p>Se preparó a partir de 2-bromo-1-(5-bromo-2-metoxifenil) etanona (Andersh y col., Synth. Comm. 2000, 30 (12), 2091-98)</p> <p>usando las condiciones de bromación descritas en D5,</p>	<p><math>t_R = 2,57</math> min, (95%)            CLEM: Anal. Calc. para <math>C_9H_9BrO_2</math> 228,99;            observado: 229,00            (M+H)<sup>+</sup></p>
D4		 <p>Se preparó a partir de la entrada D1 y CBz-L-prolina (a cambio de Boc-L-prolina) usando las condiciones experimentales descritas en D5,</p>	<p><math>t_R = 2,38</math> min, (95,0%)            EMBR: Anál. calc. para <math>C_{19}H_{20}^{79}BrFN_3O_2</math> 444,07;            observado: 444,04            (M+H)<sup>+</sup>.</p> <p>EMAR: Anal. Calc. para <math>C_{19}H_{20}^{79}BrFN_3O_2</math> 444,0721;            observado: 444,0736            (M+H)<sup>+</sup></p>
D5		 <p>Condiciónes experimentales en D5</p>	<p><math>t_R = 2,27</math> min, (95%)            EMBR: Anál. calc. para <math>C_{18}H_{22}BrFN_3O_2</math> 410,09 y 412,08; observado: 410,08 y 412,08 (M+H)<sup>+</sup>.</p> <p>EMAR: Anal. Calc. para <math>C_{18}H_{22}^{79}BrFN_3O_2</math> 410,0879; observado: 410,0893 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
D6		 <p>Se preparó a partir de la entrada D3 (a cambio de la entrada D1) usando las condiciones experimentales descritas en D5,</p>	<p><math>t_R = 2,26</math> min, (95%)            EMBR: Anál. calc. para <math>C_{19}H_{25}BrN_3O_3</math> 422,11 y 424,11; observado: 422,10 y 424,10 (M+H)<sup>+</sup>.</p> <p>EMAR: Anal. Calc. para <math>C_{19}H_{25}^{79}BrN_3O_3</math> 422,1079; observado: 422,1089 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
D7		 <p>Se preparó a partir de la entrada D2 (a cambio de la entrada D1) usando las condiciones experimentales descritas en el experimento general.</p>	<p><math>t_R = 2,28</math> min, (95%)            EMBR: Anál. calc. para <math>C_{18}H_{21}ClF_2N_3O_2</math> 384,13;            observado: 384,13            (M+H)<sup>+</sup>.</p> <p>EMAR: Anal. Calc. para <math>C_{18}H_{21}ClF_2N_3O_2</math> 384,1290; observado: 384,1301 (M+N)<sup>+</sup>.</p>

(continuación)

Entrada	Nombre del Compuesto	Estructura	**Datos
D8		 <p data-bbox="715 533 1134 645">Se preparó a partir de la entrada D5 (a cambio de 1b) usando las condiciones experimentales descritas en el Ejemplo 1, Etapa c.</p>	<p data-bbox="1166 367 1441 501"><math>t_R = 2,62</math> min. (~50%) y 1,95 min (~50%, ácido borónico) EMBR: Anal. Calc. para <math>C_{24}H_{34}BFN_3O_4</math> 458,26; observado:</p> <p data-bbox="1166 524 1441 658">458,23 (M+H)<sup>+</sup>. EMAR: Anal. Calc. para <math>C_{24}H_{34}BFN_3O_4</math> 458,2626; observado: 458,2610 (M+H)<sup>+</sup></p>
D13	(2S)-2-(5-(2-(4-(2-((2S)-1-(terc-butoxicarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-3-fluorofenil)-5-pirimidinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinacoxilato de terc-butilo	 <p data-bbox="715 907 1134 1019">Se preparó a partir de la entrada D8 (a cambio de 1c) y 152b-1 usando las condiciones experimentales descritas en el Ejemplo 152 g-1,</p>	<p data-bbox="1166 696 1441 831"><math>t_R = 2,27</math> min, (95%) EMBR: Anal. Calc. para <math>C_{34}H_{42}FN_8O_4</math> 645,33; observado:</p> <p data-bbox="1166 853 1441 987">645,34 (M+H)<sup>+</sup>. EMAR: Anal. Calc. para <math>C_{34}H_{42}FN_8O_4</math> 645,3313; observado: 645,3323 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
D32	2-(3-fluoro-4-(2-((2S)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-5-(2-((2S)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il) pirimidina	 <p data-bbox="715 1167 1134 1323">Se preparó a partir de la entrada D13 (a cambio de 152j-27) usando las condiciones experimentales descritas en el Ejemplo 152k-1,</p>	<p data-bbox="1166 1046 1441 1144"><math>t_R = 1,63</math> min, (95%) EMBR: Anal. Calc. para <math>C_{24}H_{26}FN_8</math></p> <p data-bbox="1166 1167 1441 1323">445,23; observado: 445,23 (M+H)<sup>+</sup>. EMAR: Anál. calc. para <math>C_{24}H_{26}FN_8</math> 445,2264; observado: 445,2268 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
D67	((1S)-2-((2S)-2-(5-(2-fluoro-4-(5-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-pirimidinil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metilo	 <p data-bbox="715 1525 1134 1659">Se preparó a partir de la entrada D32 (a cambio de de 148e) y Protector52 usando las condiciones experimentales descritas en el Ejemplo 148,</p>	<p data-bbox="1166 1375 1441 1487"><math>t_R = 1,58</math> min, (91,1%) EMBR: Anál. calc. para <math>C_{34}H_{40}FN_{10}O_6</math> 703,31; observado:</p> <p data-bbox="1166 1509 1441 1644">703,27 (M+H)<sup>+</sup>. EMAR: Anal. Calc. para <math>C_{34}H_{40}FN_{10}O_6</math> 703,3116; observado: 703,3101 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
D68	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(2-fluoro-4-(5-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-pirimidinil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo	 <p data-bbox="715 1854 1134 1989">Se preparó a partir de la entrada D32 (a cambio de 148e) y Protector51 usando las condiciones experimentales descritas en el Ejemplo 148,</p>	<p data-bbox="1166 1704 1441 1816"><math>t_R = 1,95</math> min, (99,3%) EMBR: Anal. Calc. para <math>C_{38}H_{48}FN_{10}O_6</math> 759,37; observado:</p> <p data-bbox="1166 1839 1441 1973">759,30 (M+H)<sup>+</sup>. EMAR: Anal. Calc. para <math>C_{38}H_{48}FN_{10}O_6</math> 759,3742; observado: 759,3715 (M+H)<sup>+</sup>.</p>

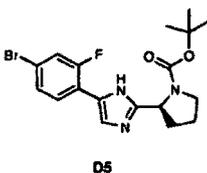
(continuación)

Entrada	Nombre del Compuesto	Estructura	**Datos
D69	((1R)-2-((2S)-2-(5-(2-(3-fluoro-4-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-5-pirimidinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo	 <p>Se preparó a partir de la entrada D32 (a cambio de 148e) y Protector4 usando las condiciones experimentales descritas en el Ejemplo 148,</p>	<p><math>t_R = 2,05</math> min, (99,3%) EMBR: Anal. Calc. para <math>C_{44}H_{44}FN_{10}O_6</math> 827,34; observado: 827,27 (M+H)<sup>+</sup>.</p> <p>EMAR: Anal. Calc. para <math>C_{44}H_{44}FN_{10}O_6</math> 827,3429; observado: 827,3407 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
D70	((1S,2R)-1-(((2S)-2-(5-(2-fluoro-4-(5-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-treonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-pirimidinil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metoxipropil)carbamato de metilo	 <p>Se preparó a partir de la entrada D32 (a cambio de 148e) y Protector86 usando las condiciones experimentales descritas en el Ejemplo 148,</p>	<p><math>t_R = 1,79</math> min, (93,0%) EMBR: Anal. Calc. para <math>C_{38}H_{48}FN_{10}O_8</math> 791,36; observado: 791,31 (M+H)<sup>+</sup>. EMAR: Anal. Calc. para <math>C_{38}H_{48}FN_{10}O_8</math> 791,3641; observado: 791,3636 (M+H)<sup>+</sup>.</p>

\*\*Condiciones CLEM: Phenomenex-Luna 4,6 x 50 mm S10, del 0 al 100% de B durante 3 min, 4 min de tiempo de detención, 4 ml/min, 220 nm, A: MeOH al 10%-H<sub>2</sub>O al 90%-TFA al 0,1%; B: MeOH al 90%-H<sub>2</sub>O al 10%-TFA al 0,1%

## Ejemplo D5.

(S)-2-(5-(4-bromo-2-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo



5

Se añadió gota a gota bromo (0,54 ml, 10,6 mmol) a una solución fría (0 °C) de 4-bromo-2-fluoroacetofenona (2,30 g, 10,6 mmol) en dioxano (80 ml) y tetrahidrofurano (80 ml). La mezcla se agitó durante 1 h a 0 °C y se calentó a TA durante 15 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, una solución al 5% de tiosulfato sódico y salmuera antes del secado (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Se aisló 2-bromo-1-(4-bromo-2-fluorofenil)etanona (D1) en forma de una película incolora que solidificó tras la concentración adicional a alto vacío. Este sólido se disolvió en acetonitrilo anhidro (50 ml) y se trató con N-Boc-L-prolina (2,28 g, 10,6 mmol) y diisopropiletilamina (1,85 ml, 10,6 mmol). Después de estar en agitación durante 3 h a TA, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió en acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 0,1 N, una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera antes del secado (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), la filtración y la concentración. Este residuo se recogió en xilenos (50 ml) y se trató para dar NH<sub>4</sub>OAc sólido (4,1 g, 53,0 mmol). La mezcla se calentó a 140 °C durante 2 h en un matraz con tapón a rosca de pared fina antes de que se enfriara a temperatura ambiente, se diluyera con acetato de etilo y se lavara con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera antes del secado (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y la concentración. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida Biotage™ sobre gel de sílice (columna 65M, equilibrio previo con el 16% de B para 1800 ml seguido de un gradiente elución con el 16% de B al 16% de B para 450 ml, el 16% de B al 50% de B para 2199 ml y finalmente el 50% de B al 100% de B para 2199 ml) proporcionó el compuesto del título (D5) (3,61 g, 83%) en forma de un aceite de color parduzco/caramelo. Una pequeña porción (40 mg) del compuesto del título se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (del 20% de B al 100% de B durante 14 min, en el que B es NH<sub>4</sub>OAc 10 mM en 10:90 de H<sub>2</sub>O/ACN y A es NH<sub>4</sub>OAc 10 mM en 95:5 de H<sub>2</sub>O/CAN usando una columna Phenomenex-Gemini 30 x 100 mm S10 que fluye a 40 ml/min), proporcionando el compuesto del título puro

20

## ES 2 382 005 T3

(31,8 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,13-11,95 (m, 1H), 7,94 (s a, 1H), 7,54 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,36-7,34 (m, 1H), 4,86-4,77 (2m, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,38-3,32 (m, 1H), 2,28-2,14 (2m, 1H), 2,05-1,78 (2m, 3H), 1,39 y 1,14 (2s, 9H).

5 HPLC Phenomenex LUNA C-18 4,6 x 50 mm, B del 0 al 100% durante 3 minutos, tiempo de mantenimiento de 1 minuto, A = agua al 90%, metanol al 10%, TFA al 0,1%, B = agua al 10%, metanol al 90%, TFA al 0,1%, TR = 2,27 min, 95% de índice de homogeneidad.

EMBR: Anál. calc. para C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>BrFN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 410,09 y 412,09; observado: 410,08 y 412,08 (M+H)+.

EMAR: Anál. calc. para C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>BrFN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 410,0879; observado: 410,0893 (M+H)+.

Sección M: Las condiciones de CL fueron como se indica a continuación:

### 10 Condición 1

Columna	= Phenomenex-Luna 3,0 x 50 mm S10
% de B de Inicio	= 0
% de B Final	= 100
Tiempo de gradiente	= 2 min
Tiempo de detención	= 3 min
Caudal	= 4 ml/min
Longitud de onda	= 220 nm
Disolvente A	= TFA al 0,1% en metanol al 10%/H <sub>2</sub> O al 90%
Disolvente B	= TFA al 0,1% en metanol al 90%/H <sub>2</sub> O al 10%

### Condición 2

Columna	= Phenomenex-Luna 4,6 x 50 mm S10
% de B de Inicio	= 0
% de B Final	= 100
Tiempo de gradiente	= 2 min
Tiempo de detención	= 3 min
Caudal	= 5 ml/min
Longitud de onda	= 220 nm
Disolvente A	= TFA al 0,1% en metanol al 10%/H <sub>2</sub> O al 90%
Disolvente B	= TFA al 0,1% en metanol al 90%/H <sub>2</sub> O al 10%

### Condición 3

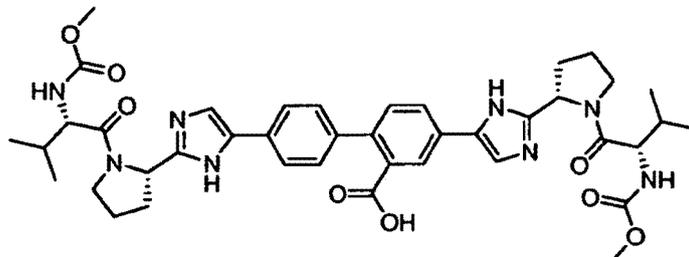
Columna	= HPLC XTERRA C18 3,0 x 50 mm S7
% de B de Inicio	= 0
% de B Final	= 100
Tiempo de gradiente	= 3 min
Tiempo de detención	= 4 min
Caudal	= 4 ml/min
Longitud de onda	= 220 nm
Disolvente A	= TFA al 0,1% en metanol al 10%/H <sub>2</sub> O al 90%
Disolvente B	= TFA al 0,1% en metanol al 90%/H <sub>2</sub> O al 10%

### 15 Condición M1

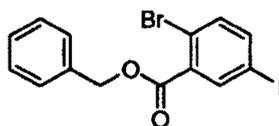
Columna:	Luna 4,6 x 50 mm S 10
% de B de Inicio	= 0
% de B Final	= 100
Tiempo de gradiente	= 3 min
Tiempo de detención	= 4 min
Caudal	= 4 ml/min
Disolvente A:	= H <sub>2</sub> O al 95%:CH <sub>3</sub> CN al 5%, 10 mm de acetato de amonio
Disolvente B:	= H <sub>2</sub> O al 5%:CH <sub>3</sub> CN al 95%; 10 mm de acetato de amonio

## Ejemplo M114

ácido 4,4'-bis(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-bifenilcarboxílico



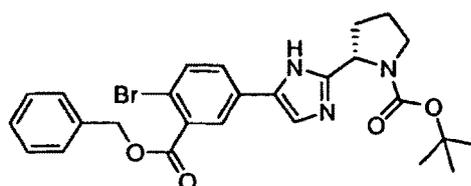
## Ejemplo M114, Etapa a



5

Se añadió DMF (20 ml) a una mezcla de  $\text{KHCO}_3$  (1,84 g, 18,4 mmol) y ácido 2-bromo-5-yodobenzoico (4,99 g, 15,3 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 15 min. Se añadió gota a gota bromuro de bencilo (2,4 ml, 20,2 mmol) durante 5 min y la agitación continuó en condiciones ambientales durante ~20 h. La mayor parte del componente volátil se retiró al vacío y el residuo se repartió entre  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml) y agua (50 ml), y la fase orgánica se lavó con agua (50 ml), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró. El material en bruto resultante se purificó con cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 7%/hexanos), proporcionando el éster M114a en forma de un aceite viscoso incoloro (6,01 g). RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  = 2,5 ppm, 400 MHz):  $\delta$  8,07 (d,  $J$  = 2,0, 1H), 7,81 (dd,  $J$  = 8,4, 2,1, 1H), 7,53 (d,  $J$  = 8,4, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,43-7,34 (m, 3H), 5,34 (s, 2H). CL (Cond. 1): TR = 2,1 min; CL/EM: Anál. calc. para  $[\text{M}+\text{Na}]^+\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{BrINaO}_2$ : 438,88; encontrado 438,83.

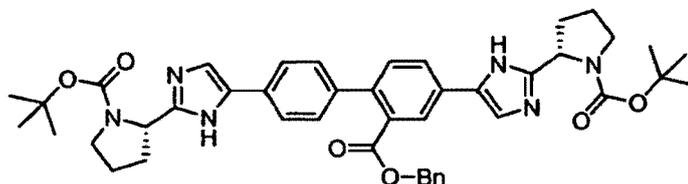
## 15 Ejemplo M114, Etapa b-d



Se elaboró el éster M114a para dar el éster M114d empleando un protocolo de tres etapas empleado en la síntesis de bromuro 121c a partir de 1-bromo-4-yodo-2-metilbenceno. M114d: RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  = 2,5 ppm, 400 MHz):  $\delta$  12,04/11,97 (s a, 1H), 8,12 (d,  $J$  = 2,0, 0,92H), 7,99 (s a ap., 0,08H), 7,81 (dd,  $J$  = 8,3, 2,0, 0,92H), 7,74-7,62 (m, 2,08H), 7,50 (d a ap.,  $J$  = 7,0, 2H), 7,44-7,35 (m, 3H), 5,38 (s, 2H), 4,79 (m, 1H), 3,52 (s a ap., 1H), 3,36 (m, 1H), 2,24-1,79 (m, 4H), 1,39/5,11 (dos s, 9H). CL (Cond. 1): TR = 1,66 min; CL/EM: Anál. calc. para  $[\text{M}+\text{H}]^+\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{BrN}_3\text{O}_4$ : 526,13; encontrado 526,16.

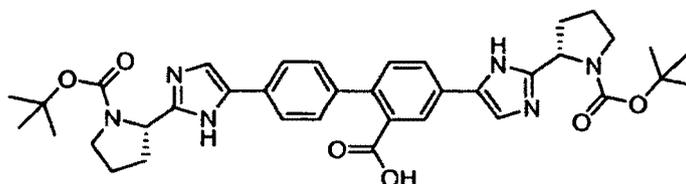
20

## Ejemplo M 114, Etapa e



5 El éster M114e se preparó a partir de bromuro M114d y boronato 1c de acuerdo con la preparación del dímero Id. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 12,18/12,00/11,91/11,83 (cuatro s a, 2H), 8,11-7,03 (m, 14H), 5,10 (s, 2H), 4,85-4,78 (m, 2H), 3,55 (s a ap., 2H), 3,37 (m, 2H), 2,29-1,80 (m, 8H), 1,41/1,16 (dos s, 18H). CL (Cond. 1): TR = 1,54 min; CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>44</sub>H<sub>51</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>: 759,39; encontrado 759,63.

## Ejemplo M114, Etapa f

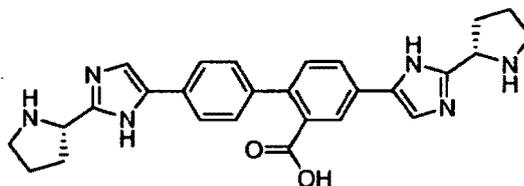


10 Una mezcla de éster bencílico M114e (1,005 g, 1,325 mmol) y Pd al 10%/C (236 mg) en MeOH (20 ml) se agitó en un globo de H<sub>2</sub> durante 5 h. Después, la mezcla de reacción se trató con una mezcla 1:1 de MeOH y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas (Celite®-521), y el filtrado se sometió a evaporación rotatoria, proporcionando el ácido M114f (840 mg), contaminado con Ph<sub>3</sub>PO que se llevó a la siguiente etapa desde la etapa de acoplamiento de Suzuki. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 12,17/11,98/11,89/11,81 (cuatro s a ap., 2H), 8,04-7,31 (m, 9H), 4,85-4,78 (m, 2H), 3,55 (s a ap., 2H), ~3,37 (m, 2H, solapado con señal de agua) 2,27-1,84 (m, 8H), 1,41/1,16 (dos s, 18H). CL (Cond. 1): TR = 1,37 min; CL/EM:

15

Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>37</sub>H<sub>45</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>: 669,34; encontrado 669,53.

## Ejemplo M114, Etapa g



20 Se añadieron secuencialmente HCl 4 N/dioxano (8,0 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,0 ml) a carbamato M114f (417 mg, 0,623 mmol), la mezcla se agitó vigorosamente 5,5 h y después el componente volátil se retiró al vacío, proporcionando la sal HCl (4 x) de pirrolidina M114 g (487 mg), contaminada con impureza de Ph<sub>3</sub>PO. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 400 MHz) después del intercambio de D<sub>2</sub>O: δ 8,23 (d, J = 1,7, 1H), 8,09-8,04 (m, 3H), 7,92 (d, J = 8,3, 2H), 7,53 (d, J = 8,1, 1H), 7,48 (d, J = 8,3, 2H), 5,00 (t a ap., J = 8,3, 1H), 4,90 (t a ap., J = 8,4, 1H), 3,6-3,3 (m, 4H), 2,5-1,99 (m, 8H). CL (Cond. 1): TR = 0,92 min; CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>: 469,24; encontrado 469,31.

## 25 Ejemplo M114

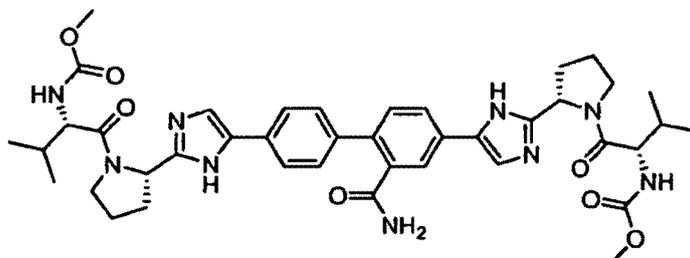
Se añadió HATU (79,9 mg, 0,21 mmol) a una solución de DMF (3,0 ml) de pirrolidina M114 g.4HCl (80 mg, 0,13 mmol), Protector51 (92,4 mg, 0,527 mmol) y i-Pr<sub>2</sub>EtN (160 μl, 0,919 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a condiciones ambientales durante 2 h. El componente volátil se retiró al vacío y el residuo se purificó con una combinación de MCX (lavado de MeOH; elución de NH<sub>3</sub> 2,0 M/MeOH) y HPLC de fase inversa (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/NH<sub>4</sub>OAc), proporcionando la sal del ácido acético del Ejemplo M114. CL (Cond. 1): TR = 1,20 min; >98% de índice de homogeneidad. CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>41</sub>H<sub>51</sub>N<sub>8</sub>O<sub>8</sub>: 783,38; encontrado 783,34, EMAR

30

Calc. para  $[M+H]^+$   $C_{41}H_{51}N_8O_8$ : 783,3830; encontrado 783,3793.

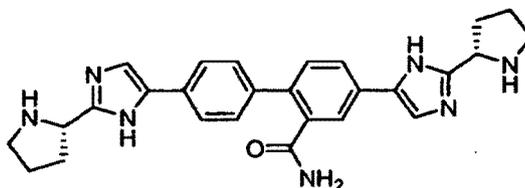
**Ejemplo M118**

*((1S)-1-(((2S)-2-(5-(2'-(metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo*



5

**Ejemplo M118, Etapa a**



10

Se añadió  $Et_3N$  (300  $\mu$ l, 2,15 mmol) a una mezcla del ácido M114f (198,3 mg, 0,297 mmol), HOBt (94,2 mg, 0,697 mmol), EDCI (0,66 mmol),  $NH_4Cl$  (101 mg, 1,89 mmol) en DMF (8,0 ml) y se agitó durante 17 h en condiciones ambientales. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de 0,45  $\mu$ m, el componente volátil se retiró al vacío y el residuo se repartió entre  $CH_2Cl_2$  y agua. La fase orgánica se concentró y el material en bruto resultante se purificó con HPLC de fase inversa (MeOH/ $H_2O$ /TFA).

15

El producto anterior se trató con TFA al 25%/ $CH_2Cl_2$  (4,0 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2,5 h en condiciones ambientales. El componente volátil se retiró al vacío y el residuo se hizo base libre (MCX; lavado de MeOH; elución de  $NH_3$  2,0 M/MeOH), proporcionando la amida M118a (67,2 mg). RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  = 2,5 ppm, 400 MHz): 8 11,83 (s a, 2H), 7,81-7,80 (m, 2H), 7,73 (d,  $J$  = 8,3, 2H), 7,65 (s a, 1H), 7,52 (s a, 1H), 7,44 (s a, 1H), 7,41 (d,  $J$  = 8,3, 2H), 7,36 (d,  $J$  = 8,3, 1H), 7,31 (s a, 1H), 4,16 (t ap.,  $J$  = 7,2, 2H), 3,00-2,94 (m, 2H), 2,88-2,82 (m, 2H), 2,10-2,01 (m, 2H), 1,94-1,85 (m, 2H), 1,83-1,66 (m, 4H). CL (Cond. 1): TR = 0,89 min; >95% de índice de homogeneidad. CL/EM: Anál. Calc. para  $[M+H]^+$   $C_{27}H_{30}N_7O$ : 468,25; encontrado 468,24.

20

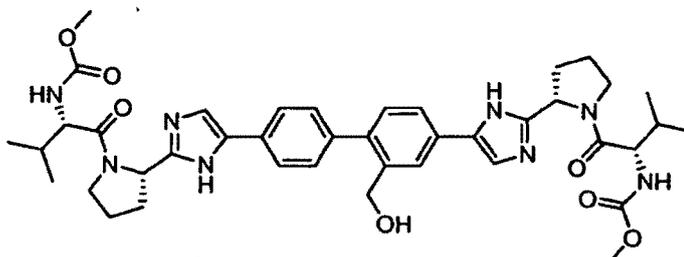
**Ejemplo M118**

La sal TFA del Ejemplo M118 se preparó a partir del intermedio M118a y Protector51 de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 1. CL (Cond. 1): TR = 1,16 min; 97% de índice de homogeneidad. CL/EM: Anál. calc. para  $[M+H]^+$   $C_{41}H_{52}N_9O_7$ : 782,40; encontrado 782,40. EMAR: Anál. calc. para  $[M+H]^+$   $C_{41}H_{52}N_9O_7$ : 782,3990; encontrado 782,3979.

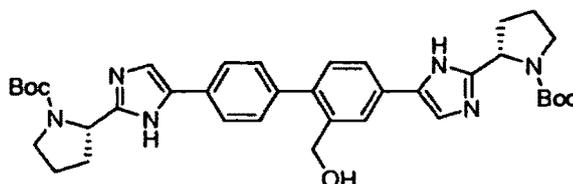
25

**Ejemplo M119**

*((1S)-1-(((2S)-2-(5-(2-(hidroximetil)-4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo*

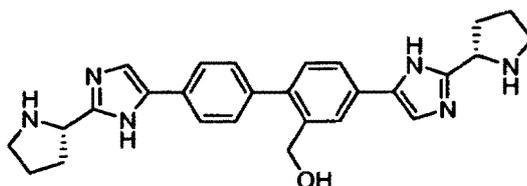


## Ejemplo M119, etapa a



5 Se añadió gota a gota DIBAL-H (8,0 ml de 1,0 M/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 8,0 mmol) a una solución enfriada con hielo-agua en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) del éster bencílico M114e (1,216 g, 1,60 mmol), la mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se añadió más cantidad de DIBAL-H (0,5 ml de 1,0 M/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0,5 mmol) y la agitación continuó durante ~2,5 h. La reacción se interrumpió con exceso de solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x). La fase orgánica combinada se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto resultante se purificó con Biotage (100 g de gel de sílice; MeOH al 2-6%/EtOAc), proporcionando el alcohol M119a en forma de una espuma de color blanquecino (610 mg). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 12,23 (s a, 0,19 H), 12,17 (s a, 0,19H), 11,89 (s a, 0,81H), 11,82 (s a, 0,81H), 7,97 (s, 0,81 H), 7,84 (s, 0,19H), 7,78 (d, J = 8,1, 1,62H), 7,69-7,20 (m, 6,38H), 5,21-5,15 (m, 1H), 4,86-4,78 (m, 2H), 4,49-4,45 (m, 2H), ~3,54 (m, 2H), 3,40-3,34 (m, 2H), 2,30-1,80 (m, 8H), 1,41/1,17 (dos s, 18H). CL (Cond. 1): TR = 1,36 min. CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>37</sub>H<sub>47</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>: 655,36; encontrado 655,34.

## Ejemplo M 119, Etapa b



15 Se añadió TFA al 25%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3,0 ml) al carbamato M119a (105 mg, 0,160 mmol) y la mezcla se agitó a condiciones ambientales durante 4,5 h. El componente volátil se retiró al vacío y el residuo se hizo base libre (MCX; lavado de MeOH; elución de NH<sub>3</sub> 2,0 M/MeOH), proporcionando la M119b, contaminado con su derivado trifluoroacetilado de regioquímica desconocida. La muestra se disolvió en MeOH (1,5 ml) y se trató con NaOH 1,0 M/H<sub>2</sub>O (300 μl, 0,3 mmol) y la mezcla se agitó durante 2,75 h. Después, se sometió directamente a purificación MCX (lavado MeOH; elución NH<sub>3</sub> 2,0 M/MeOH), proporcionando M119b en forma de una película de de un sólido de color blanco (63,8 mg). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 11,82 (s a, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,0; 2H), 7,66 (d, J = 8,0, 1H), 7,46 (s a, 1H), 7,42 (s a, 1H), 7,36 (d, J = 8,0, 2H), 7,21 (d, J = 8,0, 1H), 5,16 (s a ap., 1H), 4,46 (s, 2H), 4,16 (t ap., J = 7,1, 2H), 3,00-2,82 (dos m, 4H; existe una señal inicial ancha en esta región a partir de la pirrolidina NH que no se incluyó en la integración), 2,10-2,01 (m, 2H), 1,94-1,85 (m, 2H), 1,83-1,67 (m, 4H). CL (Cond.1): TR = 0,78 min. CL/EM: Anál. Calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>N<sub>6</sub>O: 455,26; encontrado 455,27.

## Ejemplo M119

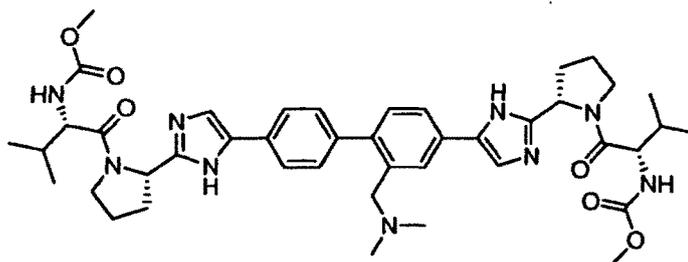
El Ejemplo M 119 se preparó a partir de M119b y Protector51 de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 1, con la excepción de que se empleó un sistema de disolvente por HPLC de fase inversa con ACN/H<sub>2</sub>O/NH<sub>4</sub>OAc para la etapa de purificación. CL (Cond. 1): TR = 1,15 min; 98% de índice de homogeneidad.

CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>41</sub>H<sub>53</sub>N<sub>8</sub>O<sub>7</sub>: 769,40; encontrado 769,40.

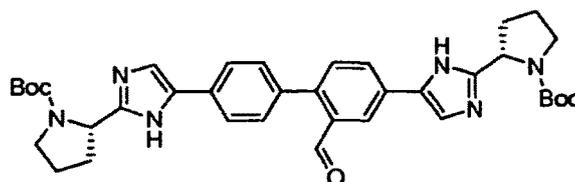
EMAR: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>41</sub>H<sub>53</sub>N<sub>8</sub>O<sub>7</sub>: 769,4037; encontrado 769,4023.

## Ejemplo M120

35 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(2-((dimetilamino)metil)-4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo

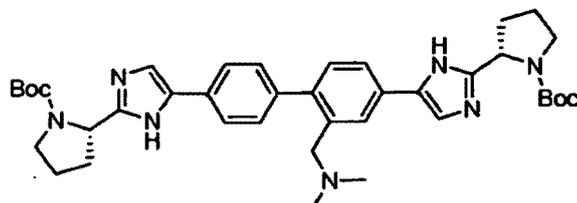


Ejemplo M120, etapa a



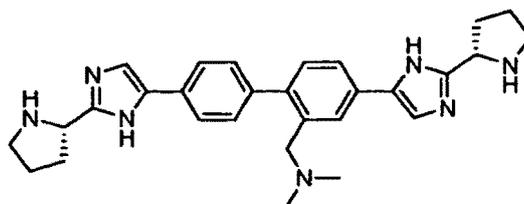
5 Se añadió  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6,0 ml) a un alcohol mixto de M119a (501 mg, 0,765 mmol), TPAP (29,1, 0,083 mmol) y N-óxido de 4-metilmorfolina (135,8 mg, 1,159 mmol), y la mezcla heterogénea resultante se agitó vigorosamente a condiciones ambientales durante 14,5 h. Se añadió más cantidad de TPAP (11,0 mg, 0,031 mmol) y N-óxido de 4-metilmorfolina (39 mg, 0,33 mmol) y la agitación continuó durante 24 h más. La mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®), el filtrado se sometió a evaporación rotatoria y el material en bruto resultante se purificó con Biotage (MeOH al 2%/EtOAc), proporcionando el aldehído M120a en forma de un aceite de color amarillo viscoso  
10 (195,6 mg). CL (Cond. 1): TR = 1,37 min. CL/EM: Anal. Calc. para  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{37}\text{H}_{45}\text{N}_6\text{O}_5$ : 653,35; encontrado 653,40.

Ejemplo M120, Etapa b



15 Se añadió en un lote  $\text{NaCNBH}_3$  (33 mg, 0,50 mmol) a una solución en MeOH (3,0 ml) del aldehído M120a (195,6 mg, 0,30 mmol) y  $\text{Me}_2\text{NH}$  (200  $\mu\text{l}$  de una solución al 40% en  $\text{H}_2\text{O}$ ), y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h. El componente volátil se retiró al vacío y el residuo se purificó con cromatografía ultrarrápida (la muestra se cargó en forma de una malla de gel de sílice; MeOH al 3-15%/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), proporcionando la amina M120b en forma de una espuma de color blanquecino (120 mg). CL (Cond. 1): TR = 1,32 min. CL/EM: Anál. calc. para  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{39}\text{H}_{52}\text{N}_7\text{O}_4$ : 682,41; encontrado 682,42.

Ejemplo M120, Etapa c



20 El carbamato M120b se convirtió en M120c empleando el protocolo descrito para la preparación de 1e a partir de 1d. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  = 2,5 ppm, 400 MHz):  $\delta$  11,82 (s a, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,77 (d,  $J$  = 8,0, 2H), 7,65 (d,  $J$  = 7,8, 1H), 7,45/7,43 (solapando dos s a, 2H), 7,37 (d,  $J$  = 7,8, 2H), 7,21 (d,  $J$  = 7,8, 1H), 4,87 (m, 0,1H), 4,17 (m, 1,90H), ~3,3 (señal de  $\text{Me}_2\text{NCH}_2$  solapada con la de agua), 3,01-2,94 (m, 2H), 2,89-2,83 (m, 2H), 2,10 (s, 6H), 2,10-2,01 (m,

2H), 1,94-1,85 (m, 2H), 1,81-1,67 (m, 4H). CL (Cond. 1): TR = 0,79 min. CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>29</sub>H<sub>36</sub>N<sub>7</sub>: 482,30; encontrado 482,35.

Ejemplo M120

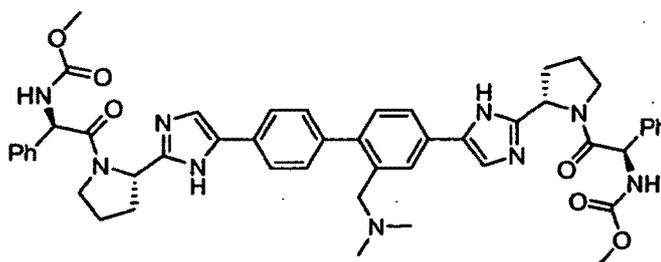
5 La sal TFA del Ejemplo M 120 se preparó a partir de la pirrolidina M120c y Protector51 de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 1. CL (Cond. 1): TR = 1,06 min; 96% de índice de homogeneidad.

CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>43</sub>H<sub>58</sub>N<sub>9</sub>O<sub>6</sub>: 796,45; encontrado 796,48.

EMAR: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>43</sub>H<sub>58</sub>N<sub>9</sub>O<sub>6</sub>: 796,4510; encontrado 796,4515.

Ejemplo M121

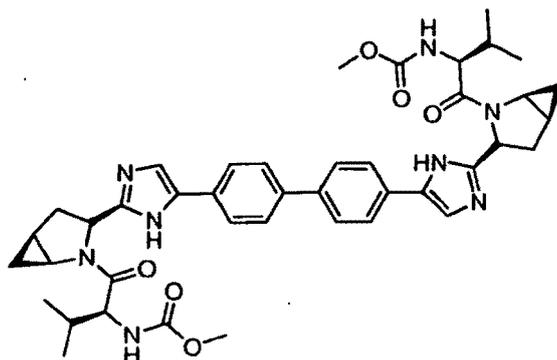
10 ((2-((dimetilamino)metil)-4,4'-bifenildiol)bis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetilo



15 La sal TFA del Ejemplo M121 se preparó a partir de M120c y Protector4 de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 1. CL (Cond. 1): TR = 1,15 min; >98% de índice de homogeneidad. CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>49</sub>H<sub>54</sub>N<sub>9</sub>O<sub>6</sub>: 796,45; encontrado 864,46, EMAR: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>49</sub>H<sub>54</sub>N<sub>9</sub>O<sub>6</sub>: 864,4197; encontrado 864,4222.

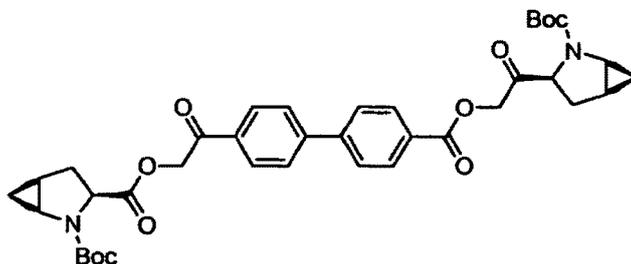
Ejemplo M122

((1S)-1-(((1S,3S,5S)-3-(5-(4'-((1S,3S,5S)-2-((2S)-1-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3,1,0]hex-3-il)-1H imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3,1,0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo



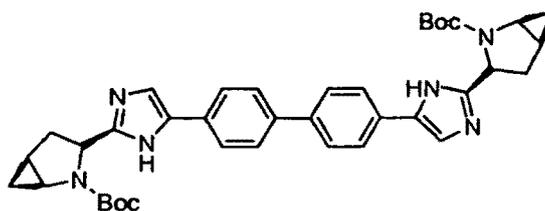
20

## Ejemplo M122, etapa a



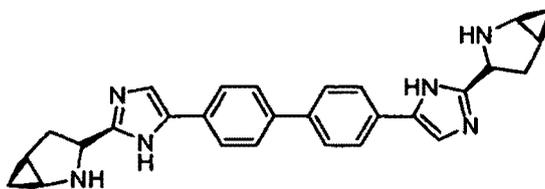
Se añadió lentamente diisopropil etilamina (1,81 ml, 10,4 mmol) a una solución en acetonitrilo (20 ml) de ácido (1S,3S,5S)-2-(terc-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[3,1,0]hexano-3-carboxílico (2,36 g, 10,4 mmol) y (2-(4'-(2-bromoacetil)bifenil-4-il)-2-oxoetil)bromonio (2,0 g, 5,05 mmol), y la mezcla de reacción se agitó en condiciones ambientales durante 16 h. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua (1:1, 40 ml cada uno). La fase orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat. (2 x 10 ml) y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío, proporcionando el cetoéster M122a (3,58 g) en forma de un aceite viscoso de color ámbar, que solidificó tras su almacenamiento en un refrigerador. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 8,20 (m, 4H), 7,97 (d, J = 8,5, 4H), 5,71-5,48 (m, 4H), 4,69 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,3 (m, 2H), 2,76-2,67 (m, 2 H), 2,27 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,44/1,38 (dos s, 18H), 0,78 (m, 2H), 0,70 (m, 2H). CL (Cond. 1): TR = 1,70 min; CL/EM: el ión molecular no se recogió.

## Ejemplo M122, Etapa b



Se añadió acetato de amonio (2,89 g, 37,5 mmol) a una solución en tolueno (20 ml) del cetoéster M122a (2,58 g, 3,75 mmol), y la mezcla resultante se calentó a 120 °C durante 4,5 h, mientras se destilaba azeotrópicamente el agua que se formó con una preparación de Dean-Stark. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el componente volátil se retiró al vacío. Al sólido se le añadió una solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml), la mezcla se agitó durante 30 min, el sólido se filtró, se secó al vacío y se sometió a una purificación de Biotage (EtOAc al 28-100%/hexanos), proporcionando el imidazol M122b en forma de un sólido de color amarillo claro (0,6 g). CL (Cond. 1): TR = 1,52 min; CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>38</sub>H<sub>45</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>: 649,35; encontrado 649,78.

## Ejemplo M122, Etapa c



Se añadió HCl 4 N en dioxano (5 ml) a una solución enfriada con hielo-agua en dioxano (16 ml) de carbamato M122b (0,8 g, 1,2 mmol), el baño de hielo-agua se retiró y la mezcla se agitó a condiciones ambientales durante 4 h. Se desmenuzaron unos trozos grandes de sólido que se habían formado durante la reacción con una espátula. La retirada del componente volátil al vacío proporcionó la pirrolidina M122c (.4 HCl) en forma de un sólido de color amarillo (0,73 g). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): 8 7,90 (d, J = 8,3, 4H), 7,84 (s a, 2H), 7,79 (d, J = 8,3, 4H), 5,24 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), ~2,50 (2H, solapado con la señal de disolvente), 1,93 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 0,96 (m, 2H). CL (Cond. 1): TR = 1,03 min; CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>N<sub>6</sub>: 449,25; encontrado 449,59.

## Ejemplo M 122

La sal TFA del Ejemplo M122 se preparó a partir de M122c y Protector51 de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 1. CL (Cond. 1): TR = 1,34 min; CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>42</sub>H<sub>51</sub>N<sub>8</sub>O<sub>6</sub>: 763,39; encontrado 763,73.

5 **ACTIVIDAD BIOLÓGICA**

En la presente divulgación se utilizó un ensayo de Replicón del VHC y se preparó, se realizó y se validó como se describe en el documento PCT/US2006/022197 y en O'Boyle y col. Antimicrob Agents Chemother. Abril del 2005; 49 (4): 1346-53.

10 Para someter a ensayo las series del compuesto descrito en el presente documento, se usaron células de replicón 1b-377-neo del VHC así como células resistentes al compuesto A debido a la mutación Y2065H en NS5A (descrita en la solicitud PCT/US2006/022197). Se determinó que los compuestos sometidos a ensayo tenían una actividad inhibidora más de 10 veces menor sobre células resistentes al compuesto A que sobre células de tipo silvestre lo que indicaba un mecanismo de acción relacionado entre las dos series del compuesto. Por tanto, los compuestos de la presente divulgación pueden ser eficaces para inhibir la función de la proteína NS5A del VHC y se entiende que  
15 son eficaces en combinaciones como se ha descrito previamente en la solicitud PCT/US2006/022197 y en la WO/O4014852 del mismo solicitante. Adicionalmente, los compuestos de la presente divulgación pueden ser eficaces contra el genotipo 1b del VHC. También debe entenderse que los compuestos de la presente divulgación pueden inhibir genotipos múltiples del VHC. La Tabla 2 muestra los valores CE50 de compuestos representativos de la presente divulgación contra el genotipo 1b del VHC. En una realización los compuestos de la presente divulgación son eficaces contra los genotipos 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a y 5a. Los intervalos de CE50 contra el genotipo 1b del VHC son los siguientes: A = 1-10 µM; B = 100-999 nM; C = 1-99 nM y D = 10-999 pM.

Los compuestos de la presente divulgación pueden inhibir el VHC por mecanismos adicionales a u otros distintos a la inhibición de NS5A. En una realización los compuestos de la presente divulgación inhiben el replicón del VHC y en otra realización los compuestos de la presente divulgación inhiben NS5A.

25

Tabla 2

Ejemplo	Intervalo	Ejemplo	Intervalo	Ejemplo	Intervalo
1	D	152j-3	D	24-1	D
24-4e	C	152j-20	C	24-2	D
24-4f	B	152j-17	D	24-3	D
24-4g	A	152j-18	D	28-1	D
25-1	D	152j-3	D	28-2	D
25-2	D	152j-5	D	28-3	D
25-3	D	152j-6	D	28-4	D
25-4	D	1521-2	D	28-5	D
25-5	D	1521-1	D	84-1	D
25-6	C	152j-24	D	84-2	D
25-7	C	152j-23	D	84-3	D
25-8	D	153c-7	C	84-4	D
24-4h	D	152j-22	D	84-7	C
120-9	D	24-18-2	D	84-10	C
120	D	24-18-1	D	84-12	D
120-5	C	24-18-4	D	84-14	C
120-6	C	24-18-5	D	84-15	C

ES 2 382 005 T3

Ejemplo	Intervalo		Ejemplo	Intervalo		Ejemplo	Intervalo
120-7	D		24-18-6	D		84-17	D
120-8	C		24-18-3	D		84-18	C
103-3	D		152j-21	D		84-19	C
103-4	D		1521-3	D		84-20	C
103-1	D		131.1-2	D		84-24	D
103-2	D		131.1-1	D		84-26	D
103-5	D		24-4a	D		84-27	D
103-6	C		120-1	D		84-28	D
103-8	D		120-2	D		84-32	D
103-7	D		120-3	D		84-33	D
151 isómero 1	C		120-4	D		84-34	C
151 isómero 2	B		24-10	D		84-35	D
152j-9	C		24-9	D		84-36	D
152j-10	C		24-8	D		84-38	D

ES 2 382 005 T3

(continuación)

Ejemplo	Intervalo		Ejemplo	Intervalo		Ejemplo	Intervalo
152j-1	C		24-11	C		84-39	D
152j-2	D		24-12	C		84-40	D
153c-5	C		11	C		84-44	D
153c-6	C		24-16	D		84-46	D
153c-2	C		24-18	D		84-47	D
153c-1	C		24-17	D		84-48	D
152j-7	C		24-15	C		84-49	D
152j-8	D		24-13	B		84-50	D
153c-3	A		24-14	C		84-51	D
153c-4	A		24-4b	C		84-52	D
152j-11	D		24-4c	D		84-53	D
152j-12	D		24-4d	D		84-54	D
152j-15	D		148	C		84-55	D
152j-28	D		149	D		84-56	D
152j-13	C		150	C		84-57	D
152j-14	C		24-5	D		84-58	D
152j-19	D		24-6	D		84-59	D
152j-16	D		24-7	D		84-60	D
84-61	D		94-44	D		107-38 D	
84-62	D		94-45	D		107-39	D
84-63	D		94-46	D		107-40	D
84-64	D		94-47	D		107-41	D
84-65	C-D		94-48	D		107-42	D
84-66	C-D		94-49	D		107-43	D
84-67	D		94-50	D		107-44	D
84-68	C		94-51	D		2	D
84-69	D		94-52	D		3	D
84-70	C		94-53	D		4	D
84-71	C		94-54	D		5	C
84-72	C		94-55	D		6	C
84-73	C		94-56	D		7	D
84-74	D		107-1	D		8	D

ES 2 382 005 T3

(continuación)

Ejemplo	Intervalo		Ejemplo	Intervalo		Ejemplo	Intervalo
84-75	C		107-2	D		24-23	D
84-76	D		107-3	D		9	C
84-77	D		107-4	D		10	C
84-78	D		107-5	D		11	C
84-79	D		107-6	D		12	C
84-80	D		107-7	D		13	C
84-81	D		107-8	D		14	B
84-82	D		107-9	D		15	C
84-83	D		107-10	D		16	C
84-84	D		107-11	D		17	D
84-85	D		107-12	D		18	D
84-86	D		107-13	D		19	D
84-87	D		107-14	D		20	C
94-1	D		107-15	D		21	D
94-2	C		107-16	D		22	D
94-3	D		107-17	D		23	D
94-6	C-D		107-18	D		24	C
94-9	D		107-19	D		25	D
94-10	D		107-20	D		26	C
94-12	C		107-21	D		27	C
94-13	D		107-22	D		28	C
94-17	D		107-23	D		29	D
94-19	D		107-24	D		30	C
94-20	C		107-25	D		31	D
94-24	D		107-26	D		32	C
94-25	D		107-27	D		33	D
94-26	D		107-28	D		34	D
94-27	C		107-29	D		35	D
94-30	D		107-30	D		36	D
94-32	C		107-31	D		37	D
94-33	C		107-32	D		38	D
94-34	C		107-33	D		39	D
94-36	D		107-34	D		40	D

ES 2 382 005 T3

(continuación)

Ejemplo	Intervalo		Ejemplo	Intervalo		Ejemplo	Intervalo
94-37	C		107-35	D		41	D
94-38	D		107-36	D		42	D
94-42	D		107-37	D		43	D
44	D		78	D		112	D
45	D		79	D		113	D
46	D		80	D		114	D
47	D		81	D		115	D
48	D		82	D		116	D
49	D		83	D		117	D
50	B		84	D		118	D
51	D		85	D		119	D
52	D		86	D		120	D
53	D		87	D		121	D
54	D		88	D		122	D
55	D		89	D		123	D
56	D		90	D		124	D
57	D		91	D		125	D
58	D		92	D		126	D
59	D		93	D		127	D
60	D		94	D		128	D
61	D		95	D		129	D
62	D		96	D		130	D
63	D		97	D		131	D
64	D		98	D		132	D
65	C		99	D		133	C
67	D		100	D		134	D
68	D		101	D		135	D
69	D		102	D		136	D
70	C		103	D		138	D
71	D		104	D		139	D
72	C		105	D		140	D
73	D		106	D		141	D
74	D		107	D		142	C

ES 2 382 005 T3

(continuación)

Ejemplo	Intervalo		Ejemplo	Intervalo		Ejemplo	Intervalo
75	D		108	D		143	D
76	D		109	C		144	D
77	D		110	D		145	D
			111	D			
146	D		D'mer LS27	D		F22	B
147	D		1			F25	D
LS2	C		D'mer LS27	D		F26	C
LS3	C		2			F27	C
LS4	C		LS36	D		F28	C
LS16	C		LS37	D		F29	C
LS6	B		F5	D		F30	C
LS11	A		F6	D		F32	B
LS14	D		F7	D		F33	B
LS20	D		F8	D		F34	C
LS21	D		F14	D		F35	B
LS22	D		F15	D		F37	B
LS23	D		F16	D		F38	D
LS24	D		F17	D		Diastereómeros F39	D
LS25	D		F20	B			
LS26	D		F21	B			
F41	D		cj-76	D		cj-44	D
F43	D		cj-77	D		cj-40	D
F48	D		cj-78	D		cj-46	D
F49	C		cj-79	D		cj-42	D
F51	D		cj-80	D		cj-36	D
F52	D		cj-81	D		cj-37	D
F53	D		ci-82	D		cj-38	D
F54	D		cj-83	D		cj-39	D
F55	D		cj-84	D		cj-32	D
F56	D		cj-85	D		cj-33	D
F57	D		cj-86	D		cj-34	D
F58	D		cj-87	D		cj-35	C
F60	D		cj-88	D		cj-136	D

ES 2 382 005 T3

(continuación)

Ejemplo	Intervalo		Ejemplo	Intervalo		Ejemplo	Intervalo
F61	C		cj-89	D		cj-137	C
F62	C		cj-90	D		cj-138	A
F63	D		cj-91	D		cj-139	C
F64	C		cj-92	C		cj-140	B
F65	B		cj-93	D		cj-141	A
F66	C		cj-94	D		cj-142	A
F67	C		cj-95	D		cj-143	A
F69	B		cj-96	D		cj-144	D
F70	B		cj-97	D		cj-145	C
F71	D		cj-98	D		cj-146	B
cj-48	B		cj-99	D		cj-147	C
cj-49	C		cj-100	D		cj-148	C
cj-50	D		cj-101	D		cj-149	C
cj-51	D		cj-102	D		cj-150	C
cj-52	D		cj-103	D		cj-151	C
cj-53	D		cj-104	D		cj-152	C
cj-54	D		cj-105	D		cj-153	D
cj-55	D		cj-106	D		cj-154	D
cj-56	D		cj-107	D		cj-155	C
cj-57	D		cj-108	D		cj-156	D
cj-58	D		cj-109	D		cj-126	D
cj-59	D		cj-110	D		cj-127	C
cj-60	D		cj-111	D		cj-128	D
cj-61	D		cj-112	D		cj-129	D
cj-62	D		cj-113	D		cj-130	D
cj-63	D		cj-114	D		cj-131	C
cj-64	D		cj-115	D		cj-132	B
cj-65	D		cj-116	D		cj-133	C
cj-66	D		cj-117	D		cj-134	C
cj-67	D		cj-118	D		cj-135	C
cj-68	D		cj-119	D		cj-125	C
cj-69	D		cj-120	D		cj-15c	D
cj-70	D		cj-121	D		cj-20c	D

ES 2 382 005 T3

(continuación)

Ejemplo	Intervalo		Ejemplo	Intervalo		Ejemplo	Intervalo
cj-71	D		cj-122	D		cj-20b	D
cj-72	D		cj-45	D		cj-20a	D
cj-73	D		cj-41	D		cj-17	D
cj-74	C		cj-47	C		cj-16	D
cj-75	D		cj-43	D		cj-20d	D
cj-20	D		OL-5	D		D37	D
cj-15a	D		OL-6	D		D38	D
cj-15	D		OL-7	D		D39	D
cj-15d	D		OL-8	D		D40	D
cj-11n	C		OL-9	D		D41	D
cj-11o	C		OL-10	D		D42	D
cj-11p	D		OL-11	D		D43	D
cj-11m	C		OL-12	D		D44	D
cj-11h	D		OL-13	D		D45	D
cj-11i	D		OL-19	D		D46	D
cj-11j	D		OL-20	C		D47	D
cj-11k	D		OL-21	D		D48	D
cj-11e	A		D73	D		D49	D
cj-11f	C		D74	D		D50	D
cj-11g	C		D75	D		D51	D
cj-11d	D		D76	D		D52	D
cj-11b	D		D77	D		D53	D
cj-11	D		J16	D		D54	D
cj-11a	D		J17	D		D55	D
cj-11c	D		J18	D		D56	D
JG-3	D		J19	D		D57	D
			J20	D		D58	D
JG-4	C		J21	D		D59	D
			J22	D		D60	D

(continuación)

Ejemplo	Intervalo		Ejemplo	Intervalo		Ejemplo	Intervalo
JG-5	D		J23	D		D61	D
			J24	D		D62	D
JG-6	C		J25	D		D63	D
			J26	D		D64	D
JG-7	D		J27	D		D65	D
			J28	C		D66	D
JG-8	D		J29	D		D67	D
			J30	C		D68	D
JG-9	D		J31	D		D69	D
			J37	D		D70	D
JG-10	C		J38	D		M1	>A
			J39	D		M2	C
JG-12	D		J40	D		M3	C
			J41	D		M4	B
JG-13	C		J42	D		M5	A
			J42.a	D		M6	A
JG-14	D		J45	D		M7	>A
			J46	D		M8	A

ES 2 382 005 T3

(continuación)

Ejemplo	Intervalo		Ejemplo	Intervalo		Ejemplo	Intervalo
JG-15	D		J47	D		M9	B
			J48	D		M10	>A
JG-16	D		J49	D		M11	C
			J50	D		M12	C
JG-17	D		J51	C		M13	B
			D33	D		M14	B
OL-1	D		D34	D		M15	B
OL-2	D		D35	D		M16	A
OL-3	C		D36	D		M17	B
OL-4	D						
M18	A		M58	C		M93	C
M19	>A		M59	C		M94	C
M21	C		M60	C		M95	C
M22	A		M61	C		M96	B
M23	C		M62	C		M97	C
M24	C		M63	C		M98	C
M25	C		M64	C		M99	C
M26	B		M65	C		M100	C
M27	C		M66a	B		M101	B
M28	A		M66b	B		M102	C
M28-2	B		M66x	C		M103	B
M29	>A		M67a	B		M104	B
M30	C		M67b	B		M105	C
M31	C		M68	B		M106	C
M32	B		M69	B		M107	C

(continuación)

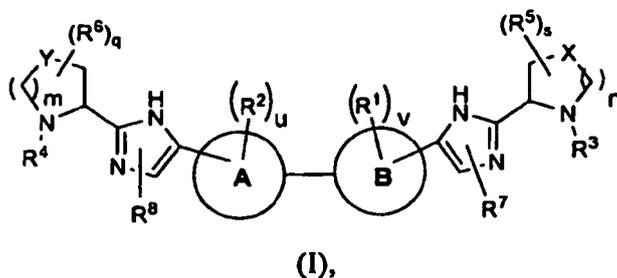
Ejemplo	Intervalo		Ejemplo	Intervalo		Ejemplo	Intervalo
M33	C		M70	C		M108	C
M34	C		M71	C		M109	C
M35	C		M72	C		M110	C
M36	C		M73	B		M111	A
M37	C		M74	C		M112	C
M38	C		M75	C		M113	C
M39	C		M76	C		M114	>A
M40	C		M77	C		M115	>A
M41	C		M78	C		M116	>A
M42	C		M79	C		M117	>A
M43	C		M80	C		M118	>A
M44	B		M81	B		M119	B
M45	C		M82	C		M120	B
M46	C		M83	C		M121	B
M47	C		M84	C		M122	C
M48	C		M85	C		M123	A
M49	C		M86	C		M124	C
M50	C		M87	C		M125	C
M51	C		M88	C		M126	C
M52	C		M89	C		M127	C
M53	C		M90	A		M128	C
M54	C		M91	C		M129	A
M55	C		M91x	C		M130	C
M56	C		M91y	B			
M57	C		M92	A			

Será obvio para un experto en la materia que la presente divulgación no se limite al ejemplo ilustrativo anterior. Por lo tanto se desea que, en todos los sentidos, los ejemplos se consideren de modo ilustrativo, definiéndose el alcance de la invención por las reivindicaciones adjuntas.

- 5 Los compuestos de la presente divulgación pueden inhibir el VHC por mecanismos adicionales a u otros distintos a la inhibición de NS5A. En una realización los compuestos de la presente divulgación inhiben el replicón del VHC y en otra realización los compuestos de la presente divulgación inhiben NS5A. Los compuestos de la presente divulgación pueden inhibir genotipos múltiples de VHC.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

- 5 m y n son independientemente 0, 1 ó 2;  
 q y s son independientemente 0, 1, 2, 3 ó 4;  
 u y v son independientemente 0, 1, 2 ó 3;  
 A y B se seleccionan entre fenilo y un anillo heteroaromático de seis miembros que contiene uno, dos o tres átomos  
 de nitrógeno; con la condición de que al menos uno de A y B sea distinto de fenilo;  
 10 X se selecciona entre O, S, S(O), SO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>, CHR<sup>5</sup> y C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>; con la condición de que cuando n sea 0, X se  
 selecciona entre CH<sub>2</sub>, CHR<sup>5</sup> y C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>;  
 Y se selecciona entre O, S, S(O), SO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>, CHR<sup>6</sup> y C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>; con la condición de que cuando m sea 0, Y se  
 selecciona entre CH<sub>2</sub>, CHR<sup>6</sup> y C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>;  
 15 cada R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se selecciona independientemente entre alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo,  
 arilalcoxicarbonilo, carboxi, formilo, halo, haloalquilo, hidroxil, hidroxialquilo, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, (NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)alquilo y  
 (NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)carbonilo;  
 cada uno de R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno, R<sup>9</sup>-C(O)-, y R<sup>9</sup>-C(S)-;  
 cada R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se selecciona independientemente entre alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxil y -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, en la  
 que el alquilo puede formar opcionalmente un anillo condensado de tres a seis miembros con un átomo de carbono  
 20 adyacente, en la que el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;  
 cada uno de R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno, alcoxicarbonilo, alquilo, arilalcoxicarbonilo,  
 carboxi, haloalquilo, (NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)carbonilo y trialkilsilalcoxialquilo;  
 cada R<sup>9</sup> se selecciona independientemente entre alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, alquilo,  
 alquilcarbonilalquilo, arilo, arilalqueno, arilalcoxi, arilalquilo, ariloxialquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alqueno,  
 25 (cicloalquil)alquilo, cicloalquiloxialquilo, haloalquilo, heterociclilo, heterociclilalqueno, heterociclilalcoxi,  
 heterociclilalquilo, heterocicliloxialquilo, hidroxialquilo, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, (NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>)alqueno, (NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>)alquilo y (NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>)carbonilo;  
 R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alqueno y alquilo;  
 R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquenoiloxicarbonilo, alcoxialquilcarbonilo,  
 alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilo, arilalcoxicarbonilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo,  
 30 arilcarbonilo, ariloxicarbonilo, arilsulfonilo, cicloalquilo, cicloalquilsulfonilo, formilo, haloalcoxicarbonilo, heterociclilo,  
 heterociclilalcoxicarbonilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, heterocicliloxicarbonilo,  
 hidroxialquilcarbonilo, (NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>)alquilo, (NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>)alquilcarbonilo, (NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>)carbonilo, (NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>)sulfonilo, -C(NCN)OR' y -  
 C(NCN)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, en el que R' se selecciona entre alquilo y fenilo sin sustituir, y en el que la parte alquilo del arilalquilo,  
 el arilalquilcarbonilo, el heterociclilalquilo y el heterociclilalquilcarbonilo están opcionalmente sustituidos  
 35 adicionalmente con un grupo -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>; y en el que el arilo, la parte arilo del arilalcoxicarbonilo, el arilalquilo, el  
 arilalquilcarbonilo, el arilcarbonilo, el ariloxicarbonilo y el arilsulfonilo, el heterociclilo, y la parte heterociclilo del  
 heterociclilalcoxicarbonilo, el heterociclilalquilo, el heterociclilalquilcarbonilo, el heterociclilcarbonilo, y el  
 heterocicliloxicarbonilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes  
 seleccionados independientemente entre alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo y nitro;  
 40 R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, arilo sin sustituir, arilalquilo sin sustituir,  
 cicloalquilo sin sustituir, (cicloalquil)alquilo sin sustituir, heterociclilo sin sustituir, heterociclilalquilo sin sustituir,  
 (NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>)alquilo y (NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>)carbonilo;  
 R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo sin  
 sustituir, arilalcoxicarbonilo sin sustituir, arilalquilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, heterociclilo sin sustituir y  
 45 (NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>)carbonilo;  
 R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo;  
 alcoxialquilo es un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos alcoxi;  
 alcoxicarbonilalquilo es un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos alcoxicarbonilo;  
 alquilcarbonilalquilo es un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos alquilcarbonilo;  
 50 los grupos arilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados  
 independientemente entre alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, segundo grupo arilo,  
 arilalcoxi, arilalquilo, arilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo,  
 heterociclilcarbonilo, hidroxil, hidroxialquilo, nitro, -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, (NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>)alquilo, oxo y -P(O)OR<sub>2</sub>, en el que cada R se

- selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo; y en el que la parte alquilo del arilalquilo y el heterocicliclilalquilo está sin sustituir y en el que el segundo grupo arilo, el parte arilo del arilalquilo, la parte arilo del arilcarbonilo, el heterocicliclilo y la parte heterocicliclilo del heterocicliclilalquilo y el heterocicliclilcarbonilo están opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre
- 5 alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo y nitro;  
 arilalquenilo es un grupo alquenilo sustituido con uno, dos o tres grupos arilo;  
 arilalquilo es un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos arilo, estando la parte alquilo del arilalquilo opcionalmente sustituida adicionalmente con uno o dos grupos más seleccionados independientemente entre alcoxi, alquilcarboniloxi, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterocicliclilo, hidroxil y  $-NR^cR^d$ , en el que el heterocicliclilo está
- 10 opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi, alquilo, arilo sin sustituir, arilalcoxi sin sustituir, arilalcoxicarbonilo sin sustituir, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxil y  $-NR^xR^y$ ;  
 ariloxialquilo es un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos ariloxil;  
 los grupos cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes
- 15 seleccionados independientemente entre alcoxi, alquilo, arilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterocicliclilo, hidroxil, hidroxialquilo, nitro y  $-NR^xR^y$ , en los que el arilo y el heterocicliclilo están opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxil y nitro;  
 (cicloalquil)alquenilo es un grupo alquenilo sustituido con uno, dos o tres grupos cicloalquilo;  
 (cicloalquil)alquilo es un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos cicloalquilo,
- 20 estando la parte alquilo del (cicloalquil)alquilo opcionalmente sustituida adicionalmente con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre hidroxil y  $-NR^cR^d$ ;  
 cicloalquiloxialquilo es un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos cicloalquiloxil;  
 haloalquilo es un grupo alquilo sustituido con uno, dos, tres o cuatro átomos de halógeno;
- 25 los grupos heterocicliclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi, alcoxialquilo, alcoxi-carbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, un segundo grupo heterocicliclilo, heterocicliclilalquilo, heterocicliclilcarbonilo, hidroxil, hidroxialquilo, nitro,  $-NR^xR^y$ ,  $(NR^xR^y)$ alquilo y oxo, en los que la parte alquilo del arilalquilo y el heterocicliclilalquilo están no sustituidos y en los que el arilo, la parte arilo del arilalquilo, la parte arilo del arilcarbonilo, el segundo grupo heterocicliclilo, y la parte heterocicliclilo del heterocicliclilalquilo y el heterocicliclilcarbonilo
- 30 están opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo y nitro;  
 heterocicliclilalquenilo es un grupo alquenilo sustituido con uno, dos o tres grupos heterocicliclilo;  
 heterocicliclilalquilo es un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos heterocicliclilo; estando la parte alquilo del heterocicliclilalquilo opcionalmente sustituida adicionalmente con uno o dos grupos más seleccionados
- 35 independientemente entre alcoxi, alquilcarboniloxil, arilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxil y  $-NR^cR^d$ , en el que el arilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi, alquilo, arilo sin sustituir, arilalcoxi sin sustituir, arilalcoxicarbonilo sin sustituir, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxil y  $-NR^xR^y$ ;  
 heterociclicliloxialquilo es un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos heterociclicliloxil;  
 hidroxialquilo es un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos hidroxil;
- 40  $(NR^aR^b)$ alquilo es un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos  $-NR^aR^b$ ;  
 $(NR^cR^d)$ alquenilo es un grupo alquenilo sustituido con uno, dos o tres grupos  $-NR^cR^d$ ;  
 $(NR^cR^d)$ alquilo es un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos  $-NR^cR^d$ ; estando la parte alquilo del  $(NR^cR^d)$ alquilo opcionalmente sustituida adicionalmente con uno o dos grupos más seleccionados entre alcoxi, alcoxialquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, alquilsulfanilo, arilalcoxialquilcarbonilo, carboxil, heterocicliclilo, heterocicliclilcarbonilo, hidroxil y  $(NR^eR^f)$ carbonilo, en el que el heterocicliclilo está opcionalmente sustituido
- 45 adicionalmente con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes independientemente seleccionados entre alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo y nitro;  
 $(NR^eR^f)$ alquilo es un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos  $-NR^eR^f$ ;  
 $(NR^xR^y)$ alquilo es un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos  $-NR^xR^y$ ;  
 trialquilsililalcoxialquilo es un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos trialquilsililalcoxi; y  
 trialquilsililalcoxi es un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos trialquilsililo y unido al resto molecular
- 50 padre a través de un grupo oxígeno.
- 55 2. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de m y n es 1.
3. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de u y v es independientemente 0 ó 1; y  
 cada  $R^1$  y  $R^2$  se selecciona independientemente entre alquilo y halo.
- 60 4. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X se selecciona entre  $CH_2$ ,  $CHR^5$  y  $C(R^5)_2$ ; e Y se selecciona entre  $CH_2$ ,  $CHR^6$  y  $C(R^6)_2$ .
5. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de  $R^7$

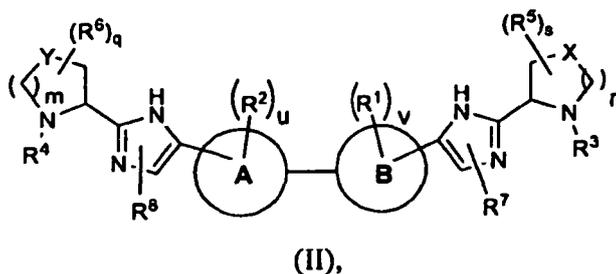
y R<sup>8</sup> es hidrógeno.

6. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que q y s son independientemente 0, 1 ó 2; y cuando está presente, R<sup>5</sup> y/o R<sup>6</sup> son halo.

5 7. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es R<sup>9</sup>-C(O)-.

8. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada R<sup>9</sup> se selecciona independientemente entre alcoxi, arilalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo y (NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>)alquilo.

10 9. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la Fórmula (II)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que q y s son independientemente 0, 1 ó 2;

u y v son independientemente 0 ó 1;

15 X se selecciona entre CH<sub>2</sub>, CHR<sup>5</sup> y C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>;

Y se selecciona entre CH<sub>2</sub>, CHR<sup>6</sup> y C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>;

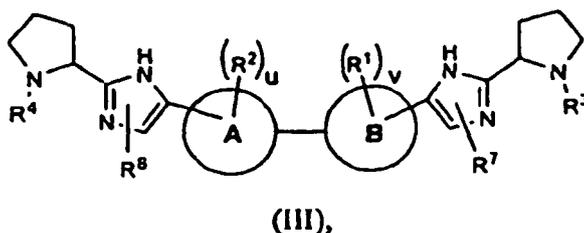
cuando están presentes, R<sup>1</sup> y/o R<sup>2</sup> son halo, en la que cada halo es flúor;

cada uno de R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es R<sup>9</sup>-C(O)-;

cuando están presentes, R<sup>5</sup> y/o R<sup>6</sup> son halo, en la que cada halo es flúor; y

20 cada R<sup>9</sup> se selecciona independientemente entre alcoxi, alcoxilalquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilalquilo, arilo, arilalqueno, arilalcoxi, arilalquilo, ariloxialquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alqueno, (cicloalquil)alquilo, cicloalquioxialquilo, haloalquilo, heterociclilo, heterociclilalqueno, heterociclilalcoxi, heterociclilalquilo, heterocicliloxialquilo, hidroxialquilo, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, (NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>)alqueno, (NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>)alquilo y (NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>)carbonilo.

10. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la Fórmula (III)



25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que u y v son independientemente 0 ó 1; A y B se seleccionan entre fenilo y un anillo heteroaromático de seis miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno;

30 con la condición de que al menos uno de A y B sea distinto de fenilo;

cada R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se selecciona independientemente entre alquilo y halo;

cada uno de R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno y R<sup>9</sup>-C(O)-;

cada uno de R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno, haloalquilo y trialquilsililalcoxilalquilo; y

35 cada R<sup>9</sup> se selecciona independientemente entre alcoxi, arilalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo y (NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>)alquilo.

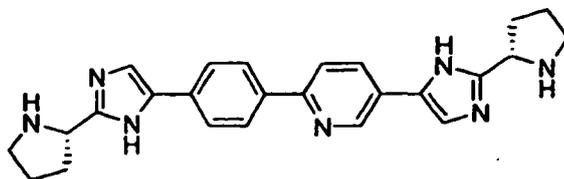
11. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre (1R)-2-((2S)-2-(5-(6-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina;

(1R)-2-((2S)-2-(5-(6-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-hidroxi-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-3-piridinil)-1H-

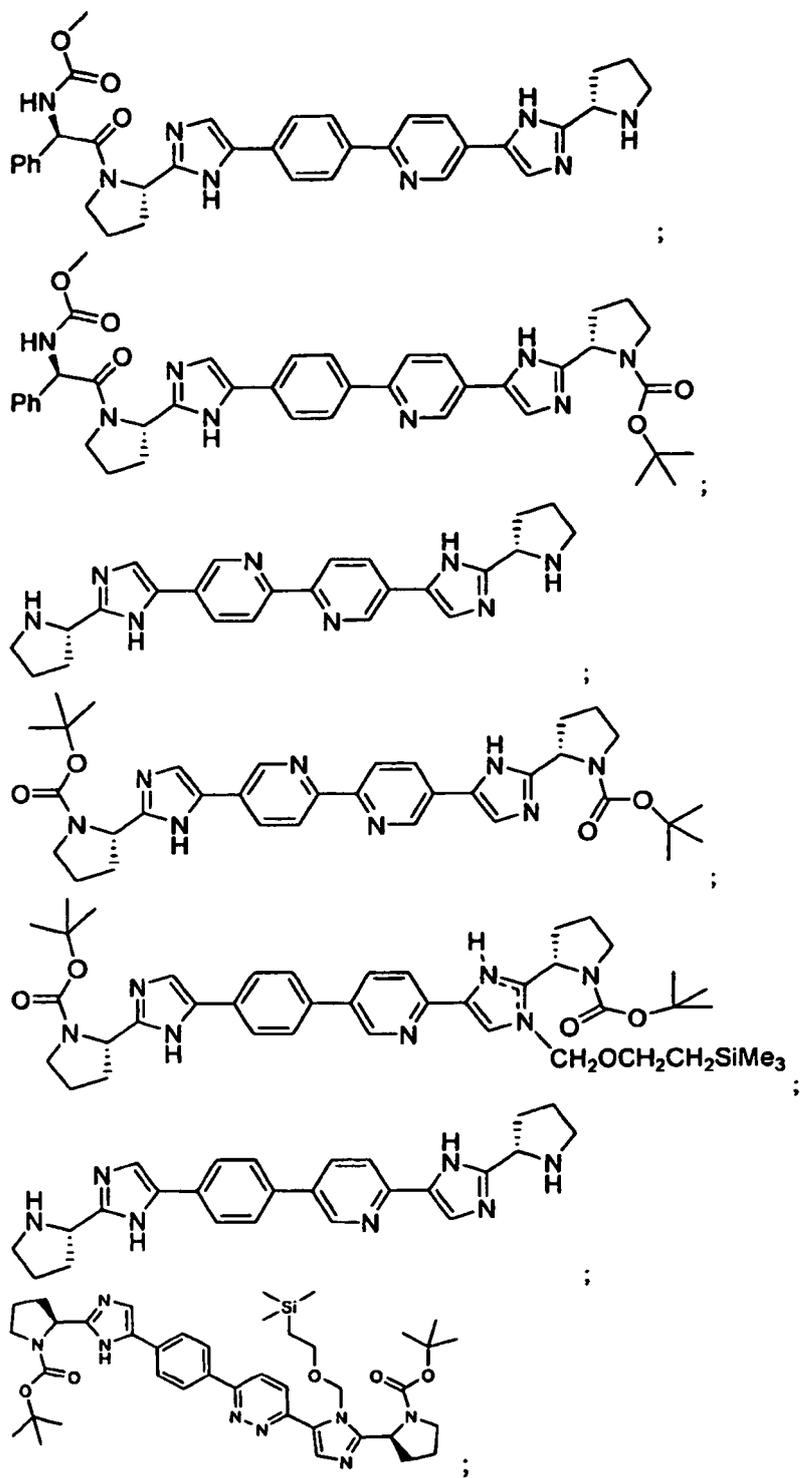
- imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletanol;  
 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(6-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo;  
 5-2-((2S)-1-((2R)-2-metoxi-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-metoxi-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)piridina;  
 5 (1R)-2-((2S)-2-(5-(6-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-metilfenil)-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina;  
 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(6-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-metilfenil)-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo;  
 10 N-((1R)-2-((2S)-2-(5-(6-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-acetamido-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)acetamida;  
 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4-(5-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-piridinil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo;  
 ((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4-(5-(2-((2S)-1-((2R)-tetrahidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-piridinil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metilo;  
 15 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4-(5-(2-((2S)-1-((1-metil-4-piperidinil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-piridinil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo;  
 ((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4-(5-(2-((2S)-1-(3-piridinilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-piridinil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metilo;  
 20 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4-(5-(2-((2S)-1-(4-morfolinilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-piridinil) fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo;  
 (2,2'-bipiridina-5,5'-diilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetilo;  
 (1R)-2-((2S)-2-(5-(5-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-2-piridinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina;  
 25 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(5-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-2-piridinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo;  
 éster terc-butílico del ácido (S)-2-[5-(2-{4-[2-((S)-1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il]-fenil]-pirimidin-5-il)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidina-1-carboxílico;  
 30 5-((S)-2-Pirrolidin-2-il-3H-imidazol-4-il)-2-[4-((S)-2-pirrolidin-2-il-3H-imidazol-4-il)-fenil]-pirimidina;  
 éster terc-butílico del ácido (S)-2-(5-{2-[4-((S)-2-pirrolidin-2-il-3H-imidazol-4-il)-fenil]-pirimidin-5-il)-1H-imidazol-2-il)-pirrolidina-1-carboxílico;  
 (1R)-2-((2S)-2-(5-(2-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-5-pirimidinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina;  
 35 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(2-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-5-pirimidinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo;  
 ((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4-(5-(2-((2S)-1-(3-piridinilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-pirimidinil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metilo;  
 ((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(2-(4-(2-((2S)-1-(3-piridinilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-5-pirimidinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metilo;  
 40 5-2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)fenil)pirimidina;  
 (1R)-2-((2S)-2-(5-(5-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-2-pirazinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina;  
 45 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(5-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-2-pirazinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo;  
 (1R)-2-((2S)-2-(5-(6-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-3-piridazinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina;  
 ((1R)-2-((2S)-2-(5-(6-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-3-piridazinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo;  
 50 éster metílico del ácido {(R)-2-oxo-1-fenil-2-[(S)-2-(5-{4-[5-((S)-2-pirrolidin-2-il-3H-imidazol-4-il]-pirimidin-2-il]-fenil)-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-il]-etil}-carbámico;  
 ((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(4-(4-(5-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-pirimidinil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metilo;  
 55 éster terc-butílico del ácido (S)-2-[5-{5'-[2-((S)-1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il]-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazol-4-il]-[2,2']bipirimidinil-5-il)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidina-1-carboxílico;  
 (1R,1'R)-2,2'-(3,3'-bipiridazina-6,6'-diilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina);  
 (3,3'-bipiridazina-6,6'-diilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetilo;  
 60 (1R,1'R)-2,2'-(2,2'-bipirimidina-5,5'-diilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina);  
 (2,2'-bipirimidina-5,5'-diilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetilo;  
 65 (1R,1'R)-2,2'-(2,2'-bipirazina-5,5'-diilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina);

- (2,2'-bipirazina-5,5'-diilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodil)))biscarbamato de dimetilo;
- (2S)-2-(5-(2-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-5-pirimidinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinacarboxilato de terc-butilo;
- 5 (1R)-N,N-dietil-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4-(5-(2-((2S)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-pirimidinil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etanamina;
- ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4-(5-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-pirimidinil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metilo;
- ((1S)-1-(((2S)-2-(S-(2-(4-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-5-pirimidinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- 10 ((1S)-1-ciclopropil-2-((2S)-2-(5-(2-(4-(2-((2S)-1-((2S)-2-ciclopropil-2-((metoxicarbonil)amino)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-5-pirimidinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxoetil)carbamato de metilo;
- ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(2-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-5-pirimidinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metil propil)carbamato de metilo;
- 15 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(2-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-5-pirimidinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metilo;
- (2S)-2-(5-(4-(5-(2-((2S)-1-(terc-butoxicarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-pirimidinil)fenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinacarboxilato de terc-butilo;
- ((1R)-2-((2S)-2-(S-(4-(S-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-pirimidinil)fenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo;
- 20 (1R)-2-((2S)-2-(5-(4-(5-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-pirimidinil)fenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dietil-2-oxo-1-feniletanamina;
- ((1S)-1-(((2S)-2-(S-(2-(4-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-5-pirimidinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- 25 ((1S)-1-ciclopropil-2-((2S)-2-(5-(4-(5-(2-((2S)-1-((2S)-2-ciclopropil-2-((metoxicarbonil)amino)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-pirimidinil)fenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxoetil)carbamato de metilo;
- ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4-(5-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-pirimidinil)fenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metilo;
- (2R)-1-((2S)-2-(5-(4-(5-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)propanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-pirimidinil)fenil)-4-(tri-fluorometil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dietil-1-oxo-2-propanamina;
- 30 (2S)-2-(5-(2-(4-(2-((2S)-1-(terc-butoxicarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-3-fluorofenil)-5-pirimidinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinacarboxilato de terc-butilo;
- 2-(3-fluoro-4-(2-((2S)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-5-(2-((2S)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)pirimidina;
- ((1S)-2-((2S)-2-(5-(2-fluoro-4-(5-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-pirimidinil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metilo;
- 35 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(2-fluoro-4-(5-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-pirimidinil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil) carbonil)-2-metilpropil) carbamato de metilo;
- ((1R)-2-((2S)-2-(5-(2-(3-fluoro-4-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-5-pirimidinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo; y
- 40 ((1S,2R)-1-(((2S)-2-(5-(2-fluoro-4-(5-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-treonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-pirimidinil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metoxipropil)carbamato de metilo;
- o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

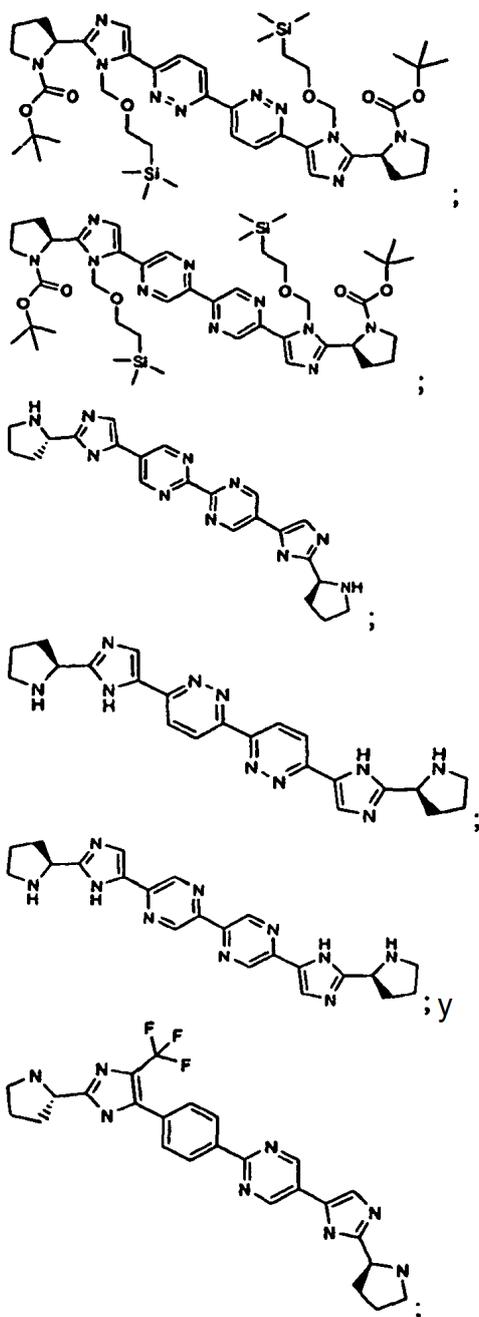
12. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre











o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Una composición que comprende el compuesto de la reivindicación 1, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 14. La composición de la reivindicación 13 que adicionalmente comprende uno o dos compuestos que tienen actividad anti-VHC.

15. La composición de la reivindicación 14 en la que al menos uno de los compuestos adicionales es un interferón o una ribavirina.

10 16. La composición de la reivindicación 15 en la que el interferón se selecciona de interferón alfa 2B, interferón alfa pegilado, interferón consenso, interferón alfa 2A e interferón tau linfoblastoide.

17. La composición de la reivindicación 14 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 I, ARN de interferencia, ARN antisentido, Imiquimod, ribavirina, un inhibidor de inosina 5'-monofosfato deshidrogenasa, amantadina y rimantadina.

18. La composición de la reivindicación 14 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.
- 5 19. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento de una infección por VHC.
20. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para su uso de acuerdo con la reivindicación 19, en el que el compuesto de la reivindicación 1, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, es para administrarse antes de, después de, o de manera simultánea con, uno o dos compuestos  
10 adicionales que tengan actividad anti-VHC.
21. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para su uso de acuerdo con la reivindicación 20 en el que al menos uno de los compuestos adicionales es un interferón o una ribavirina.
22. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para su uso de acuerdo con la reivindicación 21 en el que el interferón se selecciona de interferón alfa 2B, interferón alfa pegilado, interferón  
15 consenso, interferón alfa 2A e interferón tau linfoblastoide.
23. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para su uso de acuerdo con la reivindicación 20 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  
20 deshidrogenasa, amantadina y rimantadina.
24. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para su uso de acuerdo con la reivindicación 20 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  
25 IMPDH para el tratamiento de una infección por VHC.