

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 384 911**

51 Int. Cl.:  
**C07D 403/14** (2006.01)  
**C07D 405/14** (2006.01)  
**C07D 487/04** (2006.01)  
**C07D 491/044** (2006.01)  
**C07D 491/052** (2006.01)  
**A61K 31/4178** (2006.01)  
**A61K 31/4184** (2006.01)  
**A61K 31/4188** (2006.01)  
**A61P 31/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09709849 .5**  
96 Fecha de presentación: **06.02.2009**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2245027**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.11.2010**

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

30 Prioridad:  
**13.02.2008 US 28277**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**13.07.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**13.07.2012**

73 Titular/es:  
**Bristol-Myers Squibb Company**  
**Route 206 and Province Line Road**  
**Princeton, NJ 05843-4000, 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.; WANG, Gan y**  
**HAMANN, Lawrence G.**

74 Agente/Representante:  
**Carpintero López, Mario**

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

ES 2 384 911 T3

## DESCRIPCIÓN

Inhibidores del virus de la hepatitis C

**Referencia cruzada con la solicitudes relacionadas**

5 La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de Estados Unidos N° de serie 61/028.277 presentada el 13 de febrero de 2008.

La presente divulgación se refiere en líneas generales a compuestos antivirales, y más específicamente se refiere a compuestos que pueden inhibir la función de la proteína NSSA codificada por el virus de la hepatitis C (VHC), composiciones que comprenden dichos compuestos, y a procedimientos para inhibir la función de la proteína NSSA.

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

15 Actualmente, la terapia más eficaz contra VHC emplea una combinación de interferón alfa y ribavirina, que conduce a una eficacia sostenida en el 40% de los pacientes. Recientes resultados clínicos demuestran que el interferón alfa pegilado es superior al interferón alfa no modificado como monoterapia. Sin embargo, incluso con regímenes terapéuticos experimentales que implican combinaciones de interferón alfa pegilado y ribavirina, una fracción sustancial de los pacientes no obtienen una reducción sostenida en la carga viral. Por tanto, existe una necesidad clara y desde hace mucho tiempo sentida de desarrollar agentes terapéuticos eficaces para el tratamiento de infecciones por VHC.

20 El VHC es un virus ARN de cadena positiva. En base a la 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 diferente en la familia Flaviviridae. Todos los miembros de la familia Flaviviridae tienen viriones con envuelta que contienen un genoma de ARN de cadena positiva que codifica todas las proteínas conocidas específicas del virus mediante la traducción de una única fase de lectura abierta ininterrumpida.

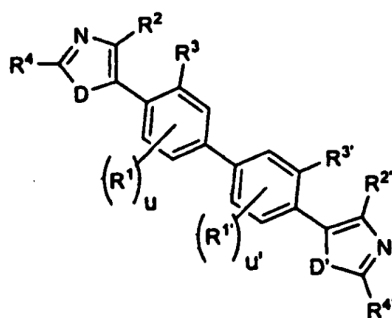
25 Existe una considerable heterogeneidad dentro de la secuencia de nucleótidos y aminoácidos codificada en todo el genoma del VHC. Se han caracterizado al menos seis genotipos principales, y se han descrito más de 50 subtipos. Los genotipos principales del VHC difieren en su distribución mundial, y el significado clínico de la heterogeneidad genética del VHC sigue siendo esquivo a pesar de los numerosos estudios del posible efecto de los genotipos sobre la patogénesis y la terapia.

30 El genoma del VHC de ARN monocatenario tiene aproximadamente 9500 nucleótidos de longitud y tiene una única fase de lectura abierta (ORF) que codifica una única poliproteína grande de aproximadamente 3000 aminoácidos. En células infectadas, esta poliproteína se escinde en múltiples sitios mediante proteasas celulares y virales para producir las proteínas estructurales y no estructurales (NS). En el caso del VHC, la generación de proteínas no estructurales maduras (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, y NS5B) se realiza mediante dos proteasas virales. La primera se cree que es una metaloproteasa y escinde en la unión NS2-NS3; la segunda es una serín proteasa contenida dentro de la región N-terminal de NS3 (también mencionada en este documento como proteasa NS3) y media todas las posteriores escisiones cadena debajo de NS3, tanto en cis, en el sitio de escisión NS3-NS4A, como en trans, para el resto de sitios NS4A-NS4B, NS4B-NS5A, NS5A-NS5B. Parece que la proteína NS4A sirve para múltiples funciones, actuando como cofactor para la proteasa NS3 y posiblemente ayudando en la localización en membrana de NS3 y otros componentes de la 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. NS5B (también mencionada en este documento como polimerasa de VHC) es una ARN polimerasa dependiente de ARN que está implicada en la replicación del VHC.

45 El documento WO 2006/133326 divulga compuestos de estilbena como inhibidores de la replicación del VHC. El documento WO 2006/020082 divulga compuestos de indol tetracíclico que tienen actividad contra el virus de la hepatitis C.

50 Se desean compuestos útiles para tratar a pacientes infectados por 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. Se divulga la proteína NS5A de VHC, 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

u y u' son independientemente 0, 1, 2 ó 3;

D y D' está seleccionado cada uno independientemente entre NR<sup>5</sup>, O, y S; en los que cada R<sup>5</sup> está seleccionado independientemente entre hidrógeno, alcoxicarbonilo, alquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, haloalquilo, hidroxi, (NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)carbonilo, y trialkilsililalcoxialquilo;

cada R<sup>1</sup> y R<sup>1'</sup> está seleccionado independientemente entre alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, formilo, halo, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, -NR<sup>3</sup>R<sup>b</sup>, (NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)alquilo, y (NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)carbonilo;

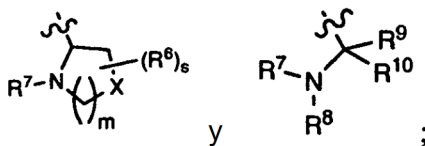
R<sup>2</sup> está seleccionado entre hidrógeno, alcoxicarbonilo, alquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, haloalquilo, y (NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)carbonilo; y

R<sup>3</sup> está seleccionado entre hidrógeno, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, formilo, halo, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, -NR<sup>3</sup>R<sup>b</sup>, (NR<sup>3</sup>R<sup>b</sup>)alquilo, y (NR<sup>3</sup>R<sup>b</sup>)carbonilo; o

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo aromático o no aromático de cinco a ocho miembros que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; en el que el anillo de cinco a ocho miembros está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados entre alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alkilsulfonilo, arilo, arilalquilo, arilsulfonilo, carboxi, formilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, -NR<sup>3</sup>R<sup>b</sup>, (NR<sup>3</sup>R<sup>b</sup>)alquilo, (NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)carbonilo, oxo, y espirociclo;

R<sup>2'</sup> y R<sup>3'</sup>, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo aromático o no aromático de cinco a ocho miembros que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; en el que el anillo de cinco a ocho miembros está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados entre alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alkilsulfonilo, arilo, arilalquilo, arilsulfonilo, carboxi, formilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, -NR<sup>3</sup>R<sup>b</sup>, (NR<sup>3</sup>R<sup>b</sup>)alquilo, (NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)carbonilo, oxo, y espirociclo;

R<sup>4</sup> y R<sup>4'</sup> está seleccionado cada uno independientemente entre



en los que

cada m es independientemente 0, 1 ó 2;

cada s es independientemente 0, 1, 2, 3 ó 4;

cada X está seleccionado independientemente 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 es 0, X está seleccionado entre CH<sub>2</sub>, CHR<sup>6</sup>, y C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>;

cada R<sup>6</sup> está seleccionado independientemente entre alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y -NR<sup>3</sup>R<sup>b</sup>, en el que el alquilo puede formar opcionalmente un anillo de tres a seis miembros condensado con un átomo de carbono adyacente, en el que el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

cada R<sup>7</sup> está seleccionado independientemente entre hidrógeno y R<sup>11</sup>-C(O)-, y R<sup>11</sup>-C(S)-;

R<sup>8</sup> está seleccionado entre hidrógeno y alquilo;

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> está seleccionado cada uno independientemente entre hidrógeno, alqueno, alcoxialquilo, alquilo, haloalquilo, y (NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)alquilo; o, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo saturado de cinco o seis miembros que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados entre NR<sup>2</sup>, O, y S; en el que R<sup>2</sup> está seleccionado entre hidrógeno y alquilo; y

cada R<sup>11</sup> está seleccionado independientemente entre alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, alquilo, alkilcarbonilalquilo, arilo, arilalqueno, arilalcoxi, arilalquilo, ariloxialquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alqueno, (cicloalquil)alquilo, cicloalquiloxialquilo, haloalquilo, heterociclilo,

heterociclilalquenilo, heterociclilalcoxi, heterociclilalquilo, heterocicliloxialquilo, hidroxialquilo,  $-NR^cR^d$ ,  $(NR^cR^d)$ alquenilo,  $(NR^cR^d)$ alquilo, y  $(NR^cR^d)$ carbonilo.

5 En una primera realización del primer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que D y D' son cada uno  $NR^5$ . En una segunda realización del primer aspecto, cada  $R^5$  está seleccionado independientemente entre hidrógeno e hidroxilo.

En una tercera realización del primer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que u y u' son cada uno 0.

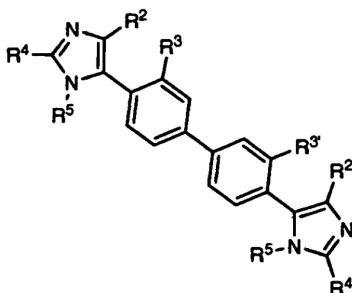
En una cuarta realización del primer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que  $R^2$  está seleccionado entre hidrógeno y haloalquilo.

10 En una quinta realización del primer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que  $R^3$  está seleccionado entre hidrógeno y halo.

En una sexta realización del primer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que  $R^2$  y  $R^3$ , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico de seis o siete miembros.

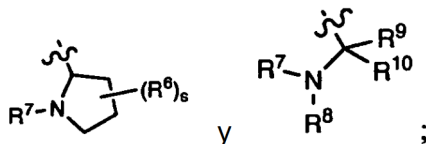
15 En una séptima realización del primer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que  $R^2$  y  $R^3$ , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de seis a ocho miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo seleccionado entre oxígeno, nitrógeno, y azufre; en el que el anillo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo.

En un segundo aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (II)



(II),

20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que  $R^2$  está seleccionado entre hidrógeno y haloalquilo; y  $R^3$  está seleccionado entre hidrógeno y halo; o  $R^2$  y  $R^3$ , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico aromático o no aromático de cinco o seis miembros;  $R^2$  y  $R^3$ , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo aromático o no aromático de cinco a ocho miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo seleccionado entre oxígeno, nitrógeno, y azufre; en el que el anillo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;  $R^4$  y  $R^4$  está seleccionado cada uno independientemente entre



30 en los que s es 0 ó 2; cada  $R^6$  está seleccionado independientemente entre alquilo y halo, en el que el alquilo forma un anillo de tres miembros condensado con un átomo de carbono adyacente; cada  $R^7$  está seleccionado independientemente entre hidrógeno y  $R^{11}-C(O)-$ ;  $R^8$  está seleccionado entre hidrógeno y alquilo;  $R^9$  y  $R^{10}$  está seleccionado cada uno independientemente entre hidrógeno y alquilo; y cada  $R^{11}$  está seleccionado independientemente entre alquilo, arilalcoxi, arilalquilo, y  $(NR^cR^d)$ alquilo.

35 En un tercer aspecto, la presente divulgación proporciona una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una

primera realización del tercer aspecto, la composición comprende uno o dos compuestos adicionales que tienen actividad anti-VHC. En una segunda realización al menos uno de los compuestos adicionales es un interferón o una ribavirina. En una tercera realización, el interferón está seleccionado entre interferón alfa 2B, interferón alfa pegilado, interferón consenso, interferón alfa 2A, e interferón linfoblastoide tau.

5 En una cuarta realización, la presente divulgación proporciona una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, y uno o dos compuestos adicionales que tienen actividad anti-VHC, en la que al menos uno de los compuestos adicionales está seleccionado entre interleuquina 2, interleuquina 6, interleuquina 12, un compuesto que potencia el desarrollo de una respuesta de células T auxiliares tipo 1, ARN de interferencia, ARN anti-sentido, Imiqimod, ribavirina, un inhibidor de inosina 5'-monofosfato deshidrogenasa, amantadina, y rimantadina.

10 En una quinta realización, la presente divulgación proporciona una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, y 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 entre la metaloproteasa del VHC, la serín proteasa del VHC, la polimerasa del VHC, la helicasa del VHC, la proteína NS4B del VHC, la entrada de VHC, el ensamblaje de VHC, la salida de VHC, la proteína NS5A del VHC, e IMPDH para el tratamiento de una infección por VHC.

15 En un cuarto aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto para su uso un procedimiento para tratar una infección por VHC en un paciente. En una primera realización del cuarto aspecto, el procedimiento comprende adicionalmente administrar uno o dos compuestos adicionales que tienen actividad anti-VHC antes de, después de o de forma simultánea con el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una segunda realización, al menos uno de los compuestos adicionales es un interferón o una ribavirina. En una tercera realización, el interferón está seleccionado entre interferón alfa 2B, interferón alfa pegilado, interferón consenso, interferón alfa 2A, e interferón linfoblastoide tau.

20 En una cuarta realización del cuarto aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto para su uso en un procedimiento para tratar una infección por VHC en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o dos compuestos adicionales que tienen actividad anti-VHC antes de, después de o de forma simultánea con el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que al menos uno de los compuestos adicionales está seleccionado entre interleuquina 2, interleuquina 6, interleuquina 12, un compuesto que potencia el desarrollo de una respuesta de células T auxiliares tipo 1, ARN de interferencia, ARN anti-sentido, Imiqimod, ribavirina, un inhibidor de inosina 5'-monofosfato deshidrogenasa, amantadina, y rimantadina.

25 En una quinta realización del cuarto aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto para su uso en un procedimiento para tratar una infección por VHC en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o dos compuestos adicionales que tienen actividad anti-VHC antes de, después de o de forma simultánea con el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que al menos uno de los compuestos adicionales es eficaz para inhibir la función de una diana seleccionada entre la metaloproteasa del VHC, la serín proteasa del VHC, la polimerasa del VHC, la helicasa del VHC, la proteína NS4B del VHC, la entrada de VHC, el ensamblaje de VHC, la salida de VHC, la proteína NS5A del VHC, e IMPDH para el tratamiento de una infección por VHC.

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

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

35 Los compuestos de la presente divulgación también existen en forma de tautómeros; por lo tanto, la presente divulgación también abarca todas las formas tautoméricas.

La descripción de la presente divulgación de este documento debe interpretarse en congruencia con las leyes y principios de los enlaces químicos.

40 Debe entenderse que los compuestos abarcados por la presente divulgación son aquellos que son adecuadamente estables para su uso como agente farmacéutico.

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 localización particular en una molécula sea independiente de sus definiciones en otras partes de esa molécula. Por ejemplo, cuando u es 2, cada uno de los dos grupos R<sup>1</sup> pueden ser iguales o diferentes.

45 Todas las patentes, solicitudes de patente, y referencias de la bibliografía citadas en la memoria descriptiva se incorporan en este documento por referencia en su totalidad. En caso de incoherencias, prevalecerá la presente divulgación, incluyendo sus definiciones.

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

Como se usa en este documento, las formas singulares "un", "una", y "el", "la" incluyen referencias plurales salvo que el contexto indique claramente lo contrario.

5 Salvo que se indique lo contrario, todos los grupos arilo, cicloalquilo, y heterociclilo de la presente divulgación pueden sustituirse como se divulga en cada una de las respectivas definiciones. Por ejemplo, la parte arilo de un grupo arilalquilo puede sustituirse como se divulga en la definición de el término 'arilo'.

El término "alquenilo", como se usa en este 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.

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

El término "alqueniloxicarbonilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo alqueniloxi unido al resto molecular parental a través de un grupo carbonilo.

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

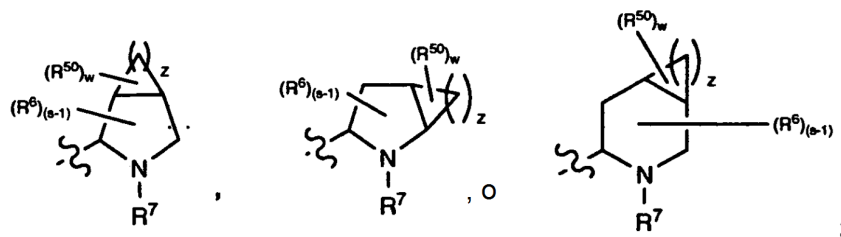
15 El término "alcoxialquilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos, o tres grupos alcoxi.

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

20 El término "alcoxicarbonilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo alcoxi unido al resto molecular parental a través de un grupo carbonilo.

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

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



30 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.

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

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

35 El término "alquilcarboniloxi", como se usa en este documento, se refiere a un grupo alquilcarbonilo unido al resto molecular parental a través de un átomo de oxígeno.

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

40 El término "alquilsulfonilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular parental a través de un grupo sulfonilo.

El término "arilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo fenilo, o un sistema de anillos condensado bicíclico en el que uno o ambos anillos es un grupo fenilo. Los sistemas de anillos condensados bicíclicos que

consiste 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 unirse al resto molecular parental a través de cualquier átomo de carbono sustituible en el grupo. Los ejemplos representativos de grupos arilo incluyen, aunque 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, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, un segundo grupo arilo, arilalcoxi, arilalquilo, arilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclicarbonilo, 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 está seleccionado 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 heterociclicarbonilo están además opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, y nitro.

El término "arilalqueno", como se usa en este documento, se refiere a un grupo alqueno sustituido con uno, dos, o tres grupos arilo.

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

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

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

El término "arilalcoxycarbonilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo arilalcoxi unido al resto molecular parental a través de un grupo carbonilo.

El término "arilalquilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos, o tres grupos arilo. La parte alquilo del arilalquilo está además opcionalmente sustituido con uno o dos grupos adicionales seleccionados independientemente entre alcoxi, alquilcarbonilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, hidroxilo, y -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, en los que el heterociclilo está además opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi, alquilo, arilo no sustituido, arilalcoxi no sustituido, arilalcoxycarbonilo no sustituido, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxilo, y -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>.

El término "arilalquilcarbonilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo arilalquilo unido al resto molecular parental a través de un grupo carbonilo.

El término "arilcarbonilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular parental a través de un grupo carbonilo.

El término "ariloxi", como se usa en este documento, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular parental a través de un átomo de oxígeno.

El término "ariloxialquilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos, o tres grupos ariloxi.

El término "ariloxycarbonilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo ariloxi unido al resto molecular parental a través de un grupo carbonilo.

El término "arilsulfonilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular parental a través de un grupo sulfonilo.

Los términos "Cap" y "cap", como se usan en este documento, se refieren al grupo que se sitúa sobre el átomo de nitrógeno del anillo que contiene nitrógeno terminal, es decir, los anillos de pirrolidina del compuesto de Fórmula (I). Debe entenderse que "Cap" o "cap" pueden referirse al reactivo usado para agregar el grupo al anillo que contiene nitrógeno terminal o al fragmento en el producto final, es decir, "Cap-51" o "el fragmento Cap-51 encontrado en el Ejemplo 5".

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

El término "carboxi", como se usa en este documento, se refiere a -CO<sub>2</sub>H.

El término "ciano", como se usa en este documento, se refiere a -CN.

El término "cicloalquilo", como se usa en este documento, se refiere a un sistema de anillos de hidrocarburo, monocíclico saturado que tiene de tres a siete átomos de carbono y cero heteroátomos. Los ejemplos representativos de grupos cicloalquilo incluyen, aunque 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, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro, y  $-NR^xR^y$ , en los que el arilo y el heterociclilo están además opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxilo, y nitro.

- 5 El término "(cicloalquil)alqueno", como se usa en este documento, se refiere a un grupo alqueno sustituido con uno, dos, o tres grupos cicloalquilo.

El término "(cicloalquil)alquilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos, o tres grupos cicloalquilo. La parte alquilo del (cicloalquil)alquilo está además opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre hidroxilo y  $-NR^cR^d$ .

- 10 El término "cicloalquilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo cicloalquilo unido al resto molecular parental a través de un átomo de oxígeno.

El término "cicloalquiloalquilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos, o tres grupos cicloalquilo.

- 15 El término "cicloalquilsulfonilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo cicloalquilo unido al resto molecular parental a través de un grupo sulfonilo.

El término "formilo", como se usa en este documento, se refiere a  $-CHO$ .

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

El término "haloalcoxi", como se usa en este documento, se refiere a un grupo haloalquilo unido al resto molecular parental a través de un átomo de oxígeno.

- 20 El término "haloalcoxycarbonilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo haloalcoxi unido al resto molecular parental a través de un grupo carbonilo.

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

- 25 El término "heterociclilo", como se usa en este 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 y siete miembros tienen de cero a tres dobles enlaces. El término "heterociclilo" también incluye grupos bicíclicos en los que el anillo heterociclilo está condensado con otro grupo heterociclilo monocíclico, o un anillo carbocíclico aromático o no aromático de cuatro a seis miembros; así como
- 30 grupos bicíclicos unidos 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 unirse al resto molecular parental a través de cualquier átomo de carbono o átomo de nitrógeno en el grupo. Los ejemplos de grupos heterociclilo incluyen,

- 35 aunque sin limitación, benzotienilo, furilo, imidazolilo, indolinilo, indolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, piperazinilo, piperidinilo, pirazolilo, piridinilo, pirrolidinilo, pirrolipiridinilo, pirrolilo, 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 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, 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
- 40 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 además opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, y nitro.

- 45 El término "heterociclilalqueno", como se usa en este documento, se refiere a un grupo alqueno sustituido con uno, dos, o tres grupos heterociclilo.

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

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

- 50 El término "heterociclilalquilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos, o tres grupos heterociclilo. La parte alquilo del heterociclilalquilo está además opcionalmente sustituida con uno o dos grupos adicionales seleccionados independientemente entre alcoxi, alquilcarbonilo, arilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxilo, y  $-NR^cR^d$ , en los que el arilo está además opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi, alquilo, arilo no sustituido, arilalcoxi no sustituido, arilalcoxycarbonilo



no sustituido, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxilo, y  $-NR^xR^y$ .

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

5 El término "heterociclilcarbonilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo heterociclilo unido al resto molecular parental a través de un grupo carbonilo.

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

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

10 El término "heterocicliloxicarbonilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo heterocicliloxi unido al resto molecular parental a través de un grupo carbonilo.

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

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

15 El término "hidroxialquilcarbonilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo hidroxialquilo unido al resto molecular parental a través de un grupo carbonilo.

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

20 El término " $-NR^aR^b$ ", como se usa en este documento, se refiere a dos grupos,  $R^a$  y  $R^b$ , que están unidos al resto molecular parental a través de un átomo de nitrógeno.  $R^a$  y  $R^b$  están seleccionados independientemente entre hidrógeno, alqueno, y alquilo.

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

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

25 El término " $-NR^aR^d$ ", como se usa en este documento, se refiere a dos grupos,  $R^c$  y  $R^d$ , que están unidos al resto molecular parental a través de un átomo de nitrógeno.  $R^c$  y  $R^d$  están seleccionados independientemente entre hidrógeno, alqueno, alcoxialquilcarbonilo, alcoxialquilcarbonilo, alcoxialcarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilo, arilalcoxialcarbonilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, arilcarbonilo, ariloxicarbonilo, arilsulfonilo, cicloalquilo, cicloalquilsulfonilo, formilo, haloalcoxialcarbonilo, heterociclilo, heterociclilalcoxialcarbonilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, heterocicliloxicarbonilo, hidroxialquilcarbonilo,  $(NR^eR^f)$ alquilo,  $(NR^eR^f)$ alquilcarbonilo,  $(NR^eR^f)$ carbonilo,  $(NR^eR^f)$ sulfonilo,  $-C(NCN)OR'$ , y  $-C(NCN)NR^xR^y$ , en los que  $R'$  está seleccionado entre alquilo y fenilo no sustituido, y en los que la parte alquilo del arilalquilo, el arilalquilcarbonilo, el heterociclilalquilo, y el heterociclilalquilcarbonilo están además opcionalmente sustituidos con un grupo  $-NR^cR^d$ ; y en los que el arilo, la parte arilo del arilalcoxialcarbonilo, el arilalquilo, el arilalquilcarbonilo, el arilcarbonilo, el ariloxicarbonilo, y el arilsulfonilo, el heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterociclilalcoxialcarbonilo, el heterociclilalquilo, el heterociclilalquilcarbonilo, el heterociclilcarbonilo, y el heterocicliloxicarbonilo están además opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, y nitro.

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

45 El término " $(NR^cR^d)$ alquilo", como se usa en este 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 además opcionalmente sustituida con uno o dos grupos adicionales seleccionados entre alcoxi, alcoxialquilcarbonilo, alcoxialcarbonilo, alquilsulfonilo, arilalcoxialquilcarbonilo, carboxi, heterociclilo, heterociclilcarbonilo, hidroxilo, y  $(NR^eR^f)$ carbonilo; en los que el heterociclilo está además opcionalmente sustituido 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 este documento, se refiere a un grupo  $-NR^cR^d$  unido al resto molecular parental a través de un grupo carbonilo.

50 El término " $-NR^eR^f$ ", como se usa en este documento, se refiere a dos grupos,  $R^e$  y  $R^f$ , que están unidos al resto molecular parental a través de un átomo de nitrógeno.  $R^e$  y  $R^f$  están seleccionados independientemente entre hidrógeno, alquilo, arilo no sustituido, arilalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, (cicloalquil)alquilo no sustituido, heterociclilo no sustituido, heterociclilalquilo no sustituido,  $(NR^xR^y)$ alquilo, y  $(NR^xR^y)$ carbonilo.

El término "(NR<sup>eR<sup>f</sup></sup>)alquilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos, o tres grupos -NR<sup>eR<sup>f</sup></sup>.

El término "(NR<sup>eR<sup>f</sup></sup>)alquilcarbonilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo (NR<sup>eR<sup>f</sup></sup>)alquilo unido al resto molecular parental a través de un grupo carbonilo.

- 5 El término "(NR<sup>eR<sup>f</sup></sup>)carbonilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo -NR<sup>eR<sup>f</sup></sup> unido al resto molecular parental a través de un grupo carbonilo.

El término "(NR<sup>eR<sup>f</sup></sup>)sulfonilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo -NR<sup>eR<sup>f</sup></sup> unido al resto molecular parental a través de un grupo sulfonilo.

- 10 El término "-NR<sup>eR<sup>y</sup></sup>", como se usa en este documento, se refiere a dos grupos, R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup>, que están unidos al resto molecular parental a través de un átomo de nitrógeno. R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> están seleccionados independientemente entre hidrógeno, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo no sustituido, arilalcoxicarbonilo no sustituido, arilalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterociclilo no sustituido, y (NR<sup>xR<sup>y</sup></sup>)carbonilo, en el que R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> están seleccionados independientemente entre hidrógeno y alquilo.

- 15 El término "(NR<sup>xR<sup>y</sup></sup>)alquilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos, o tres grupos -NR<sup>xR<sup>y</sup></sup>.

El término "(NR<sup>xR<sup>y</sup></sup>)carbonilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo -NR<sup>xR<sup>y</sup></sup> unido al resto molecular parental a través de un grupo carbonilo.

El término "oxo", como se usa en este documento, se refiere a =O.

El término "sulfonilo", como se usa en este documento, se refiere a -SO<sub>2</sub>-.

- 20 El término "trialquilsililo", como se usa en este documento, se refiere a -SiR<sub>3</sub>, en el que R es alquilo. Los grupos R pueden ser iguales o diferentes.

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

- 25 El término "trialquilsililalcoxi", como se usa en este documento, se refiere a un grupo trialquilsililalquilo unido al resto molecular parental a través de un átomo de oxígeno.

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

- 30 Existen centros asimétricos en los compuestos de la presente divulgación. Estos centros están denominados por los símbolos "R" o "S", dependiendo de la configuración de los sustituyentes alrededor del átomo de carbono quiral. Debe entenderse que la divulgación abarca todas las formas isoméricas estereoquímicas, o mezclas de las mismas, que tengan 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 por preparación de mezclas de productos enantioméricos seguida de separación, tal como conversión en una mezcla de diastereómeros seguida 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 por técnicas conocidas en la técnica.

- 35 Ciertos compuestos de la presente divulgación también pueden existir en diferentes formas conformacionales estables que pueden separarse. La asimetría torsional debida a la rotación restringida alrededor de un enlace sencillo asimétrico, por ejemplo, a causa de impedancia estérica o tensión del anillo, puede permitir la separación de diferentes conformeros. La presente divulgación incluye cada isómero conformacional de estos compuestos y mezclas de los mismos.

Se entiende que el término "compuestos de la presente divulgación", y expresiones equivalentes, abarcan compuestos de Fórmula (I), y enantiómeros, diastereómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Asimismo, se entiende que referencias a los intermedios abarcan sus sales cuando el contexto así lo permita.

- 45 Los compuestos de la presente divulgación pueden existir en forma de sales farmacéuticamente aceptables. El término "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en este 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 sensato juicio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de pacientes sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación acorde con una proporción razonable de beneficios/riesgos, y son eficaces para su uso pretendido. Las sales pueden prepararse durante el aislamiento y purificación finales 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, diclorhidrato, diyodhidrato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, formiato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, mesitilenosulfonato, metanosulfonato, naftilenosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tricloroacetato, trifluoroacetato, fosfato, glutamato, bicarbonato, para-toluenosulfonato, y undecanoato. Los ejemplos de ácidos que puede emplearse para formar sales de adición 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 y purificación finales 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 amoníaco o una amina orgánica primaria, secundaria, o terciaria. Los cationes de sales farmacéuticamente aceptables incluyen litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, y aluminio, así como cationes de amina cuaternaria no tóxica tales como amonio, tetraetilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina, tributilamina, piridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, diciohexilamina, procaína, dibencilamina, N,N-dibencilfenetilamina, y N,N'-dibenciletilendiamina. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de bases incluyen etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina, y piperazina.

Cuando es posible que, para su uso en terapia, pueden administrarse cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de fórmula (I), así como sales farmacéuticamente aceptables del mismo, como el agente químico sin procesar, es posible presentar el ingrediente activo en forma de una composición farmacéutica. Por consiguiente, la divulgación proporciona adicionalmente 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. El término "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en este documento, se refiere a la cantidad total de cada componente activo que es suficiente para mostrar un beneficio valioso para el paciente, por ejemplo, una reducción en la carga viral. Cuando se aplica a un ingrediente activo individual, administrado solo, el término se refiere a ese ingrediente solo. Cuando se aplica a una combinación, el término se refiere a cantidades combinadas de los ingredientes activos que provocan el efecto terapéutico, se administran en combinación, en serie, o simultáneamente. Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son como se han descrito anteriormente. El(los) vehículo(s), diluyente(s), o excipiente(s) debe(n) ser aceptable(s) en el sentido de ser compatible(s) con los otros ingredientes de la formulación y no nocivo(s) para el destinatario del(de los) mismo(s). 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. El término "farmacéuticamente aceptable", como se usa en este documento, se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del sensato juicio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de los pacientes sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación acorde con a una proporción razonable de beneficios/riesgos, y son eficaces para su uso pretendido.

Las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse en formas de dosis unitaria que contienen una cantidad predeterminada de ingrediente activo por dosis unitaria. Niveles de dosificación entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 250 miligramos por kilogramo ("mg/kg") de peso corporal por día, preferiblemente entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día de los compuestos de la presente divulgación son típicos en una monoterapia para la prevención y tratamiento de una enfermedad mediada por VHC. Típicamente, las composiciones farmacéuticas de esta divulgación se administrarán de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 veces al día o como alternativa, en forma de una infusión continua. Dicha administración puede usarse como una terapia crónica o aguda. La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con los materiales de vehículo para producir una forma de dosificación única variará dependiendo de la afección que se esté tratando, la gravedad de la afección, el tiempo de administración, la vía de administración, la velocidad de excreción del compuesto empleado, la duración del tratamiento, y la edad, género, peso, y estado del paciente. Son formulaciones de dosificación unitaria preferidas aquellas que contienen una dosis o subdosis diaria, como se ha mencionado anteriormente en este documento, o una fracción apropiada de la misma, de un ingrediente activo. El tratamiento puede iniciarse con pequeñas dosificaciones sustancialmente inferiores a la dosis óptima del compuesto. Después de ello, la dosificación se aumenta en pequeños incrementos hasta que se alcanza el efecto óptimo en esas circunstancias. En general, el compuesto se administra de forma más deseable a un nivel de concentración que generalmente producirá resultados eficaces desde el punto de vista antiviral sin causar ningún daño o efectos secundarios nocivos.

Cuando las composiciones de esta 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 habitualmente presentes a niveles de dosificación entre aproximadamente el 10 y el 150%, y más preferiblemente entre aproximadamente el 10 y el 80% de la dosificación normalmente administrada en un régimen de monoterapia.

Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para su administración por cualquier vía apropiada, por ejemplo por vía oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual, o transdérmica),

- vaginal, o parenteral (incluyendo inyecciones o infusiones subcutáneas, intracutáneas, intramusculares, intra-articulares, intrasinoviales, intraesternales, intratecales, intralesionales, intravenosas, o intradérmicas). Dicha formulaciones pueden prepararse por cualquier procedimiento conocido en la técnica de la farmacia, por ejemplo, poniendo en asociación el ingrediente activo con el(los) vehículo(s) o excipiente(s). Se prefiere administración oral o administración por inyección.
- 5 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración oral pueden presentarse en forma de unidades concretas 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.
- 10 Por ejemplo, para administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente de fármaco activo puede combinarse con un vehículo inerte farmacéuticamente aceptable no tóxico, oral tal como etanol, glicerol, agua, y similares. Los polvos se preparan moliendo el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un vehículo farmacéutico molido de forma similar tal como un carbohidrato comestible como, por ejemplo, almidón o manitol. También puede estar presente un agente aromatizante, conservante, de dispersión, y colorante.
- 15 Las cápsulas se fabrican preparando una mezcla en polvo, como se ha descrito anteriormente, y llenando cubiertas de gelatina formadas. Pueden añadirse emolientes y lubricantes, tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, o polietilenglicol sólido a la mezcla en polvo antes de la operación de llenado. También puede añadirse un agente disgregante o solubilizante tal como agar-agar, carbonato de calcio, o carbonato sódico para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingiere la cápsula.
- 20 Además, cuando se desea o es necesario, también pueden incorporarse aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes, y agentes colorantes adecuados en la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábica, tragacanto o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato sódico, cloruro sódico, y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, goma de agar, betonita, goma xantana, y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o agitando, añadiendo un lubricante y disgregante, y prensándolo en comprimidos. Se prepara una mezcla en polvo mezclando el compuesto, adecuadamente molido, con un diluyente o base como se ha descrito anteriormente, y opcionalmente, con un aglutinante tal como carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina, o polivinilpirrolidona, un retardante de solución tal como parafina, un acelerador de la resorción tal como una sal cuaternaria y/o un agente de absorción tal como betonita, caolín, o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo puede granularse humedeciéndola con un aglutinante tal como jarabe, pasta de almidón, mucílago de goma arábica, o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos y forzándola a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, la mezcla en polvo puede procesarse a través de la máquina de comprimidos y el resultado es trozos imperfectamente formados rotos en gránulos. Los gránulos pueden lubricarse para evitar que se peguen a los troqueles de formación del comprimido mediante la adición de ácido esteárico, una sal estearato, talco, o aceite mineral. La mezcla lubricada después se comprime en comprimidos. Los compuestos de la presente divulgación también pueden combinarse con un vehículo inerte de flujo libre y comprimirse en comprimidos directamente sin pasar a través de las etapas de granulación o agitación. Puede proporcionarse un recubrimiento protector transparente u opaco que consta de un recubrimiento sellante de goma laca, un recubrimiento de azúcar o material polimérico, y un recubrimiento pulido de cera. Pueden añadirse colorantes a estos recubrimientos para distinguir diferentes dosificaciones unitarias.
- 30 Los fluidos orales tales como solución, jarabes, y elixires pueden prepararse en forma unitaria de dosificación de modo que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes pueden prepararse resolviendo el compuesto en una solución acuosa adecuadamente aromatizada, mientras que los elixires se preparan a través del uso de un vehículo no tóxico. También pueden añadirse solubilizantes y emulsionantes tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivos aromatizantes tales como aceite de menta o edulcorantes naturales, o sacarina u otros edulcorantes artificiales, y similares.
- 35 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, por recubrimiento o impregnado del material particulado en polímeros, cera, o similares.
- 40 Los compuestos de fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, también pueden administrarse en forma de sistemas de suministro en liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes, y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de una diversidad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina, o fosfatidilcolinas.
- 55 Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también pueden suministrarse mediante el uso de anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que se acoplan las moléculas de compuesto. Los compuestos también pueden acoplarse con polímeros solubles como vehículos de fármacos dirigibles. Dichos polímeros puede incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidafenol, polihidroxietilaspirtamidafenol, u óxido de polietileno-poliisina sustituido con

restos de palmitoilo. Además, los compuestos puede acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir una liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, poliepsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos, y copolímeros de bloque reticulados o anipáticos de hidrogeles.

5 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración transdérmica pueden presentarse en forma de parches concretos pretendidos para permanecer en contacto íntimo con la epidermis del destinatario durante un periodo prolongado de tiempo. Por ejemplo, el ingrediente activo puede suministrarse desde el parche por iontoforesis como se divulga en líneas generales en *Pharmaceutical Research* 1986, 3(6), 318.

10 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración tópica pueden formularse en forma de pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizaciones, aerosoles, o aceites.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración rectal pueden presentarse en forma de supositorios o enemas.

15 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración nasal en las que el vehículo es un sólido, incluyen un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 20 a 500 micrómetros que se administra de un modo en que se toma el rapé, es decir, por inhalación rápida a través del conducto nasal desde un recipiente del polvo mantenido cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas en las que el vehículo es un líquido, para administración en forma de una pulverización nasal o gotas nasales, incluyen soluciones acuosas u oleosas del ingrediente activo.

20 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración por inhalación incluyen polvos finos o brumas de partícula fina, que pueden generarse mediante diversos tipos de aerosoles, nebulizadores, o insufladores presurizados de dosis medida.

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

25 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener anti-oxidantes, tampones, bacteriostáticos, y sales que vuelven a la formulación isotónica con la sangre del destinatario pretendido; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en recipientes unidos o multidosis, por ejemplo ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en un estado secado por congelación (liofilizado) que requiere solamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones de inyección improvisadas pueden prepararse a partir de polvos, gránulos, y comprimidos estériles.

30 Debe entenderse que además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica que tienen relación con el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, aquellos adecuados para administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

35 El término "paciente" incluye tanto seres humanos como otros mamíferos.

El término "tratar" se refiere a: (i) prevenir que aparezca una enfermedad, trastorno o afección en un paciente que puede estar predispuesto a la enfermedad, trastorno, y/o afección pero que no aún se ha diagnosticado que la tenga; (ii) inhibir la enfermedad, trastorno, o afección, es decir, detener su desarrollo; y (iii) aliviar la enfermedad, trastorno, o afección, es decir, causar la regresión de la enfermedad, trastorno, y/o afección.

40 Los compuestos de la presente divulgación también pueden administrarse con una ciclosporina, por ejemplo, ciclosporina A. La ciclosporina A ha demostrado ser activa contra el VHC en ensayos clínicos (*Hepatology* 2003, 38, 1282; *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004, 313, 42; *J. Gastroenterol.* 2003, 38, 567).

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

Tabla 1

<i>Nombre comercial</i>	<i>Clase fisiológica</i>	<i>Tipo de inhibidor o diana</i>	<i>Empresa de origen</i>
NIM811		inhibidor de ciclofilina	Novartis
Zadaxin		inmunomodulador	Sciclone
Suvus		azul de metileno	Bioenvision

ES 2 384 911 T3

(continuación)

Nombre comercial	Clase fisiológica	Tipo de inhibidor o diana	Empresa de origen
Actilon (CPG10101)		agonista de TLR9	Coley
Batabulina (T67)	Anticáncer	inhibidor de $\beta$ -tubulina	Tularik Inc., South San Francisco, CA
ISIS 14803	Antiviral	antisentido	ISIS Pharmaceuticals Inc, Carlsbad, CA/Elan Pharmaceuticals Inc., Nueva York, NY
Summetrel	Antiviral	antiviral	Endo Pharmaceuticals 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 de 2005	Antiviral	inhibidores del VHC	Arrow Therapeutics Ltd.
Levovirina	Antiviral	inhibidor de IMPDH	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Merimepodib (VX-497)	Antiviral	inhibidor de IMPDH	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA
XTL-6865 (XTL-002)	Antiviral	anticuerpo monoclonal	XTL Biopharmaceuticals Ltd., Rehovot, Israel
Telaprevir (VX-950, LY-570310)	Antiviral	inhibidor de la serín proteasa NS3	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA/Eli Lilly and Co. Inc., Indianapolis, IN
VHC-796	Antiviral	inhibidor de la replicasa NS5B	Wyeth / Viropharma
NM-283	Antiviral	inhibidor de la replicasa NS5B	Idenix / Novartis
GL-59728	Antiviral	inhibidor de la replicasa NS5B	Gene Labs / Novartis
GL-60667	Antiviral	inhibidor de la replicasa NS5B	Gene Labs / Novartis
2'C MeA	Antiviral	inhibidor de la replicasa NS5B	Gilead
PSI 6130	Antiviral	inhibidor de la replicasa NS5B	Roche
R1626	Antiviral	inhibidor de la replicasa NS5B	Roche
2'C Metil adenosina	Antiviral	inhibidor de la replicasa NS5B	Merck
JTK-003	Antiviral	inhibidor de RdRp	Japan Tobacco Inc., Tokio, Japón
Levovirina	Antiviral	ribavirina	ICN Pharmaceutical s, Costa Mesa, CA

ES 2 384 911 T3

(continuación)

Nombre comercial	Clase fisiológica	Tipo de inhibidor o diana	Empresa de origen
Ribavirina	Antiviral	ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Viramidina	Antiviral	profármaco ribavirina	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Heptazima	Antiviral	ribozima	Ribozyme Pharmaceuticals Inc., Boulder, CO
BILN-2061	Antiviral	inhibidor de serín proteasa	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Alemania
SCH 503034	Antiviral	inhibidor de serín proteasa	Schering Plough
Zadazim	Inmunomodulador	inmunomodulador	SciClone Pharmaceuticals Inc., San Mateo, CA
Ceplene	Inmunomodulador	inmunomodulador	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
CellCept	Inmunosupresor	inmunosupresor de VHC IgG	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
Civacir	Inmunosupresor	inmunosupresor de VHC IgG	Nabi Biopharmaceuticals Inc., Boca Raton, FL
Albuferón - $\alpha$	Interferón	albúmina IFN- $\alpha$ 2b	Human Genome Sciences Inc., Rockville, MD
Infergen A	Interferón	IFN alfacon-1	InterMune Pharmaceuticals 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/a1-timosina	RegeneRx Biopharmaceuticals Inc., Bethesda, MD/ SciClone Pharmaceuticals 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/Valentis
Wellferón	Interferón	IFN- $\alpha$ n1 linfoblastoide	GlaxoSmithKline plc, Uxbridge, RU
Omniferón	Interferón	IFN- $\alpha$ natural	Viragen Inc., Plantation, FL

(continuación)

Nombre comercial	Clase fisiológica	Tipo de inhibidor o diana	Empresa de origen
Pegasys	Interferón	IFN- $\alpha$ 2a PEGilado	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
Pegasys y Ceplene	Interferón	IFN- $\alpha$ 2a PEGilado/inmunomodulador	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
Pegasys y Ribavirina	Interferón	IFN- $\alpha$ 2a PEGilado/ribavirina	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, 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
IP-501	Protección hepática	antifibrótico	Indevus Pharmaceuticals Inc., Lexington, MA
IDN-6556	Protección hepática	inhibidor de caspasa	Idun Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
ITMN-191 (R-7227)	Antiviral	inhibidor de serín proteasa	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA
GL-59728	Antiviral	inhibidor de la replicasa NS5B	Genelabs
ANA-971	Antiviral	agonista de TLR-7	Anadys

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

Los compuestos de esta divulgación también pueden usarse para tratar o prevenir la contaminación viral de materiales y por lo tanto reducir el riesgo de infección vírica del personal de laboratorio o médico o pacientes que entren en contacto con dichos materiales, por ejemplo, sangre, tejido, instrumentos y prendas quirúrgicas, instrumentos y prendas de laboratorio, y aparatos y materiales de recogida o transfusión de sangre.

Esta divulgación pretende abarcar compuestos que tienen fórmula (I) cuando se preparan por procedimientos sintéticos o por procedimientos metabólicos incluyendo los que suceden en el cuerpo humano o de animales (*in vivo*) o procedimientos que suceden *in vitro*.

Las abreviaturas usadas en la presente solicitud, incluyendo particularmente en los siguientes esquemas ilustrativos y ejemplos, son bien conocidas para los especialistas en la técnica. Algunas de las abreviaturas usadas son las siguientes: TFA para ácido trifluoroacético; Ph para fenilo; tBu o t-Bu para terc-butilo; DMSO para dimetilsulfóxido; DMF para N,N-dimetilformamida; EtOH para etanol; Boc o BOC para terc-butoxicarbonilo; THF para tetrahidrofurano; Et<sub>2</sub>O para éter dietílico; Et para etilo; MeOH para metanol; EtOAc y EtOAC para acetato de etilo; TA para temperatura ambiente; TR o t<sub>R</sub> para tiempo de retención; h para horas; sat. para saturado; PCC para clorocromato de piridinio; TBDPS para terc-butildifenilsililo; DMAP para 4-dimetilaminopiridina; TBAF para fluoruro de tetrabutylamonio; Et<sub>3</sub>N o TEA para trietilamina; min. para minutos; OAc para acetato; Cbz para carbobenciloxi; SEM para 2-trimetilsililetoximetoxi; AIBN para azobisisobutironitrilo; HATU para hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N',N'-tetrametiluronio; DDQ para 2,3-dicloro-5,6-di-ciano-1,4-benzoquinona; dppf para 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno; e iPr<sub>2</sub>NEt o DIPEA o DIEA para diisopropiletilamina.

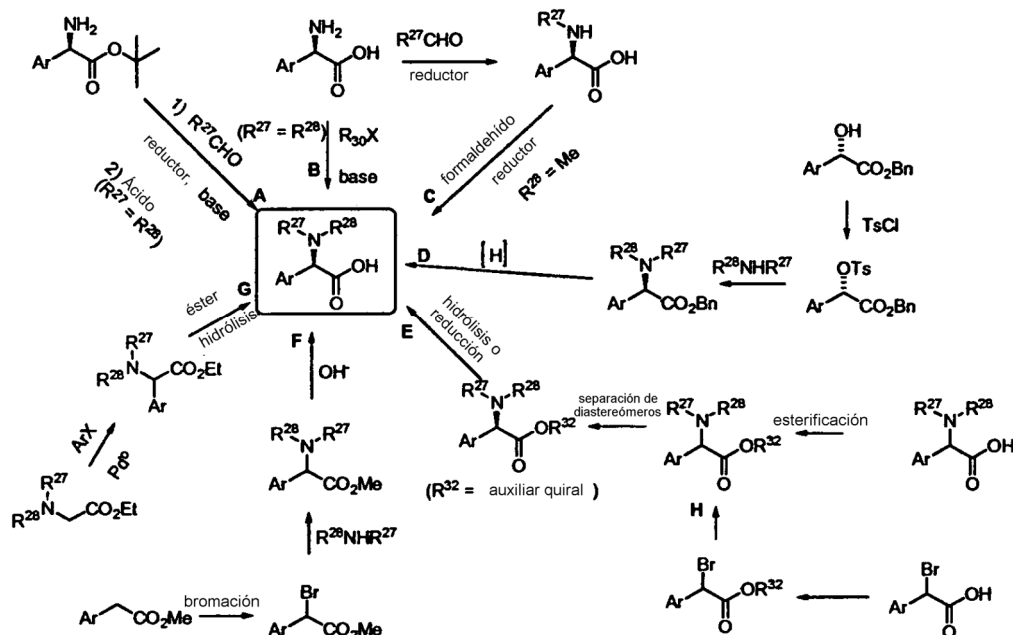
Los compuestos y procedimiento de la presente divulgación se entenderán mejor en relación con los siguientes esquemas sintéticos que ilustran los procedimientos por los cuales pueden prepararse los compuestos de la presente divulgación. Los materiales de partida pueden obtenerse de fuentes comerciales o prepararse por procedimientos bien establecidos en la bibliografía conocidos para los especialistas en la técnica. Será muy evidente para un especialista en la técnica que los compuestos definidos anteriormente pueden sintetizarse por sustitución de los reactivos y agentes apropiados en las síntesis mostradas a continuación. También será muy evidente para un



especialista en la técnica que las etapas de protección y desprotección selectiva, así como el orden de las propias etapas, puede realizarse en orden variable, dependiendo de la naturaleza de las variables para completar satisfactoriamente las siguientes síntesis. Las variables son como se han definido anteriormente salvo que se indique a continuación otra cosa.

5 *Esquema 1: Derivados de Fenilglicina Sustituída*

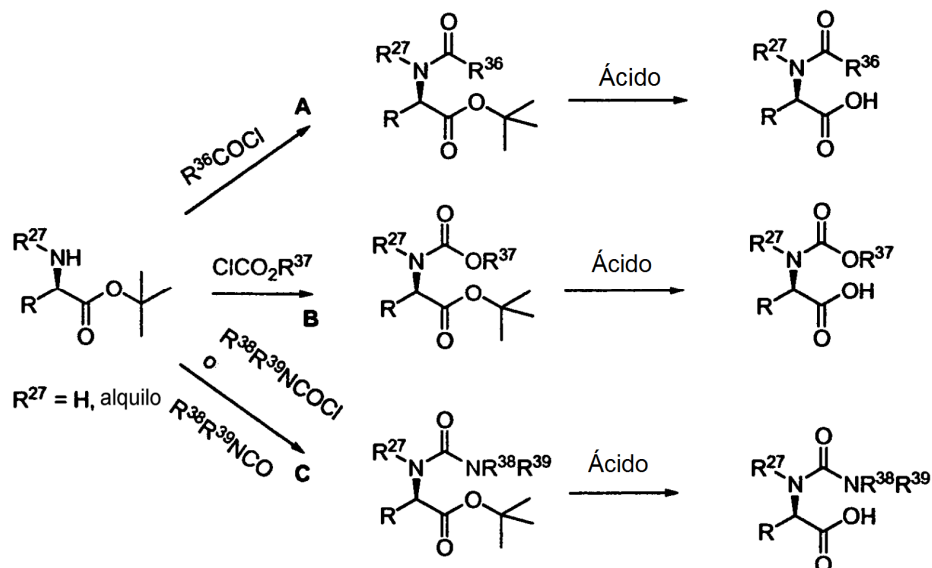
Pueden prepararse derivados de fenilglicina sustituida por varios procedimientos mostrados a continuación. Puede alquilarse de forma reductora éster t-butílico de fenilglicina (vía A) con un aldehído apropiado y un reductor tal como cianoborohidruro sódico en medio ácido. La hidrólisis del éster t-butílico puede conseguirse 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 (vía B). La vía C ilustra la alquilación reductora de fenilglicina como en la vía A seguida de una segunda alquilación reductora con un aldehído alternativo tal como formaldehído en presencia de un agente reductor y ácido. La vía D ilustra la síntesis de fenilglicinas sustituidas mediante los análogos correspondientes de ácido mandélico. La conversión del alcohol secundario en un grupo saliente competente puede conseguirse con cloruro de p-toluenosulfonilo. El desplazamiento del grupo tosilato con una amina apropiada seguido de la eliminación reductora del éster bencílico puede proporcionar derivados de fenilglicina sustituida. En la vía E se resuelve un derivado de fenilglicina sustituida por esterificación con un auxiliar quiral enantioméricamente puro tal como, aunque sin limitación, (+)-1-feniletanol, (-)-1-feniletanol, una oxazolidinona Evan, o pantolactona enantioméricamente pura. La separación de los diastereómeros se consigue por cromatografía (gel de sílice, HPLC, cristalización, etc.) seguida de la eliminación del auxiliar quiral que proporciona derivados de fenilglicina enantioméricamente puros. La vía H ilustra una secuencia sintética que se cruza con la vía E, en la que el auxiliar quiral mencionado anteriormente se instala antes de la adición de amina. Como alternativa, puede bromarse un éster de una ácido arilacético con una fuente de iones bromo tal como bromo, N-bromosuccinimida, o CBr<sub>4</sub>. El bromuro bencílico resultante puede desplazarse con una diversidad de aminas mono- o disustituidas en presencia de una base de amina terciaria tal como trietilamina o base de Hunig. La hidrólisis del éster metílico mediante el tratamiento con hidróxido de litio a baja temperatura o HCl 6 N a temperatura elevada proporciona los derivados de fenilglicina sustituida. Otro procedimiento se muestra en la vía G. Puede derivatizarse análogos de glicina con una diversidad de haluros de arilo en presencia de una fuente de paladio (0) tal como paladio bis(tributilfosfina) y base tal como fosfato potásico. El éster resultante después puede hidrolizarse por tratamiento con base o ácido. Debe entenderse que existen en la técnica otros procedimientos bien conocidos para preparar derivados de fenilglicina y pueden modificarse para proporcionar los compuestos deseados en esta descripción. También debe entenderse que los derivados de fenilglicina finales pueden purificarse a una pureza enantiomérica mayor del 98% ee mediante HPLC preparativa.



Esquema 2: Derivados de Aminoácidos Acilados

35 En otra realización de la presente divulgación, pueden prepararse derivados de fenilglicina acilada como se ilustra a continuación. Los derivados de fenilglicina en los que el ácido carboxílico está protegido en forma de un éster retirado fácilmente, pueden acilarse con un cloruro de ácido en presencia de una base tal como trietilamina para proporcionar las amidas correspondientes (vía A). La vía B ilustra la acilación del derivado de fenilglicina de partida

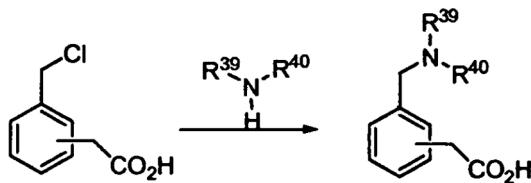
con un cloroformiato apropiado mientras que la vía C muestra la reacción con un isocianato o cloruro de carbamoilo apropiado. Cada uno de los tres intermedios mostrados en las vías A - C puede desprotegerse por procedimientos conocidos por los especialistas en la técnica (es decir; tratamiento del éster t-butílico con una base fuerte tal como HCl o ácido trifluoroacético).



5

Esquema 3

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



10

**Condiciones de análisis de compuestos**

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

15 **Síntesis de cap comunes**

Condiciones de CL adicionales aplicables a la sección actual, salvo que se indique otra cosa.

*Cond-EM W1*

Columna	= XTERRA 3,0 X 50 mm S7
% B inicial	= 0
% B final	= 100
Tiempo de gradiente	= 2 min.
Tiempo parado	= 3 min.
Caudal	= 5 ml/min.
Longitud de onda	= 220 nm

## ES 2 384 911 T3

(continuación)

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%

### *Cond.-EM-W2*

Columna = XTERRA 3,0 X 50 mm S7  
% B inicial = 0  
% B final = 100  
Tiempo de gradiente = 3 min.  
Tiempo parado = 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%

### *Cond.-EM-WS*

Columna = XTERRA 3,0 X 50 mm S7  
% B inicial = 0  
% B final = 30  
Tiempo de gradiente = 2 min.  
Tiempo parado = 3 min.  
Caudal = 5 ml/min.  
Longitud de onda = 220 nm  
Disolvente A = 0,1% TFA 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%

### *Cond.-D1*

Columna = XTERRA C18 3,0 X 50 mm S7  
% B inicial = 0  
% B final = 100  
Tiempo de gradiente = 3 min.  
Tiempo parado = 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%

## ES 2 384 911 T3

(continuación)

### *Cond.-D2*

Columna	= Phenomenex-Luna 4,6 X 50 mm S 10
% B inicial	= 0
% B final	= 100
Tiempo de gradiente	= 3 min.
Tiempo parado	= 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%

### *Cond.-M3*

Columna	= XTERRA C18 3,0 X 50 mm S7
% B inicial	= 0
% B final	= 40
Tiempo de gradiente	= 2 min.
Tiempo parado	= 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 I*

Columna	= Phenomenex-Luna 3,0 X 50 mm S 10
% B inicial	= 0
% B final	= 100
Tiempo de gradiente	= 2 min.
Tiempo parado	= 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 II*

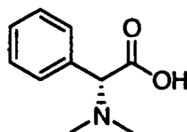
(continuación)

Columna	= Phenomenex-Luna 4,6 X 50 mm S10
% B inicial	= 0
% B final	= 100
Tiempo de gradiente	= 2 min.
Tiempo parado	= 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 III*

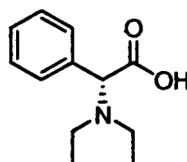
Columna	= XTERRA C18 3,0 x 50 mm S7
% B inicial	= 0
% B final	= 100
Tiempo de gradiente	= 3 min.
Tiempo parado	= 4 min.
Caudal	= 4 ml/min.
Longitud de onda	= 220 nm
Disolvente A	= TFA al 0,1% en metanol al 10%/H <sub>2</sub> O al 90%
Disolvente B	= TFA al 0,1% en metanol al 90%/H <sub>2</sub> O al 10%

Cap-1



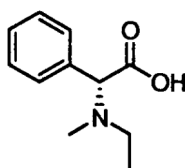
- 5 Se añadió una suspensión de Pd al 10%/C (2,0 g) en metanol (10 ml) a una mezcla de (R)-2-fenilglicina (10 g, 66,2 mmol), formaldehído (33 ml del 37% en peso en agua), HCl 1 N (30 ml) y metanol (30 ml), y se expuso a H<sub>2</sub> (413,57 kPa (60 psi)) durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®), y el filtrado se concentró al vacío. El material bruto resultante se recrystalizó en isopropanol para proporcionar la sal HCl de Cap-1 en forma de una aguja blanca (4,0 g). Rotación óptica: -117,1° [c=9,95 mg/ml en H<sub>2</sub>O; λ=589 nm]. <sup>1</sup>H RMN (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. I): TR=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.

Cap-2



Se añadió  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (6,22 g, 94 mmol) en porciones durante unos pocos minutos a una mezcla refrigerada (hielo/agua) de (R)-2-fenilglicina (6,02 g, 39,8 mmol) y metanol (100 ml), y se agitó durante 5 minutos. Se añadió gota a gota acetaldehído (10 ml) durante 10 minutos y la agitación se continuó a la misma temperatura refrigerada durante 45 minutos y a temperatura ambiente durante ~6,5 horas. 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 minutos hasta que el pH de la mezcla fue ~ 1,5 - 2,0. El baño de refrigeración se retiró y la agitación se continuó añadiendo al mismo tiempo HCl concentrado para mantener el pH de la mezcla a aproximadamente 1,3-2,0. La mezcla de reacción se agitó durante una noche, se filtró para retirar la suspensión blanca, y el filtrado se concentró al vacío. El material bruto se recrystalizó en etanol para producir la sal HCl de Cap-2 en forma de un sólido blanco brillante en dos cultivos (cultivo-1: 4,16 g; cultivo-2: 2,19 g).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta=2,5$  ppm, 400 MHz): 10,44 (1,00, 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). Cultivo-1:  $[\alpha]^{25}_{\text{D}} -102,21^\circ$  ( $c=0,357$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ); cultivo-2:  $[\alpha]^{25}_{\text{D}} -99,7^\circ$  ( $c=0,357$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ). CL (Cond. I): TR=0,43 min.; CL/EM: Anál. calc. para  $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ : 208,13; encontrado 208,26.

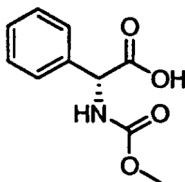
Cap-3



Se añadieron secuencialmente acetaldehído (5,0 ml, 89,1 mmol) y una suspensión de Pd al 10%/C (720 mg) en metanol/ $\text{H}_2\text{O}$  (4 ml/1 ml) a una mezcla refrigerada (~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 una atmósfera de  $\text{H}_2$  durante 17 horas. Se añadió acetaldehído adicional (10 ml, 178,2 mmol) y la agitación se continuó en atmósfera de  $\text{H}_2$  durante 24 horas [Nota: el suministro de  $\text{H}_2$  se repuso según fue necesario durante toda la reacción]. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®), y el filtrado se concentró al vacío. El material bruto resultante se recrystalizó en isopropanol para proporcionar la sal HCl de ácido (R)-2-(etilamino)-2-fenilacético en forma de un sólido blanco brillante (2,846 g).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta=2,5$  ppm, 400 MHz):  $\delta$  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. I): TR=0,39 min.; >95% índice de homogeneidad; CL/EM: Anál. calc. para  $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NO}_2$ : 180,10; encontrado 180,18.

Se añadió una suspensión de Pd al 10%/C (536 mg) en metanol/ $\text{H}_2\text{O}$  (3 ml/1 ml) a una mezcla de ácido (R)-2-(etilamino)-2-fenilacético/HCl (1,492 g, 6,918 mmol), formaldehído (20 ml del 37% en peso en agua), HCl 1 N (20 ml) y metanol (23 ml). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de  $\text{H}_2$  durante ~72 horas, donde el suministro de  $\text{H}_2$  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 bruto resultante se recrystalizó en isopropanol (50 ml) para proporcionar la sal HCl de Cap-3 en forma de un sólido blanco (985 mg).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta=2,5$  ppm, 400 MHz):  $\delta$  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. I): TR=0,39 min.; >95% índice de homogeneidad; CL/EM: Anál. calc. para  $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NO}_2$ : 194,12; encontrado 194,18; EMAR: Anál. calc. para  $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NO}_2$ : 194,1180; encontrado 194,1181.

Cap-4

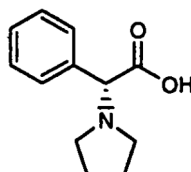


Se añadió gota a gota  $\text{CICO}_2\text{Me}$  (3,2 ml, 41,4 mmol) a una semi-solución refrigerada (hielo/agua) en THF (410 ml) de 2-amino-2-fenilacetato de (R)-terc-butilo/HCl (9,877 g, 40,52 mmol) y diisopropiletilamina (14,2 ml, 81,52 mmol) durante 6 min., y se agitó a temperatura similar durante 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 capa orgánica se lavó con HCl 1 N (25 ml) y solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (30 ml), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró, y se concentró al vacío. El aceite incoloro resultante se trituró en hexanos, se filtró y se lavó con hexanos (100 ml) para proporcionar 2-(metoxicarbonilamino)-2-fenilacetato de (R)-terc-butilo en forma de un sólido blanco (7,7 g).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta=2,5$  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. I): TR=1,53 min.; ~90% índice de homogeneidad; CL/EM: Anál. calc. para  $[\text{M}+\text{Na}]^+ \text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NNaO}_4$ : 288,12; encontrado 288,15.

Se añadió gota a gota TFA (16 ml) a una solución refregada (hielo/agua) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (160 ml) del producto anterior durante 7 minutos, y el baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó durante 20 horas. Como la

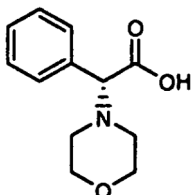
desprotección aún no era completa, se añadió TFA adicional (1,0 ml) y la agitación se continuó durante 2 horas adicionales. El componente volátil se retiró al vacío, y el residuo oleoso resultante se trató con éter dietílico (15 ml) y hexanos (12 ml) para proporcionar un precipitado. El precipitado se filtró y se lavó con éter dietílico/hexanos (proporción ~1:3; 30 ml) y se secó al vacío para proporcionar Cap-4 en forma de un sólido blanco esponjoso (5,57 g). Rotación óptica:  $-176,9^\circ$  [ $c=3,7$  mg/ml en  $H_2O$ ;  $\lambda=589$  nm].  $^1H$  RMN (DMSO- $d_6$ ,  $\delta=2,5$  ppm, 400 MHz):  $\delta$  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. I): TR=1,01 min.; >95% índice de homogeneidad; CL/EM: Anál. calc. para  $[M+H]^+$   $C_{10}H_{12}NO_4$  210,08; encontrado 210,17; EMAR: Anál. calc. para  $[M+H]^+$   $C_{10}H_{12}NO_4$  210,0766; encontrado 210,0756.

Cap-5



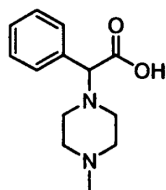
Una mezcla de (R)-2-fenilglicina (1,0 g, 6,62 mmol), 1,4-dibromobutano (1,57 g, 7,27 mmol) y  $Na_2CO_3$  (2,10 g, 19,8 mmol) en etanol (40 ml) se calentó a  $100^\circ C$  durante 21 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo 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 bruto resultante se purificó por HPLC de fase inversa (agua/metanol/TFA) para proporcionar la sal TFA de Cap-5 en forma de una espuma blanca semi-viscosa (1,0 g).  $^1H$  RMN (DMSO- $d_6$ ,  $\delta=2,5$ , 500 MHz)  $\delta$  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 minutos (Cond. I); >98% índice de homogeneidad; CL/EM: Anál. calc. para  $[M+H]^+$   $C_{12}H_{16}NO_2$ : 206,12; encontrado 206,25.

Cap-6



Se sintetizó la sal TFA de Cap-6 a partir de (R)-2-fenilglicina y 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)etano usando el procedimiento de la preparación de Cap-5.  $^1H$  RMN (DMSO- $d_6$ ,  $\delta=2,5$ , 500 MHz)  $\delta$  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 minutos (Cond. I); >98%; CL/EM: Anál. calc. para  $[M+H]^+$   $C_{12}H_{16}NO_3$ : 222,11; encontrado 222,20; EMAR: Anál. calc. para  $[M+H]^+$   $C_{12}H_{16}NO_3$ : 222,1130; encontrado 222,1121.

Cap-7

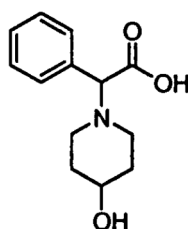


Cap-7a: enantiómero-1  
Cap-7b: enantiómero-2

Se añadió gota a gota una solución en  $CH_2Cl_2$  (200 ml) de cloruro de p-toluenosulfonilo (8,65 g, 45,4 mmol) a una solución refrigerada ( $-5^\circ C$ ) en  $CH_2Cl_2$  (200 ml) de 2-hidroxi-2-fenilacetato de (S)-bencilo (10,0 g, 41,3 mmol), trietilamina (5,75 ml, 41,3 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,504 g, 4,13 mmol), manteniendo al mismo tiempo la temperatura entre  $-5^\circ C$  y  $0^\circ C$ . La reacción se agitó a  $0^\circ C$  durante 9 horas, y después se almacenó en un congelador ( $-25^\circ C$ ) durante 14 horas. Se dejó descongelar a temperatura ambiente y se lavó con agua (200 ml), HCl 1 N (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó ( $MgSO_4$ ), se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar 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 ese producto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.  $^1H$  RMN (DMSO- $d_6$ ,  $\delta=2,5$ , 500 MHz)  $\delta$  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. III); >90% índice de homogeneidad; CL/EM: Anál. calc. para  $[M+H]^+$   $C_{22}H_{20}NaO_5S$ : 419,09; encontrado 419,04.

- Se calentó 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) 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 capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró al vacío. El material bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo) para proporcionar 2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-fenilacetato de bencilo en forma de un aceite viscoso marrón anaranjado (4,56 g). El análisis por HPLC quiral (Chiralcel OD-H) indicó que la muestra es una mezcla de enantiómeros en una proporción 38,2 a 58,7. La separación de los enantiómeros se realizó del siguiente modo: el producto se disolvió en 120 ml de etanol/heptano (1:1) y se inyectó (5 ml/inyección) en una columna de HPLC quiral (Chiracel OJ, 5 cm DI x 50 cm L, 20 mm) eluyendo con heptano/etanol 85:15 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. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ=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. III); >98% 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 una atmósfera de hidrógeno, bajo minucioso control, durante <50 minutos. Inmediatamente después de completarse la reacción, el catalizador se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar Cap-7, contaminado con ácido fenilacético en forma de una espuma color bronce (867,6 mg; la masa está por encima del rendimiento teórico). El producto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, δ=2,5, 500 MHz) δ 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. II); >90% 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>: 233,14; 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 de Cap-8 y Cap-9 se realizó de acuerdo con la síntesis de Cap-7 usando aminas apropiadas para la etapa de desplazamiento de SN<sub>2</sub> (es decir, 4-hidroxipiperidina para Cap-8 y (S)-3-fluoropirrolidina para Cap-9) y condiciones modificadas para la separación de los intermedios estereoisoméricos respectivos, como se divulga a continuación.

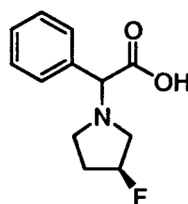
Cap-8



**8a**: enantiómero-1  
**8b**: enantiómero-2

- La separación enantiomérica del intermedio 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) en una columna de HPLC quiral (Chiracel OJ, 2 cm DI x 25 cm L, 10 μm) eluyendo con heptano/etanol 80:20 a 10 ml/min., se controló a 220 nm, para proporcionar 186,3 mg de enantiómero-1 y 209,1 mg de enantiómero-2 en forma de aceites viscosos amarillo claro. Estos ésteres bencilicos se sometieron a hidrogenólisis de acuerdo con la preparación de Cap-7 para proporcionar Cap-8: <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, δ=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. II); >98% 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.

Cap-9



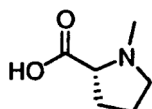
**9a**: diastereómero-1  
**9b**: diastereómero-2

La separación diastereomérica del intermedio 2-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-2-fenilacetato de bencilo se realizó empleando las siguientes condiciones: el éster (220 mg) se separó en una columna de HPLC quiral (Chiracel OJ-H, 0,46 cm DI x 25 cm L, 5 μm) eluyendo con CO<sub>2</sub> al 95%/metanol al 5% con TFA al 0,1%, a una presión de 1 MPa (10



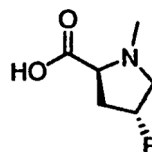
bar), caudal de 70 ml/min., y una temperatura de 35°C. El producto de elución de HPLC para los respectivos estereoisómeros se concentró, y el residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) y se lavó con un medio acuoso (10 ml de agua + 1 ml de solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>). La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar 92,5 mg de la fracción-1 y 59,6 mg de la fracción-2. Estos ésteres bencílicos se sometieron a hidrogenólisis de acuerdo con la preparación de Cap-7 para preparar Cap 9a y 9b. Cap-9a (diastereómero-1; la muestra es una sal TFA como resultado de la purificación en HPLC de fase inversa usando disolvente H<sub>2</sub>O/metanol/TFA): <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, δ=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. I); >95% 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; Cap-9b (diastereómero-2): <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, δ=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. I); 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.

Cap-10



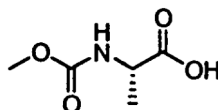
A una solución de D-prolina (2,0 g, 17 mmol) y formaldehído (2,0 ml del 37% en peso en H<sub>2</sub>O) en metanol (15 ml) se añadió una suspensión de Pd al 10%/C (500 mg) en metanol (5 ml). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 23 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y se concentró al vacío para proporcionar Cap-10 en forma de un sólido blanquecino (2,15 g). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, δ=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. II); >98% 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.

Cap-11



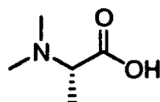
Una mezcla de ácido (2S,4R)-4-fluoropirrolidina-2-carboxílico (0,50 g, 3,8 mmol), formaldehído (0,5 ml del 37% en peso en H<sub>2</sub>O), HCl 12 N (0,25 ml) y Pd al 10%/C (50 mg) en metanol (20 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 19 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se recristalizó en isopropanol para proporcionar la sal HCl de Cap-11 en forma de un sólido blanco (337,7 mg). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, δ=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. II); >98% 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.

Cap-12 (igual que cap 52)

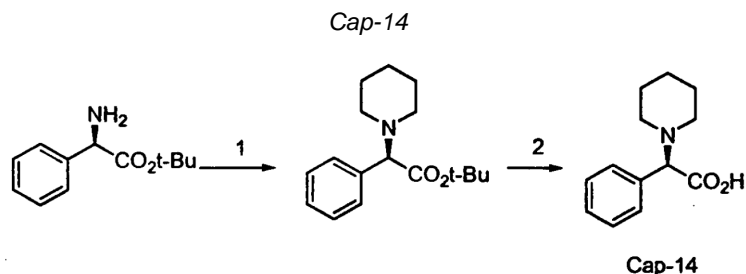


Se disolvió L-alanina (2,0 g, 22,5 mmol) en solución acuosa de carbonato sódico al 10% (50 ml), y se añadió una solución en THF (50 ml) de cloroformiato de metilo (4,0 ml) a la misma. La mezcla de reacción se agitó en condiciones ambientales durante 4,5 horas y se concentró al vacío. El sólido blanco resultante se disolvió en agua y se acidificó con HCl 1 N a un pH ~2-3. Las soluciones resultantes se extrajeron con acetato de etilo (3 x 100 ml) y la fase orgánica combinada se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar un aceite incoloro (2,58 g). Se purificaron 500 mg de este material por HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O/metanol/TFA) para proporcionar 150 mg de Cap-12 en forma de un aceite incoloro. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, δ=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).

Cap-13

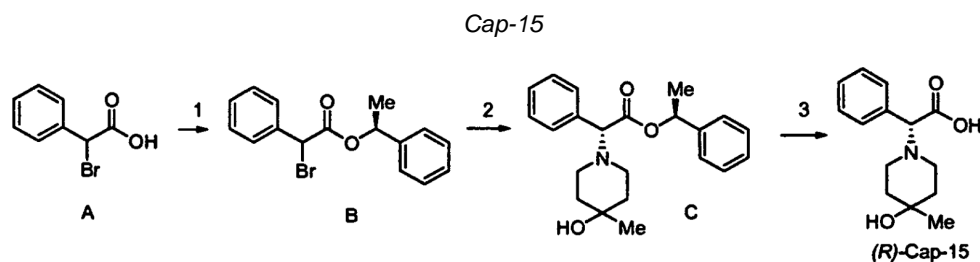


Una mezcla de L-alanina (2,5 g, 28 mmol), formaldehído (8,4 g, 37% en peso), HCl 1 N (30 ml) y Pd al 10%/C (500 mg) en metanol (30 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno (344,64 kPa (50 psi)) durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar la sal HCl de Cap-13 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.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ,  $\delta=2,5$ , 500 MHz)  $\delta$  12,1 (s a, 1H), 4,06 (c, J = 7,4, 1H), 2,76 (s, 6H), 1,46 (d, J = 7,3, 3H).



Etapa 1: Una mezcla de éster terc-butílico de (R)-(-)-D-fenilglicina (3,00 g, 12,3 mmol),  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (0,773 g, 12,3 mmol), KOH (0,690 g, 12,3 mmol) y ácido acético (0,352 ml, 6,15 mmol) se agitó en metanol a  $0^\circ\text{C}$ . A esta mezcla se añadió gota a gota dialdehído glutárico (2,23 ml, 12,3 mmol) durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó según se dejaba calentar a temperatura ambiente y la agitación se continuó a la misma temperatura durante 16 horas. El disolvente se retiró posteriormente y el residuo se repartió con NaOH acuoso al 10% y acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró a sequedad para proporcionar un aceite transparente. Este material se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (Primesphere C-18, 30 x 100 mm;  $\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O-TFA}$  al 0,1%) para dar el intermedio éster (2,70 g, 56%) en forma de un aceite transparente.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ : 275; encontrado: 276 (M+H) $^+$ .

Etapa 2: A una solución agitada del intermedio éster (1,12 g, 2,88 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió TFA (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y después se concentró a sequedad para dar un aceite amarillo claro. El aceite se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (Primesphere C-18, 30 x 100 mm;  $\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O-TFA}$  al 0,1%). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a sequedad al vacío. El residuo después se disolvió en una cantidad mínima de metanol y se aplicó 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 y 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 amarillo claro.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  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  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ : 219; encontrado: 220 (M+H) $^+$ .

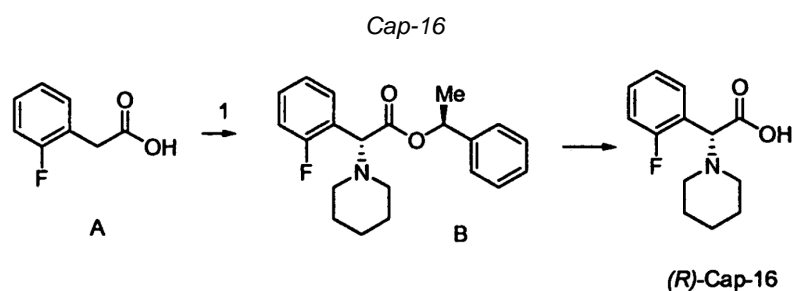


Etapa 1: 2-Bromo-2-fenilacetato de (S)-1-feniletilo: A una mezcla de ácido  $\alpha$ -bromofenilacético (10,75 g, 0,050 mol), (S)-(-)-1-feniletanol (7,94 g, 0,065 mol) y DMAP (0,61 g, 5,0 mmol) en diclorometano seco (100 ml) se añadió EDCI sólido (12,46 g, 0,065 mol) todo de una vez. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de Ar durante 18 horas y después se diluyó con acetato de etilo, se lavó ( $\text{H}_2\text{O}$  x 2 y salmuera), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró, y se concentró para dar un aceite amarillo pálido. La cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ /hexano-acetato de etilo, 4:1) de este aceite proporcionó el compuesto del título (11,64 g, 73%) en forma de un sólido blanco.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).

Etapa 2: (R)-2-(4-Hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)-2-fenilacetato de (S)-1-feniletilo: A una solución de 2-bromo-2-fenilacetato de (S)-1-feniletilo (0,464 g, 1,45 mmol) en THF (8 ml) se 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  $55-60^\circ\text{C}$  (temperatura del baño de aceite) durante 4 horas. La mezcla de reacción enfriada después se diluyó con acetato de etilo (30 ml), se lavó ( $\text{H}_2\text{O}$

x 2 y salmuera), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo-hexano al 0-60%) para proporcionar primero el isómero (S,R) del compuesto del título (0,306 g, 60%) en forma de un sólido blanco y después el isómero (S,S) correspondiente (0,120 g, 23%), también en forma de un sólido blanco. Isómero (S,R): <sup>1</sup>H RMN (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; encontrado: 354 (M+H)<sup>+</sup>. Isómero (S,S): <sup>1</sup>H RMN (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: Anál. calc. para C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub>: 353; encontrado: 354 (M+H)<sup>+</sup>.

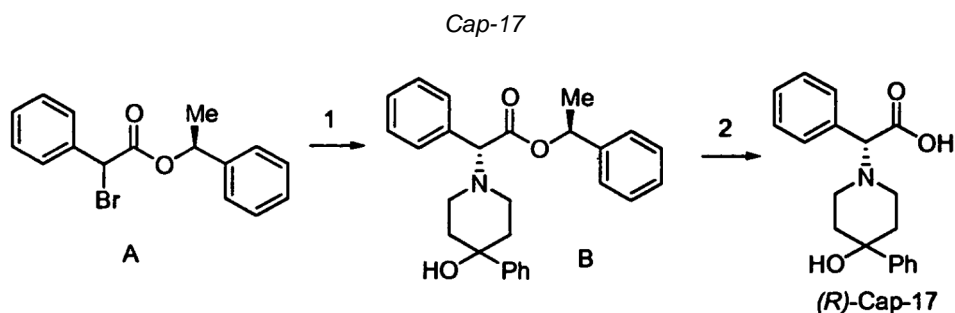
Etapa 3: Ácido (R)-2-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)-2-fenilacético: A una solución de (R)-2-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)-2-fenilacetato de (S)-1-feniletilo (0,185 g, 0,52 mmol) en diclorometano (3 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 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%) para dar el compuesto del título (en forma de la sal TFA) en forma de un sólido azulado pálido (0,128 g, 98%). CLEM: Anál. calc. para C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>: 249; encontrado: 250 (M+H)<sup>+</sup>.



Etapa 1: 2-(2-Fluorofenil)acetato de (S)-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. El disolvente después se concentró y el residuo se repartió con H<sub>2</sub>O-acetato de etilo. Las fases se separaron y la capa 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 en gel de sílice (Biotage/acetato de etilo-hexano al 0-20%) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (8,38 g, 92%). <sup>1</sup>H RMN (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).

Etapa 2: 2-(2-Fluorofenil)-2-(piperidin-1-il)acetato de (R)-((S)-1-feniletilo): A una solución de 2-(2-fluorofenil)acetato de (S)-1-feniletilo (5,00 g, 19,4 mmol) en THF (1200 ml) a 0°C se añadió DBU (6,19 g, 40,7 mmol) y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente con agitación durante 30 minutos. La solución después se enfrió hasta -78°C y se añadió una solución de CBr<sub>4</sub> (13,5 g, 40,7 mmol) en THF (100 ml) y la mezcla se dejó calentar hasta -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 capas se separaron. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2x) 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. Al residuo se añadió piperidina (5,73 ml, 58,1 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Los volátiles después se concentraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Biotage/éter dietílico-hexano al 0-30%) para proporcionar una mezcla pura de diastereómeros (proporción 2:1 por <sup>1</sup>H RMN) en forma de un aceite amarillo (2,07 g, 31%), junto con material de partida sin reaccionar (2,53 g, 51%). La cromatografía adicional de la mezcla diastereomérica (Biotage/éter dietílico-tolueno al 0-10%) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,737 g, 11%). <sup>1</sup>H RMN (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; encontrado: 342 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 3: Ácido (R)-2-(2-fluorofenil)-2-(piperidin-1-il)acético: Una mezcla de 2-(2-fluorofenil)-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 presión atmosférica (atmósfera de H<sub>2</sub>) durante 2 horas. La solución después 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%). <sup>1</sup>H RMN (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>NO<sub>2</sub>: 237; encontrado: 238 (M+H)<sup>+</sup>.

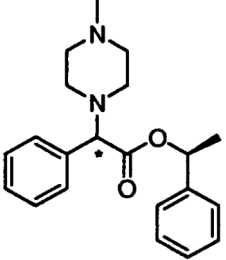
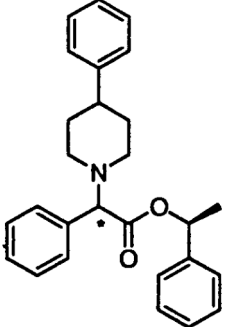


Etapa 1: (R)-2-(4-Hidroxi-4-fenilpiperidin-1-il)-2-fenilacetato de (S)-1-feniletilo: A una solución de 2-bromo-2-fenilacetato de (S)-1-feniletilo (1,50 g, 4,70 mmol) en THF (25 ml) se añadió trietilamina (1,31 ml, 9,42 mmol),  
 5 seguido de yoduro de tetrabutilamonio (0,347 g, 0,94 mmol). La mezcla 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 y 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 en una columna de gel de sílice (acetato de etilo-hexano al 0-60%) para proporcionar una mezcla aproximadamente 2:1 de diastereómeros, determinada por <sup>1</sup>H RMN.  
 10 La separación de estos isómeros se realizó usando cromatografía de fluidos supercríticos (Chiracel OJ-H, 30 x 250 mm; etanol al 20% en CO<sub>2</sub> a 35°C), para dar primero el isómero (R) del compuesto del título (0,534 g, 27%) en forma de un aceite amarillo y después el isómero (S) correspondiente (0,271 g, 14%), también en forma de un aceite amarillo. Isómero (S,R): <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,55-7,47 (m, 4H), 7,44-7,25 (m, 10 Hz), 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; encontrado: 416 (M+H)<sup>+</sup>; isómero (S,S): <sup>1</sup>H RMN (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, 2,3 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; encontrado: 416 (M+H)<sup>+</sup>.

Los siguientes ésteres se prepararon de modo similar:

Intermedio-17a		Diastereómero 1: <sup>1</sup> H RMN (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> 458,22; Encontrado: 459,44 (M+H) <sup>+</sup> . Diastereómero 2: <sup>1</sup> H RMN (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> 458,22; Encontrado: 459,44 (M+H) <sup>+</sup> .
Intermedio-17b		Diastereómero 1: TR=11,76 minutos (Cond. II); CLEM: Anál. calc. para: C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 338,16 Encontrado: 339,39 (M+H) <sup>+</sup> ; Diastereómero 2: TR=10,05 minutos (Cond. II); CLEM: Anál. calc. para: C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 338,16; Encontrado: 339,39 (M+H) <sup>+</sup> .

(continuación)

Intermedio -17c		Diastereómero 1: $T_R=4,55$ minutos (Cond. I); CLEM: Anál. calc. para: $C_{21}H_{26}N_2O_2$ 338,20 Encontrado: 339,45 (M+H) <sup>+</sup> ; Diastereómero 2: $T_R=6,00$ minutos (Cond. I); CLEM: Anál. calc. para: $C_{21}H_{26}N_2O_2$ 338,20 Encontrado: 339,45 (M+H) <sup>+</sup> .
Intermedio-17d		Diastereómero 1: $TR=7,19$ minutos (Cond. I); CLEM: Anál. calc. para: $C_{27}H_{29}NO_2$ 399,22 Encontrado: 400,48 (M+H) <sup>+</sup> ; Diastereómero 2: $TR=9,76$ minutos (Cond. I); CLEM: Anál. calc. para: $C_{27}H_{29}NO_2$ 399,22 Encontrado: 400,48 (M+H) <sup>+</sup> .

Condiciones de SFC quiral para determinar el tiempo de retención

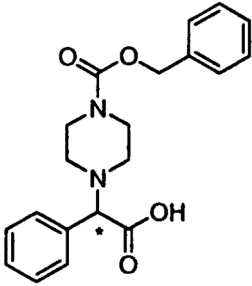
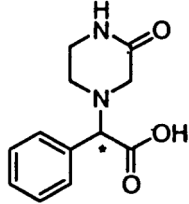
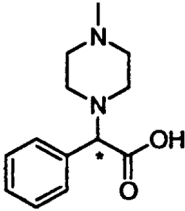
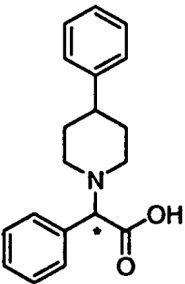
Condición I

- 5 Columna: Columna Chiralpak AD-H, 4,62x50 mm, 5  $\mu$ m  
 Disolventes: CO<sub>2</sub> al 90%-metanol al 10% con DEA al 0,1%  
 Temp.: 35°C  
 Presión: 15 MPa (150 bar)  
 Caudal: 2,0 ml/min.
- 10 UV controlado a 220 nm  
 Inyección: 1,0 mg/3 ml de metanol

Condición II

- 15 Columna: Columna Chiralcel OD-H, 4,62 x 50 mm, 5  $\mu$ m  
 Disolventes: CO<sub>2</sub> al 90%-metanol al 10% con DEA al 0,1%  
 Temp.: 35°C  
 Presión: 15 MPa (150 bar)  
 Caudal: 2,0 ml/min.  
 UV controlado a 220 nm  
 Inyección: 1,0 mg/ml de metanol
- 20 Cap 17, 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 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%) para dar el compuesto del título (en forma de la sal TFA) en forma de un sólido blanco (0,230 g, 88%). CLEM: Anál. calc. para C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>: 311,15; encontrado: 312 (M+H)<sup>+</sup>.
- 25

Los siguientes ácidos carboxílicos se prepararon en forma ópticamente pura de un modo similar:

Cap-17a		TR=2,21 (Cond. II); <sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 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> 354,16; Encontrado: 355,38 (M+H) <sup>+</sup> .
Cap-17b		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> 234,10; Encontrado: 235,22 (M+H) <sup>+</sup> .
Cap-17c		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> 234,14; Encontrado: 235,31 (M+H) <sup>+</sup> .
Cap-17d		TR=2,21 (Cond. I); CLEM: Anál. calc. para: C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>2</sub> 295,16; Encontrado: 296,33 (M+H) <sup>+</sup> .

Condiciones de CLEM para determinar el tiempo de retención

Condición I

Columna: Phenomenex-Luna 4,6 X 50 mm S10

5 % B inicial=0  
% B final=100

Tiempo de gradiente=4 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%

Condición II

Columna: Waters-Sunfire 4,6 X 50 mm S5

% B inicial=0

15 % B final=100

Tiempo de gradiente=2 min.

Caudal=4 ml/min.

Longitud de onda=220

20 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 III

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

% B inicial=0

% B final=100

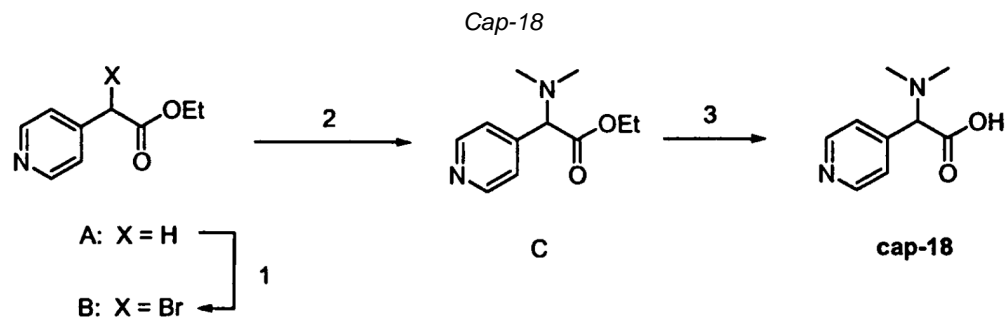
5 Tiempo de gradiente=2 min.

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%

10



15

20

Etapa 1; 2-(4-Piridil)-2-bromoacetato de (R,S)-etilo: A una solución de 4-piridilacetato de etilo (1,00 g, 6,05 mmol) en THF seco (150 ml) a 0°C en atmósfera de argón se 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 añadió CBr<sub>4</sub> (2,21 g, 6,66 mmol) y la agitación se continuó a -78°C durante 2 horas. La mezcla de reacción después 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) para proporcionar el compuesto del título (1,40 g, 95%) en forma de un aceite amarillo algo inestable. <sup>1</sup>H RMN (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; encontrado: 243, 245 (M+H)<sup>+</sup>.

25

Etapa 2; 2-(4-Piridil)-2-(N,N-dimetilamino)acetato de (R,S)-etilo: A una solución de 2-(4-piridil)-2-bromoacetato de (R,S)-etilo (1,40 g, 8,48 mmol) en DMF (10 ml) a temperatura ambiente se añadió dimetilamina (2 M en THF, 8,5 ml, 17,0 mmol). Después de completarse la reacción (determinada por cromatografía en capa fina) los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage, columna 40+M SiO<sub>2</sub>; acetato de etilo-hexano al 50%-100%) para proporcionar el compuesto del título (0,539 g, 31%) en forma de un aceite amarillo claro. <sup>1</sup>H RMN (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; encontrado: 209 (M+H)<sup>+</sup>.

30

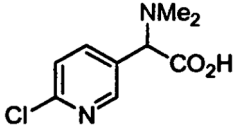
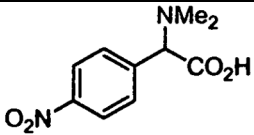
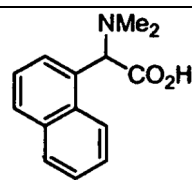
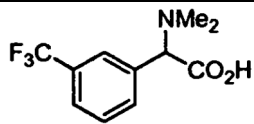
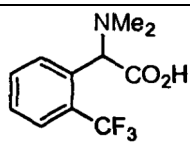
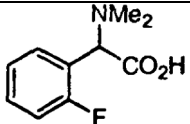
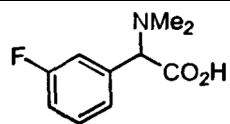
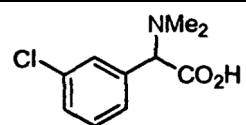
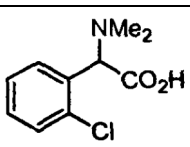
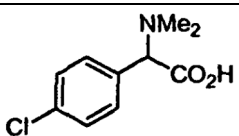
35

Etapa 3; Ácido (R,S)-2-(4-piridil)-2-(N,N-dimetilamino)acético: A una solución de 2-(4-piridil)-2-(N,N-dimetilamino)acetato de (R,S)-etilo (0,200 g, 0,960 mmol) en una mezcla de THF-metanol-H<sub>2</sub>O (1:1:1, 6 ml) se 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 para dar el diclorhidrato del compuesto del título en forma de un sólido amarillo (que contenía LiCl). El producto se usó como tal en las posteriores etapas. <sup>1</sup>H RMN (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 un modo similar usando el procedimiento descrito anteriormente;

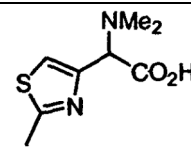
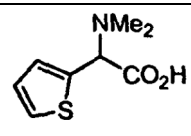
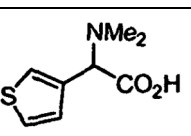
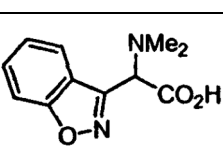
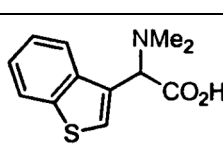
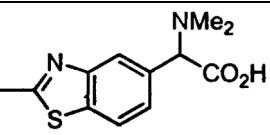
<i>Cap-19</i>		CLEM: Anál. calc. para C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> : 180; encontrado: 181 (M+H) <sup>+</sup> .
<i>Cap-20</i>		CLEM: sin ionización. <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 8,55 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,84 (t ap., J = 5,3 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,37 (t ap., J = 5,3 Hz, 1H), 4,35 (s, 1H), 2,60 (s, 6H).

(continuación)

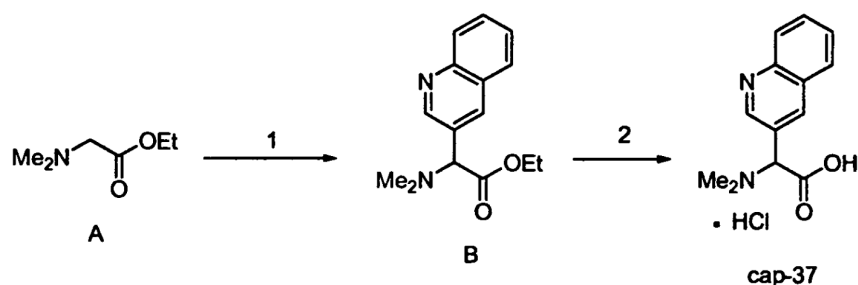
Cap-21		CLEM: Anál. calc. para C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> : 214, 216; encontrado: 215,217 (M+H) <sup>+</sup> .
Cap-22		CLEM: Anál. calc. para C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> : 224; encontrado: 225 (M+H) <sup>+</sup> .
Cap-23		CLEM: Anál. calc. para C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub> : 229; encontrado: 230 (M+H) <sup>+</sup> .
Cap-24		CLEM: Anál. calc. para C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> : 247; encontrado: 248 (M+H) <sup>+</sup> .
Cap-25		CLEM: Anál. calc. para C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> : 247; encontrado: 248 (M+H) <sup>+</sup> .
Cap-26		CLEM: Anál. calc. para C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> FNO <sub>2</sub> : 197; encontrado: 198 (M+H) <sup>+</sup> .
Cap-27		CLEM: Anál. calc. para C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> FNO <sub>2</sub> : 247; encontrado: 248 (M+H) <sup>+</sup> .
Cap-28		CLEM: Anál. calc. para C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> ClNO <sub>2</sub> : 213; encontrado: 214 (M+H) <sup>+</sup> .
Cap-29		CLEM: Anál. calc. para C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> ClNO <sub>2</sub> : 213; encontrado: 214 (M+H) <sup>+</sup> .
Cap-30		CLEM: Anál. calc. para C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> ClNO <sub>2</sub> : 213; encontrado: 214 (M+H) <sup>+</sup> .



(continuación)

Cap-31		CLEM: Anál. calc. para C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S: 200; encontrado: 201 (M+H) <sup>+</sup> .
Cap-32		CLEM: Anál. calc. para C <sub>8</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub> S: 185; encontrado: 186 (M+H) <sup>+</sup> .
Cap-33		CLEM: Anál. calc. para C <sub>8</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub> S: 185; encontrado: 186 (M+H) <sup>+</sup> .
Cap-34		CLEM: Anál. calc. para C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> : 220; encontrado: 221 (M+H) <sup>+</sup> .
Cap-35		CLEM: Anál. calc. para C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub> S: 235; encontrado: 236 (M+H) <sup>+</sup> .
Cap-36		CLEM: Anál. calc. para C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S: 250; encontrado: 251 (M+H) <sup>+</sup> .

Cap-37

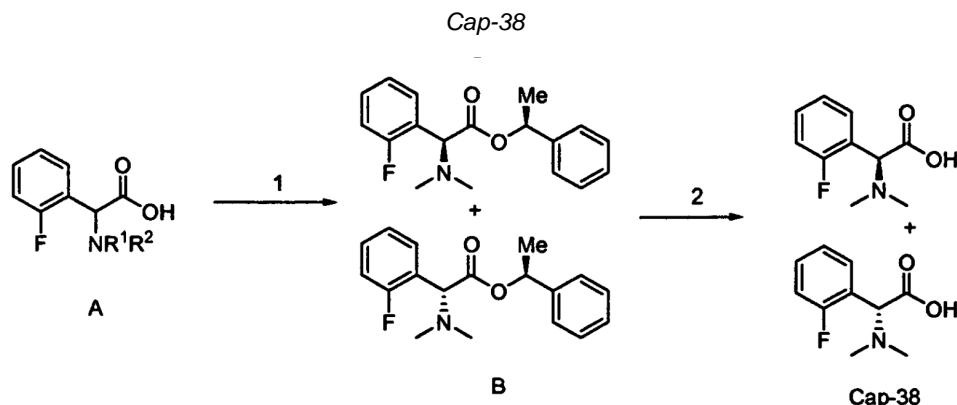


5 *Etapa 1*; 2-(Quinolin-3-il)-2-(N,N-dimetilamino)-acetato de (R,S)-etilo: Una mezcla de N,N-dimetilaminoacetato de etilo (0,462 g, 3,54 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1,90 g, 8,95 mmol), Pd(t-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (0,090 g, 0,176 mmol) y tolueno (10 ml) se desgasificó con una corriente de burbujas de Ar durante 15 minutos. La mezcla de reacción después 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 (2x) 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 primero 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) para proporcionar el compuesto del título (0,128 g, 17%) en forma de un aceite naranja. <sup>1</sup>H RMN (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; encontrado: 259 (M+H)<sup>+</sup>.

15 *Etapa 2*; Ácido (R,S)-2-(quinolin-3-il)-2-(N,N-dimetilamino)acético: Una mezcla de 2-(quinolin-3-il)-2-(N,N-

dimetilamino)acetato de (R,S)-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 para proporcionar el diclorhidrato del compuesto del título (0,169 g, >100%) en forma de una espuma amarilla clara. El material sin purificar se usó en las posteriores etapas sin purificación adicional. CLEM: Anál. calc. para C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 230; encontrado: 231 (M+H)<sup>+</sup>.

5



*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 añadió EDCl (3,29 g, 17,15 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 capas se separaron, la capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2x) 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 en gel de sílice (Biotage/ éter dietílico-hexano al 0-50%). La mezcla diastereomérica pura resultante después 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%) para dar primero (R)-2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acetato de (S)-1-feniletilo (0,501 g, 13%) y después (S)-2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acetato de (S)-1-feniletilo (0,727 g, 18%), ambos en forma de sus sales TFA. Isómero (S,R): <sup>1</sup>H RMN (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; encontrado: 302 (M+H)<sup>+</sup>; isómero (S,S) <sup>1</sup>H RMN (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; encontrado: 302 (M+H)<sup>+</sup>.

10

15

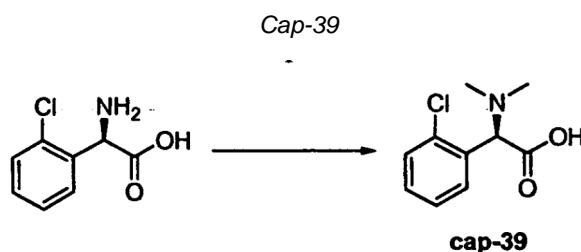
20

*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 (atmósfera de H<sub>2</sub>) durante 4 horas. La solución después se purgó con Ar, se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®), y se concentró al vacío. Esto dio el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,503 g, 98%). <sup>1</sup>H RMN (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; encontrado: 198 (M+H)<sup>+</sup>.

25

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

30

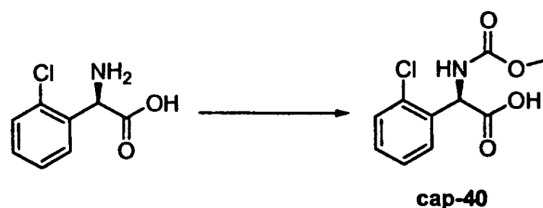


Una mezcla de (R)-2-(2-clorofenil)glicina (0,300 g, 1,62 mmol), formaldehído (solución acuosa al 35%, 0,80 ml, 3,23 mmol) y Pd(OH)<sub>2</sub> al 20%/C (0,050 g) se hidrogenó a temperatura ambiente y presión atmosférica (atmósfera de H<sub>2</sub>) durante 4 horas. La solución después se purgó con Ar, 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%) para dar 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%). <sup>1</sup>H RMN (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; encontrado: 214 (M+H)<sup>+</sup>.

35

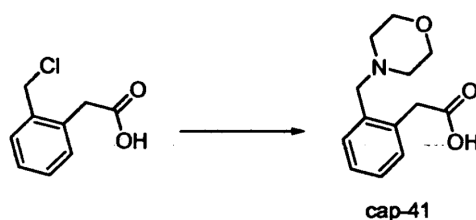
40

Cap-40



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 añadió gota a gota cloroformiato de metilo (1,00 ml, 13,5 mmol). La mezcla se dejó en agitación a 0°C durante 1 hora y después se acidificó por la adición de HCl conc. (2,5 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x) 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 para dar el compuesto del título ácido (R)-2-(metoxicarbonilamino)-2-(2-clorofenil)acético en forma de una espuma amarilla-naranja (1,31 g, 96%). <sup>1</sup>H RMN (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; encontrado: 244 (M+H)<sup>+</sup>.

Cap-41

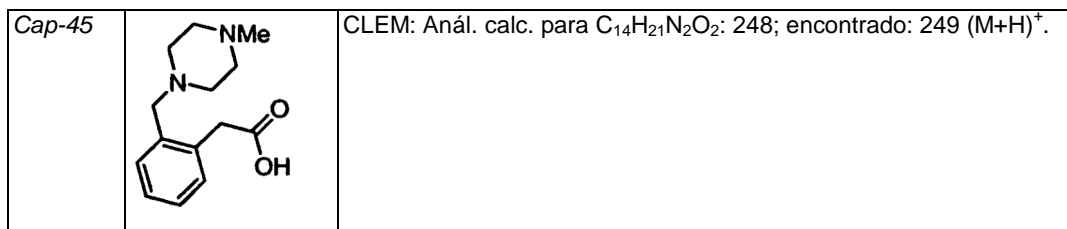


A una suspensión de ácido 2-(2-(clorometil)fenil)acético (2,00 g, 10,8 mmol) en THF (20 ml) se añadió morfolina (1,89 g, 21,7 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con H<sub>2</sub>O (2x). La fase acuosa se liofilizó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Biotage/ metanol-CH<sub>2</sub>Cl al 0-10%) para dar el compuesto del título ácido 2-(2-(morfolinometil)fenil)acético en forma de un sólido incoloro (2,22 g, 87%). <sup>1</sup>H RMN (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; encontrado: 236 (M+H)<sup>+</sup>.

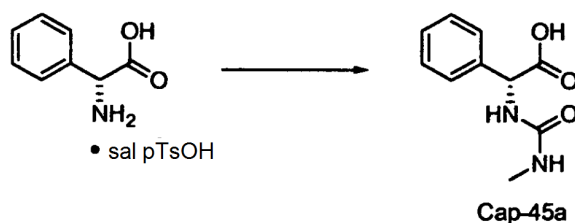
Los siguientes ejemplos se prepararon de forma similar usando el procedimiento descrito para Cap-41:

Cap-42		CLEM: Anál. calc. para C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>2</sub> : 233; encontrado: 234 (M+H) <sup>+</sup> .
Cap-43		CLEM: Anál. calc. para C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>2</sub> : 219; encontrado: 220 (M+H) <sup>+</sup> .
Cap-44		CLEM: Anál. calc. para C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub> : 193; encontrado: 194(M+H) <sup>+</sup> .

(continuación)



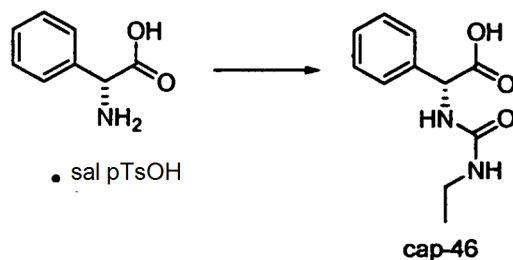
Cap-45a



- 5 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 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió isocianato de metilo (0,5 g, 8,77 mmol) en una porción, se continuó la agitación durante 30 minutos. La reacción se interrumpió por la adición de H<sub>2</sub>O (5 ml) y el precipitado resultante se filtró, se lavó con H<sub>2</sub>O y n-hexanos, y se secó al vacío. Se recuperó ácido (R)-2-(3-metilureido)-2-fenilacético (1,5 g; 82%) en forma de un sólido blanco y se usó sin purificación adicional. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 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 C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 208,08 encontrado 209,121 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC Phenomenex C-18 3,0 x 46 mm, B del 0 al 100% durante 2 minutos, 1 minuto de tiempo de espera, 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% índice de homogeneidad.

15

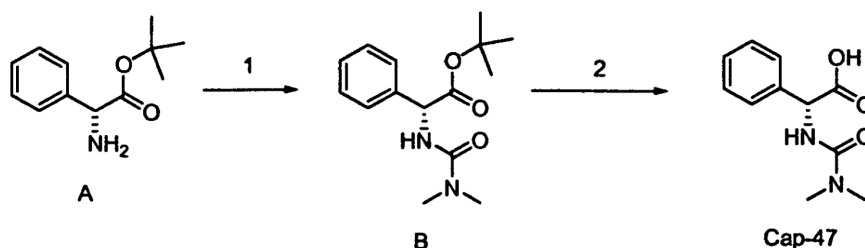
Cap-46



- El producto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para Cap-45a. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 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 C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 222,10 encontrado 223,15 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC XTERRA C-18 3,0 x 506 mm, B del 0 al 100% durante 2 minutos, 1 minuto de tiempo de espera, 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=0,87 min., 90% índice de homogeneidad.

20

Cap-47

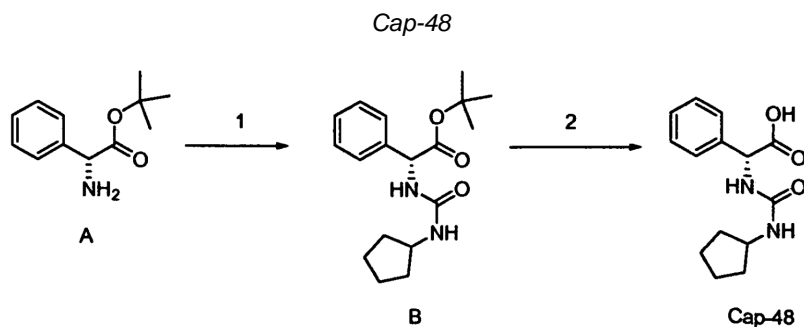


25

**Etapa 1;** 2-(3,3-dimetilureido)-2-fenilacetato de (R)-terc-butilo: A una solución agitada de 2-amino-2-fenilacetato de (R)-terc-butilo (1,0 g, 4,10 mmol) y base de Hunig (1,79 ml, 10,25 mmol) en DMF (40 ml) se añadió gota a gota cloruro de dimetilcarbamóilo (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.

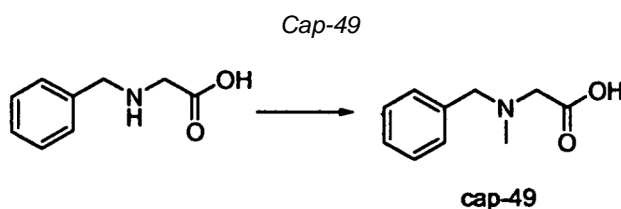
5 La capa orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O, HCl ac. 1 N y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. Se obtuvo 2-(3,3-dimetilureido)-2-fenilacetato de (R)-terc-butilo en forma de un sólido blanco (0,86 g; 75%) y se usó sin purificación adicional. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 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 C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 278,16 encontrado 279,23 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC Phenomenex LUNA C-18 4,6 x 50 mm, B del 0 al 100% durante 4 minutos, 1 minuto de tiempo de espera, 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% índice de homogeneidad.

**Etapa 2;** ácido (R)-2-(3,3-dimetilureido)-2-fenilacético: A una solución agitada de 2-(3,3-dimetilureido)-2-fenilacetato de (R)-terc-butilo (0,86 g, 3,10 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (250 ml) se añadió gota a gota TFA (15 ml) y la solución resultante se agitó a ta durante 3 horas. El compuesto deseado después se precipitó 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 blanco (0,59 g, 86%) y se usó sin purificación adicional. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 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 C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 222,24; encontrado: 223,21 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC XTERRA C-18 3,0 x 50 mm, B del 0 al 100% durante 2 minutos, 1 minuto de tiempo de espera, 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=0,75 min., 93% índice de homogeneidad.



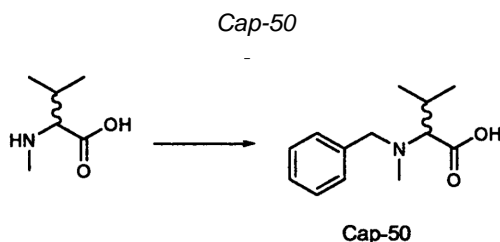
**Etapa 1;** 2-(3-ciclopentilureido)-2-fenilacetato de (R)-terc-butilo: A una solución agitada de clorhidrato del ácido (R)-2-amino-2-fenilacético (1,0 g, 4,10 mmol) y base de Hunig (1,0 ml, 6,15 mmol) en DMF (15 ml) se añadió gota a gota isocianato de ciclopentilo (0,46 ml, 4,10 mmol) y durante 10 minutos. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, la reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante recogió en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró a presión reducida. Se obtuvo 2-(3-ciclopentilureido)-2-fenilacetato de (R)-terc-butilo en forma de un aceite opaco (1,32 g; 100%) y se usó sin purificación adicional. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>Cl-D) δ 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 C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 318,19 encontrado 319,21 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC XTERRA C-18 3,0 x 50 mm, B del 0 al 100% durante 4 minutos, 1 minuto de tiempo de espera, 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% índice de homogeneidad.

**Etapa 2;** ácido (R)-2-(3-ciclopentilureido)-2-fenilacético: A una solución agitada de 2-(3-ciclopentilureido)-2-fenilacetato de (R)-terc-butilo (1,31 g, 4,10 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml) se añadió 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 bruto se recrystalizó en acetato de etilo/pentanano para producir ácido (R)-2-(3-ciclopentilureido)-2-fenilacético en forma de un sólido blanco (0,69 g, 64%). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 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 C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 262,31; encontrado: 263,15 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC XTERRA C-18 3,0 x 50 mm, B del 0 al 100% durante 2 minutos, 1 minuto de tiempo de espera, 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=1,24 min., 100% índice de homogeneidad.



A una solución agitada de ácido 2-(bencilamino)acético (2,0 g, 12,1 mmol) en ácido fórmico (91 ml) se añadió formaldehído (6,94 ml, 93,2 mmol). Después de cinco horas a 70°C, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida a 20 ml y precipitó un sólido blanco. Después de filtración, se recogieron las aguas precursoras 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.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,75 (s, 3H) 4,04 (s, 2H) 4,34 (s, 2H) 7,29-7,68 (m, 5H). CLEM: Anál. calc. para:  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_2$  179,09; Encontrado: 180,20 (M+H) $^+$ .

10

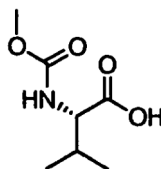


A una solución agitada de ácido 3-metil-2-(metilamino)butanoico (0,50 g, 3,81 mmol) en agua (30 ml) se añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2,63 g, 19,1 mmol) y cloruro de bencilo (1,32 g, 11,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2) y la capa acuosa se concentró a presión reducida proporcionando el producto 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%) para proporcionar ácido 2-(bencil(metil)amino)-3-metilbutanoico, sal TFA (126 mg, 19%) en forma de una cera incolora.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  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: Anál. calc. para:  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_2$  221,14; Encontrado: 222,28 (M+H) $^+$ .

15

20

Cap-51

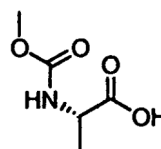


Se añadió  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1,83 g, 17,2 mmol) a solución en NaOH (33 ml de 1 M/ $\text{H}_2\text{O}$ , 33 mmol) de L-valina (3,9 g, 33,29 mmol) y la solución resultante se enfrió con un baño de hielo-agua. Se añadió gota a gota cloroforniato de metilo (2,8 ml, 36,1 mmol) durante 15 min., el 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, 3x), 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, y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml, 3x). La fase orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se evaporó al vacío para producir Cap-51 en forma de un sólido blanco (6 g).  $^1\text{H}$  RMN para el rotámero dominante (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ =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  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{NO}_4$ : 176,0923; encontrado 176,0922.

25

30

Cap-52 (igual que Cap-12)

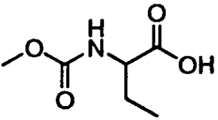
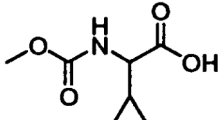
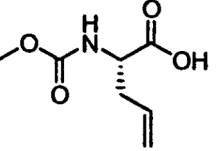
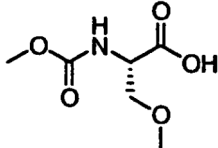
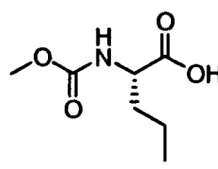
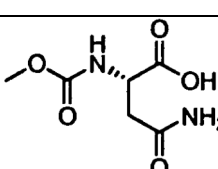
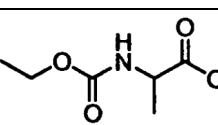
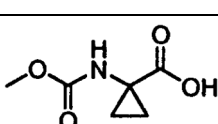


Cap-52 se sintetizó a partir de L-alanina de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de Cap-51. Para propósitos de caracterización, se purificó una parte del material bruto por HPLC de fase inversa ( $\text{H}_2\text{O}$ /metanol/TFA) para producir Cap-52 en forma de un aceite viscoso incoloro.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ =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).

35

Cap-53 a 64 se prepararon a partir de materiales de partida apropiados de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de Cap-51, con modificaciones indicadas si las hay.

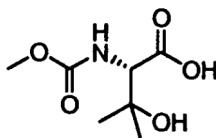
40

Cap	Estructura	Datos
Cap-53a: (R) Cap-53b: (S)		$^1\text{H}$ RMN (DMSO- $d_6$ , $\delta$ = 2,5 ppm, 500 MHz): $\delta$ 12,51 (s a, 1H), 7,4 (d, J = 7,9, 0,9H), 7,06 (s ap., 0,1 H), 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 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NNaO}_4$ : 184,06; encontrado 184,07. EMAR Calc. para $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NNaO}_4$ : 184,0586; encontrado 184,0592.
Cap-54a: (R) Cap-54b: (S)		$^1\text{H}$ RMN (DMSO- $d_6$ , $\delta$ = 2,5 ppm, 500 MHz): $\delta$ 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{NO}_4$ : 174,0766; encontrado 174,0771
Cap-55		$^1\text{H}$ RMN (DMSO- $d_6$ , $\delta$ = 2,5 ppm, 500 MHz): $\delta$ 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).
Cap-56		$^1\text{H}$ RMN (DMSO- $d_6$ , $\delta$ = 2,5 ppm, 500 MHz): $\delta$ 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).
Cap-57		$^1\text{H}$ RMN (DMSO- $d_6$ , $\delta$ = 2,5 ppm, 500 MHz): $\delta$ 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{NO}_4$ : 176,09; encontrado 176,06.
Cap-58		$^1\text{H}$ RMN (DMSO- $d_6$ , $\delta$ = 2,5 ppm, 500 MHz): $\delta$ 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_5$ : 191,07; encontrado 191,14.
Cap-59a: (R) Cap-59b: (S)		$^1\text{H}$ RMN (DMSO- $d_6$ , $\delta$ = 2,5 ppm, 400 MHz): $\delta$ 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), 1,15 (t, J = 7,2, 3H). EMAR: Anál. calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NO}_4$ : 162,0766; encontrado 162,0771.
Cap-60		El material bruto se purificó con una HPLC de fase inversa ( $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}/\text{TFA}$ ) para producir un aceite viscoso incoloro que cristalizó en un sólido blanco después de exposición a alto vacío. $^1\text{H}$ RMN (DMSO- $d_6$ , $\delta$ = 2,5 ppm, 400 MHz): $\delta$ 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: Anál. calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{NO}_4$ : 160,0610; encontrado 160,0604.

(continuación)

Cap	Estructura	Datos
Cap-61		$^1\text{H}$ RMN (DMSO- $d_6$ , $\delta$ = 2,5 ppm, 400 MHz): $\delta$ 12,27 (s a, 1H), 7,40 (s a, 1H), 3,50 (s, 3H), 1,32 (s, 6H). EMAR: Anál. calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NO}_4$ : 162,0766; encontrado 162,0765.
Cap-62		$^1\text{H}$ RMN (DMSO- $d_6$ , $\delta$ = 2,5 ppm, 400 MHz): $\delta$ 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 $[\text{M}-\text{H}]^-$ $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NO}_4$ : 188,09; encontrado 188,05.
Cap-63		[Nota: la reacción se dejó desarrollar durante más tiempo que lo indicado para el procedimiento general.] $^1\text{H}$ RMN (DMSO- $d_6$ , $\delta$ = 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NO}_4$ : 188,09; encontrado 188,19.
Cap-64		[Nota: la reacción se dejó desarrollar durante más tiempo que lo indicado para el procedimiento general.] $^1\text{H}$ RMN (DMSO- $d_6$ , $\delta$ = 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).

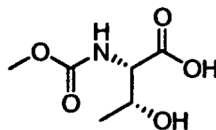
Cap-65



- 5 Se añadió gota a gota cloroformiato de metilo (0,65 ml, 8,39 mmol) durante 5 min. a una mezcla refrigerada (hielo-agua) de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0,449 g, 4,23 mmol),  $\text{NaOH}$  (8,2 ml de 1 M/ $\text{H}_2\text{O}$ , 8,2 mmol) y ácido (S)-2-amino-3-hidroxi-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 se continuó durante 3,75 h adicionales. La mezcla de reacción se lavó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , y la fase acuosa se enfrió con un baño de hielo-agua y se acidificó con  $\text{HCl}$  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  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 ml) y se filtró, y el filtrado se sometió a evaporación rotatoria para producir Cap-65 en forma de una espuma semi-viscosa (1,236 g).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  = 2,5 ppm, 400 MHz):  $\delta$  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).

- 15 Cap-66 y 67 se prepararon a partir de materiales de partida apropiados disponibles en el mercado empleando el procedimiento descrito para la síntesis de Cap-65.

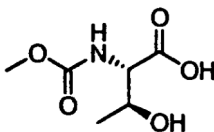
Cap-66



- 20  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  = 2,5 ppm, 400 MHz):  $\delta$  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: solamente se indicaron las señales dominantes de NH].



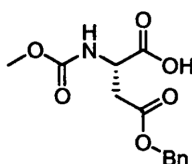
Cap-67



<sup>1</sup>H RMN (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: solamente se indicaron las señales dominantes de NH].

5

Cap-68

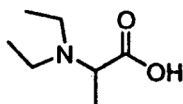


Se añadió gota a gota cloroformiato de metilo (0,38 ml, 4,9 mmol) a una mezcla de NaOH 1 N (ac.) (9,0 ml, 9,0 mmol), NaHCO<sub>3</sub> 1 M (ac.) (9,0 ml, 9,0 mol), éster β-bencílico del ácido L-aspartico (1,0 g, 4,5 mmol) y dioxano (9 ml). La mezcla de reacción se agitó a condiciones ambientales durante 3 h, y después se calentó con acetato de etilo (50 ml, 3x). La capa acuosa se acidificó con HCl 12 N a un pH ~1-2, y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron, y se concentraron al vacío para producir Cap-68 en forma de un aceite amarillo claro (1,37 g; la masa está por encima del rendimiento teórico, y el producto se usó sin purificación adicional). <sup>1</sup>H RMN (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: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>6</sub>: 282,10; encontrado 282,12.

10

15

Cap-69a y 69b



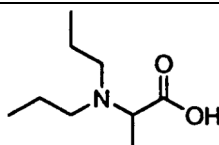
**Cap-69a:** enantiómero (R)  
**Cap-69b:** enantiómero (S)

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 después 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 acetaldehído adicional (4,0 ml) y la reacción se agitó durante 2 h. Se añadió lentamente HCl concentrado a la mezcla de reacción 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 NH<sub>4</sub>OH y 282 ml de agua) para producir Cap-69 (2,0 g) en forma de un sólido higroscópico blando blanquecino. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 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).

25

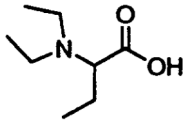
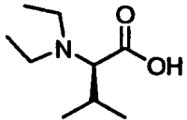
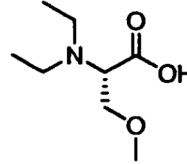
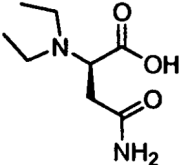
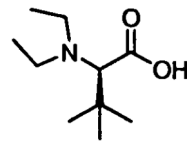
30 *Cap-70* a *74x* se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de *Cap-69* empleando materiales de partida apropiados.

Cap-70a: (R) Cap-70b: (S)

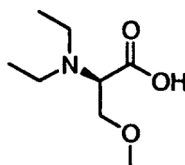


<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 3,42 (c, J = 7,1, 1H), 2,68-2,60 (m, 4H), 1,53-1,44 (m, 4H), 1,19 (d, J = 7,3, 3H), 0,85 (t, J = 7,5, 6H). CLEM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>9</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>2</sub>: 174,15; encontrado 174,13.

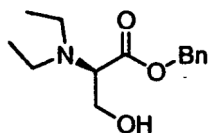
(continuación)

Cap-71a: (R) Cap-71b: (S)		$^1\text{H RMN}$ (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.
Cap-72		$^1\text{H RMN}$ (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.
Cap-73		$^1\text{H RMN}$ (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).
Cap-74		$^1\text{H RMN}$ (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, $J = 7,2$ , 6H). 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.
Cap-74x		CL/EM: Anál. calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{NO}_2$ : 188,17; encontrado 188,21

Cap-75



Cap-75, etapa a



5

10

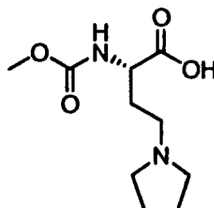
15

Se añadió  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (1,6 g, 25,5 mmol) a una solución refrigerada (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) para producir la sal TFA de 2-(diethylamino)-3-hidroxiopropanoato de (R)-bencilo en forma de un aceite viscoso incoloro (1,9 g).  $^1\text{H RMN}$  (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.

Cap-75

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 2-(dietilamino)-3-hidroxiopropanoato de (R)-bencilo (0,3019 g, 0,8264 mmol) preparada anteriormente, y la mezcla se agitó durante 15 min. Se añadió yoduro de metilo (56  $\mu$ l, 0,90 mmol) y la agitación se continuó durante 18 h permitiendo al mismo tiempo que el baño se descongelara en condiciones ambientales. La reacción se interrumpió con agua y se cargó en un cartucho MCX (6 g) pre-acondicionado con MeOH, y se lavó con metanol seguido de elución del compuesto con  $\text{NH}_3$  2 N/metanol. La retirada del componente volátil al vacío produjo Cap-75, contaminado con ácido (R)-2-(dietilamino)-3-hidroxiopropanoico, en forma de un semi-sólido amarillo (100 mg). El producto se usó como tal sin purificación adicional.

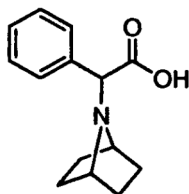
Cap-76



Se añadió el lote  $\text{NaCNBH}_3$  (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 después 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 acetaldehído adicional (2,7 ml, 48,1 mmol) y la reacción se agitó durante 20,5 h. La mayor parte del componente MeOH se retiró 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, y el residuo se trató con HCl 4 M/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) para producir el intermedio ácido (S)-2-amino-4-(dietilamino)butanoico en forma de un sólido blanquecino (1,73 g).

Se añadió gota a gota clorofornio de metilo (0,36 ml, 4,65 mmol) durante 11 min. a una mezcla refrigerada (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., y después el baño de refrigeración se retiró y la agitación se continuó durante 5,25 h adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con un volumen igual de agua y se lavó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 ml, 2x), y la fase acuosa se enfrió con un baño de hielo-agua y se acidificó con HCl concentrado hasta una región de pH de 2. El componente volátil después se retiró al vacío y el material bruto se liberó con resina MCX (6,0 g; la columna se lavó con agua, y la muestra se eluyó con  $\text{NH}_3$  2,0 M/MeOH) para producir Cap-76 impuro en forma de un sólido blanquecino (704 mg).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{MeOH}-d_4$ ,  $\delta = 3,29$  ppm, 400 MHz):  $\delta$  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  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4$  233,15; encontrado 233,24.

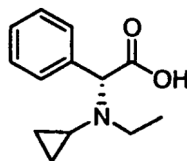
Cap-77a y 77b



Cap-77a: enantiómero-1  
 Cap-77b: enantiómero-2

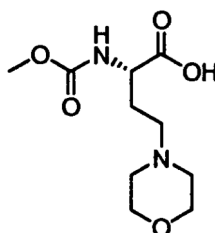
La síntesis de Cap-77 se realizó de acuerdo con el procedimiento descrito para Cap-7 usando 7-azabicyclo [2.2.1]heptano para la etapa de desplazamiento de  $\text{SN}_2$ , y realizando la separación enantiomérica del intermedio 2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-2-fenilacetato de bencilo usando las siguientes condiciones: el intermedio (303,7 mg) se disolvió en etanol, y la solución resultante se inyectó en una columna de HPLC quiral (columna Chiracel AD-H, 30 x 250 mm, 5  $\mu$ m) eluyendo con  $\text{CO}_2$  al 90%-EtOH al 10% a 70 ml/min., y una temperatura de  $35^\circ\text{C}$  para proporcionar 124,5 mg del enantiómero-1 y 133,8 mg del enantiómero-2. Estos ésteres bencílicos se sometieron a hidrogenólisis de acuerdo con la preparación de Cap-7 para proporcionar Cap-77:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta = 2,5$  ppm, 400 MHz):  $\delta$  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  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ : 232,13; encontrado 232,18. EMAR: Anál. calc. para  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ : 232,1338; encontrado 232,1340.

Cap-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 de Cap-3; 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 añadieron más (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 adicionales. Después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se acidificó hasta una región de pH de ~2 con HCl concentrado, y se filtró la mezcla y el filtrado se sometió a evaporación rotatoria. El material bruto resultante se recogió en *i*-PrOH (6 ml) y se calentó para realizar la disolución, y la parte no disuelta se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío. Aproximadamente 1/3 del material bruto resultante se purificó con HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O/MeOH/TFA) para producir la sal TFA de Cap-78 en forma de un aceite viscoso incoloro (353 mg). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 400 MHz; después de 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>21</sub>+CNO<sub>2</sub>: 220,1338; encontrado 220,1343.

Cap-79

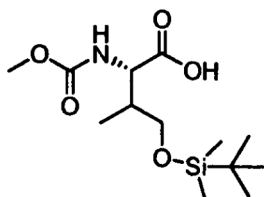


Se burbujeó ozono a través de una solución refrigerada (-78°C) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5,0 ml) de Cap-55 (369 mg, 2,13 mmol) durante aproximadamente 50 min. hasta que la mezcla de reacción obtuvo un matiz de color azul. Se añadió Me<sub>2</sub>S (10 gotas de pipeta), y la mezcla de reacción se agitó durante 35 min. El baño de -78°C se reemplazó con un baño de -10°C y la agitación se continuó durante 30 min. adicionales, y después el componente volátil se retiró al vacío para producir 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 bruto anterior y morfolina (500 µl, 5,72 mmol) y la mezcla se agitó a condiciones ambientales durante 4 h. Se enfrió a la temperatura del agua en hielo y 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 con MeOH; elución con NH<sub>3</sub> 2,0 N/MeOH) y HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O/MeOH/TFA) para producir Cap-79 que contenía una cantidad desconocida de morfolina.

Para consumir la morfolina contaminante, el material anterior se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,5 ml) y 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 a condiciones ambientales durante 18 h. Se añadieron THF (1,0 ml) y H<sub>2</sub>O (0,5 ml) y la agitación se continuó durante 1,5 h. El componente volátil se retiró al vacío, y el residuo resultante se pasó a través de resina MCX (lavado con MeOH; elución con NH<sub>3</sub> 2,0 N/MeOH) para producir Cap-79 impuro en forma de un aceite pardo viscoso, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Cap-80a y 80b



Cap-80a: diastereómero S/S  
Cap-80b: diastereómero S/R

Se añadió gota a gota  $\text{SOCl}_2$  (6,60 ml, 90,5 mmol) durante 15 min. a una mezcla refrigerada (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 solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . La fase acuosa se extrajo con EtOAc (150 ml, 2x) y la fase orgánica combinada se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró, y se concentró al vacío para producir 4-metil-2-aminosuccinato de (S)-1-bencilo en forma de un aceite incoloro (9,706 g).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  = 2,5 ppm, 400 MHz):  $\delta$  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, b.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  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_4$ : 238,11; encontrado 238,22.

Se añadió  $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$  (6,06 g, 18,3 mmol) durante 1 min. a una solución en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (80 ml) de 4-metil-2-aminosuccinato de (S)-1-bencilo (4,50 g, 19,0 mmol), 9-bromo-9-fenil-9H-fluoreno (6,44 g, 20,0 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (3,0 ml, 21,5 mmol), y la mezcla heterogénea se agitó a condiciones ambientales durante 48 h. La mezcla se filtró y el filtrado se trató con  $\text{MgSO}_4$  y se filtró de nuevo, y se concentró el filtrado final. El material bruto resultante se sometió a una purificación en Biotage (350 g de gel de sílice, elución con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) para producir 4-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)succinato de (S)-1-bencilo en forma de un aceite incoloro altamente viscoso (7,93 g).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  = 2,5 ppm, 400 MHz):  $\delta$  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 el disolvente). CL (Cond. 1): TR = 2,16 min.; CL/EM: Anál. calc. para  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{NO}_4$ : 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 refrigerada (-78°C) en THF (50 ml) de 4-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)succinato de (S)-1-bencilo (3,907 g, 8,18 mmol) y se agitó durante ~1 h. Se añadió gota a gota MeI (0,57 ml, 9,2 mmol) durante 8 min. a la mezcla, y la agitación se continuó durante 16,5 h permitiendo al mismo tiempo que el baño de refrigeración se descongelara a temperatura ambiente. Después de inactivar con solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5 ml), la mayor parte del componente orgánico se retiró al vacío y el residuo se repartió entre  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml) y agua (40 ml). La capa orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró, y se concentró al vacío, y el material bruto resultante se purificó con Biotage (350 g de gel de sílice; EtOAc al 25%/hexanos) para producir 3,65 g de una mezcla diastereomérica de 2S/3S y 2S/3R de 4-metil-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)succinato de 1-bencilo en una proporción ~1,0:0,65 ( $^1\text{H}$  RMN). La esteoquímica del isómero dominante no se determinó en este momento, y la mezcla se sometió a la siguiente etapa sin separación. Datos parciales de  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  = 2,5 ppm, 400 MHz): diastereómero mayoritario,  $\delta$  4,39 (d, J = 12,3, 1H de  $\text{CH}_2$ ), 3,33 (s, 3H, solapado con la señal de  $\text{H}_2\text{O}$ ), 3,50 (d, J = 10,9, NH), 1,13 (d, J = 7,1, 3H); diastereómero minoritario,  $\delta$  4,27 (d, J = 12,3, 1H de  $\text{CH}_2$ ), 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  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{NO}_4$ : 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 refrigerada (-78°C) en THF (120 ml) de 4-metil-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)succinato de (2S)-1-bencilo (3,37 g, 6,86 mmol) 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  $\text{H}_3\text{PO}_4$  ~1 M/ $\text{H}_2\text{O}$  (250 ml) con agitación, y la mezcla se extrajo con éter (100 ml, 2x). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró al vacío. Se preparó un tamiz de gel de sílice del material bruto y se sometió a cromatografía (EtOAc al 25%/hexanos; elución por gravedad) para producir 1,1 g de 4-hidroxi-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2S,3S)-bencilo, contaminado con alcohol bencílico, en forma de un aceite viscoso incoloro y 4-hidroxi-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2S,3R)-bencilo que contenía el estereoisómero (2S,3R) en forma de una impureza. La última muestra se volvió a someter a las mismas condiciones de purificación por cromatografía en columna para producir 750 mg de material purificado en forma de una espuma blanca. [Nota: el isómero (2S,3S) eluye antes que el isómero (2S,3R) en las condiciones anteriores]. Isómero (2S,3S):  $^1\text{H}$  RMN (DMSO,  $\delta$  = 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 del disolvente), 1,58 (m, 1H), 0,88 (d, J = 6,8, 3H). CL (Cond. 1): TR = 2,00 min.; CL/EM: Anál. calc. para  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{NO}_3$ : 464,45; encontrado 464,22. Isómero (2S,3R):  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  = 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  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{NO}_3$ : 464,45; encontrado 464,52.

Las asignaciones estereoquímicas relativas de los productos de reducción con DIBAL se hicieron en base a estudios de NOE realizados sobre derivados de lactona preparados a partir de cada isómero empleando el siguiente protocolo: se añadió LiHMDS (50  $\mu\text{l}$  de 1,0 M/THF, 0,05 mmol) a una solución refrigerada (hielo-agua) en THF (2,0 ml) de 4-hidroxi-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2S,3S)-bencilo (62,7 mg, 0,135 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura similar durante ~2 h. El componente volátil se retiró al vacío y el residuo se repartió entre  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 ml), agua (20 ml) y solución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (1 ml). La capa orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró, y se concentró al vacío, y el material bruto resultante se sometió a purificación en Biotage (40 g de gel de sílice; EtOAc/hexanos al 10-15%) para producir (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). El 4-hidroxi-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2S,3R)-bencilo se elaboró de forma similar a (3S,4R)-4-metil-3-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)dihidrofuran-2(3H)-ona. Isómero (3S,4S)-lactona:  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  = 2,5 ppm, 400 MHz), 7,83 (d, J =

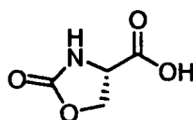
7,5, 2H), 7,46-7,17 (m, 11H), 4,14 (t ap., J = 8,3, 1H), 3,60 (d, J = 5,8, NH), 3,45 (t ap., J = 9,2, 1H), -2,47 (m, 1H, parcialmente solapado con la señal del disolvente), 2,16 (m, 1H), 0,27 (d, J = 6,6, 3H). CL (Cond. 1): TR = 1,98 min.; CLEM: Anál. calc. para  $[M+Na]^+ C_{24}H_{21}NNaO_2$ : 378,15; encontrado 378,42. Isómero (3S,4R)-lactona:  $^1H$  RMN (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  = 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  $[M+Na]^+ C_{24}H_{21}NNaO_2$ : 378,15; encontrado 378,49.

Se añadieron TBDMS-Cl (48 mg, 0,312 mmol) seguido de imidazol (28,8 mg, 0,423 mmol) a una solución en  $CH_2Cl_2$  (3 ml) de 4-hidroxi-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2S,3S)-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  $CH_2Cl_2$  (30 ml) y se lavó con agua (15 ml), y la capa orgánica se secó ( $MSO_4$ ), se filtró, y se concentró al vacío. El material bruto resultante se purificó con Biotage (40 g de gel de sílice; EtOAc al 5%/hexanos) para producir 4-(terc-butildimetilsililoxi)-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2S,3S)-bencilo, contaminado con impurezas basadas en TBDMS, en forma de un aceite viscoso incoloro (124,4 mg). El 4-hidroxi-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2S,3R)-bencilo se elaboró de forma similar al 4-(terc-butildimetilsililoxi)-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2S,3R)-bencilo. Isómero (2S,3S)-silil éter:  $^1H$  RMN (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  = 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 procesamiento se prologó hasta 4 min.): TR = 3,26 min.; CL/EM: Anál. calc. para  $[M+H]^+ C_{37}H_{44}NO_3Si$ : 578,31; encontrado 578,40. Isómero (2S,3R)-silil éter:  $^1H$  RMN (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  = 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 una atmósfera de hidrógeno a una mezcla de 4-(terc-butildimetilsililoxi)-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2S,3S)-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 la atmósfera se recargó con  $H_2$  según fue necesario. La mezcla de reacción se diluyó con  $CH_2Cl_2$  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, y se preparó un tamiz de gel de sílice a partir del material bruto resultante y se sometió a cromatografía ultrarrápida (mezcla de EtOAc/i-PrOH/ $H_2O$  8:2:1) para producir ácido (2S,3S)-2-amino-4-(terc-butildimetilsililoxi)-3-metilbutanoico en forma de un sólido esponjoso blanco (325 mg). El 4-(terc-butildimetilsililoxi)-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2S,3R)-bencilo se elaboró de forma similar al ácido (2S,3R)-2-amino-4-(terc-butildimetilsililoxi)-3-metilbutanoico. Isómero (2S,3S)-aminoácido:  $^1H$  RMN (Metanol- $d_4$ ,  $\delta$  = 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  $[M+H]^+ C_{11}H_{26}NO_3Si$ : 248,17; encontrado 248,44. Isómero (2S,3R)-aminoácido:  $^1H$  RMN (Metanol- $d_4$ ,  $\delta$  = 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  $[M+H]^+ C_{11}H_{26}NO_3Si$ : 248,17; encontrado 248,44.

Se añadieron agua (1 ml) y NaOH (0,18 ml de 1,0 M/ $H_2O$ , 0,18 mmol) a una mezcla de ácido (2S,3S)-2-amino-4-(terc-butildimetilsililoxi)-3-metilbutanoico (41,9 mg, 0,169 mmol) y  $Na_2CO_3$  (11,9 mg, 0,112 mmol), y se sonicó durante aproximadamente 1 min. para realizar la disolución de los reactivos. La mezcla después se enfrió con un baño de hielo-agua, se añadió cloroformiato de metilo (0,02 ml, 0,259 mmol) durante 30 s, y la agitación vigorosa se 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 solución acuosa de HCl 1,0 N (~0,23 ml). La mezcla se diluyó adicionalmente con agua (10 ml) y se extrajo con  $CH_2Cl_2$  (15 ml, 2x). La fase orgánica combinada se secó ( $MgSO_4$ ), se filtró, y se concentró al vacío para producir Cap-80a en forma de un sólido blanquecino. El ácido (2S,3R)-2-amino-4-(terc-butildimetilsililoxi)-3-metilbutanoico se elaboró de forma similar a Cap-80b. Cap-80a:  $^1H$  RMN (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  = 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 de t-Bu), 0,79 (d, J = 7, 2,1H), 0,02/0,01/0,00 (tres singletes solapantes, 6H). CL/EM: Anál. calc. para  $[M+Na]^+ C_{13}H_{27}NNaO_5Si$ : 328,16; encontrado 328,46. Cap-80b:  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ ,  $\delta$  = 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  $[M+Na]^+ C_{13}H_{27}NNaO_5Si$ : 328,16; encontrado 328,53. Los productos en bruto se utilizaron sin purificación adicional.

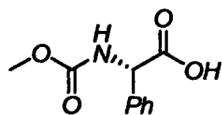
Cap-81



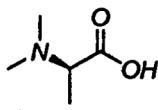
Preparado de acuerdo con el protocolo descrito por Falb y col. Synthetic Communications 1993, 23, 2839.

*Cap-82 a Cap-85*

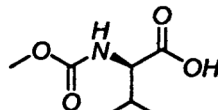
De Cap-82 a Cap-85 se sintetizaron a partir de los materiales de partida apropiados de acuerdo con el procedimiento descrito para Cap-51 o Cap-13. Las muestras mostraron perfiles espectrales similares que los de sus enantiómeros (es decir, Cap-4, Cap-13, Cap-51 y Cap-52, respectivamente).



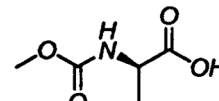
*Cap-82*



*Cap-83*

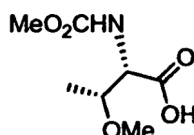


*Cap-84*



*Cap-85*

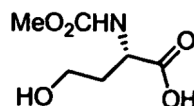
*Cap-86*



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 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 y (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 para producir un aceite incoloro (4,18 g, 97%) que era de suficiente pureza para su uso en las posteriores etapas. <sup>1</sup>H RMN (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; encontrado: 190 (M-H)<sup>-</sup>.

15

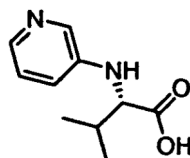
*Cap-87*



A una mezcla de L-homoserina (2,0 g, 9,79 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,08 g, 19,59 mmol) en H<sub>2</sub>O (15 ml) se añadió gota a gota ClCO<sub>2</sub>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 HCl 1 N. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y (2 X 250 ml) y las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío para producir un sólido incoloro (0,719 g, 28%) que era de suficiente pureza para su uso en las posteriores etapas. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 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 C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>5</sub>: 191; encontrado: 192 (M+H)<sup>+</sup>.

20

*Cap-88*

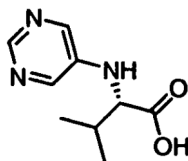


Una mezcla de L-valina (1,0 g, 8,54 mmol), 3-bromopiridina (1,8 ml, 18,7 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,45 g, 17,7 mmol) y CuI (169 mg, 0,887 mmol) en DMSO (10 ml) se calentó a 100°C durante 12h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se vertió en H<sub>2</sub>O (aprox. 150 ml) y se lavó con EtOAc (x 2). Las capas orgánicas se extrajeron con una pequeña cantidad de H<sub>2</sub>O y las fases ac. combinadas se acidificaron a aprox. pH 2 con 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 en una capa de resina de intercambio catiónico (Strata) (aprox. 25 g). El lecho se lavó con H<sub>2</sub>O (200 ml), MeOH (200 ml), y después NH<sub>3</sub> (3 M en MeOH, 2 x 200 ml). Las fracciones apropiadas se concentraron al vacío y el residuo (aprox. 1,1 g) se disolvió en H<sub>2</sub>O, se congeló y se liofilizó. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma (1,02 g, 62%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 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 C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 194; encontrado: 195 (M+H)<sup>+</sup>.

30

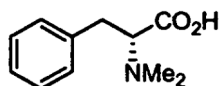
35

## Cap-89



Una mezcla de L-valina (1,0 g, 8,54 mmol), 5-bromopirimidina (4,03 g, 17,0 mmol),  $K_2CO_3$  (2,40 g, 17,4 mmol) y CuI (179 mg, 0,94 mmol) en DMSO (10 ml) se calentó a 100°C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se vertió en  $H_2O$  (aprox. 150 ml) y se lavó con EtOAc (x2). Las capas orgánicas se extrajeron con una pequeña cantidad de  $H_2O$  y las fases ac. combinadas se acidificaron a aprox. pH 2 con 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 en una capa de resina de intercambio catiónico (Strata) (aprox. 25 g). El lecho se lavó con  $H_2O$  (200 ml), MeOH (200 ml), y después  $NH_3$  (3 M en MeOH, 2 x 200 ml). Las fracciones apropiadas se concentraron al vacío y el residuo (aprox. 1,1 g) se disolvió en  $H_2O$ , se congeló y liofilizó. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma (1,02 g, 62%). La  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CD_3OD$ ) demostró que la mezcla contenía valina y no pudo estimarse la pureza. El material se usó como tal en las posteriores reacciones. CLEM: Anál. calc. para  $C_9H_{13}N_3O_2$ : 195; encontrado: 196 (M+H) $^+$ .

## Cap-90



Cap-90 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de Cap-1. El material bruto se usó como tal en las posteriores etapas. CLEM.: Anál. calc. para  $C_{11}H_{15}NO_2$ : 193; encontrado: 192 (M-H) $^-$ .

Los siguientes cap se prepararon de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación de cap-51 salvo que se indique otra cosa:

Cap	Estructura	CLEM
Cap-91		CLEM: Anál. calc. para $C_{11}H_{13}NO_4$ : 223; encontrado: 222 (M-H) $^-$ .
Cap-92		CLEM: Anál. calc. para $C_{11}H_{13}NO_4$ : 223; encontrado: 222 (M-H) $^-$ .
Cap-93		CLEM: Anál. calc. para $C_{10}H_{12}N_2O_4$ : 224; encontrado: 225 (M+H) $^+$ .
Cap-94		CLEM: Anál. calc. para $C_8H_{11}N_3O_4$ : 213; encontrado: 214 (M+H) $^+$ .

20



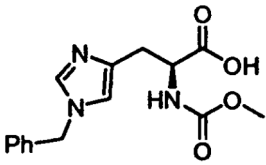
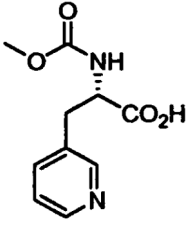
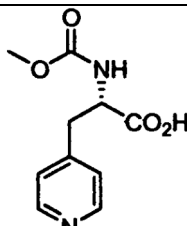
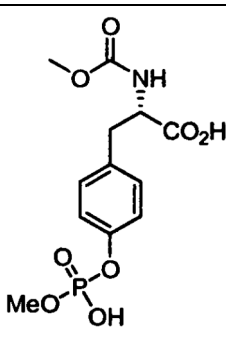
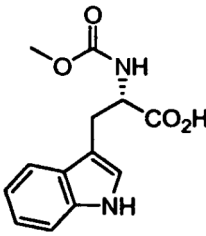
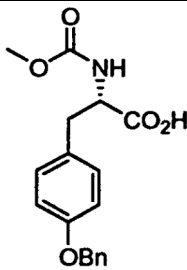
(continuación)

Cap	Estructura	CLEM
Cap-95		CLEM: Anál. calc. para C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub> : 251; encontrado: 250 (M-H) <sup>-</sup> .
Cap-96		CLEM: Anál. calc. para C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub> : 237; encontrado: 236 (M-H) <sup>-</sup> .
Cap-97		CLEM: Anál. calc. para C <sub>9</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub> : 201; encontrado: 200 (M-H) <sup>-</sup> .
Cap-98		CLEM: Anál. calc. para C <sub>9</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub> : 201; encontrado: 202 (M+H) <sup>+</sup> .
Cap-99		<sup>1</sup> H RMN (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).
Cap-99a		<sup>1</sup> H RMN (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).
Cap-100		CLEM: Anál. calc. para C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> NO <sub>4</sub> F: 255; encontrado: 256 (M+H) <sup>+</sup> .

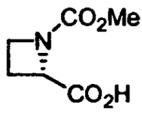
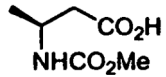
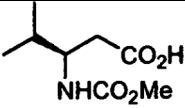
(continuación)

Cap	Estructura	CLEM
Cap-101		CLEM: Anál. calc. para C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub> : 223; encontrado: 222 (M-H) <sup>-</sup> .
Cap-102		CLEM: Anál. calc. para C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub> : 223; encontrado: 222 (M-H) <sup>-</sup> .
Cap-103		CLEM: Anál. calc. para C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> : 224; encontrado: 225 (M+H) <sup>+</sup> .
Cap-104		<sup>1</sup> H RMN (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).
Cap-105		<sup>1</sup> H RMN (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).
Cap-106	 Se preparó a partir de ácido cis-4-aminociclohexano carboxílico y acetaldehído empleando un procedimiento similar descrito para la síntesis de Cap-2. La sal HCl en bruto se pasó a través de MCX (lavado con MeOH/H <sub>2</sub> O/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ; elución con NH <sub>3</sub> 2 N/MeOH) para producir un aceite, que se disolvió en CH <sub>3</sub> CN/H <sub>2</sub> O y se liofilizó para producir un sólido castaño.	<sup>1</sup> H RMN (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 (ap., ddd J = 3,5, 12,5, 15,9 Hz, 2H), 1,46 (dt ap. J = 4,0, 12,9 Hz, 2H), 1,26 (t, J = 7,3 Hz, 6H)
Cap-107		CLEM: Anál. calc. para C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S: 230; encontrado: 231 (M+H) <sup>+</sup> .

(continuación)

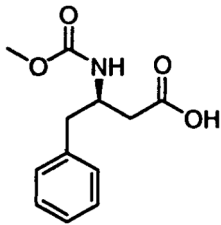
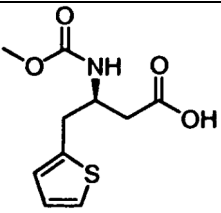
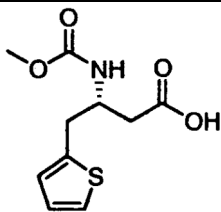
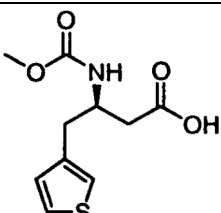
Cap	Estructura	CLEM
Cap-108		CLEM: Anál. calc. para C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> : 303; encontrado: 304 (M+H) <sup>+</sup> .
Cap-109		CLEM: Anál. calc. para C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> : 224; encontrado: 225 (M+H) <sup>+</sup> .
Cap-110		CLEM: Anál. calc. para C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> : 224; encontrado: 225 (M+H) <sup>+</sup> .
Cap-111		CLEM: Anál. calc. para C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> NO <sub>8</sub> P: 333; encontrado: 334 (M+H) <sup>+</sup> .
Cap-112		CLEM: Anál. calc. para C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> : 262; encontrado: 263 (M+H) <sup>+</sup> .
Cap-113		CLEM: Anál. calc. para C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>5</sub> : 329; encontrado: 330 (M+H) <sup>+</sup> .

(continuación)

Cap	Estructura	CLEM
Cap-114		$^1\text{H}$ RMN (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 4,82 - 4,84 (m, 1H), 4,00 - 4,05 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,56 (s, a, 2H)
Cap-115		$^1\text{H}$ RMN (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) 8 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).
Cap-116		$^1\text{H}$ RMN (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 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).

## Cap-117 a Cap-123

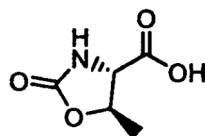
5 Para la preparación de Cap-117 a Cap-123 los Boc aminoácidos se obtuvieron de fuentes comerciales y se desprotegeron por tratamiento con TFA al 25% en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Después de reacción completa determinada por CLEM, los disolventes se retiraron al vacío y se carbamiloó la sal TFA correspondiente del aminoácido con cloroforniato de metil de acuerdo con el procedimiento descrito para Cap-51.

Cap	Estructura	CLEM
Cap-117		CLEM: Anál. calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ : 237; encontrado: 238 (M+H) $^+$ .
Cap-118		CLEM: Anál. calc. para $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}$ : 243; encontrado: 244 (M+H) $^+$ .
Cap-119		CLEM: Anál. calc. para $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}$ : 243; encontrado: 244 (M+H) $^+$ .
Cap-120		CLEM: Anál. calc. para $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}$ : 243; encontrado: 244 (M+H) $^+$ .

(continuación)

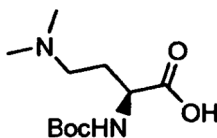
Cap	Estructura	CLEM
Cap-121		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 4,06-4,16 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,43 (s, 1H), 2,82 y 2,66 (s, a, 1H), 1,86 - 2,10 (m, 3H), 1,64 - 1,76 (m, 2H), 1,44 - 1,53 (m, 1H).
Cap-122		El perfil de $^1\text{H RMN}$ es similar al de su enantiómero, Cap-121.
Cap-123		CLEM: Anál. calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{NO}_6$ : 474; encontrado: 475 (M+H) $^+$ .

Cap-124

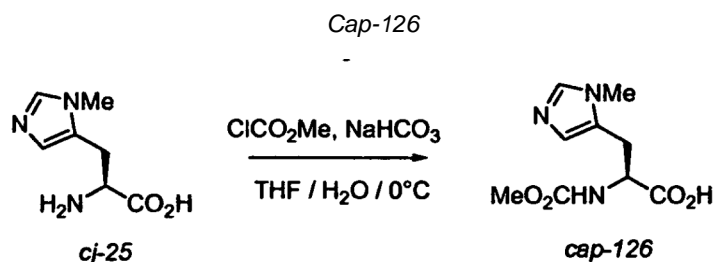


- 5 Se carbamoiló la sal clorhidrato del éster *tert*-butílico de L-treonina de acuerdo con el procedimiento para Cap-51. La mezcla de reacción bruta se acidificó con HCl 1 N a pH  $\sim$ 1 y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío para dar un aceite incoloro que solidificó después de un periodo de reposo. La capa acuosa se concentró al vacío y la mezcla resultante de producto y sales inorgánicas se trituró con EtOAc- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH (1:1:0,1) y después la fase orgánica se concentró al vacío para dar un aceite incoloro que por CLEM se demostró que era el producto deseado. Ambos cultivos se combinaron para dar 0,52 g de un sólido.  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4,60 (m, 1H), 4,04 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 1,49 (d, J = 6,3 Hz, 3H). CLEM: Anál. calc. para  $\text{C}_5\text{H}_7\text{NO}_4$ : 145; encontrado: 146 (M+H) $^+$ .

Cap-125

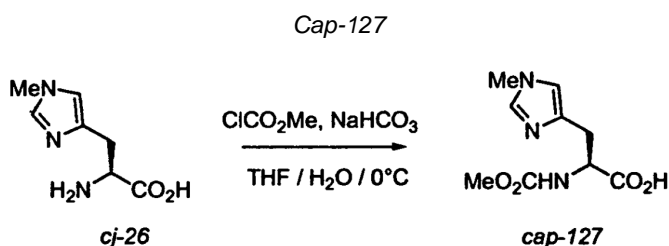


- 15 A una suspensión de  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  (20%, 100 mg), formaldehído acuoso (37% en peso, 4 ml), ácido acético, (0,5 ml) en metanol (15 ml) se añadió ácido (S)-4-amino-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)butanoico (1 g, 4,48 mmol). La reacción se purgó varias veces con hidrógeno y se agitó durante una noche con una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas (Celite®), y el componente volátil se retiró al vacío. El material bruto resultante se usó como tal para la siguiente etapa. CL/EM: Anál. calc. para  $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ : 246; encontrado: 247 (M+H) $^+$ .



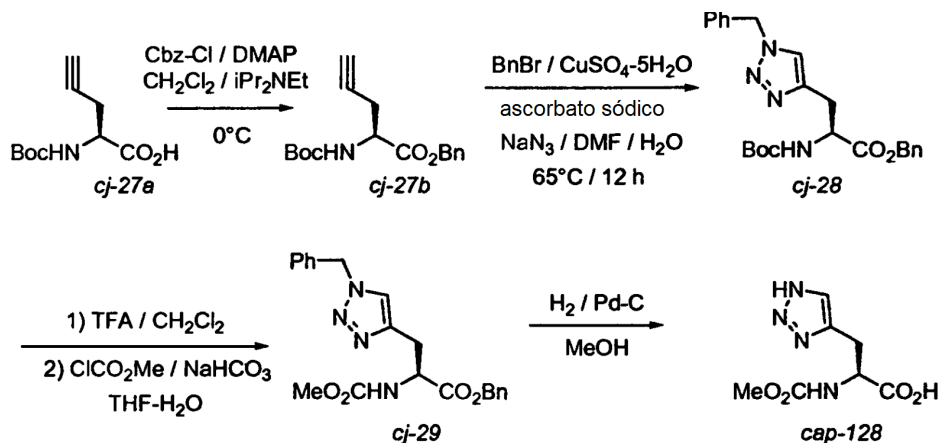
Este procedimiento es una modificación del usado para preparar Cap-51. A una suspensión de 3-metil-L-histidina (0,80 g, 4,70 mmol) en THF (10 ml) y H<sub>2</sub>O (10 ml) a 0°C se añadió NaHCO<sub>3</sub> (0,88 g, 10,5 mmol). La mezcla resultante se trató con ClCO<sub>2</sub>Me (0,40 ml, 5,20 mmol) y la mezcla se dejó agitar a 0°C. Después de agitar durante aprox. 2 h la CLEM no mostró material de partida restante. La reacción se acidificó a pH 2 con HCl 6 N.

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 para dar una espuma amarilla clara (1,21 g.). La CLEM y <sup>1</sup>H RMN demostraron 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 hasta 0°C y se añadió LiOH (249,1 mg, 10,4 mmol). Después de agitar aprox. 1 h la CLEM no mostró éster restante. Por lo tanto, la mezcla se acidificó con HCl 6 N y los disolventes se retiraron al vacío. La CLEM y <sup>1</sup>H RMN 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 como tal en las posteriores etapas sin purificación adicional. <sup>1</sup>H RMN (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<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 227,09; encontrado: 228,09 (M+H)<sup>+</sup>.

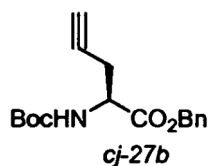


Cap-127 se preparó de acuerdo con el procedimiento para Cap-126 anterior partiendo de ácido (S)-2-amino-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)propanoico (1,11 g, 6,56 mmol), NaHCO<sub>3</sub> (1,21 g, 14,4 mmol) y ClCO<sub>2</sub>Me (0,56 ml, 7,28 mmol). El compuesto del título se obtuvo en forma de su sal HCl (1,79 g, >100%) contaminado con sales inorgánicas. La CLEM y <sup>1</sup>H RMN mostraron la presencia de aprox. un 5% del éster metílico. La mezcla bruta se usó como tal sin purificación adicional. <sup>1</sup>H RMN (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<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 227,09; encontrado: 228 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Preparación de Cap-128

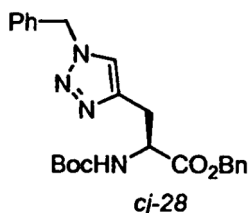


Etapa 1. Preparación de 2-(terc-butoxicarbonilamino)pent-4-inoato de (S)-bencilo (cj-27b).



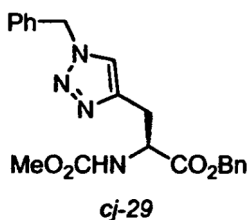
A una solución de cj-27a (1,01 g, 4,74 mmol), DMAP (58 mg, 0,475 mmol) y  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (1,7 ml, 9,8 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml) a  $0^\circ\text{C}$  se añadió Cbz-Cl (0,68 ml, 4,83 mmol). La solución se dejó en agitación durante 4 h a  $0^\circ\text{C}$ , se lavó ( $\text{KHSO}_4$  1 N y salmuera), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CCF hex:EtOAc 6:1) para dar el compuesto del título (1,30 g, 91%) en forma de un aceite incoloro.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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: Anál. calc. para  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ : 303; encontrado: 304 (M+H) $^+$ .

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



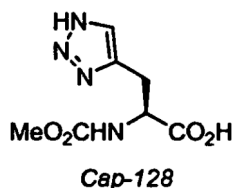
A una mezcla de 2-(terc-butoxicarbonilamino)pent-4-inoato de (S)-bencilo (0,50 g, 1,65 mmol), ascorbato sódico (0,036 g, 0,18 mmol),  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (0,022 g, 0,09 mmol) y  $\text{NaN}_3$  (0,13 g, 2,1 mmol) en DMF- $\text{H}_2\text{O}$  (5 ml, 4:1) a ta se añadió BnBr (0,24 ml, 2,02 mmol) y la mezcla se calentó hasta  $65^\circ\text{C}$ . Después de 5 h la CLEM indicó baja conversión. Se añadió una parte adicional de  $\text{NaN}_3$  (100 mg) y se continuó el calentamiento durante 12 h. La reacción se vertió en EtOAc y  $\text{H}_2\text{O}$  y se agitó. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo 3x con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron ( $\text{H}_2\text{O}$  x3 y salmuera), se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage, 40+M MeOH al 0-5% en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; CCF MeOH al 3% en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) para producir un aceite amarillo claro que solidificó después de un periodo de reposo (748,3 mg, 104%). La RMN fue coherente con el producto deseado pero sugiere la presencia de DMF. El material se usó como tal sin purificación adicional.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  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  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4$ : 436; encontrado: 437 (M+H) $^+$ .

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



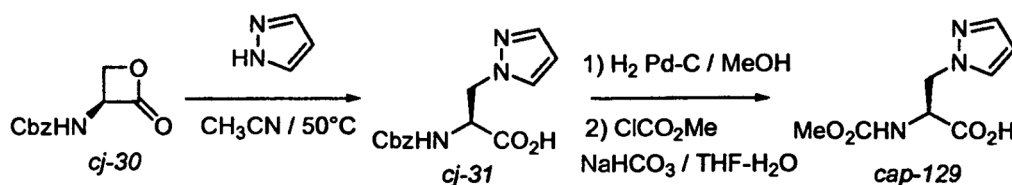
A una solución de 3-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoato de (S)-bencilo (0,52 g, 1,15 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se añadió TFA (4 ml). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró al vacío para dar un aceite incoloro que solidificó después de un periodo de reposo. Este material se disolvió en THF- $\text{H}_2\text{O}$  y se enfrió a  $0^\circ\text{C}$ . Se añadió  $\text{NaHCO}_3$  sólido (0,25 g, 3,00 mmol) seguido de  $\text{ClCO}_2\text{Me}$  (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  $\text{H}_2\text{O}$ -EtOAc. Las capas se separaron y la fase ac. se extrajo 2x con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron ( $\text{H}_2\text{O}$  y salmuera), se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron, y se concentraron al vacío para dar un aceite incoloro (505,8 mg, 111%, la RMN sugirió la presencia de una impureza no identificada) que solidificó en reposo en la bomba. El material se usó como tal sin purificación adicional.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  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  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4$ : 394; encontrado: 395 (M+H) $^+$ .

Etapa 4. Preparación de ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propanoico (Cap-128).



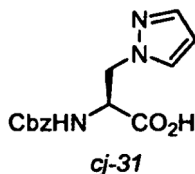
5 Se hidrogenó 3-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(metoxycarbonilamino)propanoato de (S)-bencilo (502 mg, 1,11 mmol) en presencia de Pd-C (82 mg) en MeOH (5 ml) a presión atmosférica durante 12 h. La mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y se concentró al vacío. Se obtuvo ácido (S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propanoico en forma de una goma incolora (266 mg, 111%) que estaba contaminado con aprox. Un 10% del éster metílico. El material se usó como tal sin purificación adicional. <sup>1</sup>H RMN (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; encontrado: 215 (M+H)<sup>+</sup>.

Preparación de Cap-129



10

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

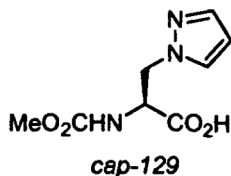


15

20

Una suspensión de 2-oxooxetan-3-ilcarbamato de (S)-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 para producir ácido (S)-2-(benciloxycarbonilamino)-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) para producir un segundo cultivo (43,5 mg). Rendimiento total 370,4 mg (44%). p.f. 165,5-168°C. p.f. según bibl. 168,5 - 169,5 [Veders y col. J. Am. Chem. Soc. 1985, 107, 7105]. <sup>1</sup>H RMN (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; encontrado: 290 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 2. Preparación de ácido (S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-(1H-pirazol-1-il)propanoico (Cap-129).



25

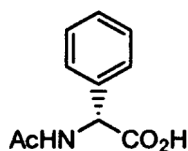
30

Se hidrogenó ácido (S)-2-(benciloxycarbonilamino)-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 parecía insoluble en MeOH, por lo tanto, la mezcla de reacción se diluyó con 5 ml de H<sub>2</sub>O y unas pocas 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 liofilizó para dar una espuma amarilla (188,9 mg). Este material se suspendió en THF-H<sub>2</sub>O (1:1, 10 ml) y después se enfrió hasta 0°C. A la mezcla fría se añadió NaHCO<sub>3</sub> (146,0 mg, 1,74 mmol) cuidadosamente (evolución de CO<sub>2</sub>). Después de que hubiera cesado la evolución del 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 y se acidificó a pH ~2 con HCl 6 N y se vertió en EtOAc. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (x5). Las capas orgánicas combinadas se lavaron (salmuera), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron, y se concentraron para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro



(117,8 mg, 79%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  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  $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4$ : 213; encontrado: 214 (M+H) $^+$ .

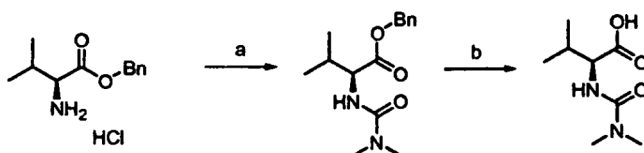
Cap-130



5

Cap-130 se preparó por acilación de (R)-fenilglicina disponible en el mercado análogo al procedimiento dado en: Calmes, M.; Daunis, J.; Jacquier, R; Verducci, J. Tetrahedron, 1987, 43(10), 2285.

Cap-131

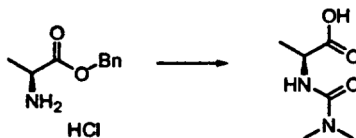


10 Etapa a: Se añadió lentamente cloruro de dimetilcarbamóilo (0,92 ml, 10 mmol) a una solución de clorhidrato de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-bencilo (2,44 g; 10 mmol) y base de Hunig (3,67 ml, 21 mmol) en THF (50 ml). La suspensión blanca resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche (16 horas) y se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró, y se concentró a presión reducida. El aceite 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%) de aceite transparente.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  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  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ : 279,17; encontrado 279,03.

20 Etapa b: A una solución en MeOH (50 ml) del intermedio preparado anteriormente (2,35 g; 8,45 mmol) se añadió Pd/C (10%; 200 mg) y la suspensión negra resultante se lavó abundantemente con  $\text{N}_2$  (3 x) y se puso en 1 atmósfera de  $\text{H}_2$ . La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se filtró a través de un filtro de microfibras para retirar el catalizador. La solución transparente resultante después se concentró a presión reducida para obtener 1,43 g (89%) de Cap-131 en forma de una espuma blanca, que se usó sin purificación adicional.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  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  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3$ : 189,12; encontrado 189,04.

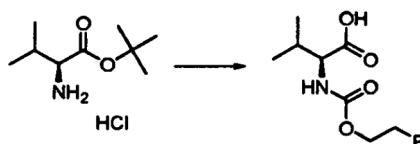
25

Cap-132



30 Cap-132 se preparó a partir de clorhidrato de 2-aminopropanoato de (S)-bencilo de acuerdo con el procedimiento descrito para Cap-131.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  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  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3$ : 161,09; encontrado 161,00.

Cap-133

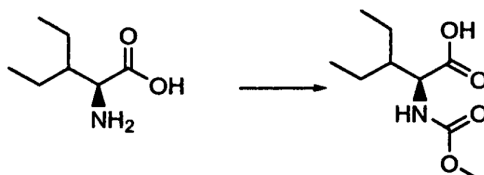


35

Cap-133 se preparó a partir de clorhidrato de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-terc-butilo y cloro-formiato de 2-fluoroetilo de acuerdo con el procedimiento descrito para Cap-47.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,87 (t, J = 6,71 Hz, 6H), 1,97-2,10 (m, 1H), 3,83 (dd, J = 8,39, 5,95 Hz, 1 H), 4,14-4,18 (m, 1 H), 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).

5

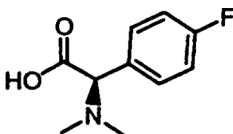
Cap-134



Cap-134 se preparó a partir de (S)-dietil alanina y cloroformiato de metilo de acuerdo con el procedimiento descrito para Cap-51.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  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.; CL/EM: Anál. calc. para  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{NO}_4$ : 204,12; encontrado 204,02.

10

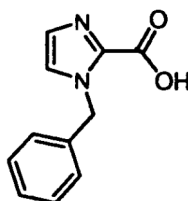
Cap-135



Una solución de ácido D-2-amino-(4-fluorofenil)acético (338 mg, 2,00 mmol), HCl 1 N en éter dietílico (2,0 ml, 2,0 mmol) y formalina (37%, 1 ml) en metanol (5 ml) se sometió a hidrogenación en una atmósfera sobre paladio al 10% sobre carbono (60 mg) durante 16 h a 25°C. Después, la mezcla se filtró a través de Celite para producir la sal HCl de Cap-135 en forma de una espuma blanca (316 mg, 80%).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  7,59 (dd, J = 8,80, 5,10 Hz, 2H), 7,29 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 5,17 (s, 1H), 3,05 (s muy a, 3H), 2,63 (s muy a, 3H);  $T_r$  = 0,19 min. (Cond.-EM-W5); 95% índice de homogeneidad; EMBR: Anál. calc. para  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{FNO}_2$ : 198,09; encontrado: 198,10.

15

Cap-136



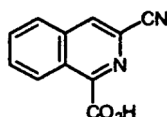
20

A una suspensión refrigerada (-50°C) de 1-bencil-1H-imidazol (1,58 g, 10,0 mmol) en éter dietílico anhidro (50 ml) en atmósfera de nitrógeno se añadió gota a gota *n*-butillitio (2,5 M en hexanos, 4,0 ml, 10,0 mmol). Después de agitarse durante 20 min. a -50°C, se burbujeó dióxido de carbono seco (pasado a través de Drierite) en la mezcla de reacción durante 10 min. antes de dejarla calentar hasta 25°C. El precipitado pesado que se formó con la adición de dióxido de carbono a la mezcla de reacción se filtró para producir un sólido blanco higroscópico que se recogió en agua (7 ml), se acidificó a pH = 3, se enfrió, y se indujo a cristalizar con estricción. La filtración de este precipitado dio un sólido blanco que se suspendió en metanol, se trató con HCl 1 N/éter dietílico (4 ml) y se concentró al vacío. La liofilización del residuo en agua (5 ml) produjo la sal HCl de Cap-136 en forma de un sólido blanco (817 mg, 40%).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,94 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,50-7,31 (m, 5H), 5,77 (s, 2H);  $T_r$  = 0,51 min. (Cond.-EM-W5); 95% índice de homogeneidad; EMBR: Anál. calc. para  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ : 203,08; encontrado: 203,11.

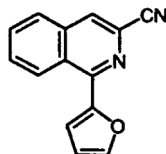
25

30

Cap-137

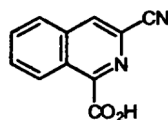


## Cap-137, etapa a



Una suspensión de 1-cloro-3-cianoisoquinolina (188 mg, 1,00 mmol; preparado de acuerdo con el procedimiento del documento WO 2003/099274) (188 mg, 1,00 mmol), fluoruro de cesio (303,8 mg, 2,00 mmol), dicloruro de bis(tri-  
 5 terc-butilfosfina)paladio (10 mg, 0,02 mmol) y 2-(tributilestannil)furano (378  $\mu$ l, 1,20 mmol) en dioxano anhidro (10 ml) en atmósfera de nitrógeno se calentó a 80°C durante 16 h antes de enfriarla hasta 25°C y tratarla con solución acuosa saturada de fluoruro de potasio con agitación vigorosa durante 1 h. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua y la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. La purificación del residuo sobre gel de sílice (elución acetato de etilo del 0% al 30%/hexanos) produjo Cap-137, etapa  
 10 a en forma de un sólido blanco que se usó como tal (230 mg, 105%). T<sub>r</sub> = 1,95 min. (Cond.-EM-W2); 90% índice de homogeneidad; EMBR: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O: 221,07; encontrado: 221,12.

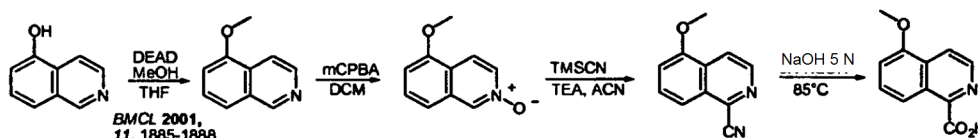
## Cap-137



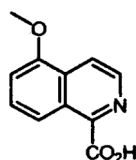
A una suspensión de Cap 137, etapa a, (110 mg, 0,50 mmol) y peryodato sódico (438 mg, 2,05 mmol) en tetracloruro de carbono (1 ml), acetonitrilo (1 ml) y agua (1,5 ml) se añadió tricloruro de rutenio hidrato (2 mg, 0,011  
 15 mmol). La mezcla se agitó a 25°C durante 2 h y después se repartió entre diclorometano y agua. La capa acuosa se separó, se extrajo dos veces más con diclorometano y los extractos combinados de diclorometano se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. La trituración del residuo con hexanos produjo Cap-137 (55 mg, 55%) en forma de un sólido de color grisáceo. T<sub>r</sub> = 1,10 min. (Cond.-EM-W2); 90% índice de homogeneidad; CLEM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 200,08; encontrado: 200,08.  
 20

## Cap 138 a 158

Estrategia sintética. Procedimiento A.

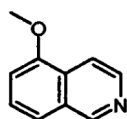


## Cap-138



25

## Cap-138, etapa a

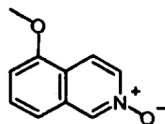


A una suspensión agitada de 5-hidroxisoquinolina (preparada de acuerdo con el procedimiento del documento WO 2003/099274) (2,0 g, 13,8 mmol) y trifetilfosfina (4,3 g, 16,5 mmol) en tetrahidrofurano seco (20 ml) se añadió en  
 30 porciones metanol seco (0,8 ml) y azodicarboxilato de dietilo (3,0 ml, 16,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h antes de diluirla con acetato de etilo y se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y

se concentró. El residuo se preabsorbió sobre gel de sílice y se purificó (elución con acetato de etilo al 40%/hexanos) para producir Cap-138, etapa a en forma de un sólido amarillo claro (1,00 g, 45%).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  9,19 (s, 1H), 8,51 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 7,99 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 7,52-7,50 (m, 2H), 7,00-6,99 (m, 1H), 4,01 (s, 3H);  $T_r = 0,66$  min. (Cond. D2); 95% índice de homogeneidad; CLEM: Anál. calc. para  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{NO}$ : 160,08; encontrado 160,10.

5

Cap-138, etapa b

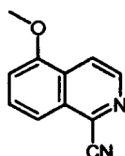


A una solución agitada de Cap 138, etapa a (2,34 g, 14,7 mmol) en diclorometano anhidro (50 ml) a temperatura ambiente se añadió ácido meta-cloroperbenzoico (77%, 3,42 g, 19,8 mmol) en una porción. Después de agitarse durante 20 h, se añadió carbonato potásico en polvo (2,0 g) y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente antes de filtrarla y se concentró para producir Cap-138, etapa b en forma de un sólido amarillo pálido que era suficientemente puro para seguir adelante (2,15 g, 83,3%).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8,73 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 8,11 (dd,  $J = 7,3, 1,7$  Hz, 1H), 8,04 (d,  $J = 7,1$  Hz, 1H), 7,52 (t,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,28 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 6,91 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 4,00 (s, 3H);  $T_r = 0,92$  min., (Cond.-D1); 90% índice de homogeneidad; CLEM: Anál. calc. para  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{NO}_2$ : 176,07; encontrado: 176,0.

10

15

Cap-138, etapa c

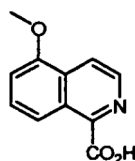


A una solución agitada de Cap 138, etapa b (0,70 g, 4,00 mmol) y trietilamina (1,1 ml, 8,00 mmol) en acetonitrilo seco (20 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno se añadió trimetilsililcianuro (1,60 ml, 12,00 mmol). La mezcla se calentó a 75°C durante 20 h antes de enfriarla a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera antes de secarla sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y la concentración de disolvente. El residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (elución con acetato de etilo al 5%/hexanos) en acetato de etilo hasta el 25%/hexanos para producir Cap-138, etapa c (498,7 mg) en forma de un sólido cristalino blanco junto con 223 mg de Cap-138, etapa c adicional recuperado del filtrado.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  8,63 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 8,26 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 7,88 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,69 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,08 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 4,04 (s, 3H);  $T_r = 1,75$  min., (Cond.-D1); 90% índice de homogeneidad; CLEM: Anál. calc. para  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}$ : 185,07; encontrado: 185,10.

20

25

Cap-138

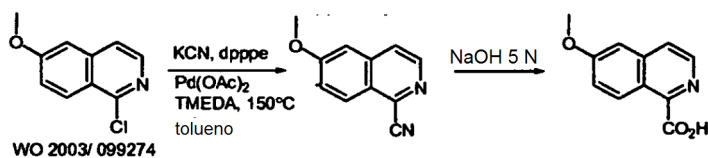


Cap-138, etapa c (0,45 g, 2,44 mmol) se trató con solución de hidróxido sódico 5 N (10 ml) y la suspensión resultante se calentó a 85°C durante 4 h, se enfrió hasta 25°C, se diluyó con diclorometano y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se concentró a  $\frac{1}{4}$  del volumen y se filtró para producir Cap-138 en forma de un sólido amarillo (0,44 g, 88,9%).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  13,6 (s a, 1H), 8,56 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 8,16 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 8,06 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,71-7,67 (m, 1H), 7,30 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 4,02 (s, 3H);  $T_r = 0,70$  min. (Cond.-D1); 95% índice de homogeneidad; CLEM: Anál. calc. para  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{NO}_3$ : 204,07; encontrado: 204,05.

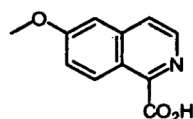
30

35

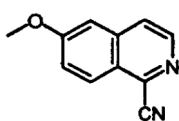
Estrategia sintética. Procedimiento B (obtenido de *Tetrahedron Letters*, **2001**, 42, 6707).



Cap-139



Cap-139, etapa a

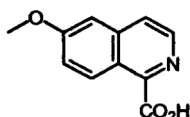


5

A un a vial con cierre de rosca, de paredes delgadas que contenía una suspensión desgasificada con argón de 1-cloro-6-metoxiisoquinolina (1,2 g, 6,2 mmol; preparada de acuerdo con el procedimiento del documento WO 2003/099274), cianuro potásico (0,40 g, 6,2 mmol), 1,5-bis(difenilfosfina)pentano (0,27 g, 0,62 mmol) y acetato de paladio (II) (70 mg, 0,31 mmol) en tolueno anhidro (6 ml) se añadió *N,N,N,N*-tetrametiletildiamina (0,29 ml, 2,48 mmol). El vial se selló, se calentó a 150°C durante 22 h y después se dejó enfriar hasta 25°C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 5%/hexanos hasta acetato de etilo al 25%/hexanos para producir Cap-139, etapa a en forma de un sólido blanco (669,7 mg). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 8,54 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,41-7,39 (m, 1H), 7,13 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H); T<sub>r</sub> = 1,66 min. (Cond.-D1); 90% índice de homogeneidad; CLEM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>O: 185,07; encontrado: 185,20.

10

Cap-139

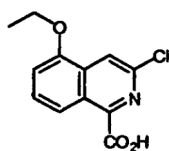


15

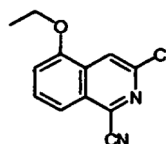
Cap-139 se preparó a partir de la hidrólisis básica de Cap-139, etapa a con NaOH 5 N de acuerdo con el procedimiento descrito para Cap 138. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,63 (s muy a, 1H), 8,60 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 9,3, 2,5 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H); T<sub>r</sub> = 0,64 min. (Cond.-D1); 90% índice de homogeneidad; CLEM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>3</sub>: 204,07; encontrado: 204,05.

20

Cap-140



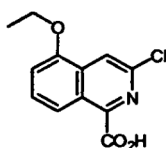
Cap-140, etapa a



25

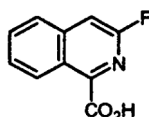
5 A una mezcla agitada vigorosamente de 1,3-dicloro-5-etoxiisquinolina (482 mg, 2,00 mmol; preparada de acuerdo con el procedimiento del documento WO 2005/051410), acetato de paladio (II) (9 mg, 0,04 mmol), carbonato sódico (223 mg, 2,10 mmol) y 1,5-bis(difenilfosfino)pentano (35 mg, 0,08 mmol) en dimetilacetamida seca (2 ml) a 25°C en atmósfera de nitrógeno se añadió N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (60 ml, 0,40 mmol). Después de 10 min., la  
 10 mezcla se calentó hasta 150°C, y después se añadió una solución madre de cianohidrina de acetona (preparada a partir de 457 µl de cianohidrina de acetona en 4,34 ml de DMA) en porciones de 1 ml durante 18 h usando una bomba de jeringa. La mezcla después se repartió entre acetato de etilo y agua y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 10%/hexanos hasta acetato de etilo al 40%/hexanos para producir Cap-140, etapa a en forma de un sólido amarillo (160 mg, 34%). T<sub>r</sub> = 2,46 min. (Cond.-EM-W2); 90% índice de homogeneidad; CLEM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>2</sub>O: 233,05; encontrado: 233,08.

Cap-140

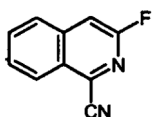


15 Cap-140 se preparó por la hidrólisis ácida de Cap-140, etapa a con HCl 12 N como se divulga en el procedimiento para la preparación de Cap 141, descrito a continuación. T<sub>r</sub> = 2,24 min. (Cond.-EM-W2); 90% índice de homogeneidad; CLEM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>ClNO<sub>3</sub>: 252,04; encontrado: 252,02.

Cap-141

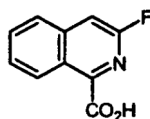


Cap-141, etapa a



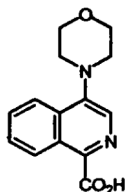
20 Cap-141, etapa a se preparó a partir de 1-bromo-3-fluoroisquinolina (preparada a partir de 3-amino-1-bromoisquinolina usando el procedimiento resumido en J. Med Chem. 1970, 13, 613) como se divulga en el procedimiento para la preparación de Cap-140, etapa a (*vide supra*) <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,35 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,83 (t, J = 7,63 Hz, 1H), 7,77-7,73 (m, 1H), 7,55 (s, 1H); T<sub>r</sub> = 1,60 min. (Cond.-D1);  
 25 90% índice de homogeneidad; CLEM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>FN<sub>2</sub>: 173,05; encontrado: 172,99.

Cap-141

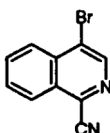


30 Cap-141, etapa a (83 mg, 0,48 mmol) se trató con HCl 12 N (3 ml) y la suspensión resultante se calentó a 80°C durante 16 h antes de enfriarla hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua (3 ml). La mezcla se agitó durante 10 min. y después se filtró para producir Cap-141 en forma de un sólido blanquecino (44,1 mg, 47,8%). El filtrado se diluyó con diclorometano y se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró para producir Cap-141 adicional que era suficientemente puro para seguir adelante directamente (29,30 mg, 31,8%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz) δ 14,0 (s a, 1H), 8,59-8,57 (m, 1H), 8,10 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,88-7,85 (m, 2H), 7,74-7,71 (m, 1H); T<sub>r</sub> = 1,33 min. (Cond.-D1); 90% índice de homogeneidad; CLEM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>FNO<sub>2</sub>: 192,05;  
 35 encontrado: 191,97.

Cap-142

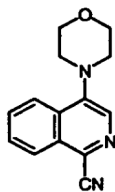


Cap-142, etapa a



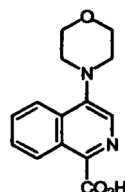
- 5 Cap-142, etapa a se preparó a partir de N-óxido de 4-bromoisoquinolina como se divulga en el procedimiento de dos etapas para la preparación de Cap-138, etapas b y c.  $T_r = 1,45$  min. (Cond.-EM-W1); 90% índice de homogeneidad; CLEM: Anál. calc. para  $[M+H]^+$   $C_{10}H_6BrN_2$ : 232,97; encontrado: 233,00.

Cap-142, etapa b



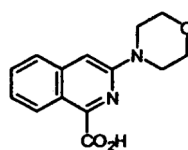
- 10 A una suspensión desgasificada con argón de Cap-142, etapa a (116 mg, 0,50 mmol), fosfato potásico tribásico (170 mg, 0,80 mmol), acetato de paladio (II) (3,4 mg, 0,015 mmol) y 2-(diclohexilfosfino)bifenilo (11 mg, 0,03 mmol) en tolueno anhidro (1 ml) se añadió morfolina (61  $\mu$ l, 0,70 mmol). La mezcla se calentó a 100°C durante 16 h, se enfrió hasta 25°C y se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®). La purificación del residuo en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo del 10% al 70%/hexanos produjo Cap-142, etapa b (38 mg, 32%) en forma de un sólido amarillo, que siguió adelante directamente.  $T_r = 1,26$  min. (Cond.-EM-W1); 90% índice de homogeneidad; CLEM: Anál. calc. para  $[M+H]^+$   $C_{14}H_{14}N_3O$ : 240,11; encontrado: 240,13.

Cap-142

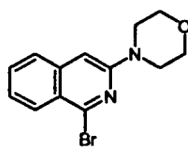


- 20 Cap-142 se preparó a partir de Cap-142, etapa b con hidróxido sódico 5 N como se divulga en el procedimiento para Cap 138,  $T_r = 0,72$  min. (Cond.-EM-W1); 90% índice de homogeneidad; CLEM: Anál. calc. para  $[M+H]^+$   $C_{14}H_{15}N_2O_3$ : 259,11; encontrado: 259,08.

Cap-143



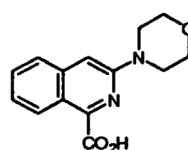
Cap-143, etapa a



A una solución agitada de 3-amino-1-bromoisoquinolina (444 mg, 2,00 mmol) en dimetilformamida anhidra (10 ml) se añadió hidruro sódico (60%, sin lavar, 96 mg, 2,4 mmol) en una porción. La mezcla se agitó a 25°C durante 5 min. antes de añadir 2-bromoetil éter (90%, 250 µl, 2,00 mmol). La mezcla se agitó adicionalmente a 25°C durante 5 h y a 75°C durante 72 h antes de enfriarla hasta 25°C, se inactivó con solución saturada de cloruro de amonio y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. La purificación del residuo en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo del 0% al 70%/hexanos produjo Cap-143, etapa a en forma de un sólido amarillo (180 mg, 31%). T<sub>r</sub> = 1,75 min. (Cond.-EM-W1); 90% índice de homogeneidad; CLEM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>BrN<sub>2</sub>O: 293,03; encontrado: 293,04.

5

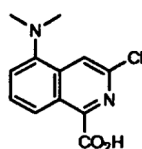
Cap-143



15

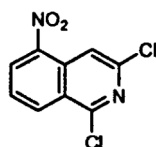
A una solución fría (-60°C) de Cap-143, etapa a (154 mg, 0,527 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (5 ml) se añadió una solución de n-butilitio en hexanos (2,5 M, 0,25 ml, 0,633 mmol). Después de 10 min., se burbujeó dióxido de carbono seco en la mezcla de reacción durante 10 min. antes de inactivarla con HCl 1 N y se dejó calentar hasta 25°C. La mezcla después se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml) y los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío. La purificación del residuo por HPLC de fase inversa (MeOH/agua/TFA) produjo Cap-143 (16 mg, 12%). T<sub>r</sub> = 1,10 min. (Cond.-EM-W1); 90% índice de homogeneidad; CLEM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 259,11; encontrado: 259,08.

Cap-144



20

Cap-144, etapa a

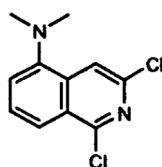


25

Se añadió 1,3-dicloroisoquinolina (2,75 g, 13,89 mmol) en pequeñas porciones a una solución fría (0°C) de ácido nítrico fumante (10 ml) y ácido sulfúrico concentrado (10 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 0,5 h antes de calentarla gradualmente hasta 25°C, momento en que se agitó durante 16 h. La mezcla después se vertió en un vaso de precipitados que contenía hielo picado y agua y la suspensión resultante se agitó durante 1 h a 0°C antes de filtrarla para producir Cap-144, etapa a (2,73 g, 81%) en forma de un sólido amarillo que se usó directamente. T<sub>r</sub> = 2,01 min. (Cond.-D1); 95% índice de homogeneidad; CLEM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>9</sub>H<sub>5</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 242,97; encontrado: 242,92.

30

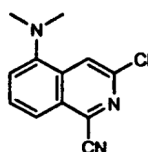
Cap-144, etapa b





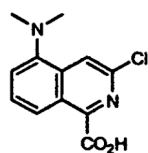
Se recogió Cap-144, etapa a (0,30 g, 1,23 mmol) en metanol (60 ml) y se trató con óxido de platino (30 mg), y la suspensión se sometió a hidrogenación de Parr a 48,25 kPa (7 psi) de H<sub>2</sub> durante 1,5 h. Después se añadieron formalina (5 ml) y óxido de platino adicional (30 mg), y la suspensión se volvió a someter a hidrogenación de Parr a 310,18 kPa (45 psi) de H<sub>2</sub> durante 13 h. Después se filtró por succión a través de tierra de diatomeas (Celite®) y se concentró a ¼ del volumen. Dicha filtración por succión del siguiente precipitado produjo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo que se sometió a cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 5% en hexanos hasta acetato de etilo al 25% en hexanos para producir Cap-144, etapa b (231 mg, 78%) en forma de un sólido amarillo pálido. T<sub>r</sub> = 2,36 min. (Cond.-D1); 95% índice de homogeneidad; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,02 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,57-7,53 (m, 1H), 7,30 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 2,88 (s, 6H); CLEM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>: 241,03; encontrado: 241,02. EMAR: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>: 241,0299; encontrado: 241,0296.

Cap-144, etapa c



Cap-144, etapa c se preparó a partir de Cap-144, etapa b de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de Cap-139, etapa a. T<sub>r</sub> = 2,19 min. (Cond.-D1); 95% índice de homogeneidad; CLEM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>3</sub>: 232,06; encontrado: 232,03. EMAR: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>3</sub>: 232,0642; encontrado: 232,0631.

Cap-144



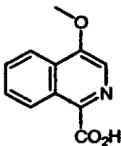
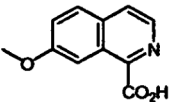
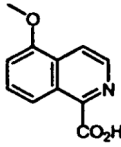
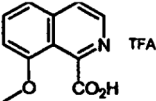
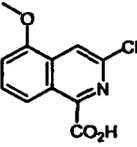
Cap-144 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para Cap-141. T<sub>r</sub> = 2,36 min. (Cond.-D1); 90%; CLEM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 238,01; encontrado: 238,09.

Cap-145 a 162

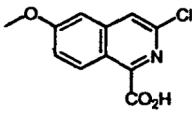
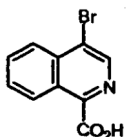
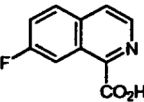
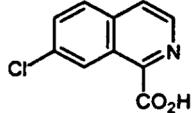
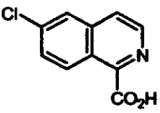
Cap-145 a 162 se prepararon a partir de las 1-cloroisoquinolinas apropiadas de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de Cap-138 (Procedimiento A) o Cap-139 (Procedimiento B) salvo que se indique otra cosa como se resumen a continuación.

Cap n°	Cap	Procedimiento	Hidrólisis	T <sub>r</sub> (CL-Cond.); % índice de homogeneidad; datos de EM
Cap-145	<p>Se preparó a partir de 1,3-dicloroisoquinolina disponible en el mercado</p>	B	HCl 12 N	1,14 min. (Cond.-EM-W1); 90%; CLEM: Anál. calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> ClNO <sub>2</sub> : 208,02; encontrado: 208,00.
Cap-146	<p>Se preparó a partir de 3-hidroxiisoquinolina disponible en el mercado</p>	A	NaOH 5 N	1,40 min. (Cond.-D1); 95%; CLEM: Anál. calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> NO <sub>3</sub> : 204,07; encontrado: 204,06.

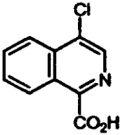
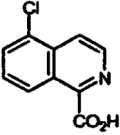
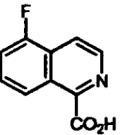
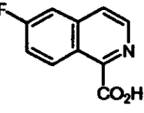
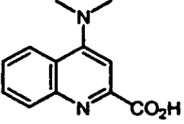
(continuación)

Cap nº	Cap	Procedimiento	Hidrólisis	Tr (CL-Cond.); % índice de homogeneidad; datos de EM
Cap-147	 <p>Se preparó a partir de 1-cloro-4-hidroxiisoquinolina disponible en el mercado</p>	B	NaOH 5 N	0,87 min. (Cond.-D1); 95%; CLEM: Anál. calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> NO <sub>3</sub> : 204,07; encontrado: 204,05.
Cap-148	 <p>Se preparó a partir de 7-hidroxiisoquinolina disponible en el mercado</p>	A	NaOH 5 N	0,70 min. (Cond.-D1); 95%; CLEM: Anál. calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> NO <sub>3</sub> : 204,07; encontrado: 204,05.
Cap-149	 <p>Se preparó a partir de 5-hidroxiisoquinolina disponible en el mercado</p>	A	NaOH 5 N	0,70 min. (Cond.-D1); 95%; CLEM: Anál. calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> NO <sub>3</sub> : 204,07; encontrado: 204,05.
Cap-150	 <p>Se preparó a partir de 8-metoxi-1-cloroisoquinolina, que puede sintetizarse siguiendo el procedimiento del documento WO 2003/099274</p>	A	HCl 12 N	0,26 min. (Cond.-D1); 95%; CLEM: Anál. calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> NO <sub>3</sub> : 204,07; encontrado: 204,04.
Cap-151	 <p>Se preparó a partir de 5-metoxi-1,3-dicloroisoquinolina, que puede sintetizarse siguiendo el procedimiento del documento WO 2005/051410,</p>	B	HCl 12 N	1,78 min. (Cond.-D1); 90%; CLEM: Anál. calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> ClNO <sub>3</sub> : 238,03; encontrado: 238,09.

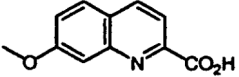
(continuación)

Cap nº	Cap	Procedimiento	Hidrólisis	Tr (CL-Cond.); % índice de homogeneidad; datos de EM
Cap-152	 <p>Se preparó a partir de 6-metoxi-1,3-dicloroisoquinolina disponible en el mercado</p>	B	HCl 12 N	1,65 min. (Cond.-D1); 95%; CLEM.: Anál. calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> ClNO <sub>3</sub> : 238,00; encontrado: 238,09.
Cap-153	 <p>Se preparó a partir de 4-bromoisoquinolina, que puede sintetizarse siguiendo el procedimiento del documento WO 2003/062241</p>	A	HCl 6 N	1,18 min. (Cond.-ES-W1); 95%; CLEM: Anál. calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> BrNO <sub>2</sub> : 251,97; encontrado: 251,95.
Cap-154	 <p>Se preparó a partir de 7-fluoro-1-cloroisoquinolina, que puede sintetizarse siguiendo el procedimiento del documento WO 2003/099274</p>	B	NaOH 5 N	0,28 min. (Cond.-EM-W1); 90%; CLEM: Anál. calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> FNO <sub>2</sub> : 192,05; encontrado: 192,03.
Cap-155	 <p>Se preparó a partir de 1,7-dicloroisoquinolina, que puede sintetizarse siguiendo el procedimiento del documento WO 2003/099274</p>	B	NaOH 5 N	0,59 min. (Cond.-EM-W1); 90%; CLEM: Anál. calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> ClNO <sub>2</sub> : 208,02; encontrado: 208,00.
Cap-156	 <p>Se preparó a partir de 1,6-dicloroisoquinolina, que puede sintetizarse siguiendo el procedimiento del documento WO 2003/099274</p>	B	NaOH 5 N	0,60 min. (Cond.-EM-W1); 90%; CLEM: Anál. calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> ClNO <sub>2</sub> : 208,02; encontrado: 208,03.

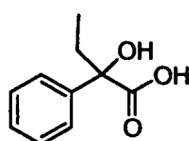
(continuación)

Cap nº	Cap	Procedimiento	Hidrólisis	Tr (CL-Cond.); % índice de homogeneidad; datos de EM
Cap-157	 <p>Se preparó a partir de 1,4-dicloroisoquinolina, que puede sintetizarse siguiendo el procedimiento del documento WO 2003/062241</p>	B	HCl 12 N	1,49 min. (Cond.-D1); 95%; CLEM: Anál. calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>10</sub> H <sub>17</sub> ClNO: 208,02; encontrado: 208,00.
Cap-158	 <p>Se preparó a partir de 1,5-dicloroisoquinolina, que puede sintetizarse siguiendo el procedimiento del documento WO 2003/099274</p>	B	NaOH 5 N	0,69 min. (Cond.-EM-W1); 90%; CLEM: Anál. calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> ClNO <sub>2</sub> : 208,02; encontrado: 208,01.
Cap-159	 <p>Se preparó a partir de 5-fluoro-1-cloroisoquinolina, que puede sintetizarse siguiendo el procedimiento del documento WO 2003/099274</p>	B	NaOH 5 N	0,41 min. (Cond.-EM-W1); 90%; CLEM: Anál. calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> FNO <sub>2</sub> : 192,05; encontrado: 192,03.
Cap-160	 <p>Se preparó a partir de 6-fluoro-1-cloroisoquinolina, que puede sintetizarse siguiente el procedimiento del documento WO 2003/099274</p>	B	NaOH 5 N	0,30 min. (Cond.-EM-W1); 90%; CLEM: Anál. calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> FNO <sub>2</sub> : 192,05; encontrado: 192,03.
Cap-161	 <p>Se preparó a partir de ácido 4-bromoquinolina-2-carboxílico y dimetilamina (DMSO, 100°C)</p>	-	-	0,70 min. (Cond. D1); 95%; CLEM: Anál. calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> : 217,10; encontrado: 217,06.

(continuación)

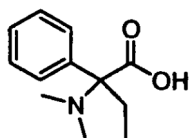
Cap nº	Cap	Procedimiento	Hidrólisis	Tr (CL-Cond.); % índice de homogeneidad; datos de EM
Cap-162	 <p>Se preparó a partir de <i>m</i>-anisidina siguiendo el procedimiento descrito en J. Hetero. Chem. 1993, 17 y Heterocycles, 2003, 60, 953.</p>	-	-	0,65 min. (Cond.-M3); 95%; CLEM: Anál. calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> NO <sub>3</sub> : 204,07; encontrado: 203,94.

Cap-163



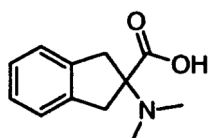
5 A una solución de ácido 2-cetobutírico (1,0 g, 9,8 mmol) en éter dietílico (25 ml) se añadió gota a gota bromuro de fenilmagnesio (22 ml, 1 M en THF). La reacción se agitó a ~25°C en atmósfera de nitrógeno durante 17,5 h. La reacción se acidificó con HCl 1 N y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua seguida de salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Después de concentración al vacío, se obtuvo un sólido blanco. El sólido se recrystalizó en hexanos/acetato de etilo para producir Cap-163 en forma de agujas blancas (883,5 mg). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): 12,71 (s a, 1 H), 7,54-7,52 (m, 2H), 7,34-7,31 (m, 2H), 7,26-7,23 (m, 1H), 5,52-5,39 (s a, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 0,79 (t ap., J = 7,4 Hz, 3H).

Cap-164



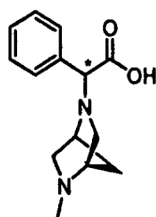
15 Una mezcla de ácido 2-amino-2-fenilbutírico (1,5 g, 8,4 mmol), formaldehído (14 ml, 37% en agua), HCl 1 N (10 ml) y Pd al 10%/C (0,5 mg) en MeOH (40 ml) se expuso a H<sub>2</sub> a 344,64 kPa (50 psi) en un frasco Parr durante 42 h. La reacción se filtró en Celite y se concentró al vacío, el residuo se recogió en MeOH (36 ml) y el producto se purificó con HPLC de fase inversa (MeOH/H<sub>2</sub>O/TFA) para producir la sal TFA de Cap-164 en forma de un sólido blanco (1,7 g). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 500 MHz) 7,54-7,47 (m, 5H), 2,63 (m, 1H), 2,55 (s, 6H), 2,31 (m, 1H), 0,95 (t ap., J = 7,3 Hz, 3H).

Cap-165



20 A una mezcla de ácido 2-amino-2-indanocarboxílico (258,6 mg, 1,46 mmol) y ácido fórmico (0,6 ml, 15,9 mmol) en 1,2-dicloroetano (7 ml) se añadió formaldehído (0,6 ml, 37% en agua). La mezcla se agitó a ~25°C durante 15 min. y después se calentó a 70°C durante 8 h. El componente volátil se retiró al vacío, y el residuo se disolvió en DMF (14 ml) y se purificó por HPLC de fase inversa (MeOH/H<sub>2</sub>O/TFA) para producir la sal TFA de Cap-165 en forma de un aceite viscoso (120,2 mg). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): 7,29-7,21 (m, 4 H), 3,61 (d, J = 17,4 Hz, 2H), 3,50 (d, J = 17,4 Hz, 2H), 2,75 (s, 6H). CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub>: 206,12; encontrado: 206,07.

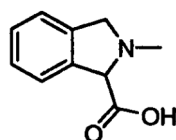
Cap-166a y 166-b



**Cap-166a:** diastereómero-1  
**Cap-166b:** diastereómero-2

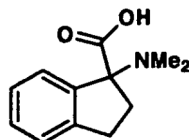
5 Cap-166a y 166b se prepararon a partir de (1S, 4S)-(+)-2-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano (2HBr) de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de Cap-7a y Cap-7b, con la excepción de que el intermedio éster bencílico se separó usando una columna semi-prep Chrialcel OJ, 20 x 250 mm, 10 mm eluyendo con una mezcla 85:15 de heptano/etanol mixture a una velocidad de elución de 10 ml/min. durante 25 min. Cap-166b: <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): 7,45 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,27-7,19 (m, 3H), 4,09 (s, 1H), 3,34 (s a ap., 1H), 3,16 (s a ap., 1H), 2,83 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,46 (m, 1H), 2,27 (s, 3 H), 1,77 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 1,63 (d, J = 9,8 Hz, 1H). CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 247,14; encontrado: 247,11.

Cap-167



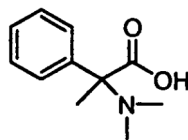
10 Una solución de ácido Boc-1,3-dihidro-2H-isoindolcarboxílico racémico (1,0 g, 3,8 mmol) en TFA al 20%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se agitó a ~-25°C durante 4 h. Todo el componente volátil se retiró al vacío. Una mezcla del material bruto resultante, formaldehído (15 ml, 37% en agua), HCl 1 N (10 ml) y Pd al 10%/C (10 mg) en MeOH se expuso a H<sub>2</sub> (275,71 kPa (40 psi)) en un frasco Parr durante 23 h. La mezcla de reacción se filtró en Celite y se concentró al vacío para producir Cap-167 en forma de una espuma amarilla (873,5 mg). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 500 MHz) 7,59-7,38 (m, 4H), 5,59 (s, 1H), 4,84 (d, J = 14 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,07 (s, 3H). CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>2</sub>: 178,09; encontrado: 178,65.

Cap-168



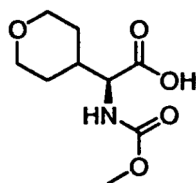
20 Se preparó Cap-168 racémico a partir de ácido Boc-aminoindano-1-carboxílico racémico de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de Cap-167. El material bruto se empleó como tal.

Cap-169



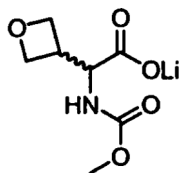
25 Una mezcla de clorhidrato del ácido 2-amino-2-fenilpropanoico (5,0 g, 2,5 mmol), formaldehído (15 ml, 37% en agua), HCl 1 N (15 ml), y Pd al 10%/C (1,32 g) en MeOH (60 ml) se puso en un frasco Parr y se agitó en atmosfera de hidrógeno (379,11 kPa (55 psi)) durante 4 días. La mezcla de reacción se filtró en Celite y se concentró al vacío. El residuo se recogió en MeOH y se purificó por HPLC prep. De fase inversa (MeOH/agua/TFA) para producir la sal TFA de Cap-169 en forma de un semi-sólido viscoso (2,1 g). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ = 7,26 ppm, 500 MHz): 7,58-7,52 (m, 2 H), 7,39-7,33 (m, 3H), 2,86 (s a, 3H), 2,47 (s a, 3H), 1,93 (s, 3H). CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub>: 194,12; encontrado: 194,12.

Cap-170



A ácido (S)-2-amino-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acético (505 mg; 3,18 mmol; obtenido de Astatech) en agua (15 ml) se añadió carbonato sódico (673 mg; 6,35 mmol), y la mezcla resultante se enfrió hasta 0°C y después se añadió gota a gota cloroformiato de metilo (0,26 ml; 3,33 mmol) durante 5 minutos. La reacción se dejó en agitación durante 18 horas permitiendo al mismo tiempo que el baño se calentara hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción después se repartió entre HCl 1 N y acetato de etilo. La capa orgánica se retiró y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con 2 porciones adicionales de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para producir Cap-170 en forma de un residuo incoloro. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,65 (1 H, s a), 7,44 (1 H, d, J = 8,24 Hz), 3,77 - 3,95 (3 H, m), 3,54 (3 H, s), 3,11 - 3,26 (2 H, m), 1,82- 1,95 (1 H, m), 1,41 - 1,55 (2 H, m), 1,21 - 1,39 (2 H, m); CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>5</sub>: 218,1; encontrado 218,1.

Cap-171



Una solución de 2-(benciloxicarbonilamino)-2-(oxetan-3-ilideno)acetato de metilo (200 mg, 0,721 mmol; II Farmaco (2001), 56, 609-613) en acetato de etilo (7 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4,00 ml) se desgasificó burbujeando nitrógeno durante 10 min. Después se añadió dicarbonato de dimetilo (0,116 ml, 1,082 mmol) y Pd/C (20 mg, 0,019 mmol), la mezcla de reacción se equipó con una atmósfera de hidrógeno y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche momento en el cual la CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 95:5: visualizada con tinte preparado a partir de 1 g de Ce(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 6 g de molibdato de amonio, 6 ml de ácido sulfúrico, y 100 ml de agua) indicó conversión completa. La reacción se filtró a través de celite y se concentró. El residuo se purificó mediante Biotage® (carga con diclorometano en 25 samplet; elución en columna 25S con diclorometano para 3 VC, después del 0 al 5% de MeOH / diclorometano sobre 250 ml, después se mantiene al 5% de MeOH / diclorometano para 250 ml; fracciones de 9 ml). Se recogieron las fracciones que contenían el material deseado y se concentraron a 120 mg (81%) de 2-(metoxycarbonilamino)-2-(oxetan-3-il) acetato de metilo en forma de un aceite incoloro. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 3,29 - 3,40 (m, J = 6,71 Hz, 1 H) 3,70 (s, 3 H) 3,74 (s, 3 H) 4,55 (t, J = 6,41 Hz, 1 H) 4,58 - 4,68 (m, 2 H) 4,67 - 4,78 (m, 2 H) 5,31 (s a, 1 H). CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>5</sub>: 204,2; encontrado 204,0.

A 2-(metoxycarbonilamino)-2-(oxetan-3-il)acetato de metilo (50 mg, 0,246 mmol) en THF (2 ml) y agua (0,5 ml) se añadió hidróxido de litio monohidrato (10,33 mg, 0,246 mmol). La solución resultante se dejó en agitación durante una noche a temperatura ambiente. La CCF (EA/Hex 1:1; tinte de Hanessian [1 g de Ce(NF<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 6 g de molibdato de amonio, 6 ml de ácido sulfúrico, y 100 ml de agua]) indicó ~10% de material de partida restante. Se añadieron 3 mg adicionales de LiOH y se dejó en agitación durante una noche, momento en el cual la CCF mostró ausencia de material de partida restante. Se concentró al vacío y se puro a alto vacío durante una noche proporcionando 55 mg de 2-(metoxycarbonilamino)-2-(oxetan-3-il)acetato de litio en forma de un sólido incoloro. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD) δ ppm 3,39 - 3,47 (m, 1 H) 3,67 (s, 3 H) 4,28 (d, J = 7,93 Hz, 1 H) 4,64 (t, J = 6,26 Hz, 1 H) 4,68 (t, J = 7,02 Hz, 1 H) 4,73 (d, J = 7,63 Hz, 2 H).

### Ejemplos

La presente divulgación se describirá ahora en relación a ciertas realizaciones que no pretenden limitar su alcance. Por el contrario, la presente divulgación cubre todas las alternativas, modificaciones, y equivalentes que puedan incluirse dentro del alcance de las reivindicaciones. Por tanto, los siguientes ejemplos, que incluyen realizaciones específicas, ilustrarán una práctica de la presente divulgación, entendiéndose que los ejemplos son para propósitos de ilustración de ciertas realizaciones y se presentan para proporcionar lo que se cree que es la descripción más útil y fácilmente entendible de sus procedimientos y aspectos conceptuales.

Los porcentajes de las soluciones expresan una relación peso a volumen, y las proporciones de solución expresan una relación volumen a volumen, salvo que se indique otra cosa. Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se registraron en un espectrómetro Bruker de 300, 400, o 500 MHz; los desplazamientos químicos (δ) se

## ES 2 384 911 T3

presentan en partes por millón. La cromatografía ultrarrápida se realizó en gel de sílice (SiO<sub>2</sub>) de acuerdo con la técnica de cromatografía ultrarrápida de Still (J. Org. Chem. 1978, 43, 2923).

- 5 La evaluación de la pureza y el análisis de masa de baja resolución se realizaron en un sistema de CL Shimadzu acoplado con un sistema de EM Waters Micromass ZQ. Debe indicarse que los tiempos de retención pueden variar ligeramente entre máquinas. Las condiciones de CL empleadas para determinar el tiempo de retención (TR) fueron: Los tiempos de retención se determinaron de acuerdo con las siguientes condiciones de CL/EM:

### *Condición 1*

Columna =	Phenomenex-Luna 3,0 X 50 mm S10
% B inicial =	0
% B final =	100
Tiempo de gradiente =	2 min.
Tiempo parado =	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 S 10
% B inicial =	0
% B final =	100
Tiempo de gradiente =	3 min.
Tiempo parado =	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 3*

Columna =	CLEM. GEMINI C-18 4,6 x 50 mm
% B inicial =	0
% B final =	100
Tiempo de gradiente =	3 min.
Tiempo parado =	4 min.
Caudal =	4 ml/min.
Longitud de onda =	220 nm
Disolvente A =	NH <sub>4</sub> OAc al 0,1% en acetonitrilo al 10% /H <sub>2</sub> O al 90%
Disolvente B =	NH <sub>4</sub> OAc al 0,1% en acetonitrilo al 90% /H <sub>2</sub> O al 10%

### *Condición 4*

Columna =	Phenomenex-Luna 3,0 X 50 mm S 10
-----------	----------------------------------

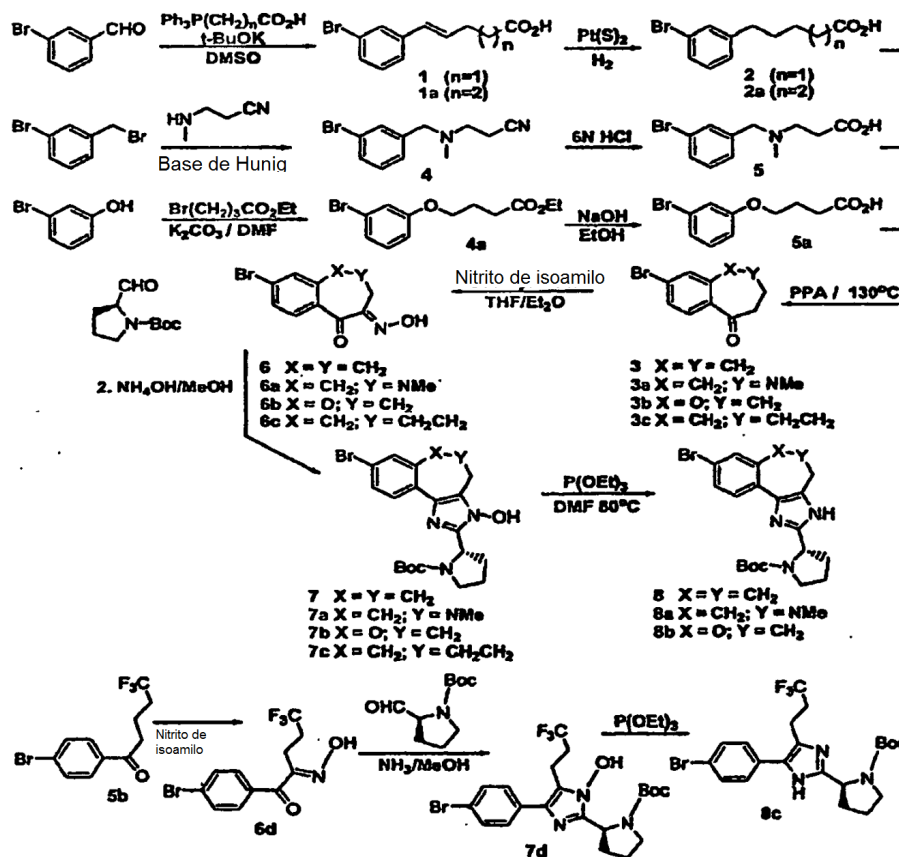


## ES 2 384 911 T3

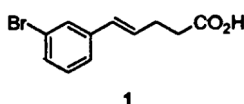
(continuación)

% B inicial =	0
% B final =	100
Tiempo de gradiente =	4 min.
Tiempo parado =	5 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%
<i>Condición 5</i>	
Columna =	Luna C18 4,6 30 mm
% B inicial =	0
% B final =	100
Tiempo de gradiente =	2 min.
Tiempo parado =	3 min.
Caudal =	5 ml/min.
Longitud de onda =	220 nm
Disolvente A =	NH <sub>4</sub> OAc al 0,1% en acetonitrilo al 10%/H <sub>2</sub> O al 90%
Disolvente B =	NH <sub>4</sub> OAc al 0,1% en acetonitrilo al 90%/H <sub>2</sub> O al 10%

vía sintética I



Referencia: (Wittig/reducción/ciclación) J.Med.Chem. (2005) 48, 7351-7362.

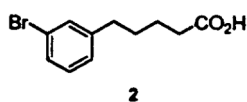


5 Se añadió gota a gota una solución 1 M de terc-butóxido de potasio en THF (80 ml) a bromuro de (3-carboxipropil)trifenilfosfonio (17 g, 40 mmol) en DMSO anhidro (20 ml) en atmósfera de nitrógeno a 24°C, y la solución se agitó 30 min. antes de la adición de 3-bromobenzaldehído (4,7 ml, 40 mmol). Después de varios minutos se observó un precipitado y se añadieron 20 ml adicionales de DMSO para ayudar a la solvatación, y la reacción se agitó 18 horas. La solución se vertió en agua (120 ml) y se lavó con cloroformo. La capa acuosa se acidificó con HCl conc. y se extrajo con cloroformo (3 x 250 ml). La fase orgánica se concentró y se aplicó a una columna de gel de sílice 65 (M) Biotage®; gradiente de elución del 15-65% de B (A = Hexanos; B = EtOAc) sobre 2 l para dar el

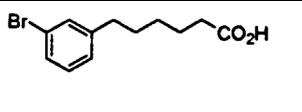
10 Ejemplo 1, ácido (E)-5-(3-bromofenil)pent-4-enoico 8,2 g (82%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,45 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,30 (dt, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,2-7,16 (m, 1H), 7,12 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,40-6,32 (m, 1H), 6,23-6,14 (m, 1H), 2,52 (s, 4H). TR = 2,0 minutos (condición 1); EMBR: Anál. calc. para C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>BrO<sub>2</sub>: 252,97; encontrado: 252,98 (M-H).

Ejemplo 1a		TR = 2,1 minutos (condición 1); EMBR: Anál. calc. para C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> BrO <sub>2</sub> : 267,00; encontrado: 267,00 (M-H).
------------	--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

15

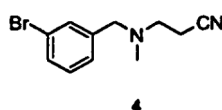


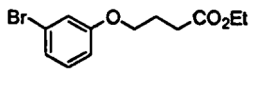
5 Se disolvió Ejemplo 1, ácido (E)-5-(3-bromofenil)pent-4-enoico (4 g, 15,8 mmol), en etanol absoluto (200 ml) y lavó abundantemente con nitrógeno antes de la adición de sulfuro de platino al 5% sobre carbono (2,5 g). La solución se lavó abundantemente con hidrógeno a presión atmosférica y se agitó 5 horas. El catalizador se retiró por filtración a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el disolvente se retiró inmediatamente por evaporación rotatoria (para minimizar la esterificación) para dar Ejemplo ácido 2, 5-(3-bromofenil)pentanoico 4 g (99%) que siguió adelante sin purificación adicional. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,31-7,30 (m, 2H), 7,13 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,09-7,07 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 2,60 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,37 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,68-1,65 (m, 4H). TR = 2,1 minutos (condición 1); EMBR: Anál. calc. para C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>BrO<sub>2</sub>: 255,00; encontrado: 254,99 (M-H).

Ejemplo 2a (Derivado del Ejemplo 1a).		TR = 2,2 minutos (condición 1); EMBR: Anál. calc. para C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> BrO <sub>2</sub> : 269,02; encontrado: 269,04 (M-H).
---------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

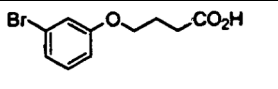
Referencia: (Alquilación/hidrólisis) J.Am.Chem.Soc. (1946) 68, 1468-1470.

10  
15 Se añadió base de Hunig (26,5 ml, 0,15 mol) a bromuro de 3-bromobencilo (38 g, 0,15 mol) y nitrilo de N-metil-β-alanina (14,2 ml, 0,15 mol) en DMF seca (400 ml). La solución se agitó 16 h, se concentró al vacío a casi sequedad, se trituró con éter/EtOAc, y se filtró. [Se repitió una segunda reacción sobre 12 g]. Los filtrados combinados se concentraron por evaporación rotatoria y el residuo se cargó (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) en una columna de gel de sílice 65 (M) Biotage®; Segmento 1: gradiente de elución del 5-15% de B sobre 1,3 l; Segmento 2: del 15%-100% de B (A = Hexanos; B = EtOAc) sobre 6,75 l para dar el Ejemplo 4, 3-((3-bromobencil)(metil)amino)propanonitrilo 44,4 g (88%). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,54 (s, 1H), 7,46 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,54 (s, 2H), 2,71 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,63 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H). TR = 1,1 minutos (condición 2); EMBR: Anál. calc. para C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>2</sub>: 253,03; encontrado: 253,05 (M+H).

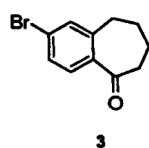


Ejemplo 4a preparado como en J.Med.Chem. 2000 43, 2049		TR = 2,0 minutos (condición 2); CLEM: Anál. calc. para C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> BrO <sub>3</sub> : 287,14; encontrado: 289,2 (M+2H).
--------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

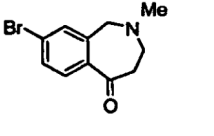
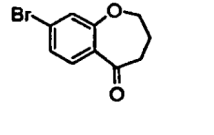
20  
25 Se añadió HCl 6 N al Ejemplo 4, 3-((3-bromobencil)(metil)amino)propanonitrilo (44,4 g, 0,175 mol) en un recipiente a presión con tapón a rosca de 1 l y la solución sellada se calentó a 90°C durante 40 horas. Después de enfriarse, la solución se concentró al vacío a ¼ del vol. La filtración, concentración de agua precursora, y filtración (2x) dieron un rendimiento cuantitativo del Ejemplo 5, ácido 3-((N-(3-bromobencil)-N-metil)amino)propanoico en forma de un sólido blanco (sal HCl). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,90 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 7,3, 1,5 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 4,33 (s a, 2H), 3,34 (s a, 2H), 2,88 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,63 (s, 3H). TR = 1,3 minutos (condición 2); EMBR: Anál. calc. para C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>BrNO<sub>2</sub>: 272,03; encontrado: 272,10 (M+H).

Ejemplo 5a derivado de 4a como en J.Med.Chem.2000 43, 2049		TR = 1,05 minutos (condición 2); CLEM: Anál. calc. para C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> BrO <sub>3</sub> : 259,09; encontrado: 259,2, (M+2).
------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

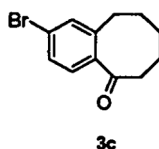
30 El Ejemplo 2, ácido 5-(3-bromofenil)pentanoico (4 g, 15,6 mmol) se recogió en ácido polifosfórico (15 g) y se calentó hasta 140°C durante 8 horas en un recipiente a presión de 150 ml, cerrado para evitar pérdida de producto debido a la sublimación. La mezcla de reacción se repartió entre 150 ml de agua y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (600 ml). [Es necesario tener



5 cuidado para evitar la ebullición de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .] La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, y se concentró. El producto bruto se aplicó a una columna de gel de sílice 40 (S) Biotage® y se eluyó con un gradiente del 5 - 60% (EtOAc/Hex) y dio el Ejemplo 3, 2-bromo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-ona 1,7 g (40%).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,56 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,4 Hz, 1,8 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 2,86 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,69 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 1,90-1,73 (m, 4H). TR = 2,1 minutos (condición 1); EMBR: Anál. calc. para  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{BrO}$ : 239,00; encontrado: 239,14 (M+H).

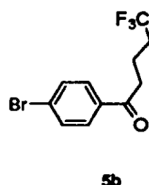
Ejemplo 3a (derivado del Ejemplo 5)		TR= 1,17 minutos (condición 1); EMBR: Anál. calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrNO}$ : 254,02; encontrado: 254,16 (M+H).
Ejemplo 3b (derivado del Ejemplo 5a)		TR = 1,7 minutos (condición 2); CLEM: Anál. calc. para $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrO}_2$ : 241,08; encontrado: 241,2 (M+2).

Referencia: (Ciclación) JACS 1962 27, 70-76.



10 Se añadió cloruro de tionilo (13,2 ml, 181 mmol) (puro) al Ejemplo 2a, ácido 6-(3-bromofenil)hexanoico (16 g, 59,2 mmol) en un matraz de fondo redondo de 1 l en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó hasta 60°C durante 2 h, el exceso de reactivo se retiró al vacío, y el residuo se sometió a condiciones azeotrópicas (benceno 3x). El cloruro de ácido se disolvió en disulfuro de carbono (550 ml) y se transfirió mediante cánula a una solución de tricloruro de aluminio (26,3 g, 198 mmol) en disulfuro de carbono (1315 ml) calentado a reflujo. La reacción se agitó 20 h, se enfrió, se decantó, se concentró, y los sólidos resultantes se agitaron en éter dietílico/THF (1:1,1 l), y HCl 1 N (500 ml) durante 1,5 horas. La capa orgánica se filtró, se lavó con agua, y salmuera para dar Ejemplo 3c, 2-bromo-7,8,9,10-tetrahidrobenzo[8]anulen-5(6H)-ona 10,1 g (66%) en forma de un aceite incoloro.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,55 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,4 Hz, 1,8 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 2,99 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,89 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 1,85-1,73 (m, 4H), 1,52-1,44 (m, 2H). TR = 2,8 minutos (condición 2); EMBR: Anál. calc. para  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BrO}$ : 253,02; encontrado: 253,15 (M+H). Referencia: J.Org.Chem. USSR (Traducción en inglés) (1985) pág. 2201-2205.

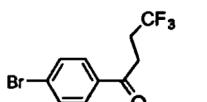
15  
20



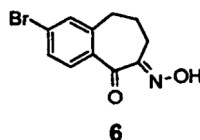
25 Se añadió magnesio (0,636 g, 26,2 mmol) a una solución de 4-bromo-1,1,1-trifluorobutano (5 g, 26,2 mmol) en THF (100 ml) y en atmósfera de nitrógeno. La solución se agitó durante 18 h a 24°C, y el reactivo de Grignard se transfirió mediante una cánula a una solución de 4-bromobenzaldehído (4,85 g, 26,2 mmol) en THF (50 ml) a -78°C en atmósfera de nitrógeno. El baño frío se retiró y la reacción se dejó calentar y se agitó 18 h, se diluyó con  $\text{Et}_2\text{O}$  (1 vol), se interrumpió con sol. sat. de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , y se lavó con salmuera. Se concentró, se recogió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se cargó en un cartucho de gel de sílice 40M Biotage®. El gradiente de elución se realizó del 15% al 100% de B sobre 1 l (A/B Hexanos/EtOAc) para dar 1-(4-bromofenil)-5,5,5-trifluoropentan-1-ol 6,4 g (82%).

30 Se mezcló PCC (9,29 g, 43,1 mmol) con 9 g de  $\text{SiO}_2$  y se molió con un mortero y mano de mortero antes de añadirse en una porción a una solución de 1-(4-bromofenil)-5,5,5-trifluoropentan-1-ol (6,4 g, 21,54 mmol) disuelta en diclorometano (350 ml). La reacción se agitó 4 h, se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®), se concentró, y se aplicó a una columna de gel de sílice 160 g Thomson®. La elución: 10 - 60% de B sobre 1,5 l (A/B Hexanos/EtOAc) dio el Ejemplo 5b, 1-(4-bromofenil)-5,5,5-trifluoropentan-1-ona 6,1 g (86%).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,81 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 3,04 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,25-2,16 (m, 2H), 2,05-1,99 (m, 2H). TR = 2,1 minutos (condición 1). CLEM: Anál. calc. para  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{BrF}_3\text{O}$ : 295,00; encontrado: 295,00 (M+H).

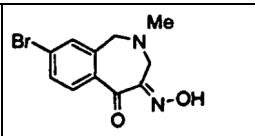
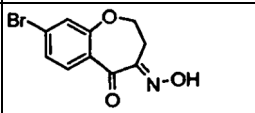
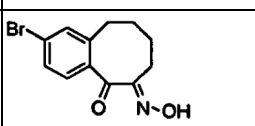
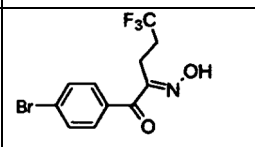
35

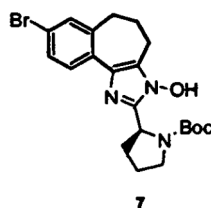
Ejemplo 5b.1 (preparado a partir de 3-bromo-1,1,1-trifluoropropano)		TR = 1,7 minutos (condición 1); CLEM: Anál. calc. para C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> BrF <sub>3</sub> O: 278,97; encontrado: 278,98 (M-H).
---------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Referencia: (Síntesis de imidazol) Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002 1009-1011.



5 Se disolvió el Ejemplo 3, 2-bromo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-ona (1,5 g, 5,9 mmol) en Et<sub>2</sub>O/THF 2:1 (120 ml) y se añadió HCl 1 N en Et<sub>2</sub>O (9 ml). La solución se enfrió hasta 0°C antes de la adición de nitrito de isoamilo (1,2 ml, 9 mmol) y la reacción se agitó 18 horas a 24°C, se concentró, y se aplicó a una columna de gel de sílice 25 (M) Biotage®. El gradiente de elución del 15-100% de B (A = Hexanos; B = EtOAc) sobre 1 l dio el Ejemplo 6, (E)-2-bromo-6-(hidroxiimino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-ona 1 g (64%). TR = 1,9 minutos (condición 1). CLEM: Anál. calc. para C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>NBrO<sub>2</sub>: 268; encontrado: 268 (M+H).

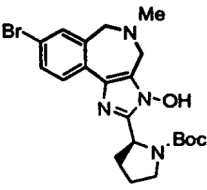
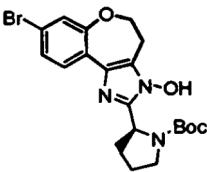
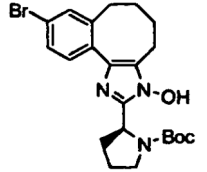
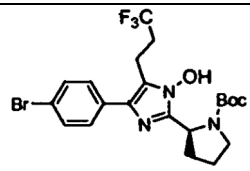
Ejemplo 6a (derivado del Ejemplo 3a)		TR = 1,35 minutos (condición 2); CLEM: Anál. calc. para C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> : 283,00; encontrado: 283,03 (M+H).
Ejemplo 6b (derivado del Ejemplo 3b)		TR = 1,55 minutos (condición 2); CLEM: Anál. calc. para C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> BrNO <sub>3</sub> : 270,08; encontrado: 270 (M+H).
Ejemplo 6c (derivado del Ejemplo 3c)		TR = 2,51 minutos (condición 2); CLEM: Anál. calc. para C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> BrNO <sub>2</sub> : 282,02; encontrado: 282,13 (M+H).
Ejemplo 6d (derivado del Ejemplo 5b)		TR = 2,1 minutos (condición 1); CLEM: Anál. calc. para C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> BrF <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> : 323,98; encontrado: 323,99 (M+H).

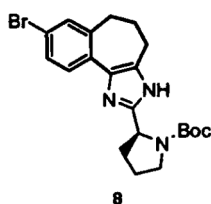


10 Se añadió solución concentrada de hidróxido de amonio al 28% (12 ml.) a una solución de Ejemplo 6, (E)-2-bromo-6-(hidroxiimino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]-anulen-5-ona (1 g, 3,7 mmol) y N-Boc-L-prolinal (850 mg, 4,3 mmol) en metanol (35 ml) y la mezcla de reacción se agitó 18 horas a 24°C, se concentró parcialmente para retirar el metanol, y se extrajo el residuo acuoso con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se levó con agua y se concentró y el producto bruto se cargó (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) a una columna de gel de sílice 40 (S) Biotage®; el gradiente de elución Segmento 1. 15%-30% de B sobre 300 ml; Segmento 2. 30%-100% de B sobre 700 ml (A = hexanos/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:1; B = EtOAc) dio el Ejemplo 7, 700 mg (44%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,3 (s a, 1H), 7,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,0/4,87 (m, 1H), 3,51-3,46 (m, 1H), 3,42-3,36 (m, 1H), 2,90-2,70 (m, 4H), 2,27-1,80 (m, 6H), 1,38/1,11 (s, 9H). TR= 1,9 minutos (condición 1). EMBR: Anál. calc. para C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 488,12; encontrado: 488,14 (M+H). EMAR: Anál. calc. para C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 488,1236; encontrado: 488,1242 (M+H).

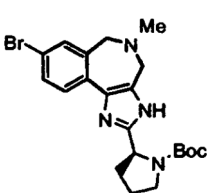
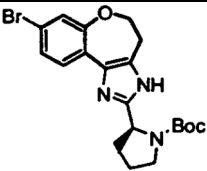
15

20

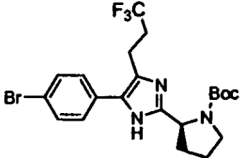
Ejemplo 7a (derivado del Ejemplo 6a)		TR = 2,29 minutos (condición 2); CLEM: Anál. calc. para C <sub>21</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> BrO <sub>3</sub> : 463,13; encontrado: 463,16 (M+H).
Ejemplo 7b (derivado del Ejemplo 6b)		TR = 1,67 minutos (condición 1); CLEM: Anál. calc. para C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> N <sub>3</sub> BrO <sub>4</sub> : 450,34; encontrado: 450 (M+H).
Ejemplo 7c (derivado del Ejemplo 6c)		TR = 2,53 minutos (condición 2); CLEM: Anál. calc. para C <sub>22</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> BrO <sub>3</sub> : 462,13; encontrado: 462,31 (M+H).
Ejemplo 7d (derivado del Ejemplo 6d)		TR = 1,9 minutos (condición 1); CLEM: Anál. calc. para C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> N <sub>3</sub> BrF <sub>3</sub> O <sub>3</sub> : 504,11; encontrado: 504,17 (M+H).



Se añadió fosfito de trietilo (0,78 ml, 4,7 mmol) a una solución de Ejemplo 7, (700 mg, 1,57 mmol) en DMF (2 ml) y la solución se calentó a 80°C durante 18 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se recogió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua y salmuera. Después de la concentración, el producto bruto se aplicó a una columna de gel de sílice 40 (S) Biotage® y se sometió a un gradiente de elución; Segmento 1. 5%-15% de B sobre 300 ml; Segmento 2. 15%-100% de B sobre 600 ml (A = CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; B = EtOAc) para dar el Ejemplo 8, 675 mg (100%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,7 (s a, 1H), 7,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 4,78/4,69 (s a, 1H), 3,57-3,48 (m, 1H), 3,38-3,32 (m, 1H), 2,85-2,78 (m, 4H), 2,28-1,77 (m, 6H), 1,39/1,14 (s, 9H). TR = 1,9 minutos (condición 1). EMBR: Anál. calc. para C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 432,13; encontrado: 432,14 (M+H).

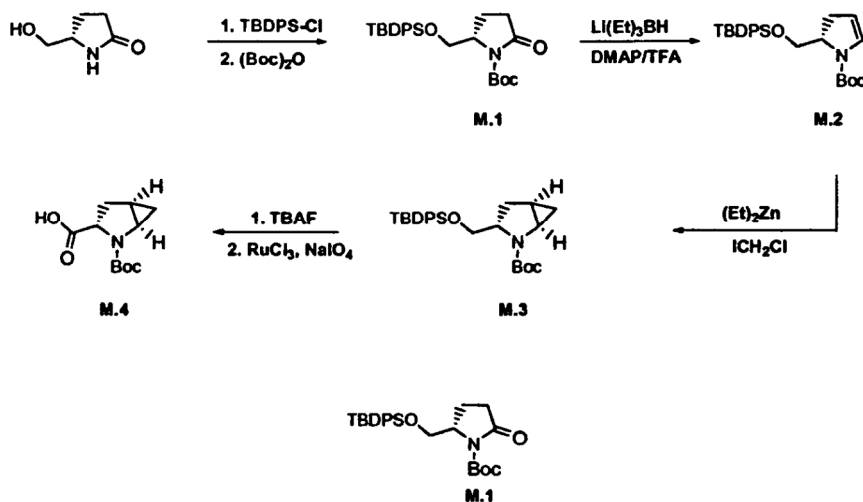
Ejemplo 8a (derivado del Ejemplo 7a)		TR = 1,83 minutos (condición 2); CLEM: Anál. calc. para C <sub>21</sub> H <sub>28</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> : 447,14; encontrado: 447,06 (M+H).
Ejemplo 8b (derivado del Ejemplo 7b)		TR = 1,95 minutos (condición 2); CLEM: Anál. calc. para C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> N <sub>3</sub> BrO <sub>3</sub> : 433,24; encontrado: 434 (M+H).

(continuación)

Ejemplo 8c (derivado del Ejemplo 7d)		TR = 1,80 minutos (condición 1); CLEM: Anál. calc. para C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> BrF <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> : 488.11; encontrado: 488.17 (M+H).
--------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

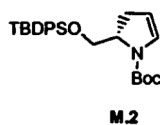
Vía sintética 2.

Vía sintética 2.



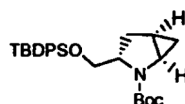
- 5 A una solución de (S)-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona (10 g, 87 mmol) en diclorometano (50 ml) se añadió terc-butilclorodifenilsilano (25,6 g, 93 mmol), Et<sub>3</sub>N (12,1 ml, 87 mmol) y DMAP (1,06 g, 8,7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se consumió completamente la pirrolidinona de partida, y después se diluyó con diclorometano (50 ml) y se lavó con agua (50 ml). La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró al vacío, y el material bruto se sometió a cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; acetato de etilo del 30 al 100%/hexanos) para producir el éter silílico en forma de un aceite incoloro (22,7 g, rendimiento del 74%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm) 7,69 (s, 1H), 7,64-7,61 (m, 4H), 7,50-7,42 (m, 6H), 3,67-3,62 (m, 1H), 3,58-3,51 (m, 2H), 2,24-2,04 (m, 3H), 1,87-1,81 (m, 1H), 1,00 (s, 9H). CL/EM (M+H) = 354,58.

- 15 Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (38,5 g, 177 mmol) en porciones en forma de un sólido durante 10 min. a una solución en diclorometano (200 ml) de éter silílico (31,2 g, 88,3 mmol), Et<sub>3</sub>N (8,93 g, 88 mmol), y DMAP (1,08 g, 8,83 mmol) y se agitó durante 18 h a 24°C. La mayor parte del material volátil se retiró al vacío y el material bruto se recogió en acetato de etilo al 20%/hexanos y se aplicó a un embudo de 2 l que contenía 1,3 l de gel de sílice y después se eluyó con 3 l de acetato de etilo al 20%/hexano y 2 l de acetato de etilo al 50%). Después de la concentración de las fracciones deseadas en un evaporador rotatorio, se formó una suspensión blanca de sólido, que se filtró, se lavó con hexanos y se secó al vacío para producir carbamato M.1 en forma de un sólido blanco (32,65 g, rendimiento del 82%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm) 7,61-7,59 (m, 2H), 7,56-7,54 (m, 2H), 7,50-7,38 (m, 6H), 4,18 (m, 1H), 3,90 (dd, J = 10,4, 3,6, 1H), 3,68 (dd, J = 10,4, 2,1, 1H), 2,68-2,58 (m, 1H), 2,40-2,33 (m, 1H), 2,22-2,12 (m, 1H), 2,01-1,96 (m, 1H), 1,35 (s, 9H), 0,97 (s, 9H). CL/EM (M-Boc+H) = 354,58, Calc. 454,24.



- 25 Un matraz de tres bocas equipado con un termómetro y una entrada de nitrógeno se cargó con carbamato M.1 (10,05 g, 22,16 mmol) y tolueno (36 ml), y se introdujo en un baño de refrigeración a -55°C. Cuando la temperatura interna de la mezcla alcanzó -50°C, se añadió gota a gota trietilborohidruro de litio (23 ml de 1,0 M/tetrahidrofurano, 23,00 mmol) durante 30 min. y la mezcla se agitó durante 35 min. manteniendo al mismo tiempo la temperatura interna entre -50°C y -45°C. Se añadió gota a gota base de Hunig (16,5 ml, 94 mmol) durante 10 min. Después, se

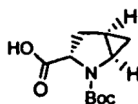
añadió DMAP (34 mg, 0,278 mmol) en un lote, seguido de la adición de anhídrido trifluoroacético (3,6 ml, 25,5 mmol) durante 15 min., manteniendo al mismo tiempo la temperatura interna entre -50°C y -45°C. El baño se retiró 10 min. después, y la mezcla de reacción se agitó durante 14 h permitiendo al mismo tiempo que aumentara hasta temperatura ambiente. Se diluyó con tolueno (15 ml), se enfrió con un baño de hielo-agua, y se trató lentamente con agua (55 ml) durante 5 min. Las fases se separaron y la capa orgánica se levó con agua (50 ml, 2x) y se concentró al vacío. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; acetato de etilo al 5%/hexanos) para producir dihidropirrol M.2 en forma de un aceite viscoso incoloro (7,947 g, rendimiento del 82%). Tr = 2,41 min. en las siguientes condiciones de HPLC: gradiente de disolvente del 100% A : 0% de B a 0% de A : 100% de B (A = TFA al 0,1% en metanol/ agua 1:9; B = TFA al 0,1% en metanol/agua 9:1) durante 2 min. y se reposo durante 1 min.; detección a 220 nm; columna Phenomenex-Luna 3,0 X 50 mm S10. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm) 7,62-7,58 (m, 4H), 7,49-7,40 (m, 6H), 6,47 (s a, 1H), 5,07/5,01 (d a solapante, 1H), 4,18 (s a, 1H), 3,89 (s a, 0,49H), 3,69 (s a, 1,51H), 2,90-2,58 (m a, 2H), 1,40/1,26 (s a solapante, 9H), 0,98 (s, 9H). CL/EM: (M+Na) = 460,19.



M.3

Se añadió gota a gota dietilzinc (19 ml de ~1,1 M en tolueno, 20,9 mmol) durante 15 min. a una solución refrigerada (-30°C) en tolueno (27 ml) de dihidropirrol M.2 (3,94 g, 9,0 mmol). Se añadió gota a gota cloroyodometano (estabilizado sobre cobre; 3,0 ml, 41,2 mmol) durante 10 min., y se agitó manteniendo al mismo tiempo la temperatura del baño a -25°C durante 1 h y entre -25°C y -21°C durante 18,5 h. La mezcla de reacción se abrió al aire y se inactivó por la adición lenta de solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> al 50% (40 ml), y después se retiró del baño de refrigeración y se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se filtró a través de un papel de filtro y la torta blanca se lavó con 50 ml de tolueno. La fase orgánica del filtrado se separó y se lavó con agua (40 ml, 2x), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró al vacío.

El material bruto se purificó usando un sistema Biotage® (350 g de gel de sílice; la muestra se cargó con acetato de etilo al 7%/hexanos; se eluyó con acetato de etilo al 7-20%/hexanos) para producir una mezcla de metanopirrolidinas (predomina M.3) en forma de un aceite viscoso incoloro (3,69 g, 90,7%). [Nota: la proporción exacta de isómeros cis/trans no se determinó en esta fase]. Tr = 2,39 min. en las siguientes condiciones de HPLC: gradiente de disolvente del 100% de A : 0% de B a 0% de A : 100% de B (A = TFA al 0,1% en metanol/agua 1:9; B = TFA al 0,1% en metanol/agua 9:1) durante 2 min., y reposo durante 1 min.; detección a 220 nm; columna Phenomenex-Luna 3,0 X 50 mm S10. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm) 7,62-7,60 (m, 4H), 7,49-7,40 (m, 6H), 3,77/3,67 (s a solapante, 3H), 3,11-3,07 (m, 1H), 2,23 (s a ap., 1H), 2,05-2,00 (m, 1H), 1,56-1,50 (m, 1H), 1,33 (s muy ancho, 9H), 1,00 (s, 9H), 0,80 (m, 1H), 0,30 (m, 1H). CL/EM: (M+Na) = 474,14.



M.4

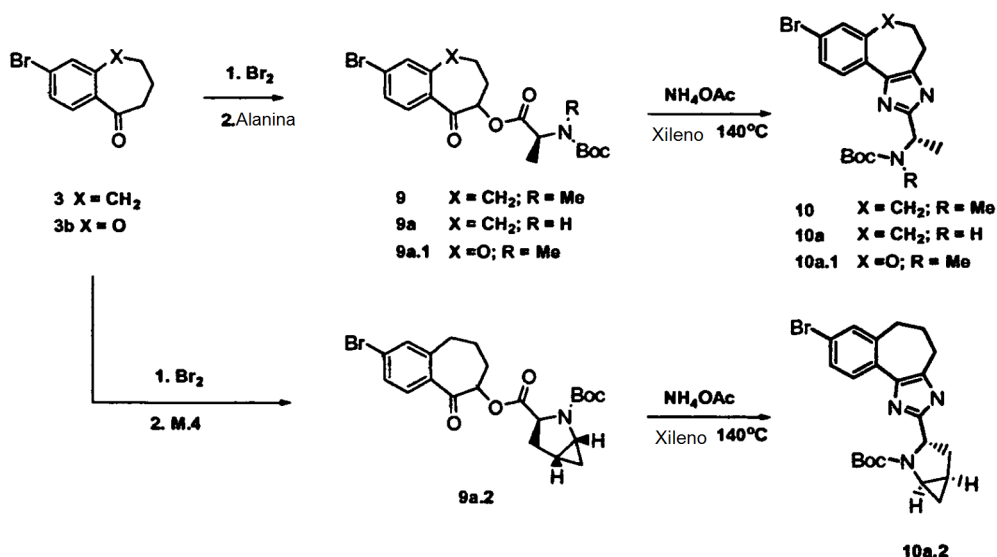
Se añadió gota a gota TBAF (7,27 ml de 1,0 M en tetrahidrofurano, 7,27 mmol) durante 5 min. a una solución en tetrahidrofurano (30 ml) de éteres silícicos M.3 (3,13 g, 6,93 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4,75 h. Después de la adición de solución saturada de cloruro de amonio (5 ml), la mayor parte del material volátil se retiró al vacío y el residuo se repartió entre diclorometano (70 ml) y solución saturada de cloruro de amonio al 50% (30 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (30 ml) y la fase orgánica combinada se secó (MgSO<sub>4</sub>) se filtró, se concentró al vacío y después se expuso a alto vacío durante una noche. El material bruto se purificó usando Biotage® (gel de sílice; acetato de etilo al 40-50%/hexanos) para producir una mezcla de alcoholes, contaminado con trazas de una mancha de Rf inferior, en forma de un aceite incoloro (1,39 g, rendimiento ~94%). [Nota: la proporción exacta de isómeros cis/trans no se determinó en esta fase.] <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm) 4,70 (t, J = 5,7,1H), 3,62-3,56 (m, 1H), 3,49-3,44 (m, 1H), 3,33-3,27 (m, 1H), 3,08-3,04 (m, 1H), 2,07 (m a, 1H), 1,93-1,87 (m, 1H), 1,51-1,44 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 0,76-0,71 (m, 1H), 0,26 (m, 1H). CL/EM (M+Na) = 236,20.

Se añadió una semi-solución de peryodato sódico (6,46 g, 30,2 mmol) en agua (31 ml) a una solución de alcoholes (2,15 g, 10,08 mmol) en acetonitrilo (20 ml) y tetracloruro de carbono (20 ml). Se añadió inmediatamente tricloruro de rutenio (0,044 g, 0,212 mmol) y la mezcla de reacción heterogénea se agitó vigorosamente durante 75 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua (60 ml) y se extrajo con diclorometano (50 ml, 3x). La fase orgánica combinada se trató con 1 ml de metanol, se dejó reposar durante aproximadamente 5 min., y después se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®). El lecho se lavó con diclorometano (50 ml), y el filtrado se concentró al vacío para producir un sólido de color gris claro. El material bruto se disolvió en acetato de etilo (~10 ml) con calentamiento y se dejó reposar a temperatura ambiente con siembra. Aproximadamente 15 min. en la fase de refrigeración, se



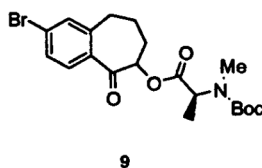
observó una rápida formación de cristal. Aproximadamente 1 h después, se añadieron hexanos (~6 ml) y la mezcla se refrigeró durante una noche (no pareció que el material adicional precipitara). La mezcla se filtró y se lavó con hexanos/acetato de etilo (proporción 2:1; 20 ml) refrigerado en hielo/agua y se secó a alto vacío para producir el primer cultivo de ácido M.4 (cristales blanquecinos, 1,222 g). Las aguas madre se concentraron al vacío, y el residuo se disolvió en ~3 ml de acetato de etilo con calentamiento, se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 h, y después se añadieron 3 ml de hexanos y se almacenó en un refrigerador durante ~15 h. Un segundo cultivo de ácido M.4 se recuperó de forma similar (cristales grises, 0,133 g), para un rendimiento combinado del 59%. Tr = 1,48 min. en las siguientes condiciones de HPLC: gradiente de disolvente de 100% de A : 0% de B a 0% de A : 100% de B (A= TFA al 0,1% en metanol/agua 1:9; B = TFA al 0,1% en metanol/agua 9:1) durante 3 min.; detección a 220 nm; columna Phenomenex-Luna 3,0 X 50 mm S10. PF (desc.) para el primer cultivo = 147,5-149,5°C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm) 12,46 (s, 1H), 3,88 (s a ap., 1H), 3,27 (s a ap., 1H; solapado con la señal de agua), 2,28 (m a, 1H), 2,07 (s a ap., 1H), 1,56 (s a ap., 1H), 1,40/1,34 (dos s solapados, 9H), 0,71 (m, 1H), 0,45 (m, 1H). <sup>13</sup>C RMN (100,6 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 39,21 ppm) 172,96, 172,60, 154,45, 153,68, 78,74, 59,88, 59,58, 36,91, 31,97, 31,17, 27,77, 27,52, 14,86, 14,53, 13,69. CL/EM (M+Na) = 250,22. Anál. calc. para C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>: C, 58,13; H, 7,54; N, 6,16. Encontrado (para el primer cultivo): C, 58,24; H, 7,84; N, 6,07. Rotación óptica (10 mg/ml en CHCl<sub>3</sub>): [α]<sub>D</sub> = -216 y -212 para el primer y segundo cultivo, respectivamente.

Vía sintética 3.



Referencia: (Bromación) JACS (1952) 74, 6263.

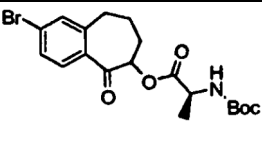
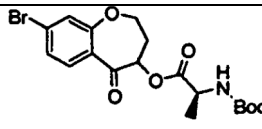
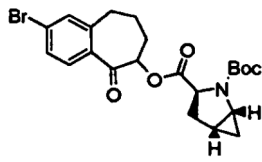
20 Referencia: (Desplazamiento/Ciclación) J.Med.Chem. (2001) 44, 2990.

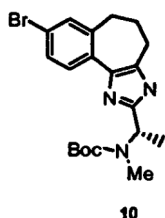


Se disolvió Ejemplo 3, 2-bromo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]anulen-5-ona (1,5 g, 5,9 mmol) en Et<sub>2</sub>O (25 ml), se enfrió hasta 0°C y se añadió gota a gota bromo (0,35 ml, 6,6 mmol). La solución se agitó a 24°C hasta que la CCF indicó una reacción completa (2-18 h; dependiente de escala). El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y el producto bruto se aplicó a una columna de gel de sílice 25 (M) Biotage®. Gradiente de elución del 50-100% de B (A = Hexanos; B = EtOAc al 10%/hex) sobre 500 ml y dio 2,6-dibromo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]anulen-5-ona 700 mg, y 1,5 g de una segunda fracción que contenía dibromuro (1:1). TR = 2,2 minutos (condición 1).

La 2,6-dibromo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]anulen-5-ona (700 mg, 2,22 mmol), y N-metil-L-alanina (493 mg, 2,4 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (8 ml) y se añadió gota a gota 1,1 ml de base de Hunig, y la reacción se agitó 18 horas a 55°C. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria, y el residuo se recogió en EtOAc y se lavó con sol. De HCl 0,1 N, sol. sat. de NaHCO<sub>3</sub>, y salmuera y la concentración dio el Ejemplo 9, 2-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)propanoato de (2S)-2-bromo-5-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]anulen-6-ilo 960 mg (98%) que siguió adelante sin purificación adicional. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,55 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 5,51-5,45/5,36-5,31 (m, 1H), 4,96-4,79/4,72-4,53 (m, 1H), 3,8 (s a., 3H), 2,94 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 2,82 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 2,10-1,95 (m, 2H), 1,43 (s, 9H). TR = 2,3 minutos (condición 1). EMBR:

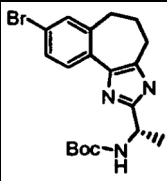
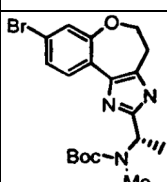
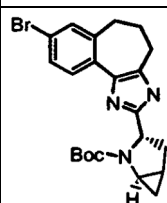
Anál. calc. para C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>BrNO<sub>5</sub>: 440,11; encontrado: 440,10 (M+H).

Ejemplo 9a (derivado del Ejemplo 3)		TR = 2,2 minutos (condición 1); CLEM: Anál. calc. para C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> BrNO <sub>5</sub> : 425; encontrado: 425 (M+H).
Ejemplo 9a.1 (derivado del Ejemplo 3b)		TR = 2,05 minutos (condición 2); CLEM: Anál. calc. para C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> BrNO <sub>6</sub> : 442,30; encontrado: 344,2 (M-100), (M+2H).
Ejemplo 9a.2 (derivado del Ejemplo 3)		TR = 2,18 minutos (condición 1); CLEM: Anál. calc. para C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> BrNO <sub>5</sub> : 464,10; encontrado: 463,99 (M+H).

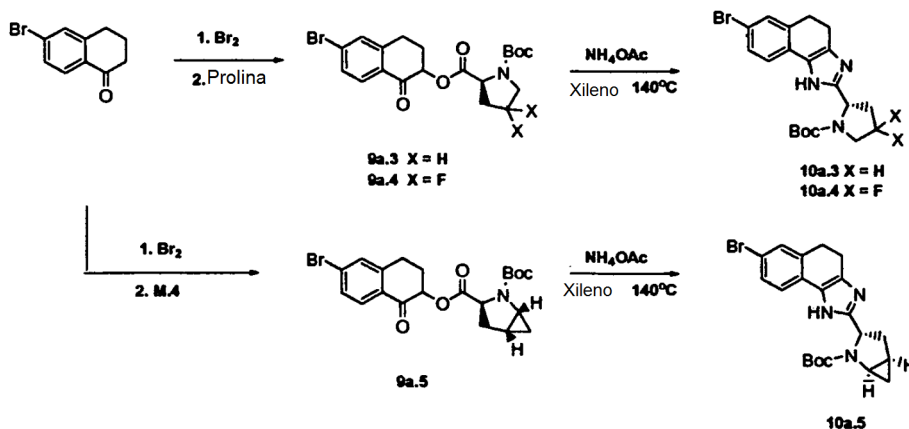


5 El Ejemplo 9, 2-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)propanoato de (2S)-2-bromo-5-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]anulen-6-ilo (960 mg, 2,2 mmol) se recogió en xileno (20 ml) y se colocó en un recipiente de presión con tapón a rosca de 100 ml. Se añadió acetato de amonio (1,7 g, 10 equiv.) y la mezcla se calentó a 120°C (temperatura del baño de aceite) durante 4 horas. La mezcla enfriada se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y sol. sat. de NaHCO<sub>3</sub> y se concentró la fase orgánica. El producto bruto se aplicó (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) a un cartucho de gel de sílice

10 del 10 - 100% sobre 600 ml (A = hexanos; B = EtOAc) para dar el Ejemplo 10, 150 mg (16%) NOTA: Hubo pérdida de compuesto durante la cromatografía (el rendimiento debería ser mayor). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,43-4,2 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 5,25 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 3,02 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,83-2,81 (m, 2H), 2,0-1,98 (m, 2H), 1,74 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,47 (s, 9H). TR = 1,8 minutos (condición 1). EMBR: Anál. calc. para C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 420,13; encontrado: 420,10 (M+H).

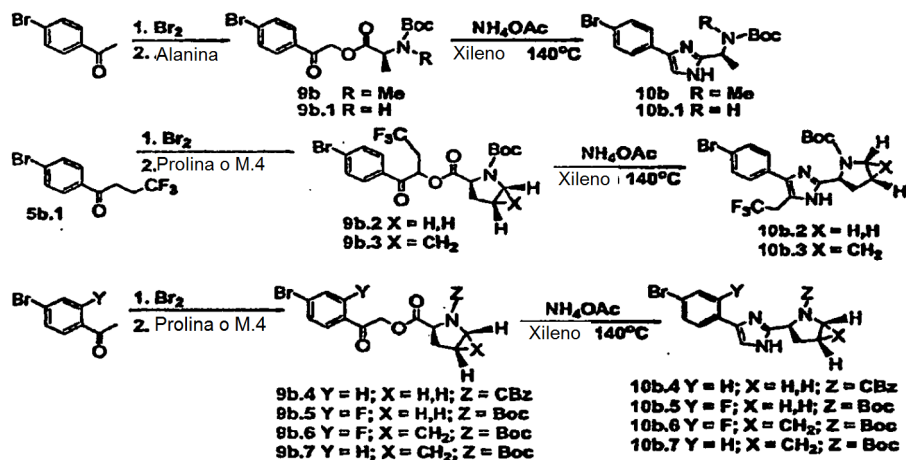
Ejemplo 10a (derivado del Ejemplo 9a)		TR = 1,9 minutos (condición 1); EMBR: Anál. calc. para C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> : 406,11; encontrado: 406,23 (M+H).
Ejemplo 10a.1 (derivado del Ejemplo 9a.1)		TR = 1,59 minutos (condición 1); CLEM: Anál. calc. para C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> : 422,33; encontrado: 424,2 (M+2H).
Ejemplo 10a.2 (derivado del Ejemplo 9a.2)		TR = 1,74 minutos (condición 1); EMBR: Anál. calc. para C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> : 443,11; encontrado: 443,07 (M+H).

Vía sintética 4.



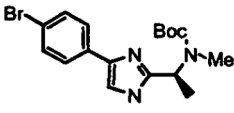
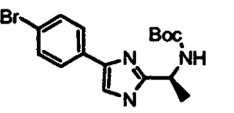
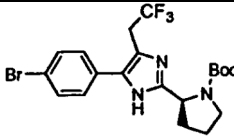
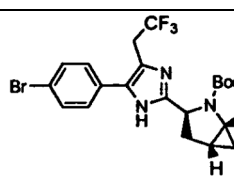
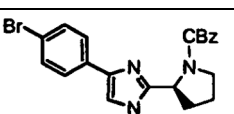
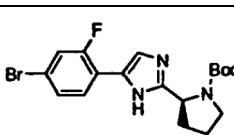
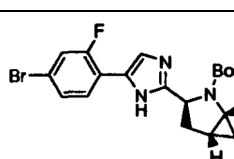
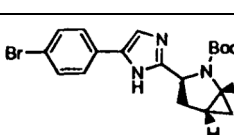
<p>Ejemplo 9a.3 (derivado de 6-bromo tetral-1-ona adquirida de J&amp;W Pharmlab, LLC. El Ejemplo 9a.3 se preparó como se divulga para el Ejemplo 9.)</p>		<p>TR = 3,1 minutos (condición 2); CLEM: Anál. calc. para <math>\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{BrNO}_5</math>: 438; encontrado: 438 (M+H).</p>
<p>Ejemplo 9a.4 (derivado de 6-bromo tetral-1-ona adquirida de J &amp; W Pharmlab, LLC)</p>		<p>TR = 3,0 minutos (condición 2); CLEM: Anál. calc. para <math>\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{BrF}_2\text{NO}_5</math>: 474; encontrado: 474 (M+H).</p>
<p>Ejemplo 9a.5 (derivado de 6-bromo tetral-1-ona adquirida de J &amp; W Pharmlab, LLC)</p>		<p>TR = 2,95 minutos (condición 2); CLEM: Anál. calc. para <math>\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{BrNO}_5</math>: 472,07, 474,07; encontrado: 472,02, 474,02 (M+Na).</p>
<p>Ejemplo 10a.3 (derivado del Ejemplo 9a. 3 y preparado como se divulga para el Ejemplo 10.)</p>		<p>TR = 2,37 minutos (condición 2); EMBR: Anál. calc. para <math>\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{BrN}_3\text{O}_2</math>: 418,11 y 420,10; encontrado: 418,21 y 420,17 (M+H).</p>
<p>Ejemplo 10a.4 (derivado del Ejemplo 9a. 4)</p>		<p>TR = 2,3 minutos (condición 2); EMAR: Anál. calc. para <math>\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{BrF}_2\text{N}_3\text{O}_2</math>: 454,09573; encontrado: 454,09362 (M+H).</p>
<p>Ejemplo 10a.5 (derivado del Ejemplo 9a. 5)</p>		<p>TR = 2,25 minutos (condición 2); CLEM: Anál. calc. para <math>\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{BrN}_3\text{O}_2</math>: 430,12, 432,12; encontrado: 430,02, 432,02 (M+H).</p>

Vía sintética 5.

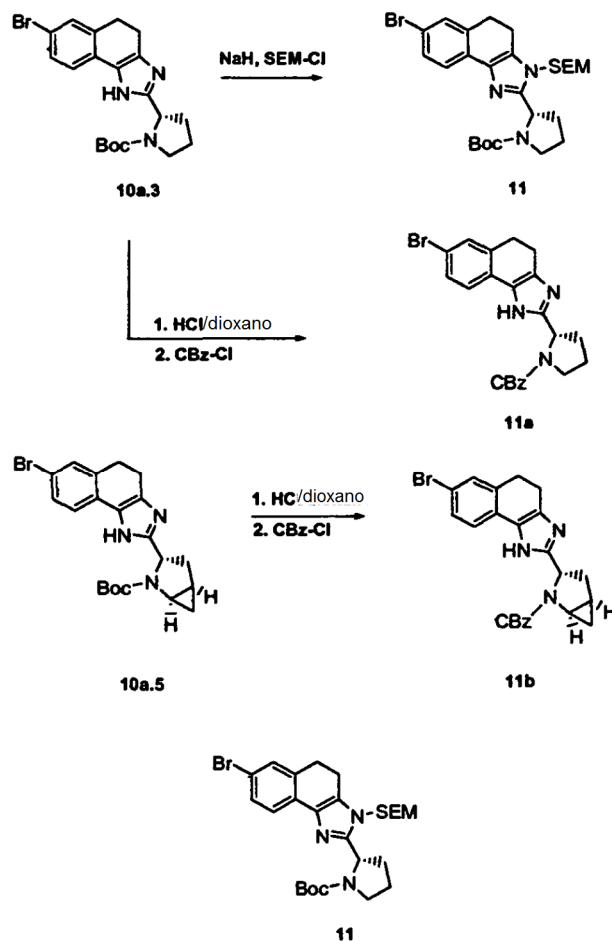


Ejemplo 9b (preparado como se divulga en el Ejemplo 9.)		TR = 2,2 minutos (condición 1); CLEM: Anál. calc. para C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> BrNO <sub>5</sub> : 371; encontrado: 371 (M+H).
Ejemplo 9b.1		TR = 2,7 minutos (condición 1); CLEM: Anál. calc. para C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> BrNO <sub>5</sub> : 385; encontrado: 385 (M+H).
Ejemplo 9b.2 (derivado del Ejemplo 5b.1)		TR = 1,9 minutos (condición 1); CLEM: Anál. calc. para C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> BrF <sub>3</sub> O <sub>5</sub> : 494,08; encontrado: 494,03 (M+H).
Ejemplo 9b.3 (derivado del Ejemplo 5b.1 y M.4)		TR = 2,1 minutos (condición 1); CLEM: Anál. calc. para C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> BrF <sub>3</sub> NO <sub>5</sub> : 526,07; encontrado: 525,91 (M+H).
Ejemplo 9b.4		TR = 2,2 minutos (condición 1); CLEM: Anál. calc. para C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> BrNO <sub>5</sub> : 445; encontrado: 445 (M+H).
Ejemplo 9b.5		TR = 2,94 minutos (condición 2); CLEM: Anál. calc. para C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> BrFNO <sub>5</sub> : 452,05, 454,05, 466,05; encontrado: 452,06, 454,06 (M+Na).
Ejemplo 9b.6 (derivado del Ejemplo M. 4)		TR = 2,78 minutos (condición 2); CLEM: Anál. calc. para C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> BrFNO <sub>5</sub> : 464,05, 466,05; encontrado: 463,92, 465,92 (M+Na).
Ejemplo 9b.7 (derivado del Ejemplo M. 4)		TR = 2,05 minutos (condición 1); EMBR: Anál. calc. para C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> BrNO <sub>5</sub> Na: 446,07; encontrado: 446,08 (M+Na), (M+2).

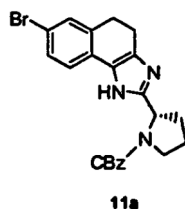
(continuación)

Ejemplo 10b (derivado del Ejemplo 9b como se divulga para el Ejemplo 10)		TR = 1,6 minutos (condición 1); EMBR: Anál. calc. para C <sub>17</sub> H <sub>22</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> : 380,10; encontrado: 379,98 (M+H).
Ejemplo 10b.1 (derivado del Ejemplo 9b.1)		TR = 1,7 minutos (condición 1); EMBR: Anál. calc. para C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> : 365; encontrado: 365 (M+H).
Ejemplo 10b.2 (derivado del Ejemplo 9b.2)		TR = 1,66 minutos (condición 1); CLEM: Anál. calc. para C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> BrF <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> : 474,10; encontrado: 473,99 (M+H).
Ejemplo 10b.3 (derivado del Ejemplo 9b.3)		TR = 1,7 minutos (condición 1); CLEM: Anál. calc. para C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> BrF <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> : 486,10; encontrado: 486,10 (M+H).
Ejemplo 10b.4 (derivado del Ejemplo 9b.4)		TR = 1,7 minutos (condición 1); EMBR: Anál. calc. para C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> : 426,08; encontrado: 426,09 (M+H).
Ejemplo 10b.5 (derivado del Ejemplo 9b.5)		TR = 2,27 minutos (condición 2); CLEM: Anál. calc. para C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> BrFN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> : 410,09; encontrado: 410,08 (M+H).
Ejemplo 10b.6 (derivado del Ejemplo 9b.6)		TR = 2,15 minutos (condición 2); CLEM: Anál. calc. para C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> BrFN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> : 422,09; encontrado: 421,96 (M+H).
Ejemplo 10b.7 (derivado del Ejemplo 9b.7)		TR = 1,58 minutos (condición 1); CLEM: Anál. calc. para C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> : 404,10; encontrado: 404,09 (M+H).

Vía sintética 6.

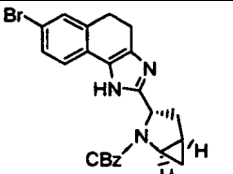


Se añadió hidruro sódico al 60% sin lavar (54 mg, 1,35 mmol) en una porción a una solución agitada del Ejemplo 10a.3 (565 mg, 1,35 mmol) en DMF seca (10 ml) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó 5 min. antes de la adición de SEM-C1 (0,24 ml, 1,35 mmol), se agitó durante 3 h, se inactivó con cloruro de amonio sat. (1 ml), se diluyó con EtOAc (50 ml), y la fase orgánica se lavó con solución sat. de  $\text{NaHCO}_3$  y salmuera. La fase acuosa se extrajo dos veces more con EtOAc y se combinó con el extracto orgánico inicial antes del secado. La concentración dio un residuo que se aplicó ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) a un cartucho de gel de sílice 40 (S) Biotage®. Segmento 1. Mantenimiento de B al 15% para 75 ml; Segmento 2. Gradiente de elución del 15% al 50% de B sobre 750 ml; Segmento 3: 50-100% de B sobre 750 ml (A = hex; B = EtOAc) para dar los productos regioisoméricos del Ejemplo 11, 497 mg (67%). TR = 3,0 minutos (condición 2).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,42-7,35 (m, 3H), 5,65/5,39 (d,  $J = 11,6$  Hz, 1H), 5,29-5,27 (m, 1H), 5,00/4,93 (s, 1H), 3,54-3,51 (m, 3H), 3,43-3,41 (m, 1H), 3,02-2,99 (m, 2H), 2,89-2,81 (m, 1H), 2,29-2,08 (m, 2H), 1,95-1,84 (m, 2H), 1,37/1,13 (s, 9H), 0,89-0,86 (m, 2H), -0,02 (s, 9H). EMBR: Anál. calc. para  $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{BrN}_3\text{O}_3\text{Si}$ : 548,19; encontrado: 548,23 (M+H).



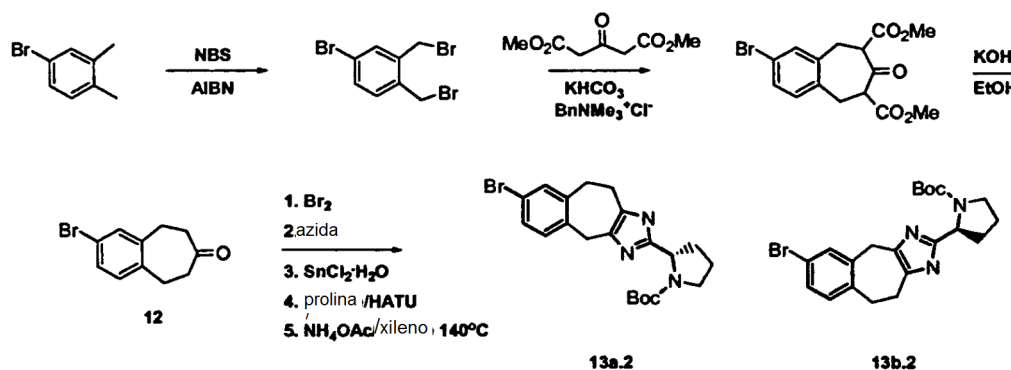
Se añadió HCl 4 N frío en dioxano (0,871 ml, 3,49 mmol) a una solución de 10a.3 3-(7-bromo-4,5-dihidro-1H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-terc-butilo (1,5 g, 3,49 mmol) en MeOH (20 ml) y la reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La concentración produjo un sólido castaño que se recogió en dioxano (20 ml) / agua (20 ml) y se enfrió hasta  $0^\circ\text{C}$ . Se añadieron  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0,369 g, 3,49 mmol) y CBz-Cl (0,498 ml, 3,49 mmol) y la mezcla de reacción se agitó mientras se calentaba a temperatura ambiente durante 5 h antes de repartirse entre EtOAc y sol. sat. de  $\text{NaHCO}_3$ . La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró, y se concentró. El producto bruto se cargó ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) a un cartucho de gel

de sílice 110 g Thompson® y se eluyó con B al 20% -100% sobre 1,5 l (A/B = hexanos/EtOAc). El rendimiento combinado de 11a 3-(7-bromo-4,5-dihidro-1H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0] hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-bencilo de tres fracciones de diversas puridades fue de 1,4 g (75%). CLEM Calc. para  $C_{24}H_{23}BrN_3O_2$  (M+H)<sup>+</sup> 464,10 y 466,10; encontrado: 463,95 y 465,98.

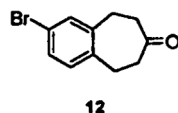
Ejemplo 11b (derivado del Ejemplo 10a.5)		TR = 2,01 minutos (condición 2); CLEM: Anál. calc. para $C_{24}H_{23}BrN_3O_2$ : 464,10, 466,10; encontrado: 464,11, 466,11 (M+H) <sup>+</sup> .
------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

5

Vía sintética 7.



Referencia: J.Chem.Soc. Perkin Trans 2 (1993) pág. 1305.

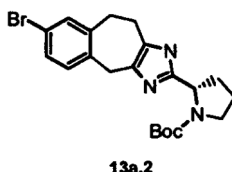


10 Se añadió AIBN (98 mg, 0,59 mmol) a 4-bromo-1,2-dimetilbenceno (11 g, 59,4 mmol) y N-bromosuccinimida recién  
 15 cristalizada (21,1 g, 119 mmol) en  $CCl_4$  (50 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas en  
 atmósfera de nitrógeno. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la solución se filtró y se concentró por  
 evaporación rotatoria para dar 21 g de una mezcla que contenía aproximadamente (75%) 4-bromo-1,2-  
 bis(bromometil)benceno junto con 3-bromo-1,2-bis(bromometil)benceno. [NOTA: El material de partida estaba  
 contaminado con un 25% de 3-bromo-1,2-dimetilbenceno]. TR = 2,2/2,3 min. (condición 1).

La mezcla en bruto de 4- y 3-bromo-1,2-bis(bromometil)benceno (21 g) se recogió en  $CH_2Cl_2$  (313 ml) y se añadió 3-  
 oxopentanoedioato de dimetilo (12,8 g, 73,5 mmol) y la solución se diluyó con una solución al 20% de  $KHCO_3$  (64 g,  
 0,64 mol) en agua (250 ml). Se añadió el catalizador de transferencia de fase cloruro de benciltrimetilamonio (1,7 g,  
 9,19 mmol) y la mezcla de reacción se agitó 18 h en atmósfera de nitrógeno a 50°C. Después de la separación de la  
 20 fase orgánica, se extrajo la fase acuosa con  $CH_2Cl_2$  y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera. La  
 concentración dio 23 g de una mezcla compleja (tanto regioisómeros como diastereómeros del éster) que contenía  
 2-bromo-7-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno-6,8-dicarboxilato de dimetilo que siguió adelante sin  
 purificación. TR = 1,87 min. (condición 1); CLEM: Anál. calc. para  $C_{15}H_{15}BrO_5$ : 377,01; encontrado 377,05 [M+Na].

Los 23 g de mezcla de 2-bromo-7-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno-6,8-dicarboxilato de dimetilo en bruto  
 25 (contenía ~8 g, 22,5 mmol) se puso en un matraz de fondo redondo de 1 l equipado con un condensador de reflujo y  
 se disolvió en etanol (250 ml). Se añadió una solución de KOH (8,8 g, 0,23 mol) disuelta en agua (250 ml) y la  
 suspensión inicialmente color bronce se volvió negra después de calentamiento a reflujo durante 16 horas. La  
 mezcla de reacción se vertió en EtOAc (1 vol) y se separó la fase orgánica. Se añadió salmuera (1/4 vol) a la capa  
 acuosa que se extrajo con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera. Después de  
 30 concentrarse por evaporación rotatoria, el residuo se cargó ( $CH_2Cl_2$ ) en una columna de gel de sílice 40 (M)  
 Biotage® (aplicación de vacío desde debajo de la columna para ayudar a la adsorción) y se eluyó con gradiente del  
 10-100% de B (A = Hexanos; B = EtOAc) para dar una mezcla 4:1 de bromuros que favorecía el Ejemplo 12, 2-  
 bromo-8,9-dihidro-5H-benzo[7]anuleno-7(6H)-ona y contenía 1-bromo-8,9-dihidro-5H-benzo[7]anuleno-7(6H)-ona, 8,3 g  
 (61%). La mezcla siguió adelante sin purificación adicional, pero se obtuvo una muestra pura de Ejemplo 12 después  
 35 de la cristalización permitiendo que la mezcla reposara durante 3 semanas a -5°C.  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,37  
 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 7,9, 2,1 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 2,87-2,84 (m, 4H), 2,61-2,57 (m, 4H). TR =

1,96 minutos (condición 1). CLEM: Anál. calc. para  $C_{11}H_{11}BrO$ : 239,0; encontrado: 239,04 (M+H).



Se añadió bromo (1,4 ml, 26,8 mmol) a una solución de la mezcla 4:1, respectivamente, de 2- y 1-bromo-8,9-dihidro-5H-benzo[7]anulen-7(6H)-ona (6,4 g, 26,8 mmol) en éter dietílico (250 ml). La reacción se agitó durante 4 h, se concentró, y las  $\alpha$ -bromo cetonas en bruto se recogieron en acetonitrilo (200 ml). Se añadió azida sódica (1,7 g, 26,8 mmol) y la reacción se agitó 16 h antes de concentrarse. El residuo se repartió entre EtOAc y sol. sat. de  $NaHCO_3$ , y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y se concentró. TR = 2,0 minutos (pico ancho, condición 1).

Las  $\alpha$ -ceto azidas en bruto se disolvieron en  $CH_3OH$  (350 ml) y se añadió cloruro de estaño (II) dihidrato (13,2 g, 69,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3,5 horas a  $65^\circ C$ , se concentró por evaporación rotatoria, y se secó a alto vacío durante 18 horas.

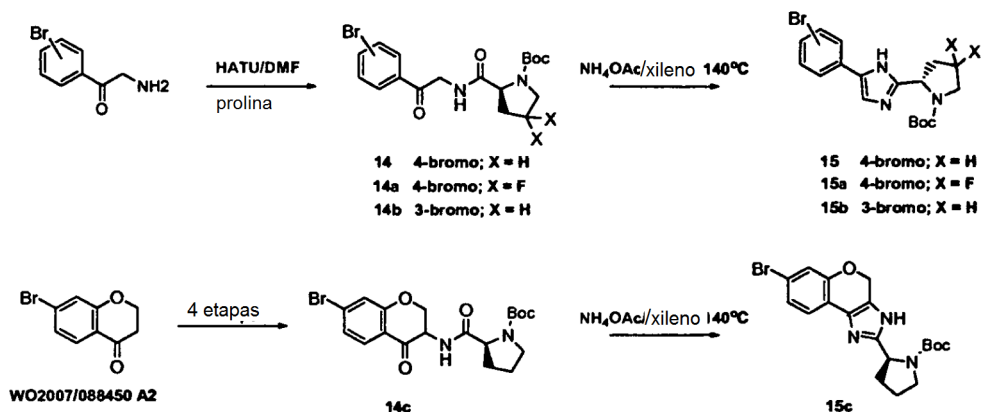
Las  $\alpha$ -amino cetonas en bruto se recogieron en DMF (300 ml), base de Hunig (24,41 g, 189 mmol), ácido (S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico (4,07 g, 18,89 mmol), y se añadió HATU (7,18 g, 18,89 mmol) en una porción con agitación vigorosa. Después de 8 horas la reacción se concentró a 1/3 del volumen al vacío y se repartió entre EtOAc (1 l) y HCl 0,1 N (150 ml). Las sales de estaño se retiraron por filtración a través de tierra de diatomeas (Celite®), y la capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró. El producto bruto se cargó ( $CH_2Cl_2$ ) en un cartucho de gel de sílice 40M Biotage® (dividido en dos ejecuciones). Se eluyó con gradiente del 15% al 100% de B sobre 1,5 l (A = Hexanos; B = Acetato de Etilo) para dar los Ejemplos 13a.1 y 13b.1 (3,8 g, rendimiento combinado del 35,7%) cada uno en forma de una mezcla de diastereómeros. Ejemplo 13a.1: TR = 1,58/1,51 min. (condición 5). CLEM: Anál. calc. para  $C_{21}H_{27}BrN_2O_4$ : 451,12; encontrado: 450,87 (M+H).

Se añadió acetato de amonio (4,4 g, 73,1 mmol) a una solución de las amidas 13a.1 y 13b.1 (3,3 g, 7,31 mmol) en xileno (75 ml) y se agitó en una recipiente de presión calentado a  $140^\circ C$  durante 4 horas. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (500 ml), se lavó con  $NaHCO_3$  sat. y salmuera, y se concentró la fase orgánica. El producto bruto se cargó ( $CH_2Cl_2$ ) en un cartucho de gel de sílice 40S Biotage®. La elución con gradiente del 15% al 100% de B sobre 750 ml (A =  $CH_2Cl_2$ ; B = EtOAc) dio 2,49 g de una mezcla que se sometió a una segunda cromatografía; cartucho de gel de sílice 40S Biotage®, elución con 5% - 80% de B sobre 1 l (A = Hex/ $CH_2Cl_2$  1:1; B =  $CH_3OH$  al 10%/EtOAc) y proporcionó una mezcla de los Ejemplos 13a.2 y 13b.2, 1,1 g (34,8%). Se aplicó una muestra del producto a HPLC semi-prep en fase normal (columna Chiralcel OD, 20 x 250 mm, 10  $\mu m$ ; Heptano/EtOH 98:2 a 10 ml/min.; UV 220/254 nm) y se recogió el Ejemplo 13a.2 eluyendo a 35-36 min.  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,44 (s, 1H), 7,28 (dd, J = 7,9, 2,1 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,2 HZ, 1H), 4,73-4,69 (m, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,64-3,61 (m, 1H), 3,48-3,44 (m, 1H), 3,09 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 2,80 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,31-2,11 (m, 1H), 2,01-1,88 (m, 3H), 1,46/1,48 (s, 9H). TR = 1,7 minutos (condición 1). EMAR: Anál. calc. para  $C_{21}H_{26}BrN_3O_2$ : 432,1281; encontrado: 432,1268 (M+H).

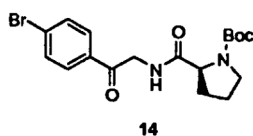
Ejemplo 13b.1		TR = 1,59 minutos (condición 5); CLEM: Anál. calc. para $C_{21}H_{27}BrN_2O_4$ : 451,12; encontrado: 450,98 (M+H).
Ejemplo 13b.2		TR = 1,7 minutos (condición 1). CLEM: Anál. calc. para $C_{21}H_{26}BrN_3O_2$ : 432; encontrado: 432 (M+H).



Vía sintética 8.



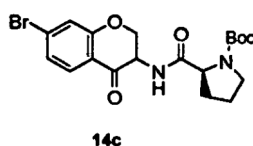
Ejemplo 14



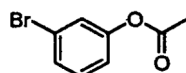
- 5 Se añadió gota a gota N,N-diisopropiletilamina (18 ml, 103,3 mmol) , durante 15 minutos, a una mezcla heterogénea de N-Boc-L-prolina (7,139 g,33,17 mmol), HATU (13,324 g, 35,04 mmol), la sal HCl de 2-amino-1-(4-bromofenil)etanona (8,127 g, 32,44 mmol), en DMF (105 ml) y se agitó a condiciones ambientales durante 55 minutos. La DMF se retiró al vacío, y el residuo resultante se repartió entre acetato de etilo (300 ml) y agua (200 ml). La capa orgánica se lavó con agua (200 ml) y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró. Se preparó un tamiz de gel de sílice a partir del residuo y se sometió cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; acetato de etilo al 50-60%/hexanos) para proporcionar el Ejemplo 14, 2-(2-(4-bromofenil)-2-oxoetilcarbamoil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo en forma de un sólido blanco (12,8 g). <sup>1</sup>H RMN (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). TR = 1,70 min. (condición 1); CLEM: Anál. calc. para C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>BrN<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub>: 433,07; encontrado 433,09 [M+Na]<sup>+</sup>.

Ejemplo 14a	TR = 1,59 minutos (condición 4); CLEM: Anál. calc. para C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> BrF <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> : 446,06; encontrado: 445,43 (M-H) <sup>-</sup> .
Ejemplo 14b	CLEM: Anál. calc. para C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> : (M+Na) <sup>+</sup> = 433,08; encontrado: 433.12

Ejemplo 14c

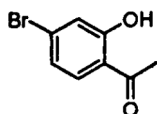


Ejemplo 14c; etapa1:



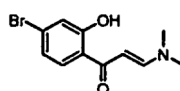
- 20 Se añadió en a gota a gota cloruro de acetilo (10,2 ml, 144 mmol) durante 1 h a una solución fría (baño de hielo) de 3-bromofenol (25 g, 144 mmol) y piridina (10,8 ml, 144 mmol) en diclorometano (100 ml), y la reacción se agitó 18 h a temperatura ambiente. Se añadió agua (150 ml) y la capa orgánica se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHSO<sub>4</sub> 2,5 N, NaOH 3 N, agua y salmuera, y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se filtraron. La concentración dio el acetato de 3-bromofenilo en forma de un líquido rosa (28 g, 96%). Datos de CG-EM: 214 (M<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): 7,37-7,39 (d, 1H), 7,26-7,30 (m, 2H), 7,04-7,07 (t, 1H), 2,30 (s, 3H).

Ejemplo 14c; etapa 2:



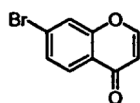
5 Se calentaron acetato de 3-bromofenilo (36 g, 167 mmol) y  $\text{AlCl}_3$  anhidro (33,5 g, 251 mmol) a 140-150°C durante 2 h. Después de un periodo de refrigeración, se añadió sol. de HCl al 5% (100 ml) y se calentó la mezcla (baño de vapor) hasta que se disolvieron los materiales sólidos. Se separó un aceite pardo y se extrajo en diclorometano. Se añadieron NaOH 5 N (300 ml) y suficiente agua al extracto para disolver el precipitado resultante. La capa acuosa se separó, se acidificó (pH 2,0), y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró, y se concentró para dar cristales de 1-(4-bromo-2-hidroxifenil)etanona (35,8 g, 99%). CG-EM (214  $\text{M}^+$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ ) 11,99 (s, 1H, OH), 7,77-7,80 (d, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,13-7,15 (dd, 1H), 2,6 (s, 3H).

10 Ejemplo 14c; etapa 3:



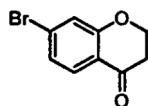
15 A 1-(4-bromo-2-hidroxifenil)etanona (35,8 g, 167 mmol) en benceno seco (800 ml) se añadió N,N-dimetilformamida dimetilacetal (44 ml, 333 mmol) y la solución se calentó a reflujo durante 4 h y se concentró a sequedad. El residuo resultante se disolvió en diclorometano (300 ml) y se filtró sobre  $\text{SiO}_2$ . La capa orgánica se concentró para producir (E)-1-(4-bromo-2-hidroxifenil)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona en forma de un sólido amarillo fuerte (31,9 g, 71%). CLEM 270 (M+H);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ ) 14,96 (s, 1H), 7,86-7,94 (m, 2H), 6,96-7,02 (dd, 2H), 5,92-5,96 (d, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,20 (s, 3H).

Ejemplo 14c; etapa 4:



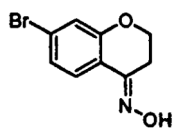
20 Se añadió HCl conc. (100 ml) a una solución de (E)-1-(4-bromo-2-hidroxifenil)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona (31,9 g, 118 mmol) en diclorometano (900 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo 40 min. con agitación vigorosa. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con sol. de carbonato potásico 3 M, agua, y se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . La filtración y la concentración dieron 7-bromo-4H-cromen-4-ona en forma de un sólido amarillo pálido. CLEM 224,9 (M+H);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ ) 8,29-8,31 (d, 1H), 7,92-7,99 (m, 2H), 7,64-7,66 (dd, 1H), 6,37-6,39 (d, 1H).

Ejemplo 14c; etapa 5:



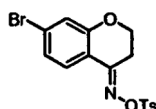
30 Se añadió una solución de 7-bromo-4H-cromen-4-ona (26 g, 116 mmol) en THF seco (500 ml) en atmósfera de nitrógeno durante 1 h, enfriada hasta -80°C, y 173 ml de hidruro de diisobutilaluminio (2 M en tolueno) durante 30 minutos. La reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 min., se interrumpió con una suspensión de  $\text{SiO}_2$  (52 g) / agua (52 ml), y se dejó calentar hasta 0°C. La solución se filtró, se lavó el  $\text{SiO}_2$  con EtOAc, y el filtrado combinado se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en  $\text{CHCl}_3$  (400 ml), se lavó con NaOH 1 N (300 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró. La purificación por cromatografía sobre  $\text{SiO}_2$  (tamiz 60-120) con EtOAc/Pet éter (gradiente de elución del 0-15%) produjo 7-bromo-croman-4-ona 18,1 g (69%) en forma de un sólido amarillo pálido. CLEM 229,0 (M+2H);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ ) 7,64-7,67 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,22-7,25 (d, 1H), 4,53-4,57 (t, 2H), 2,76-2,80 (t, 2H).

Ejemplo 14c; etapa 6:



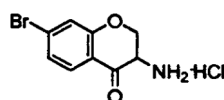
- 5 Se añadió NaOAc (3,78 g, 46,2 mmol) en H<sub>2</sub>O (30 ml) a una sol. de 7-bromo 4-cromanona (3,5 g, 15,4 mmol) y clorhidrato de hidroxil-amina (1,75 g, 23,1 mmol) en EtOH (70 ml). La reacción se calentó a reflujo durante 2 h, se enfrió hasta temperatura ambiente, y se concentró. El residuo se diluyó con H<sub>2</sub>O y se filtró un precipitado para dar 7-bromocroman-4-ona oxima obtenida en forma de cristales tipo aguja 3,5 g (98%). CLEM 244 (M+2H) TR = 1,7 min. (Condición 2); <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) 11,37 (s, OH, 1H), 7,76-7,70 (d, 1H), 7,09-7,13 (d, 2H), 4,16- 4,20 (t, 2H), 2,79-2,83 (t, 2H).

Ejemplo 14c; etapa 7:



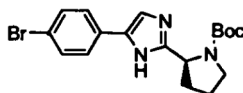
- 10 Se añadió anhídrido p-toluenosulfónico (5 g, 16 mmol) a una solución de 7-bromocroman-4-ona oxima (3,5 g, 14,46 mmol) y trietilamina (2,4 ml, 17,35 mmol) en diclorometano (125 ml). La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y se lavó con agua y salmuera, y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). La filtración y la concentración a presión reducida produjeron 7-bromocroman-4-ona-O-p-toluenosulfoxima 5,5 g (96%) en forma de un sólido blanquecino que se usó sin purificación adicional. CLEM 398 (M+2H) TR = 1,92 min. (Condición 1). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) 7,89-7,91 (d, 2H), 7,56-7,58 (d, 1H), 7,48-7,50 (d, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,16-7,18 (d, 1H), 4,20, 4,23 (t, 2H), 2,97-3,00 (t, 2H), 2,40 (s, 1H).

Ejemplo 14c; etapa 8:



- 20 Se añadió una solución de etóxido de potasio (1,27 g, 15,11 mmol) en etanol (35 ml) a una solución de 7-bromocroman-4-ona-O-p-toluenosulfoxima (5,7 g, 14,3 mmol) en tolueno (60 ml) y la mezcla se agitó durante 15 h a temperatura ambiente. Se retiró un precipitado (tosilato de potasio) por filtración y se lavó con éter dietílico. A los filtrados combinados se añadió HCl 3 N (20 ml) en metanol y la solución se agitó 2 h a temperatura ambiente para formar la sal HCl. Después de la retirada del disolvente, el residuo se trituró con éter dietílico. El sólido resultante se filtró, se lavó con éter, y se secó para producir clorhidrato de 7-bromo-3-amino-croman-4-ona 2,8 g, (80%) en forma de un polvo blanquecino. CLEM 244 (M+2H) TR = 3,77 (Condición 2); <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,79 (s a, 2H), 7,71-7,74 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,34-7,37 (d, 1H), 4,67-4,80 (m, 2H), 4,43-4,51 (t, 1H).

Ejemplo 14c (preparado como se divulga en el Ejemplo 14, y derivado del producto de la etapa 8)		TR = 1,76 minutos (condición 2); CLEM: Anál. calc. para C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> : 439,09; encontrado: 439 (M+H)
-------------------------------------------------------------------------------------------------	--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

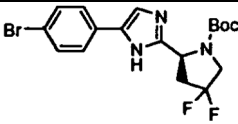
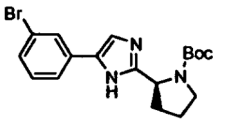
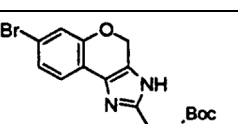


15

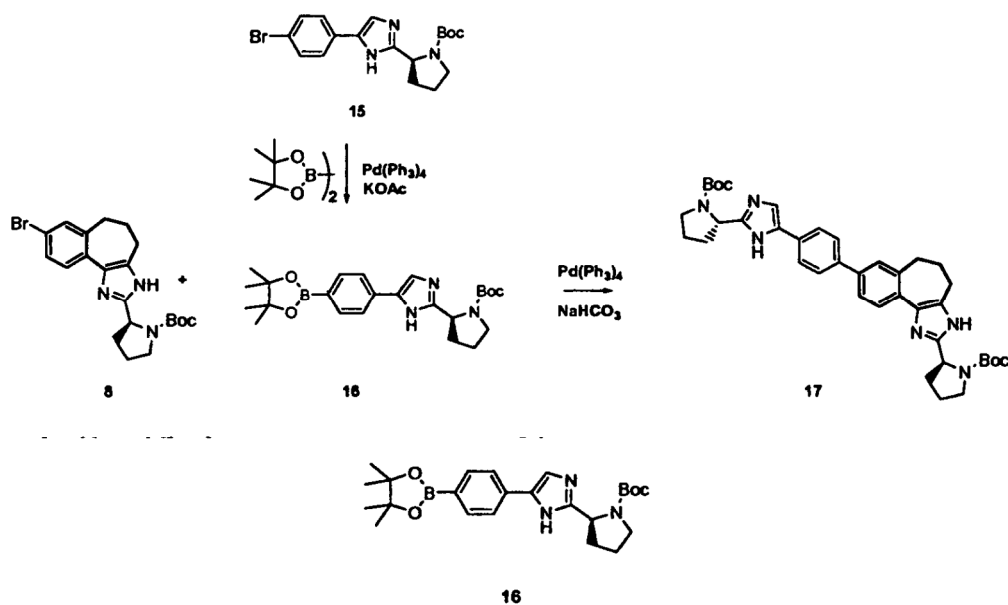
- 30 Una mezcla de Ejemplo 14, 2-(2-(4-bromofenil)-2-oxoetilcarbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (12,8 g, 31,12 mmol) y NH<sub>4</sub>OAc (12,0 g, 155,7 mmol) en xilenos (155 ml) se calentó en un tubo sellado a 140°C durante 2 horas. El componente volátil se retiró al vacío, y el residuo se repartió cuidadosamente entre acetato de etilo y agua, en lo cual se añadió suficiente solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> para hacer que el pH de la fase acuosa fuera ligeramente básico después de agitar el sistema bifásico. Se separaron las capas, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró. El material resultante se recristalizó en acetato de etilo/hexanos para proporcionar dos cultivos del Ejemplo 15, 2-(5-(4-bromofenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo 5,85 g. Las aguas madre se concentraron al vacío y se sometieron a cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; acetato de etilo al 30%/hexanos) para proporcionar 2,23 g adicionales. <sup>1</sup>H RMN (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). TR

35

= 1,71 min. (condición 1); CL/EM: Anál. calc. para  $[M+H]^+$   $C_{18}H_{23}BrN_3O_2$ : 392,10; encontrado 391,96; EMAR: Anál. calc. para  $C_{18}H_{23}BrN_3O_2$ : 392,0974; encontrado 392,0959  $[M+H]$ .

Ejemplo 15a (derivado del Ejemplo 14a)		TR = 1,59 minutos (condición 4); EMBR: Anál. calc. para $C_{18}H_{20}BrF_2N_3O_2$ : 428,27; encontrado: 428,02 (M+H).
Ejemplo 15b (derivado del Ejemplo 14b)		EMBR Anál. calc. para $C_{18}H_{22}BrN_3O_2$ : 392,10; encontrado: 391,96 (M+H).
Ejemplo 15c (derivado del Ejemplo 14c)		TR = 1,6 min. (condición 1); CLEM: Anál. calc. para $C_{19}H_{22}BrN_3O_3$ : 420,33; encontrado 422,2 (M+2H).

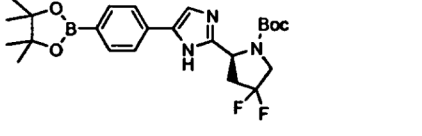
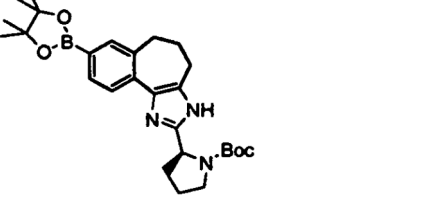
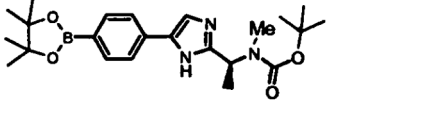
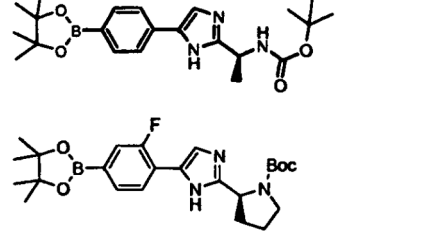
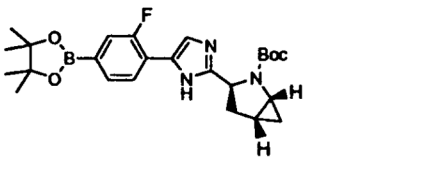
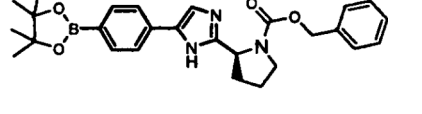
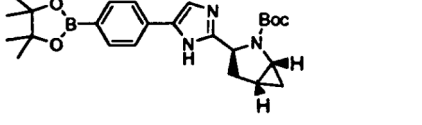
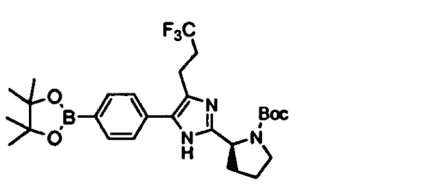
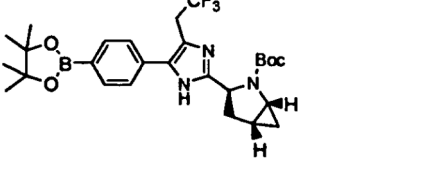
### Vía sintética 9.



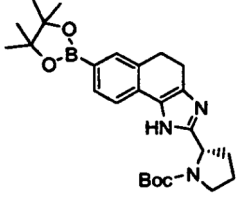
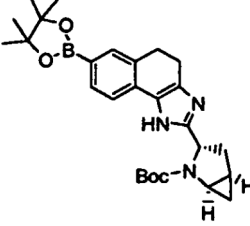
Se añadió  $Pd(Ph_3P)_4$  (469 mg, 0,406 mmol) a un tubo de presión con tapón a rosca que contenía una mezcla del Ejemplo 15, 2-(5-(4-bromofenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (4 g, 10,22 mmol), bis(pinacolato)diboro (5,4 g, 21,35 mmol), acetato potásico (2,6 g, 26,21 mmol) y 1,4-dioxano (80 ml). El matraz de reacción se purgó con nitrógeno, se tapó y se calentó (baño de aceite a  $80^\circ C$ ) durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El material bruto se repartió cuidadosamente entre  $CH_2Cl_2$  (150 ml) y un medio acuoso (50 ml de agua + 10 ml de solución saturada de  $NaHCO_3$ ). La capa acuosa se extrajo con  $CH_2Cl_2$  y la fase orgánica combinada se secó ( $MgSO_4$ ), se filtró, y se concentró al vacío. El material resultante se purificó con cromatografía ultrarrápida (la muestra se cargó con disolvente de elución; acetato de etilo al 20-35%/  $CH_2Cl_2$ ) para proporcionar el Ejemplo 16, 2-(5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo, contaminado con pinacol, en forma de un sólido denso blanquecino; la proporción molar relativa del Ejemplo 16 a pinacol era de aproximadamente 10:1 ( $^1H$  RMN). La muestra pesó 3,9 g después ~2,5 días de exposición a alto vacío.  $^1H$  RMN ( $DMSO-d_6$ ,  $\delta$  = 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). TR = 1,64 min. (condición 1); CL/EM: Anál. calc. para  $[M+H]^+$   $C_{24}H_{35}BN_3O_4$ : 440,27; encontrado 440,23.

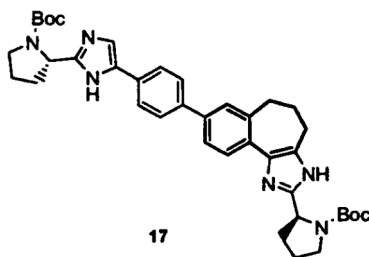
10

15

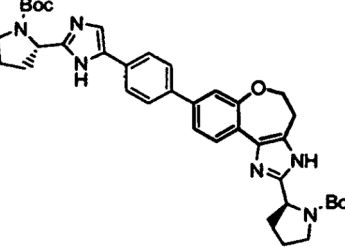
Ejemplo 16a (derivado del Ejemplo 15a)		TR = 1,62 minutos (condición 3); CLEM: Anál. calc. para C <sub>34</sub> H <sub>32</sub> BF <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> : 475,34; encontrado: 474,78 (M-H).
Ejemplo 16b (derivado del Ejemplo 8)		TR = 1,9 minutos (condición 1); CLEM: Anál. calc. para C <sub>27</sub> H <sub>38</sub> BN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> : 497,3; encontrado: 479 (M+H).
Ejemplo 16c (derivado del Ejemplo 10b).		TR = 1,83 minutos (condición 1); CLEM: Anál. calc. para C <sub>23</sub> H <sub>34</sub> BN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> : 427; encontrado: 427 (M+H).
Ejemplo 16d (derivado del Ejemplo 10b.1) Ejemplo 16e (derivado del Ejemplo 10b.5)		TR = 1,84 minutos (condición 1); CLEM: Anál. calc. para C <sub>22</sub> H <sub>32</sub> BN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> : 413; encontrado: 414 (M+H).  TR = 2,62 minutos (condición 2); EMBR: Anál. calc. para C <sub>24</sub> H <sub>34</sub> BFN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> : 458,26; encontrado: 458,23 (M+H).
Ejemplo 16e.1 (derivado del Ejemplo 10b.6)		TR = 2,46 minutos (condición 2); EMBR: Anál. calc. para C <sub>25</sub> H <sub>34</sub> BFN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> : 470,26; encontrado: 470,19 (M+H).
Ejemplo 16f (derivado del Ejemplo 10b.4)		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; encontrado: 474 (M+H).
Ejemplo 16 g (derivado del Ejemplo 10b.7)		TR = 1,59 minutos (condición 1); CLEM: Anál. calc. para C <sub>25</sub> H <sub>35</sub> BN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> : 452,27; encontrado: 452,23 (M+H).
Ejemplo 16h (derivado del Ejemplo 8c)		TR = 1,9 minutos (condición 1); CLEM: Anál. calc. para C <sub>27</sub> H <sub>38</sub> BF <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> : 536,29; encontrado: 536,37 (M+H).
Ejemplo 16i (derivado del Ejemplo 10b.3)		TR = 1,9 minutos (condición 1); CLEM: Anál. calc. para C <sub>27</sub> H <sub>36</sub> BF <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> : 534,27; encontrado: 534,21 (M+H) <sup>+</sup> .

(continuación)

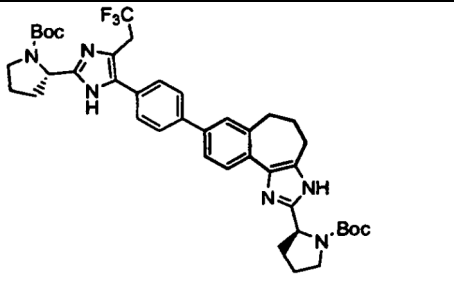
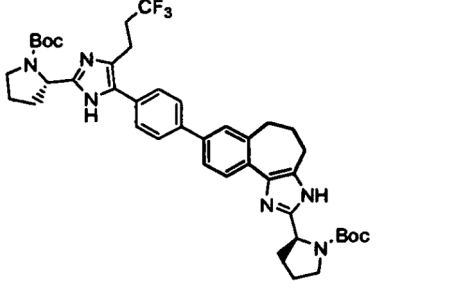
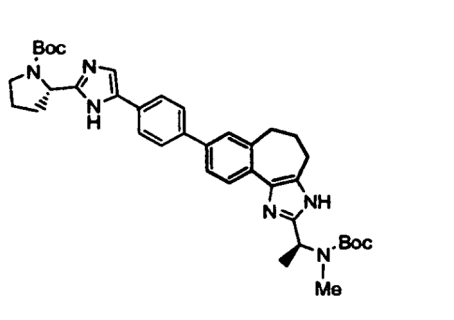
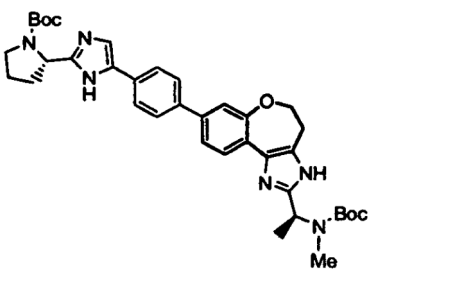
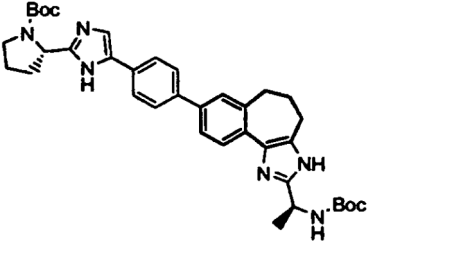
Ejemplo 16j (derivado del Ejemplo 10a.3)		TR = 2,46 minutos (condición 2); EMBR: Anál. calc. para C <sub>26</sub> H <sub>37</sub> BN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 466,29; encontrado: 466,27 (M+H) <sup>+</sup> .
Ejemplo 16k (derivado del Ejemplo 10a.5)		TR = 2,48 minutos (condición 2); EMBR: Anál. calc. para C <sub>27</sub> H <sub>37</sub> BN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 478,29; encontrado: 478,27 (M+H) <sup>+</sup> .



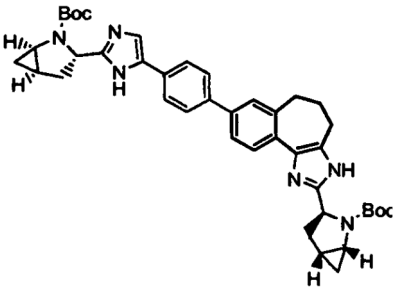
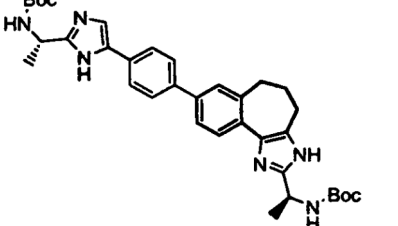
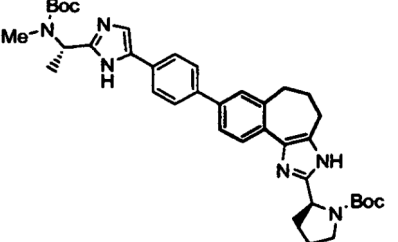
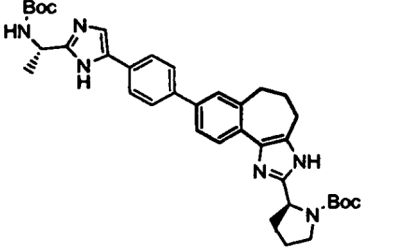
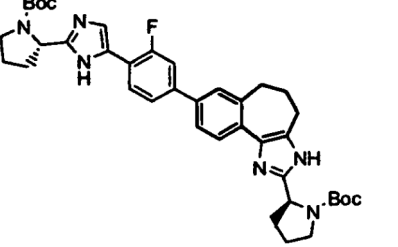
- 5 Se disolvieron Ejemplo 8, (950 mg, 2,19 mmol); Ejemplo 16, 2-(5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (965 mg, 2,2 mmol), y NaHCO<sub>3</sub> (462 mg, 5,5 mmol) en 1,2-dimetoxietano (25 ml) y se añadió agua (4 ml). La mezcla de reacción se evacuó y se lavó abundantemente con nitrógeno (3 x), se añadió Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (127 mg, 0,11 mmol), y la mezcla se calentó (baño de aceite a 80°C) en un recipiente de presión de 100 ml tapado durante 8 horas. Se añadió catalizador adicional (35 mg) y el calentamiento se continuó durante 16 horas. Después de enfriarse, la solución se repartió en EtOAc/agua y la capa orgánica se lavó con salmuera. El producto bruto se aplicó (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) a una columna de gel de sílice 40 (S) Biotage®, y el gradiente de elución del 20-100% de B (A = CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; B = EtOAc) sobre 1 l dio el Ejemplo 17, 680 mg (49%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,05 (s a, 1H), 7,78 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,53-7,45 (m, 3H), 4,86-4,70 (m, 2H), 3,57-3,51 (m, 2H), 3,17 - 3,16 (m, 2H), 2,89-2,85 (m, 4H), 2,27-2,18 (m, 2H), 1,99-1,83 (m, 8H), 1,40/1,16 (s, 9H). TR = 1,7 minutos (condición 1). EMBR: Anál. calc. para C<sub>39</sub>H<sub>48</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>: 665,38; encontrado: 665,39 (M+H). EMAR: Anál. calc. para C<sub>39</sub>H<sub>48</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>: 665,3815; encontrado: 665,33845 (M+H).
- 10
- 15

Ejemplo 17a (derivado del Ejemplo 16 y el Ejemplo 8b)		TR = 2,38 minutos (Condición 2) CLEM: Anál. calc. para C <sub>38</sub> H <sub>46</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub> : 666,80; encontrado: 665,2 (M-H).
-------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

(continuación)

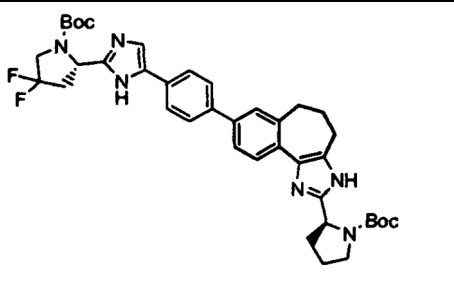
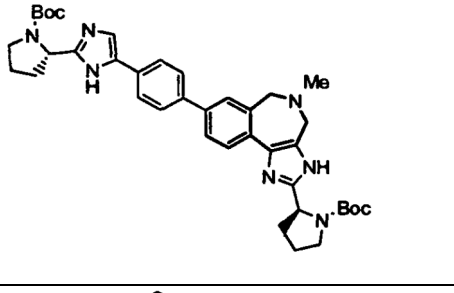
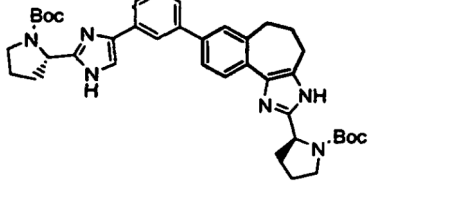
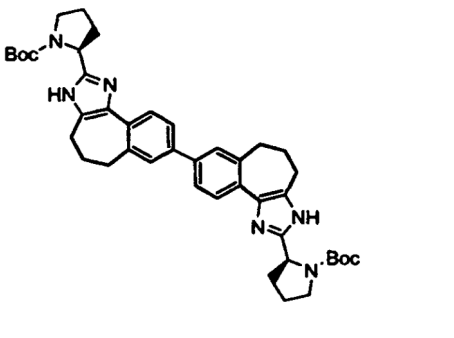
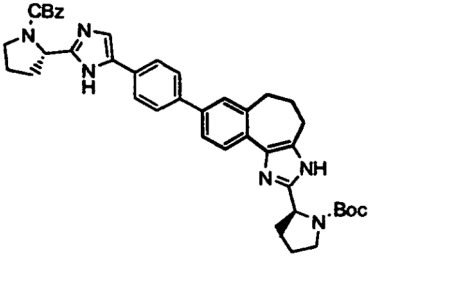
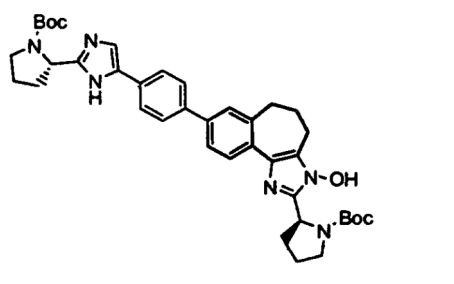
Ejemplo 17a.1 (derivado del Ejemplo 16b y el Ejemplo 10b.2)		TR = 1,7 minutos (condición 1); EMBR: Anál. calc. para C <sub>41</sub> H <sub>50</sub> F <sub>3</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> : 747,38; encontrado: 747,33 (M+H).
Ejemplo 17a.2 (derivado del Ejemplo 16b y el Ejemplo 8c)		TR = 1,7 minutos (condición 1); EMAR: Anál. calc. para C <sub>42</sub> H <sub>52</sub> F <sub>3</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> : 761,3997; encontrado: 761,4005 (M+H).
Ejemplo 17b (derivado del Ejemplo 16 y el Ejemplo 10)		TR = 1,8 minutos (condición 1); EMBR: Anál. calc. para C <sub>38</sub> H <sub>48</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> : 675,37; encontrado: 675,35 (M+Na).
Ejemplo 17b.1 (derivado del Ejemplo 16 y el Ejemplo 10a.1)		TR = 1,65 minutos (Condición 1) CLEM: Anál. calc. para C <sub>37</sub> H <sub>46</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub> : 654,82; encontrado: 655,4 (M+H).
Ejemplo 17c (derivado del Ejemplo 16 y el Ejemplo 10a)		TR = 1,8 minutos (condición 1); EMBR: Anál. calc. para C <sub>37</sub> H <sub>46</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> : 639,37; encontrado: 639,32 (M+H).

(continuación)

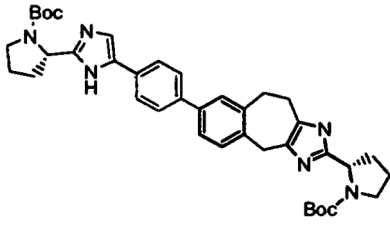
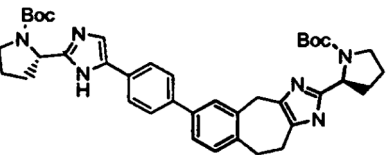
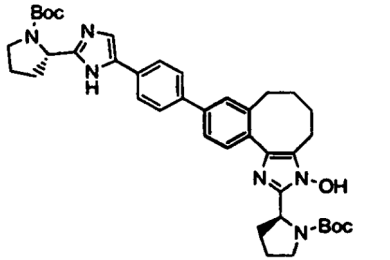
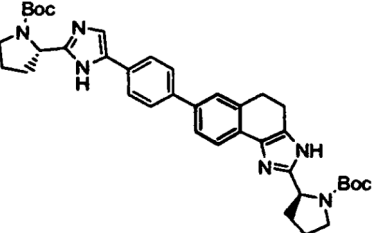
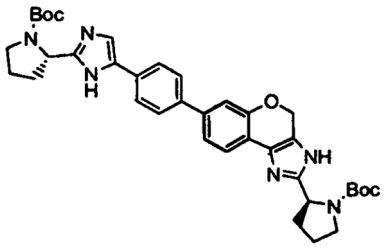
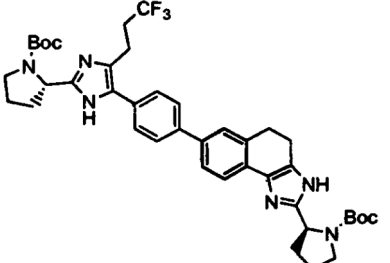
Ejemplo 17c.1 (derivado del Ejemplo 16 g y el Ejemplo 10a.2)		TR = 1,6 minutos (condición 1); EMBR: Anál. calc. para $C_{41}H_{49}N_6O_4$ : 689,38; encontrado: 689,43 (M+H).
Ejemplo 17d (derivado del Ejemplo 16d y el Ejemplo 10a)		TR = 1,7 minutos (condición 1); EMBR: Anál. calc. para $C_{38}H_{44}N_6O_4$ : 613,34; encontrado: 613,28 (M+H).
Ejemplo 17e (derivado del Ejemplo 16c y el Ejemplo 8)		TR = 1,7 minutos (condición 1); EMBR: Anál. calc. para $C_{38}H_{48}N_6O_4$ : 653,38; encontrado: 653,50 (M+H).
Ejemplo 17f (derivado del Ejemplo 16d y el Ejemplo 8)		TR = 1,7 minutos (condición 1); EMBR: Anál. calc. para $C_{37}H_{46}N_6O_4$ : 639,37; encontrado: 639,50 (M+H).
Ejemplo 17 g (derivado del Ejemplo 16e y el Ejemplo 8)		TR = 1,7 minutos (condición 1); EMBR: Anál. calc. para $C_{39}H_{47}FN_6O_4$ : 683,37; encontrado: 683,18 (M+H).



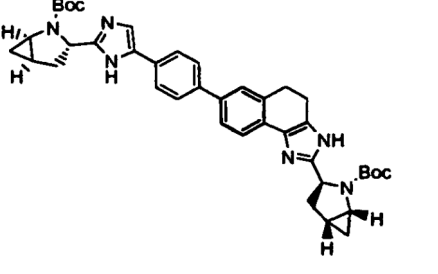
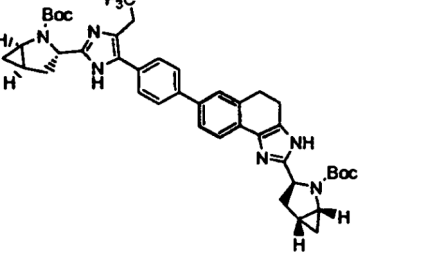
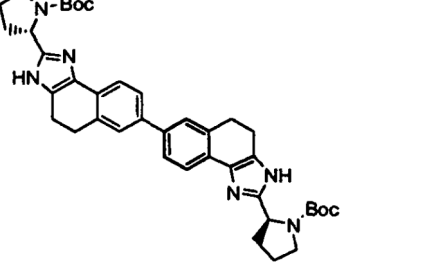
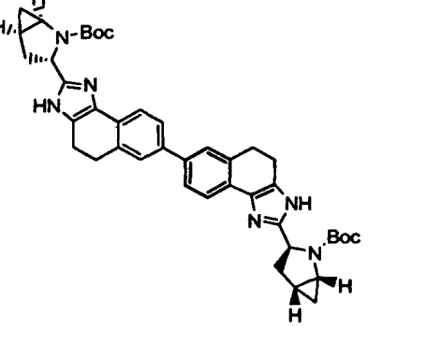
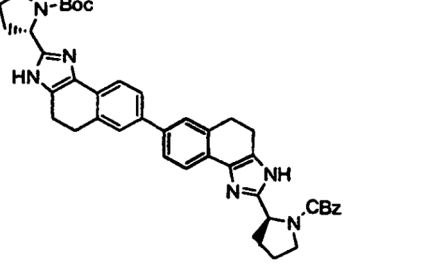
(continuación)

Ejemplo 17h (derivado del Ejemplo 16a y el Ejemplo 8)		TR = 2,31 minutos (condición 2); EMBR: Anál. calc. para $C_{39}H_{47}F_2N_6O_4$ : 701,35; encontrado: 701,69 (M+H).
Ejemplo 17i (derivado del Ejemplo 16 y el Ejemplo 8a)		TR = 2,02 minutos (condición 2); EMAR: Anál. calc. para $C_{39}H_{50}N_7O_4$ : 680,3924; encontrado: 680,3957 (M+H).
Ejemplo 17j (derivado del Ejemplo 16b y el Ejemplo 15b)		TR = 1,7 minutos (condición 1); EMBR: Anál. calc. para $C_{39}H_{48}N_6O_4$ : 665,38; encontrado: 665,37 (M+H).
Ejemplo 17k (derivado del Ejemplo 16b y el Ejemplo 8)		TR = 1,8 minutos (condición 1); EMBR: Anál. calc. para $C_{42}H_{52}N_6O_4$ : 705,41; encontrado: 705,40 (M+H).
Ejemplo 17m (derivado del Ejemplo 16f y el Ejemplo 8)		TR = 1,7 minutos (condición 1); EMBR: Anál. calc. para $C_{42}H_{46}N_6O_4$ : 699,37; encontrado: 699,47 (M+H).
Ejemplo 17n (derivado del Ejemplo 16 y el Ejemplo 7)		TR = 2,41 minutos (condición 2); EMBR: Anál. calc. para $C_{39}H_{49}N_6O_5$ : 681,38; encontrado: 681,49 (M+H).

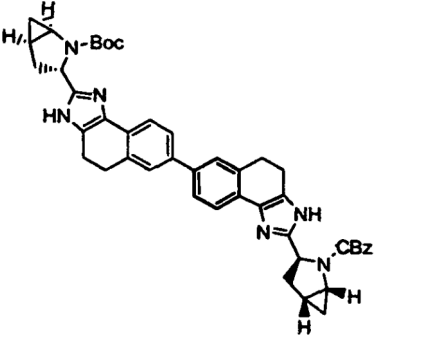
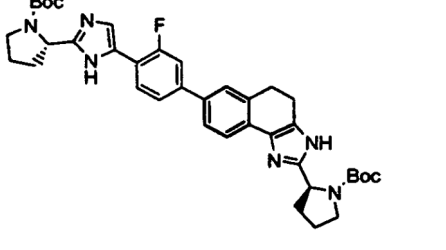
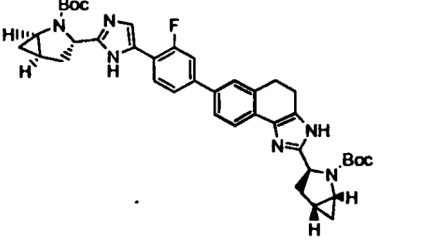
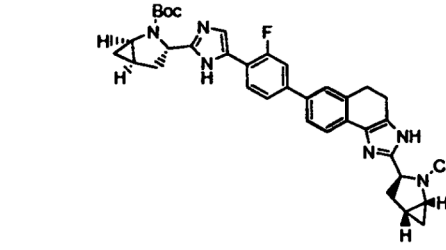
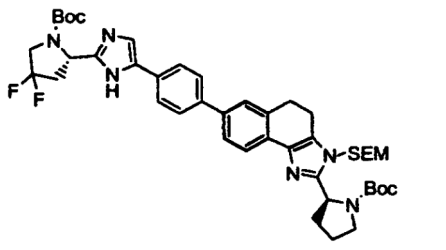
(continuación)

Ejemplo 17o (derivado del Ejemplo 16 y el Ejemplo 13a2)		TR = 1,7 minutos (condición 1); EMAR: Anál. calc. para C <sub>39</sub> H <sub>38</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> 665,3810; encontrado: 655,3789 (M+H).
Ejemplo 17p (derivado del Ejemplo 16 y el Ejemplo 13b.2)		TR = 1,7 minutos (condición 1); CLEM: Anál. calc. para C <sub>39</sub> H <sub>38</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> 665; encontrado: 655 (M+H).
Ejemplo 17q (derivado del Ejemplo 16 y el Ejemplo 7c)		TR = 2,43 minutos (condición 2); EMBR: Anál. calc. para C <sub>40</sub> H <sub>51</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub> 695,39; encontrado: 695,55 (M+H).
Ejemplo 17r (derivado del Ejemplo 16 y el Ejemplo 10a.3)		TR = 2,25 minutos (condición 2); EMBR: Anál. calc. para C <sub>38</sub> H <sub>47</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> 651,37; encontrado: 651,33 (M+H).
Ejemplo 17r.a (derivado del Ejemplo 16 y el Ejemplo 15c)		TR = 2,05 minutos (condición 2) CLEM: Anál. calc. para C <sub>37</sub> H <sub>44</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub> : 652,78; encontrado: 653,4 (M+H).
Ejemplo 17r.1 (derivado del Ejemplo 16h y el Ejemplo 10a.3)		TR = 1,73 minutos (condición 1); EMBR: Anál. calc. para C <sub>41</sub> H <sub>50</sub> F <sub>3</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> 747,38; encontrado: 747,46 (M+H).

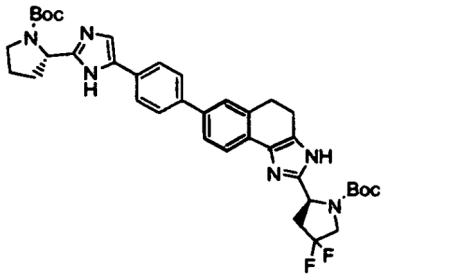
(continuación)

<p>Ejemplo 17r.2 (derivado del Ejemplo 16 g y el Ejemplo 10a.5)</p>		<p>TR = 2,17 minutos (condición 2); EMBR: Anál. calc. para C<sub>40</sub>H<sub>47</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> 675,37; encontrado: 675,39 (M+H). EMAR: Anál. calc. para C<sub>40</sub>H<sub>47</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> 675,3653; encontrado: 675,3680 (M+H).</p>
<p>Ejemplo 17r.3 (derivado del Ejemplo 16j y el Ejemplo 10a.5)</p>		<p>TR = 1,72 minutos (condición 1). EMAR: Anál. calc. para C<sub>42</sub>H<sub>43</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> 757,3684; encontrado: 757,3684 (M+H).</p>
<p>Ejemplo 17r.4 (derivado del Ejemplo 16j y el Ejemplo 10a.3)</p>		<p>TR = 2,21 minutos (condición 2); EMBR: Anál. calc. para C<sub>40</sub>H<sub>49</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> 677,38; encontrado: 677,36 (M+H). EMAR: Anál. calc. para C<sub>40</sub>H<sub>49</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> 677,3810; encontrado: 677,3803 (M+H).</p>
<p>Ejemplo 17r.5 (derivado del Ejemplo 16k y el Ejemplo 10a.5)</p>		<p>TR = 2,25 minutos (condición 2); EMBR: Anál. calc. para C<sub>42</sub>H<sub>49</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> 701,38; encontrado: 701,36 (M+H). EMAR: Anál. calc. para C<sub>42</sub>H<sub>49</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> 701,3810; encontrado: 701,3798 (M+H).</p>
<p>Ejemplo 17r.6 (derivado del Ejemplo 16j y el Ejemplo 11a)</p>		<p>TR = 2,21 minutos (condición 2); EMBR: Anál. calc. para C<sub>43</sub>H<sub>47</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> 711,37; encontrado: 711,52 (M+H).</p>

(continuación)

Ejemplo 17r.7 (derivado del Ejemplo 16k y el Ejemplo 11b)		TR = 2,06 minutos (condición 2); EMBR: Anál. calc. para C <sub>45</sub> H <sub>47</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> 735,37; encontrado: 735,38 (M+H).
Ejemplo 17s (derivado del Ejemplo 16e y el Ejemplo 10a3)		TR = 2,31 minutos (condición 2); EMBR: Anál. calc. para C <sub>38</sub> H <sub>46</sub> FN <sub>6</sub> O <sub>4</sub> 669,36; encontrado: 669,60 (M+H).
Ejemplo 17s.1 (derivado del Ejemplo 16e.1 y el Ejemplo 10a5)		TR = 2,22 minutos (condición 2); EMBR: Anál. calc. para C <sub>40</sub> H <sub>46</sub> FN <sub>6</sub> O <sub>4</sub> 693,36; encontrado: 693,36 (M+H). EMAR: Anál. calc. para C <sub>40</sub> H <sub>46</sub> FN <sub>6</sub> O 693,3559; encontrado: 693,3584(M+H).
Ejemplo 17s.2 (derivado del Ejemplo 16e.1 y el Ejemplo 11b)		TR = 2,2 minutos (condición 2); EMBR: Anál. calc. para C <sub>43</sub> H <sub>44</sub> FN <sub>6</sub> O <sub>4</sub> 727,34; encontrado: 727,35 (M+H).
Ejemplo 17t (derivado del ejemplo 16a y el Ejemplo 11)		TR = 2,71 minutos (condición 2); EMBR: Anál. calc. para C <sub>44</sub> H <sub>59</sub> F <sub>2</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub> Si 817,42; encontrado: 817,71 (M+H).

(continuación)

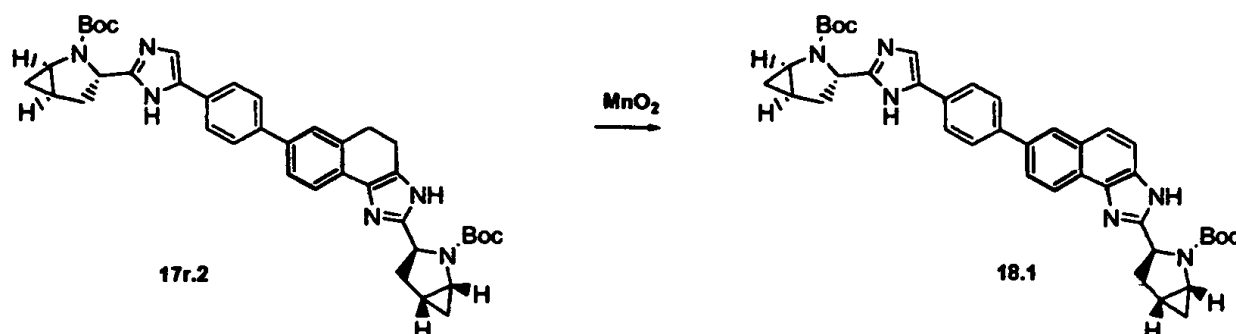
Ejemplo 17t.1 (derivado del Ejemplo 16 y el Ejemplo 10a.4)		TR = 2,25 minutos (condición 2); EMAR: Anál. calc. para C <sub>38</sub> H <sub>45</sub> F <sub>2</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> 687,3465; encontrado: 687,3497 (M+H).
------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Vía sintética 10.

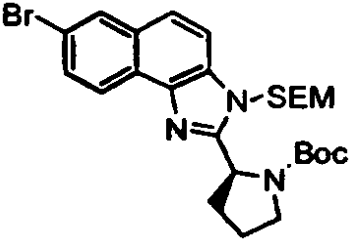
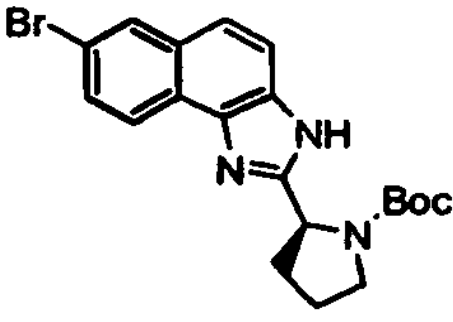
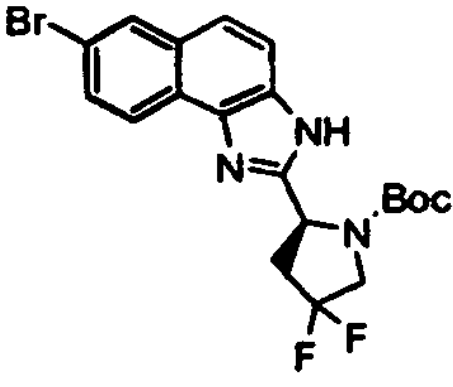
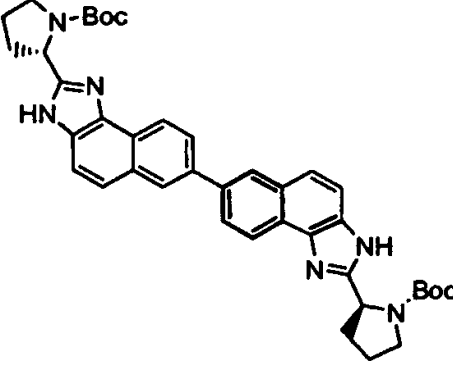


- Se añadió DDQ (116 mg, 0,51 mmol) a una solución de Ejemplo 17r 2-(7-(4-(5-((S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-2-il)fenil)-4,5-dihidro-1H-nafto[1,2d]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (332 mg, 0,51 mmol) en benceno (5 ml) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla parda oscura se calentó a reflujo durante 2 horas. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se cargó (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) en una columna de gel de sílice 25 (M) Biotage®. Segmento 1; Gradiente de elución del 50-100% de B sobre 720 ml (A = CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; B = CH<sub>3</sub>OH al 20% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) Segmento 2; Gradiente de elución del 0-50% de B sobre 720 ml (A = CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; B = CH<sub>3</sub>OH) dieron el Ejemplo 18, 261 mg (79%). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,46 (s a, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,95-7,55 (m, 8H), 5,1-4,8 (rotámeros, 2H), 3,67 (s a, 1H), 3,57 (s a, 1H), 3,48-3,47 (m, 1H), 3,39 - 3,38 (m, 1H), 2,42-1,89 (m, 8H), 1,42/1,18 (s, 9H). TR = 2,24 minutos (condición 2). EMBR: Anál. calc. para C<sub>38</sub>H<sub>44</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>: 649,35; encontrado: 649,65 (M+H).

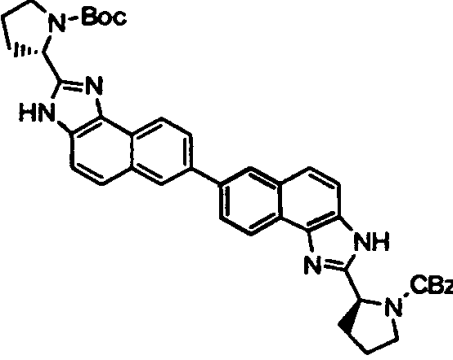
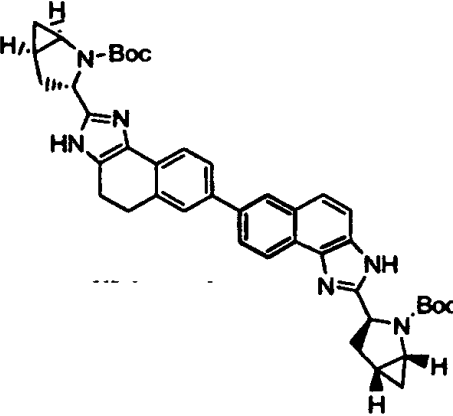
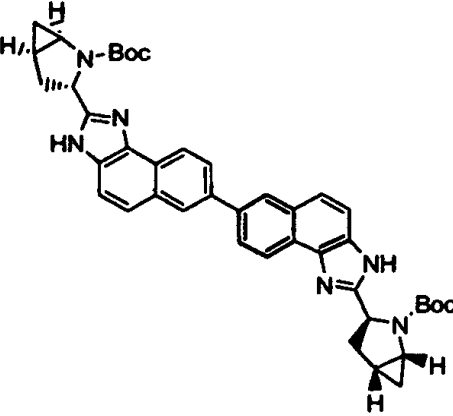
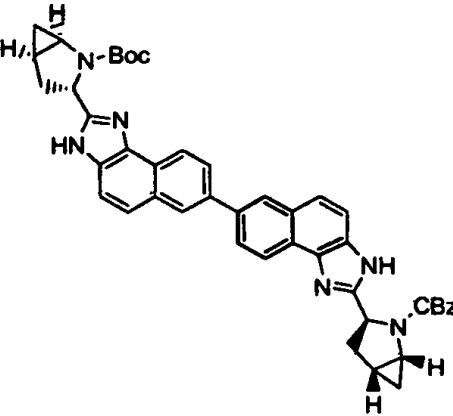
Vía sintética 10a.



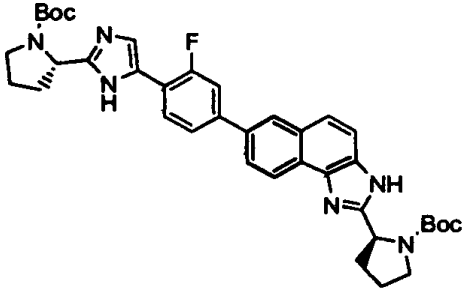
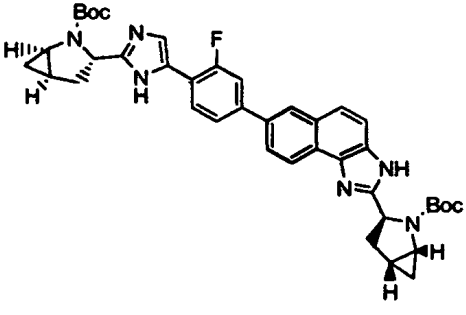
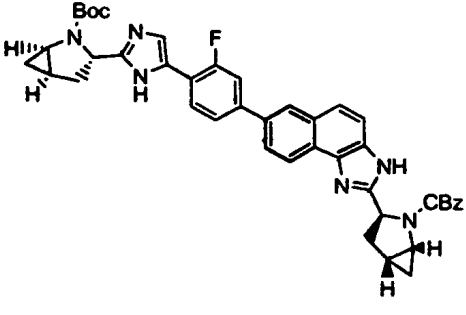
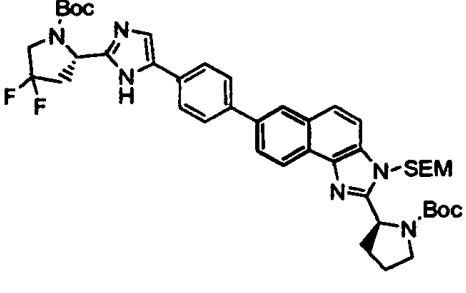
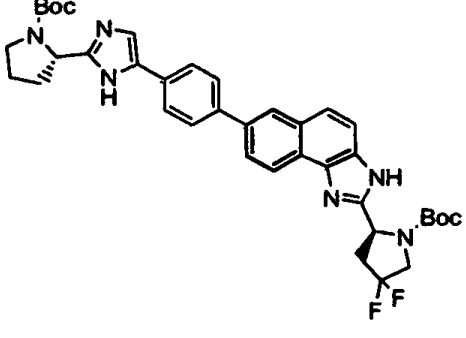
- Se añadió MnO<sub>2</sub> activado (77 mg, 0,889 mmol) en una porción a una solución agitada del Ejemplo 17r.2 (200 mg, 0,296 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (2 ml), y la suspensión se agitó durante 4 h. Se añadió MnO<sub>2</sub> adicional (300 mg) y la mezcla se agitó 16 h. Esta secuencia se repitió hasta que la CLEM reveló ausencia de material de partida restante. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®), se concentró, y se secó a alto vacío durante 1 h para dar el Ejemplo 18.1 (185,8 mg, 92%) en forma de un sólido naranja amarillento. CLEM: TR = 2,24 minutos, Calc. para C<sub>40</sub>H<sub>45</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> 673,35; encontrado: 673,36 (M+H). EMAR: Calc. para C<sub>40</sub>H<sub>45</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> 673,3497; encontrado: 673,3525 (M+H).

Ejemplo 18a (derivado del Ejemplo 11)		TR = 3,5 minutos (condición 2); CLEM: Anál. calc. para $C_{26}H_{37}BrN_3O_3Si$ 546,18; encontrado: 546,21 (M+H).
Ejemplo 18b (derivado del Ejemplo 10a.3)		TR = 2,74 minutos (condición 2); CLEM: Anál. calc. para $C_{20}H_{23}BrN_3O_2$ 416,08; encontrado: 416,08 (M+H).
Ejemplo 18b.1 (derivado del Ejemplo 10a.4)		TR = 2,62 minutos (condición 2); CLEM: Anál. calc. para $C_{20}H_{21}BrF_2N_3O_2$ 454,08 y 452,08; encontrado: 454,01 and 454,01 (M+H).
Ejemplo 18b.2 (derivado del Ejemplo 17r.4)		TR = 2,28 minutos (condición 2); EMBR: Anál. calc. para $C_{40}H_{45}N_6O_4$ 673,35; encontrado: 673,36 (M+H). EMAR: Anál. calc. para $C_{40}H_{45}N_6O_4$ 673,3497; encontrado: 673,3498 (M+H).

(continuación)

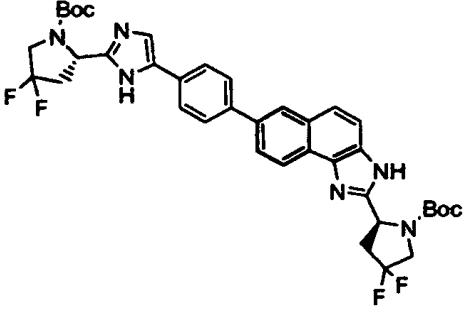
Ejemplo 18b.3 (derivado del Ejemplo 17r.6)		TR = 2,30 minutos (condición 2); EMBR: Anál. calc. para $C_{43}H_{43}N_6O_4$ 707,34; encontrado: 707,52 (M+H).
Ejemplo 18b.4 (derivado del Ejemplo 17r.5)		Ejemplo no caracterizado.
Ejemplo 18b.5 (derivado del Ejemplo 17r.5)		TR = 2,32 minutos (condición 2); EMBR: Anál. calc. para $C_{42}H_{45}N_6O_4$ 697,35; encontrado: 697,36 (M+H). EMAR: Anál. calc. para $C_{42}H_{45}N_6O_4$ 697,3497; encontrado: 697,3488 (M+H).
Ejemplo 18b.6 (derivado del Ejemplo 17r.7)		TR = 2,13 minutos (condición 2); EMBR: Anál. calc. para $C_{45}H_{43}N_6O_4$ 731,34; encontrado: 731,32 (M+H).

(continuación)

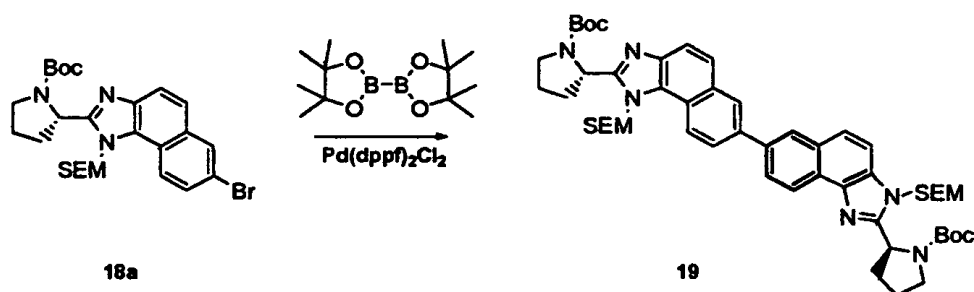
Ejemplo 18c (derivado del Ejemplo 17s)		TR = 2,3 minutos (condición 2). EMAR: Anál. calc. para $C_{38}H_{44}FN_6O_4$ 667,3403; encontrado: 667,3419 (M+H).
Ejemplo 18c.1 (derivado del Ejemplo 17s.1)		TR = 2,29 minutos (condición 2); EMBR: Anál. calc. para $C_{40}H_{44}FN_6O_4$ 691,34; encontrado: 691,33 (M+H). EMAR: Anál. calc. para $C_{40}H_{44}FN_6O_4$ 691,3403; encontrado: 691,3420 (M+H).
Ejemplo 18c.2 (derivado del Ejemplo 17s.2)		TR = 2,05 minutos (condición 2); EMBR: Anál. calc. para $C_{43}H_{42}FN_6O_4$ 725,32; encontrado: 725,25 (M+H).
Ejemplo 18d (derivado del Ejemplo 17t)		TR = 2,87 minutos (condición 2); EMAR: Anál. calc. para $C_{44}H_{57}F_2N_6O_4Si$ 815,4122; encontrado: 815,4149 (M+H).
Ejemplo 18e (derivado del Ejemplo 17t.1)		TR = 2,34 minutos (condición 2); EMAR: Anál. calc. para $C_{38}H_{43}F_2N_6O_4$ 685,3308; encontrado: 685,3342 (M+H).



(continuación)

Ejemplo 18f (derivado de los Ejemplos 16a y 18b.1 de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 17)		TR = 2,34 minutos (condición 2); EMAR: Anál. calc. para C <sub>38</sub> H <sub>41</sub> F <sub>4</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> 721,3120; encontrado: 721,3128 (M+H).
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Vía sintética 11.



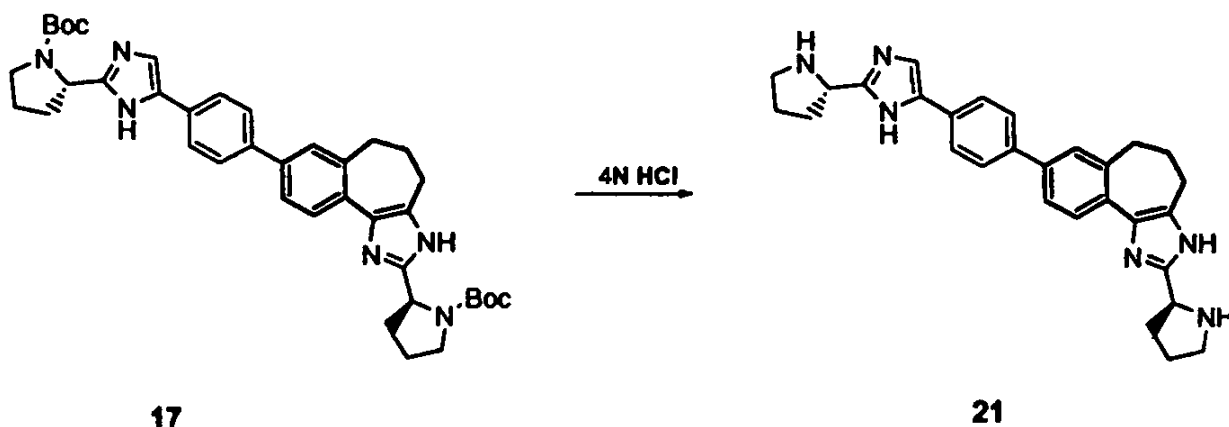
- 5 Se añadió complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (ii) con diclorometano (11,2 mg, 0,014 mmol) a una solución agitada del Ejemplo 18a (150 mg, 0,274 mmol), bis-pinacol diborano (34,8 mg, 0,137 mmol), dppf (7,61 mg, 0,014 mmol), y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (114 mg, 0,823 mmol) en DMSO (2,5 ml) en atmósfera de argón en un recipiente de presión con tapón a rosca. La solución se lavó abundantemente de forma minuciosa con argón, se selló, y se sumergió en un baño de aceite precalentado a 80°C y se agitó 18 horas.
- 10 La mezcla se enfrió, se diluyó con EtOAc y se lavó con solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se filtró. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se cargó (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) en una columna de gel de sílice 25 (M) Biotage®: Segmento 1. 10% de B para 75 ml; Segmento 2. Gradiente de elución del 10-100% de B sobre 1,8 l; (A = Hexanos; B = EtOAc) dieron el Ejemplo 19, 88,7 mg (33%). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,56-8,54 (m, 2H), 8,48 (s, 2H), 8,12-8,10 (m, 2H), 7,95-7,91 (m, 4H), 5,83-5,76 (m, 4H), 5,30-5,22 (m, 2H), 3,72-3,61 (m, 4H), 3,53 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 2,44-2,18 (m, 4H) 2,11-2,08 (m, 2H), 2,0-1,94 (m, 2H), 1,38/1,08 (s, 18H), 0,91-0,81 (m, 4H), -0,06 (s, 18H). TR = 3,2 minutos (condición 2); EMAR: Anál. calc. para C<sub>52</sub>H<sub>73</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>Si<sub>2</sub> 933,5125; encontrado: 933,5132 (M+H).
- 15

Vía sintética 12



- 20 Se añadió trietilfosfito (0,257 ml, 1,48 mmol) al Ejemplo 17q, (340 mg, 0,489 mmol) en DMF (5 ml) y se agitó a 80°C durante 16 horas. Se añadió trietilfosfito adicional (0,3 ml y 0,6 ml) a intervalos de 8 horas hasta que la CLEM indicó que la reacción estaba completa. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se cargó (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) en una columna de gel de sílice 25 (M) Biotage®. Segmento 1. 0% de B para 300 ml; Segmento 2. Gradiente de elución del 0-50% de B sobre 1440 ml; Segmento 3. Gradiente de elución del 50-100% de B sobre 600 ml (A = CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; B = CH<sub>3</sub>OH al 20% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) dieron el Ejemplo 20, 286 mg (82%). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,84-7,80 (m, 8H), 4,87-4,68 (m, 2H), 3,55-3,54 (m, 2H), 3,40-3,30 (m, 6H), 2,82-2,76 (m, 2H), 2,25-1,82 (m, 8H), 1,63-1,57 (m, 2H), 1,42/1,18 (s, 9H). TR = 2,32 minutos (condición 2); EMBR: Anál. calc. para C<sub>40</sub>H<sub>51</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> 679,40; encontrado: 679,57 (M+H)<sup>+</sup>.
- 25

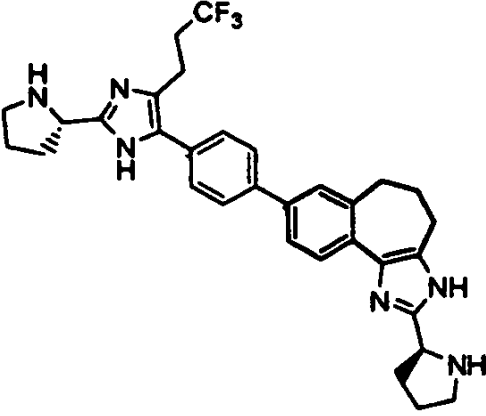
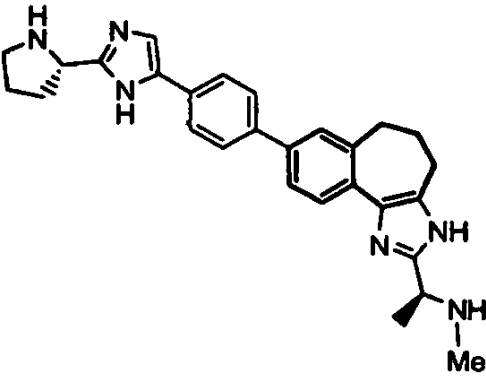
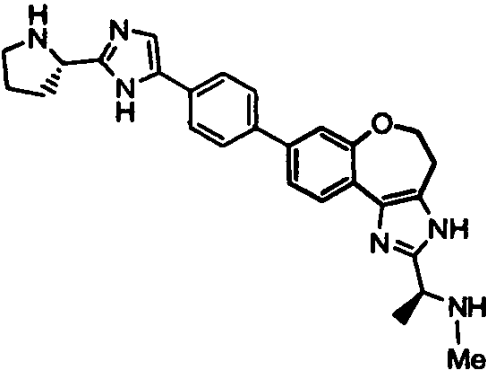
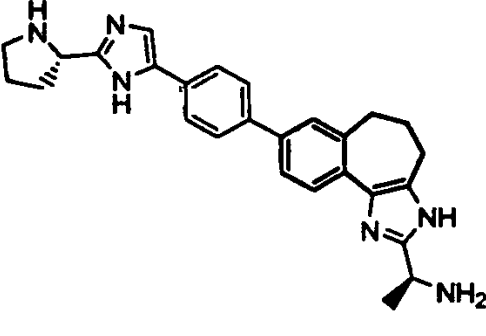
Vía sintética 13



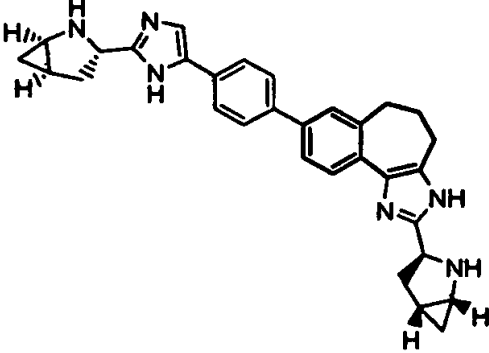
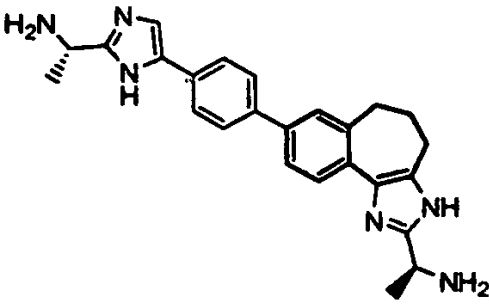
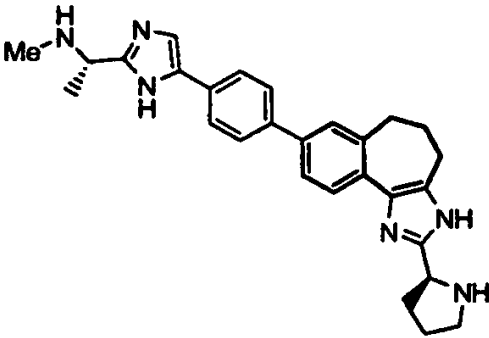
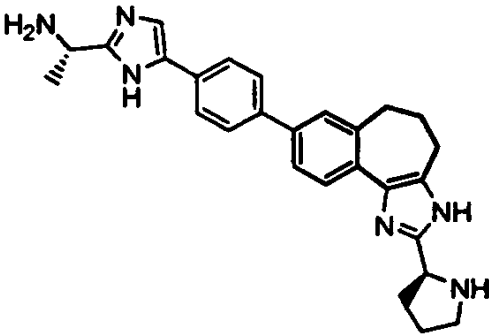
5 Se disolvió Ejemplo 17, (411 mg, 0,62 mmol) en CH<sub>3</sub>OH (20 ml) y se añadió HCl/Dioxano (100 ml de 4 N) y la reacción se agitó 4 h. Los disolventes se retiraron al vacío, y la sal tetra HCl se expuso a alto vacío durante 18 horas para dar el Ejemplo 21, 350 mg (94%) en forma de una sal HCl que se usó sin purificación adicional. TR = 1,3 minutos (condición 1). CLEM: Anál. calc. para C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>N<sub>6</sub>: 465; encontrado: 465 (M+H).

Ejemplo 21a (derivado del Ejemplo 17a)		TR = 2,99 minutos(condición 2); CLEM: Anál. calc. para C <sub>37</sub> H <sub>46</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub> : 466,57; encontrado: 467,2,2 (M+H).
Ejemplo 21a.1 (derivado del Ejemplo 17a.1)		TR = 1,4 minutos (condición 1); CLEM: Anál. calc. para C <sub>31</sub> H <sub>34</sub> F <sub>3</sub> N <sub>6</sub> : 547,28; encontrado: 547,19 (M+H).

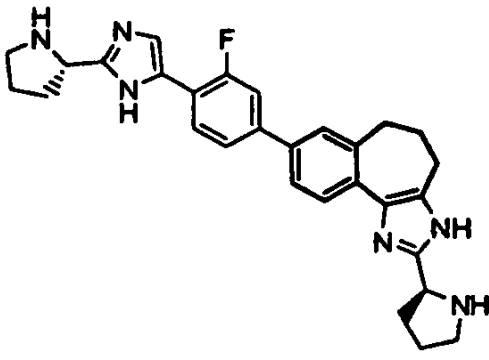
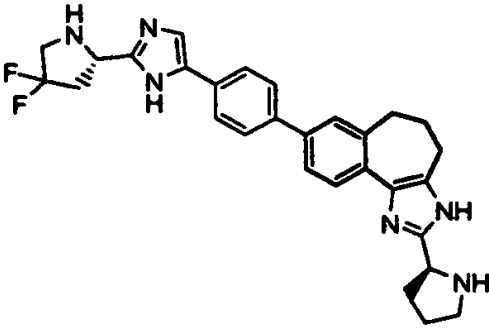
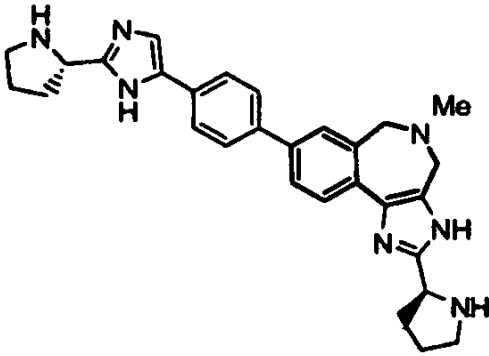
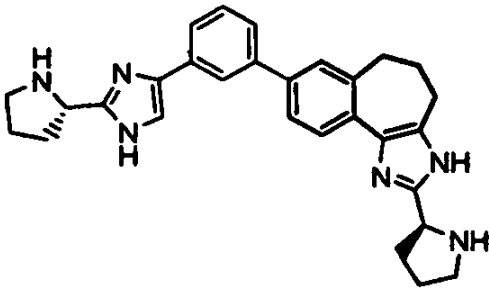
(continuación)

Ejemplo 21a.2 (derivado del Ejemplo 17a.2)		TR = 1,4 minutos (condición 1); CLEM: Anál. calc. para $C_{32}H_{36}F_3N_6$ : 561,29; encontrado: 561,36 (M+H).
Ejemplo 21b (derivado del Ejemplo 17b)		TR = 1,3 minutos (condición 1); CLEM: Anál. calc. para $C_{28}H_{32}N_6$ : 452; encontrado: 452 (M+H).
Ejemplo 21b.1 (derivado del Ejemplo 17b.1)		TR = 1,2 minutos (condición 2); CLEM: Anál. calc. para $C_{37}H_{46}N_6O_5$ : 454,25; encontrado: 455,2 (M+H).
Ejemplo 21c (derivado del Ejemplo 17c)		TR = 1,3 minutos (condición 1); CLEM: Anál. calc. para $C_{27}H_{30}N_6$ : 438; encontrado: 438 (M+H).

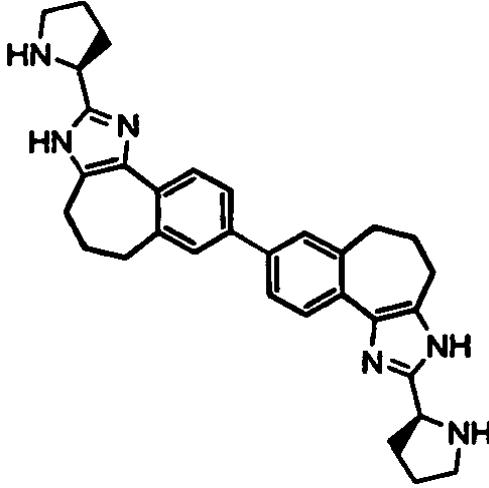
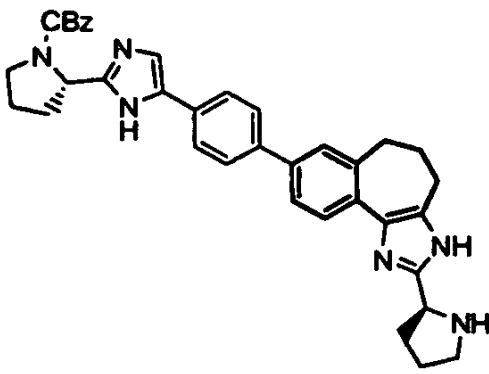
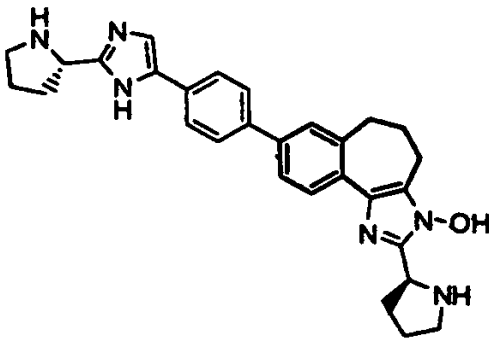
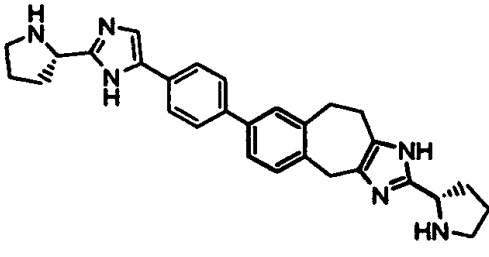
(continuación)

Ejemplo 21c.1 (derivado del Ejemplo 17c.1)		TR = 1,2 minutos (condición 1); CLEM: Anál. calc. para C <sub>31</sub> H <sub>33</sub> N <sub>6</sub> 489,28; encontrado: 489,28 (M+H).
Ejemplo 21d (derivado del Ejemplo 17d)		TR = 1,2 minutos (condición 1); CLEM: Anál. calc. para C <sub>25</sub> H <sub>28</sub> N <sub>6</sub> 412; encontrado: 412 (M+H).
Ejemplo 21e (derivado del Ejemplo 17e)		TR = 1,4 minutos (condición 1); CLEM: Anál. calc. para C <sub>28</sub> H <sub>32</sub> N <sub>6</sub> 452; encontrado: 452 (M+H).
Ejemplo 21f (derivado del Ejemplo 17f)		TR = 1,2 minutos (condición 1); CLEM: Anál. calc. para C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> N <sub>6</sub> 438; encontrado: 438 (M+H).

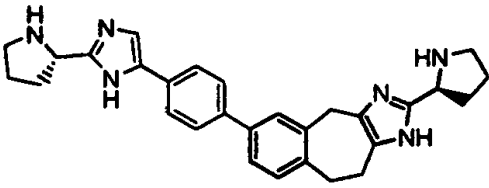
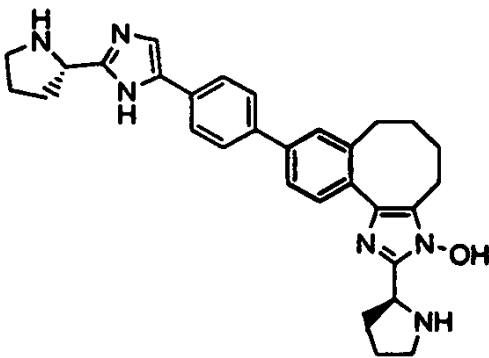
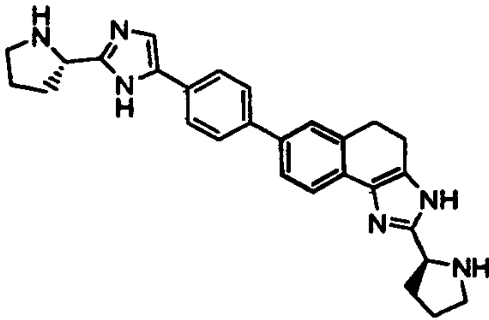
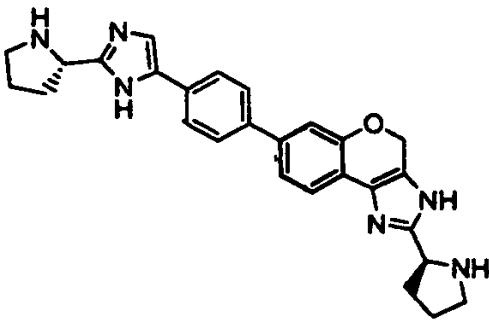
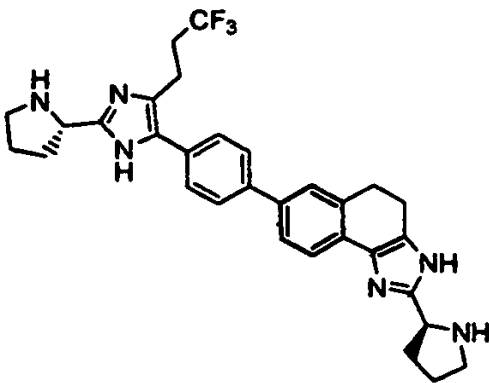
(continuación)

Ejemplo 21 g (derivado del Ejemplo 17 g)		TR = 1,3 minutos (condición 1); CLEM: Anál. calc. para $C_{29}H_{31}FN_6$ 483; encontrado: 483 (M+H).
Ejemplo 21h (derivado del Ejemplo 17h)		TR = 1,7 minutos (condición 2); CLEM: Anál. calc. para $C_{29}H_{31}F_2N_6$ 501,25; encontrado: 501,51 (M+H).
Ejemplo 21 i (derivado del Ejemplo 17i)		TR = 1,5 minutos (condición 2); EMBR: Anál. calc. para $C_{29}H_{34}N_7$ 480,28; encontrado: 480,26 (M+H).
Ejemplo 21j (derivado del Ejemplo 17j)		TR = 1,3 minutos (condición 1); EMBR: Anál. calc. para $C_{29}H_{32}N_6$ 464; encontrado: 464 (M+H).

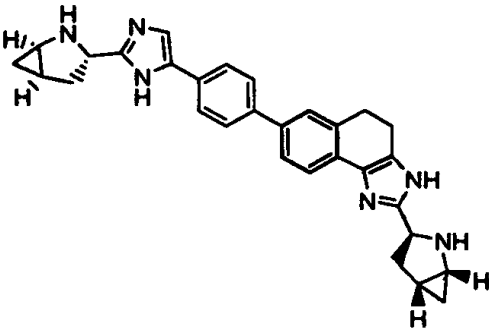
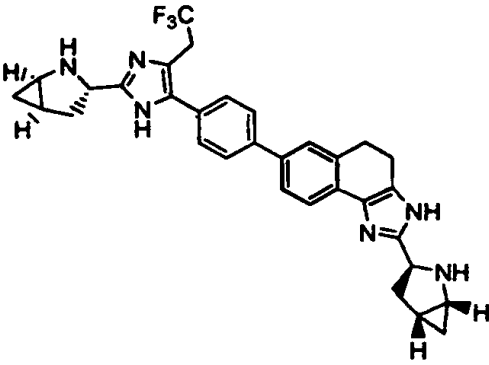
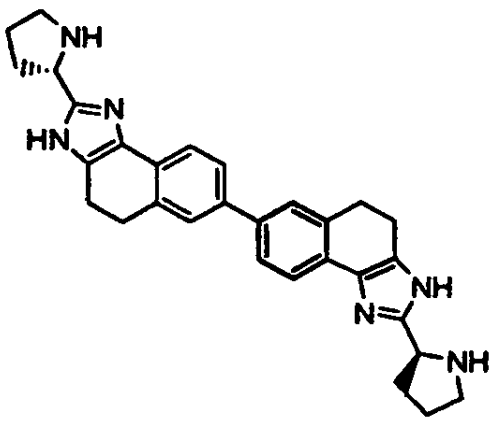
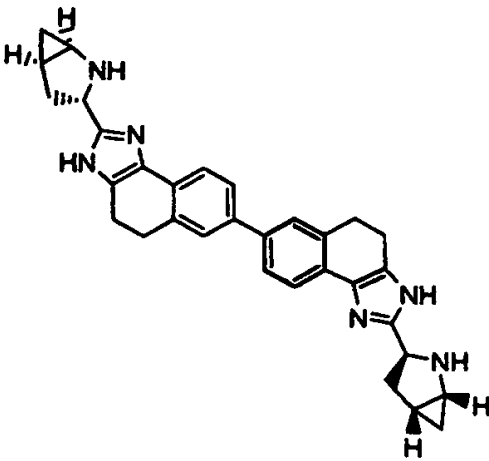
(continuación)

Ejemplo 21k (derivado del Ejemplo 17k)		TR = 1,3 minutos (condición 1); CLEM: Anál. calc. para C <sub>32</sub> H <sub>36</sub> N <sub>6</sub> 505; encontrado: 505 (M+H).
Ejemplo 21m (derivado del Ejemplo 17m)		TR = 1,5 minutos (condición 1); EMBR: Anál. calc. para C <sub>37</sub> H <sub>38</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> 598; encontrado: 598 (M+H).
Ejemplo 21n (derivado del Ejemplo 17n)		TR = 1,7 minutos (condición 2) CLEM: Anál. calc. para C <sub>29</sub> H <sub>33</sub> N <sub>6</sub> O 481,26; encontrado: 481,37 (M+H).
Ejemplo 21o (derivado del Ejemplo 17o)		TR = 2,1 minutos (condición 1) CLEM: Anál. calc. para C <sub>29</sub> H <sub>32</sub> N <sub>6</sub> 464; encontrado: 464 (M+H).

(continuación)

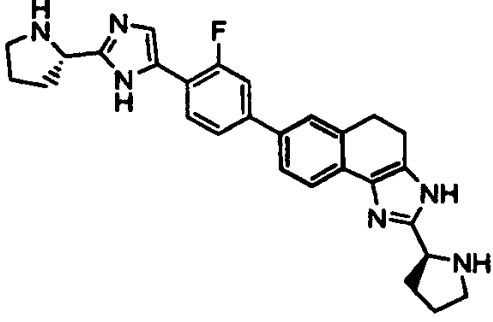
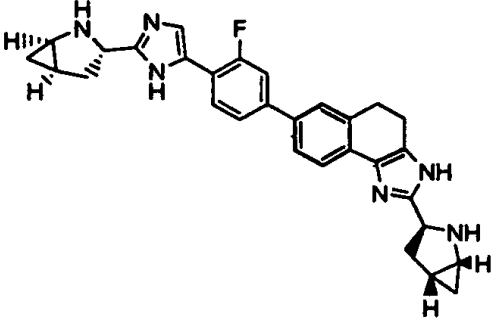
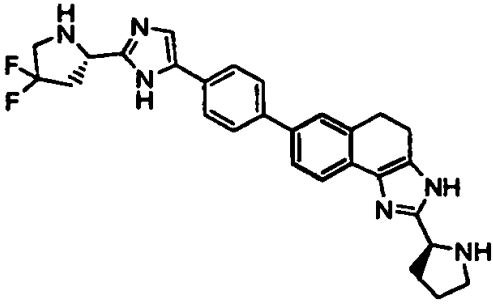
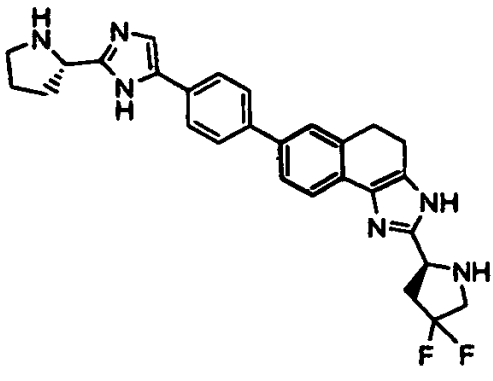
Ejemplo 21p (derivado del Ejemplo 17p)		TR = 2,0 minutos (condición 1) CLEM: Anál. calc. para C <sub>29</sub> H <sub>32</sub> N <sub>6</sub> 464; encontrado: 464 (M+H).
Ejemplo 21q (derivado del Ejemplo 17q)		TR = 1,7 minutos (condición 2) CLEM: Anál. calc. para C <sub>30</sub> H <sub>35</sub> N <sub>6</sub> O 495,28; encontrado: 495,37 (M+H).
Ejemplo 21r (derivado del Ejemplo 17r)		TR = 1,5 minutos (condición 2) CLEM: Anál. calc. para C <sub>28</sub> H <sub>30</sub> N <sub>6</sub> 451,26; encontrado: 451,33 (M+H)+.
Ejemplo 21r.a (derivado del Ejemplo 17r.a)		TR = 1,1 minutos (condición 1); CLEM: Anál. calc. para C <sub>37</sub> H <sub>44</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub> 452,18; encontrado: 453,2 (M+H).
Ejemplo 21r.1 (derivado del Ejemplo 17r.1)		TR = 1,4 minutos (condición 1) CLEM: Anál. calc. para C <sub>31</sub> H <sub>34</sub> F <sub>3</sub> N <sub>6</sub> 547,28; encontrado: 547,26 (M+H) <sup>+</sup> .

(continuación)

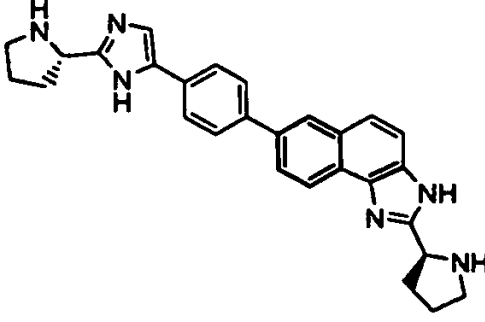
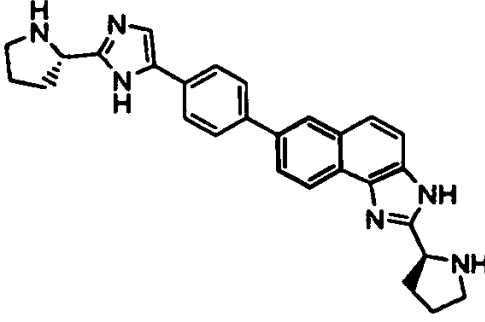
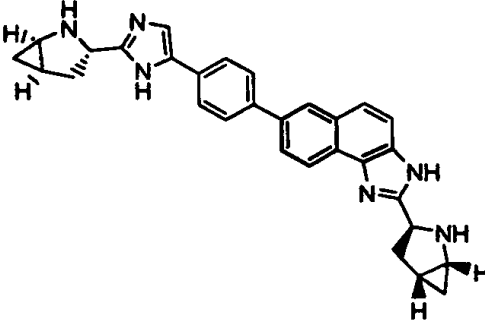
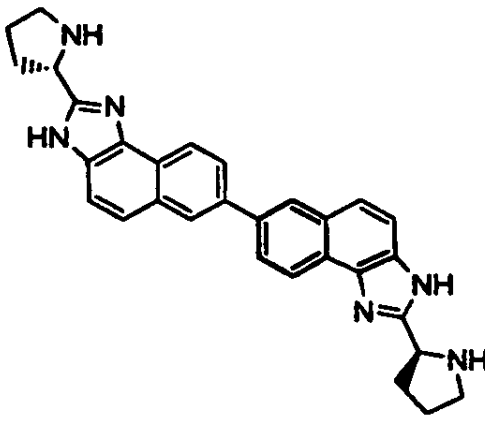
Ejemplo 21r.2 (derivado del Ejemplo 17r.2)		TR = 1,46 min. (condición 2), CLEM: Anál. calc. para C <sub>30</sub> H <sub>31</sub> N <sub>6</sub> (M+H) 475,26; encontrado: 475,25, EMAR: Anál. calc. para C <sub>30</sub> H <sub>31</sub> N <sub>6</sub> 475,2605; encontrado: 475,2616 (M+H).
Ejemplo 21r.3 (derivado del Ejemplo 17r.3)		TR = 1,4 minutos (condición 1) CLEM: Anál. calc. para C <sub>32</sub> H <sub>32</sub> F <sub>3</sub> N <sub>6</sub> 557,26; encontrado: 557,22 (M+H).
Ejemplo 21 r.4 (derivado del Ejemplo 17r.4)		TR = 1,43 minutos (condición 2) CLEM: Anál. calc. para C <sub>30</sub> H <sub>33</sub> N <sub>6</sub> 477,28; encontrado: 477,22 (M+H). EMAR: Calc. para C <sub>30</sub> H <sub>33</sub> N <sub>6</sub> 477,2761; encontrado 477,2765 (M+H).
Ejemplo 21r.5 (derivado del Ejemplo 17r.5)		TR = 1,56 minutos (condición 2) CLEM: Anál. calc. para C <sub>32</sub> H <sub>33</sub> N <sub>6</sub> 501,28; encontrado: 501,29 (M+H). EMAR: Calc. para C <sub>32</sub> H <sub>33</sub> N <sub>6</sub> 501,2761; encontrado 501,2761 (M+H).



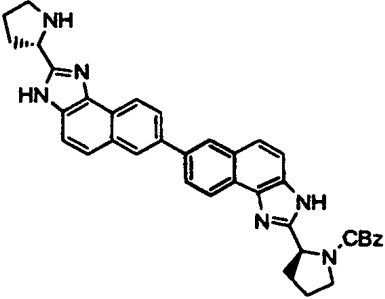
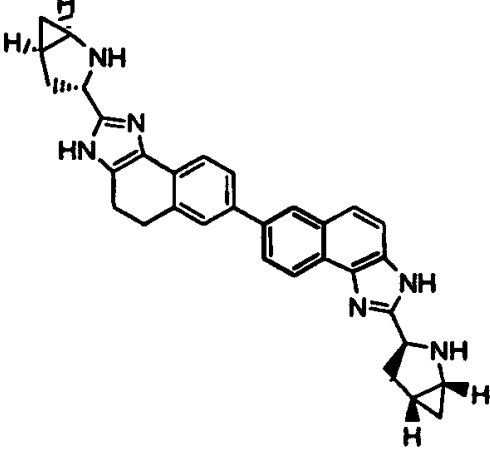
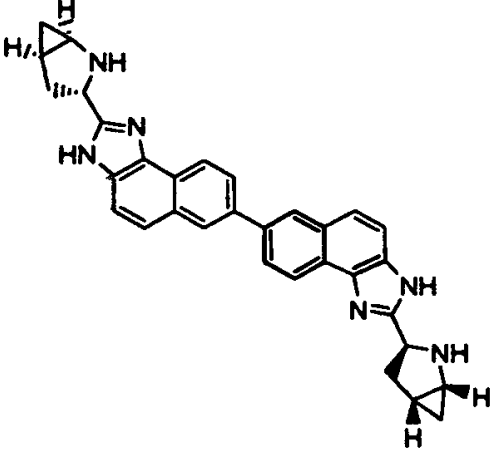
(continuación)

Ejemplo 21s (derivado del Ejemplo 17s)		TR = 1,7 minutos (condición 2) CLEM: Anál. calc. para $C_{28}H_{30}FN_6$ 469,25; encontrado: 469,47 (M+H) <sup>+</sup> .
Ejemplo 21s.1 (derivado del Ejemplo 17s.1)		TR = 1,62 min. (condición 2), CLEM: Anál. calc. para $C_{30}H_{30}FN_6$ 493,25; encontrado: 493,28 (M+H). EMAR: Calc. para $C_{30}H_{30}FN_6$ 493,2511; encontrado 493,2520 (M+H).
Ejemplo 21t (derivado del Ejemplo 17t)		TR = 1,7 minutos (condición 2) CLEM: Anál. calc. para $C_{28}H_{29}F_2N_6$ 487,23; encontrado: 487,51 (M+H).
Ejemplo 21t.1 (derivado del Ejemplo 17t.1)		TR = 1,7 minutos (condición 2) CLEM: Anál. calc. para $C_{28}H_{29}F_2N_6$ 487,24; encontrado: 487,51 (M+H).

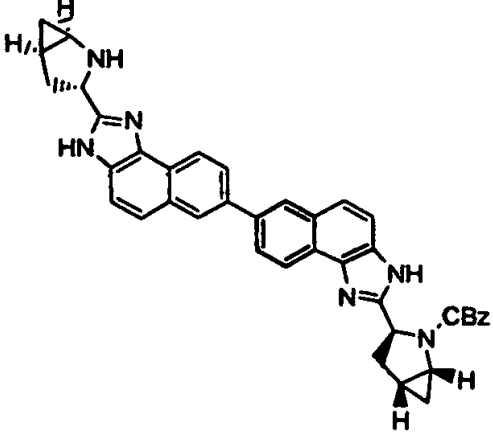
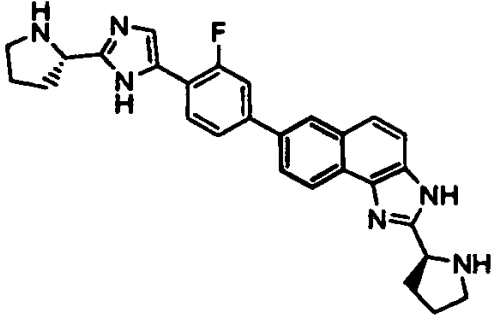
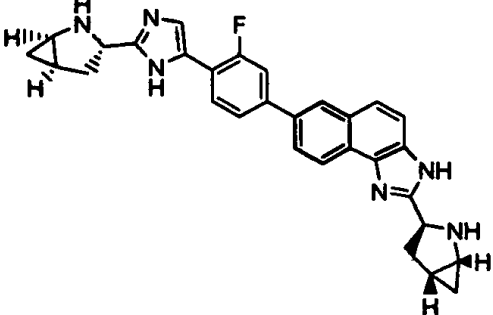
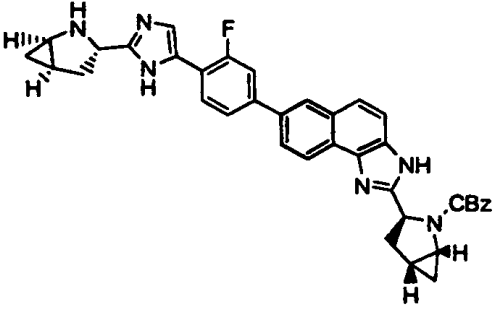
(continuación)

Ejemplo 21u (derivado del Ejemplo 18)		TR = 1,6 minutos (condición 2) CLEM: Anál. calc. para C <sub>28</sub> H <sub>29</sub> N <sub>6</sub> 449,25; encontrado: 449,46 (M+H).
Ejemplo 21u.1 (derivado del Ejemplo 18.1)		TR = 1,61 min. (condición 2), CLEM: Anál. calc. para C <sub>30</sub> H <sub>29</sub> N <sub>6</sub> 473,36; encontrado: 473,28 (M+H). EMAR: Anál. calc. para C <sub>30</sub> H <sub>29</sub> N <sub>6</sub> 473,2448; encontrado: 473,2457 (M+H).
Ejemplo 21u.2 (derivado del Ejemplo 18b.2)		Véase el Ejemplo 21 x a continuación para la caracterización.
Ejemplo 21u.3 (derivado del Ejemplo 18b.3)		TR = 2,10 min. (condición 2), CLEM: Anál. calc. para C <sub>38</sub> H <sub>35</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> 607,46; encontrado: 607,46 (M+H).

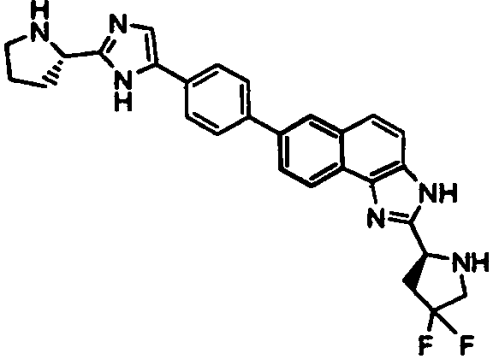
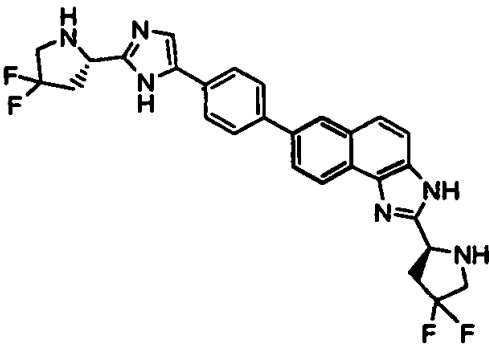
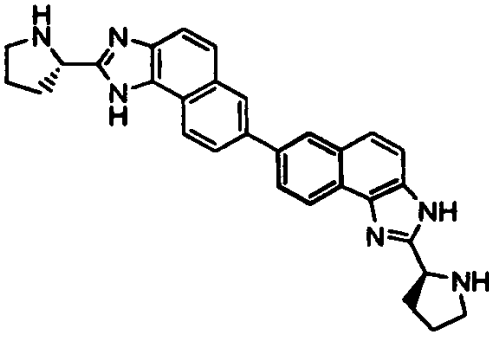
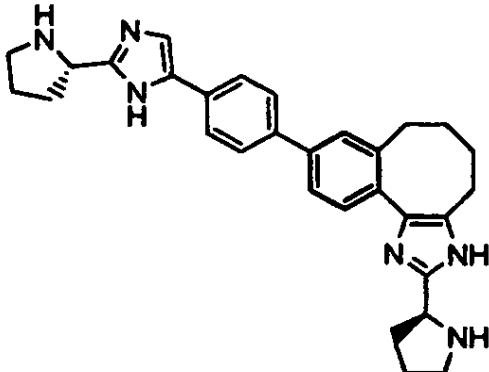
(continuación)

<p>Ejemplo 21u.4 (derivado del Ejemplo 18b.4)</p>		<p>Ejemplo no caracterizado.</p>
<p>Ejemplo 21u.5 (derivado del Ejemplo 18b.5)</p>		<p>TR = 1,82 minutos (condición 2); EMBR: Anál. calc. para C<sub>32</sub>H<sub>29</sub>N<sub>6</sub> 497,25; encontrado: 497,29 (M+H). EMAR: Calc. para C<sub>32</sub>H<sub>29</sub>N<sub>6</sub> 497,2448; encontrado 497,2448 (M+H).</p>
<p>Ejemplo 21u.6 (derivado del Ejemplo 18b.6)</p>		<p>TR = 1,91 min. (condición 2); CLEM: Anál. calc. para C<sub>40</sub>H<sub>35</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> 631,28; encontrado: 631,27 (M+H).</p>

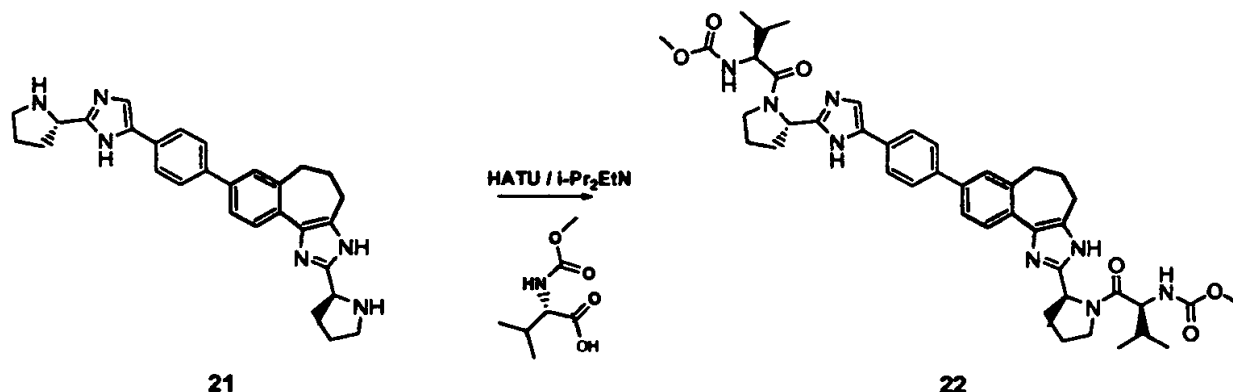
(continuación)

Ejemplo 21v (derivado del Ejemplo 18c)		TR = 1,8 minutos (condición 2) CLEM: Anál. calc. para $C_{28}H_{28}FN_6$ 467,24; encontrado: 467,43 (M+H).
Ejemplo 21v.1 (derivado del Ejemplo 18c.1)		TR = 1,7 minutos (condición 2) CLEM: Anál. calc. para $C_{30}H_{28}FN_6$ 491,24; encontrado: 491,25 (M+H). EMAR: Calc. para $C_{30}H_{28}FN_6$ 491,2354; encontrado 491,2364 (M+H).
Ejemplo 21v.2 (derivado del Ejemplo 18c.2)		TR = 1,76 minutos (condición 2) CLEM: Anál. calc. para $C_{38}H_{34}FN_6O_2$ 625,27; encontrado: 625,19 (M+H).
Ejemplo 21w (derivado del Ejemplo 18d)		TR = 1,9 minutos (condición 2) CLEM: Anál. calc. para $C_{28}H_{27}F_2N_6$ 485,23; encontrado: 485,46 (M+H).

(continuación)

<p>Ejemplo 21w.1 (derivado del Ejemplo 18e)</p>		<p>TR = 1,8 minutos (condición 2)                  CLEM: Anál. calc. para <math>C_{28}H_{27}F_2N_6</math> 485,23; encontrado: 485,30 (M+H).</p>
<p>Ejemplo 21w.2 (derivado del Ejemplo 18f)</p>		<p>TR = 2,3 minutos (condición 2)                  CLEM: Anál. calc. para <math>C_{28}H_{25}F_4N_6</math> 521,21; encontrado: 521,28 (M+H).</p>
<p>Ejemplo 21x (derivado del Ejemplo 19) NOTA: Igual que el Ejemplo 21u.2</p>		<p>TR = 1,7 minutos (condición 2)                  CLEM: Anál. calc. para <math>C_{30}H_{29}N_6</math> 473,24; encontrado: 473,27 (M+H).</p>
<p>Ejemplo 21x.1 (derivado del Ejemplo 20)</p>		<p>TR = 1,6 minutos (condición 2)                  CLEM: Anál. calc. para <math>C_{30}H_{35}N_6</math> 479,29; encontrado: 479,39 (M+H).</p>

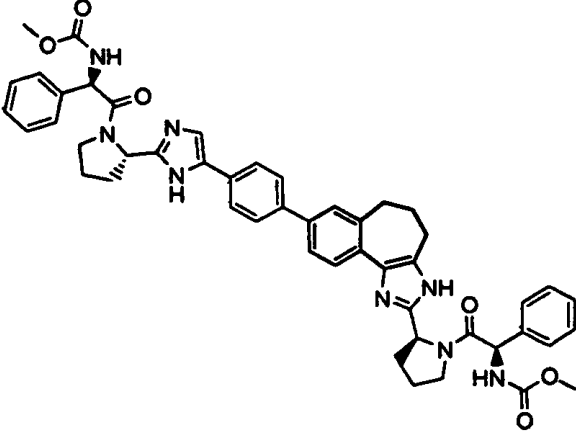
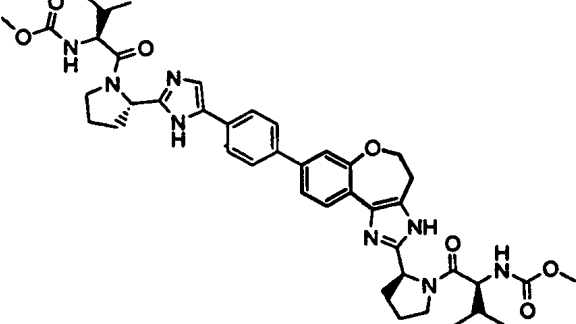
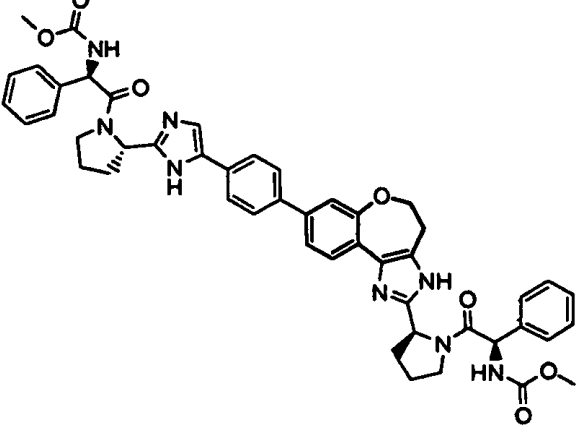
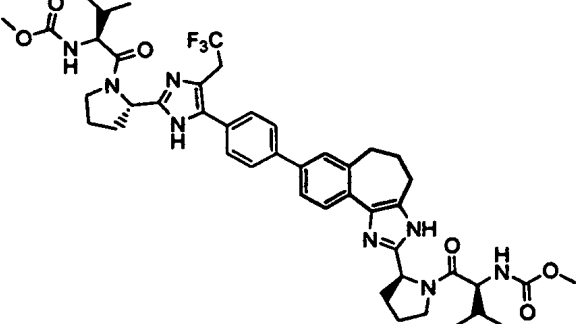
## Vía sintética 14



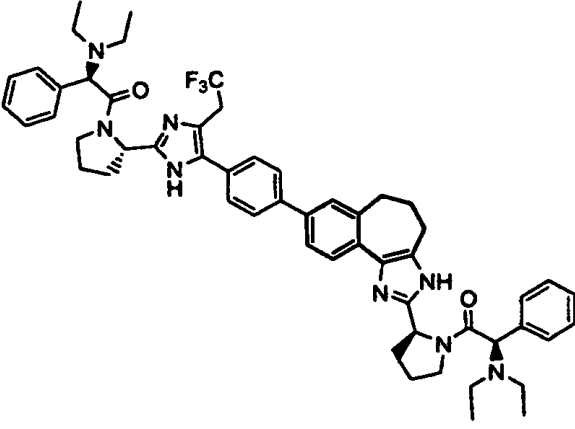
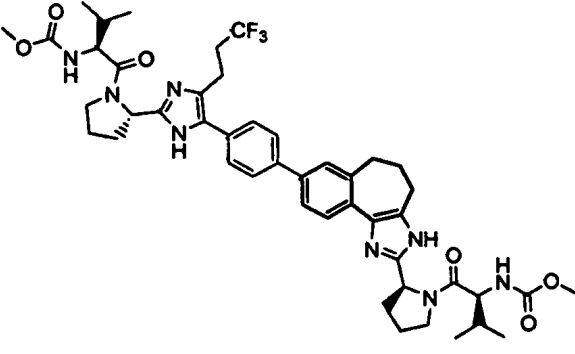
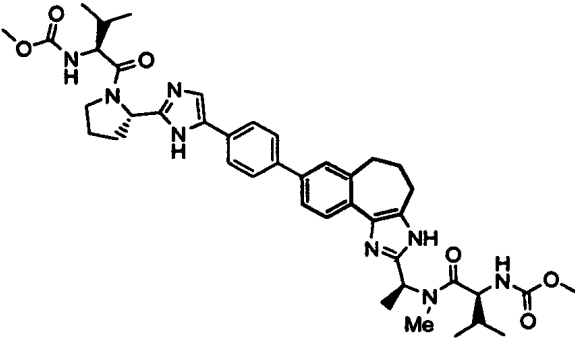
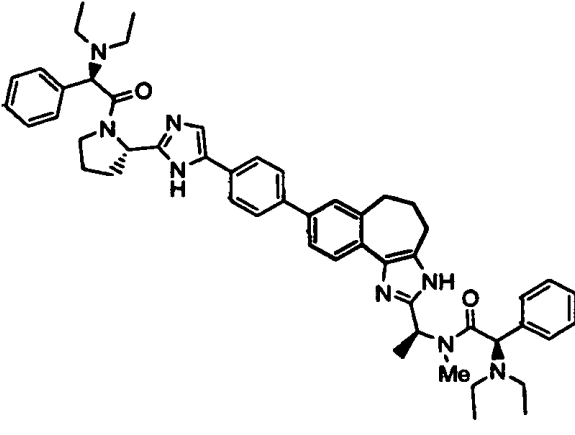
Se añadió HATU (88 mg, 0,33 mmol) y se agitó rápidamente la solución del Ejemplo 21, (87,5 mg, 0,145 mmol),  
 5 Cap-51: N-metoxicarbonil-L-valina (63,3 mg, 0,36 mmol), y base de Hunig (0,23 ml, 1,25 mmol) en DMF (3,5 ml). La  
 mezcla de reacción se agitó 16 horas antes de diluirla con CH<sub>3</sub>OH (1 vol) y se sometió directamente a HPLC semi  
 prep (4 inyecciones a 2 ml cada una; columna Dynamax 60A prep C8; 25%-100% de B durante 30 min.; Caudal = 20  
 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 =  
 10 TFA al 0,1% en metanol al 90%/H<sub>2</sub>O al 10%) para dar el Ejemplo 22, (sal TFA). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ  
 8,04-8,02 (m, 1H), 7,78-7,58 (m, 4H), 7,49-7,41 (m, 3H), 7,30-7,24 (m, 2H), 5,09-5,01 (m, 2H), 4,1-4,03 (m, 2H),  
 3,81-3,79 (m, 4H), 3,54 (s, 6H), 2,92-2,84 (m, 4H), 2,17-2,09 (m, 4H), 2,00-1,87 (m, 8H), 0,79-0,81 (m, 12H). TR =  
 1,57 minutos (condición 1). EMBR: Anál. calc. para C<sub>43</sub>H<sub>55</sub>N<sub>8</sub>O<sub>6</sub>: 779,42; encontrado: 779,48 (M+H). EMAR: Anál.  
 calc. para C<sub>43</sub>H<sub>55</sub>N<sub>8</sub>O<sub>6</sub>: 779,4245; encontrado: 779,4249 (M+H).

Ejemplo 22.1 (derivado del Ejemplo 21 y Cap-2)		TR = 1,4 minutos (condición 1); EMBR: Anál. calc. para C <sub>53</sub> H <sub>62</sub> N <sub>8</sub> O <sub>2</sub> 843,51; encontrado: 843,89 (M+H). EMAR: Anál. calc. para C <sub>53</sub> H <sub>62</sub> N <sub>8</sub> O <sub>2</sub> 843,5047; encontrado: 843,5099 (M+H).
Ejemplo 22.2 (derivado del Ejemplo 21 y Cap-52)		TR = 1,4 minutos (condición 1); EMBR: Anál. calc. para C <sub>39</sub> H <sub>46</sub> N <sub>8</sub> O <sub>6</sub> 723,36; encontrado: 723,39 (M+H). EMAR: Anál. calc. para C <sub>39</sub> H <sub>46</sub> N <sub>8</sub> O <sub>6</sub> 723,3619; encontrado: 723,3643 (M+H).

(continuación)

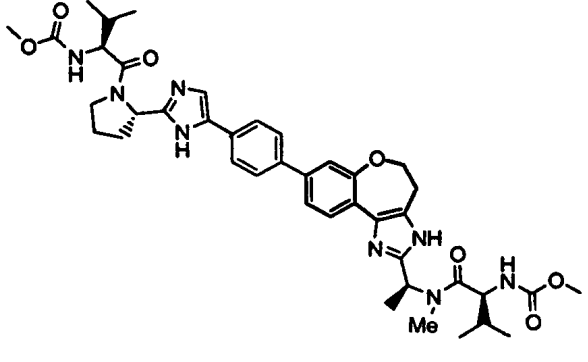
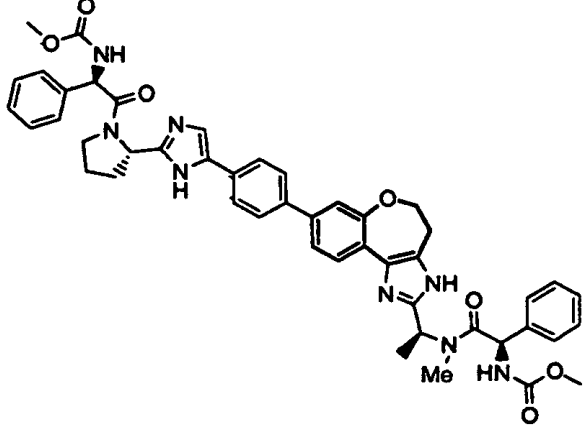
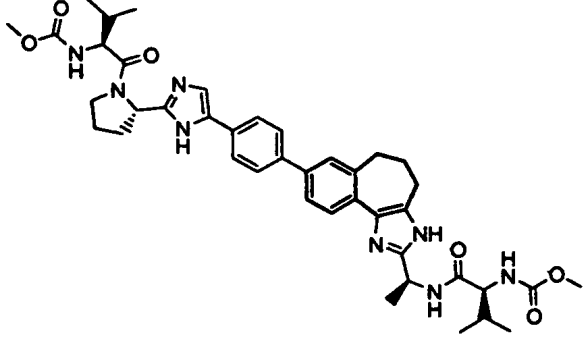
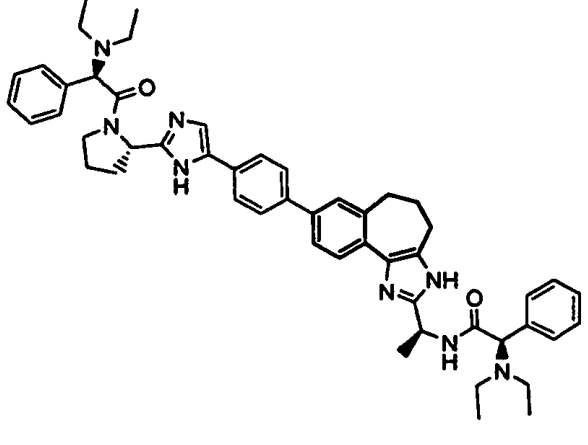
Ejemplo 22.3 (derivado del Ejemplo 21 y Cap-4)		TR = 1,7 minutos (condición 1); EMBR: Anál. calc. para C <sub>49</sub> H <sub>50</sub> N <sub>6</sub> O <sub>6</sub> 723,39; encontrado: 723,40 (M+H). EMAR: Anál. calc. para C <sub>49</sub> H <sub>50</sub> N <sub>6</sub> O <sub>6</sub> 847,3932; encontrado: 847,3953 (M+H).
Ejemplo 22a (derivado del Ejemplo 21a y Cap-51)		TR = 2,0 minutos (condición 4); EMBR: Anál. calc. para C <sub>42</sub> H <sub>53</sub> N <sub>8</sub> O <sub>7</sub> 781,41; encontrado: 781,33 (M+H).
Ejemplo 22a.1 (derivado del Ejemplo 21a y Cap-4)		TR = 2,2 minutos (condición 4); EMBR: Anál. calc. para C <sub>48</sub> H <sub>49</sub> N <sub>8</sub> O <sub>7</sub> 849,37; encontrado: 849,25 (M+H).
Ejemplo 22a.2 (derivado del Ejemplo 21a.1 y Cap-51)		TR = 1,6 minutos (condición 1); EMAR: Anál. calc. para C <sub>45</sub> H <sub>56</sub> F <sub>3</sub> N <sub>8</sub> O <sub>6</sub> 861,4281; encontrado: 861,4269 (M+H).

(continuación)

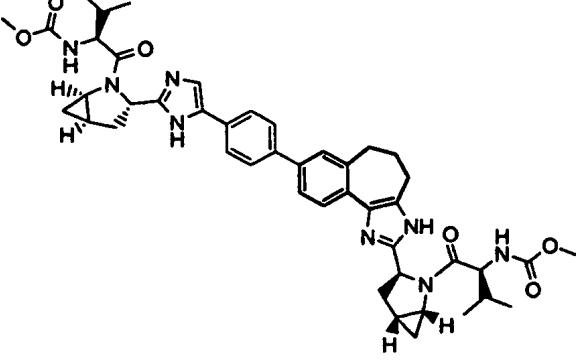
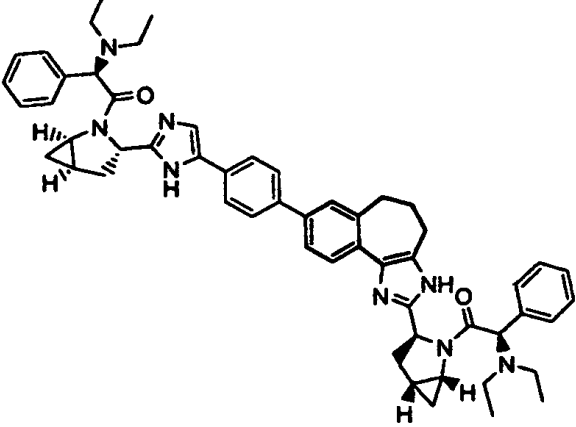
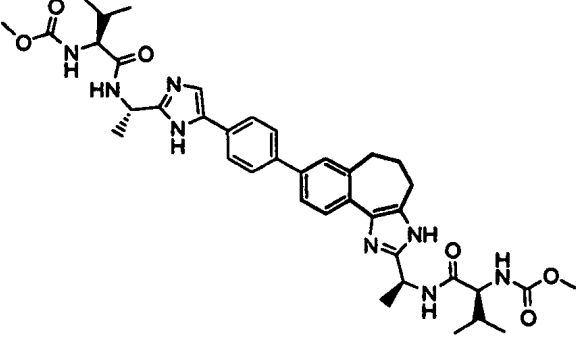
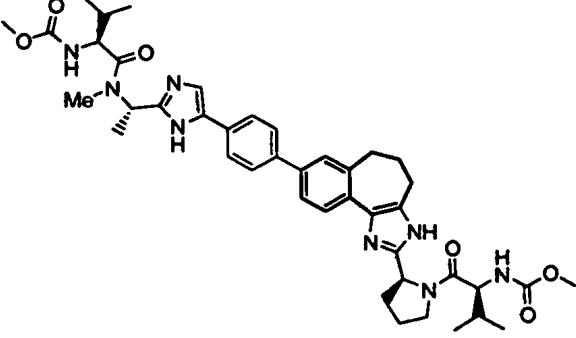
Ejemplo 22a.3 (derivado del Ejemplo 21a.1 y Cap-2)		TR = 1,4 minutos (condición 1); EMAR: Anál. calc. para $C_{55}H_{64}F_3N_8O_2$ 925,5099; encontrado: 925,5096 (M+H).
Ejemplo 22a.4 (derivado del Ejemplo 21 a.2 y Cap-51)		TR = 1,6 minutos (condición 1); EMAR: Anál. calc. para $C_{46}H_{57}F_3N_8O_6$ 875,4426; encontrado: 875,4406 (M+H).
Ejemplo 22b (derivado del Ejemplo 21b y Cap-51)		TR = 1,6 minutos (condición 1); EMBR: Anál. calc. para $C_{42}H_{54}N_8O_6$ 767,37; encontrado: 767,42 (M+H).
Ejemplo 22b.1 (derivado del Ejemplo 21b y Cap-2)		TR = 1,4 minutos (condición 1); EMBR: Anál. calc. para $C_{52}H_{62}N_8O_2$ 831,50; encontrado: 831,63 (M+H).



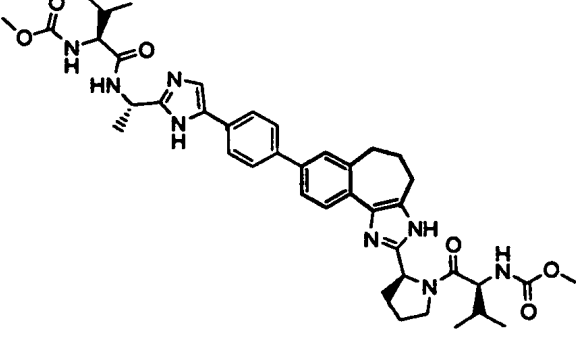
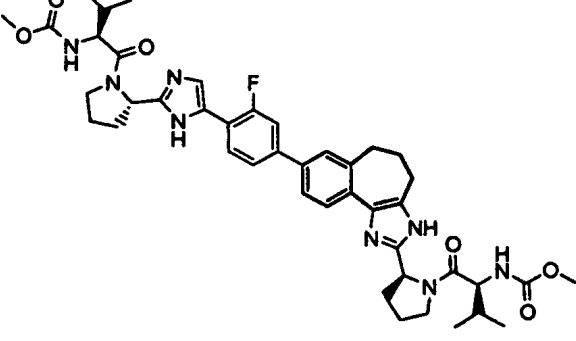
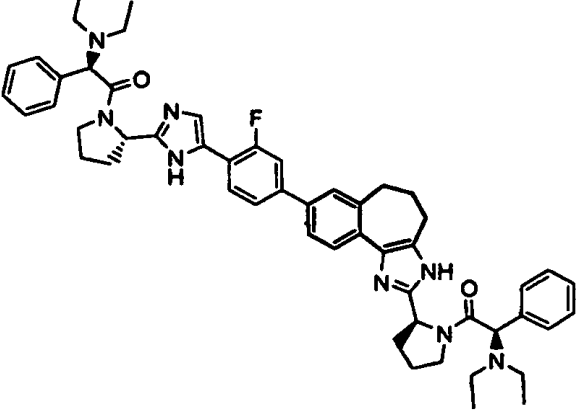
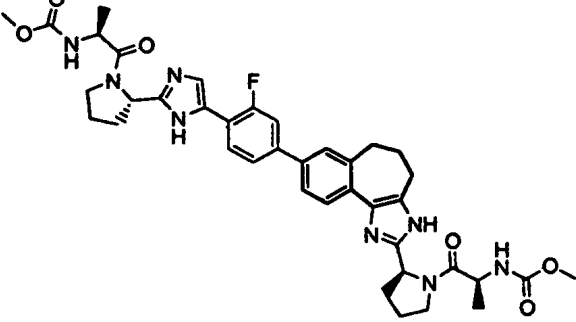
(continuación)

Ejemplo 22b.2 (derivado del Ejemplo 21b.1 y Cap-51)		TR = 2,1 minutos (condición 4); EMBR: Anál. calc. para $C_{41}H_{53}N_8O_7$ 769,40; encontrado: 769,21 (M+H).
Ejemplo 22b.3 (derivado del Ejemplo 21b.1 y Cap-4)		TR = 2,2 minutos (condición 4); EMBR: Anál. calc. para $C_{47}H_{49}N_8O_7$ 837,37; encontrado: 837,19 (M+H).
Ejemplo 22c (derivado del Ejemplo 21c y Cap-51)		TR = 1,5 minutos (condición 1); EMAR: Anál. calc. para $C_{41}H_{52}N_8O_6$ 753,4083; encontrado: 753,4085 (M+H).
Ejemplo 22c.1 (derivado del Ejemplo 21c y Cap-2)		TR = 1,4 minutos (condición 1); EMBR: Anál. calc. para $C_{51}H_{60}N_8O_2$ 817,49; encontrado: 817,62 (M+H).

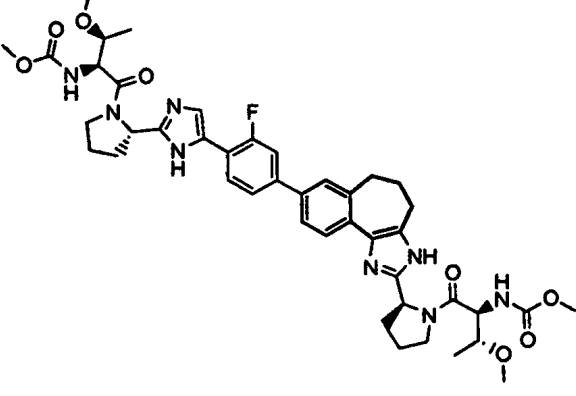
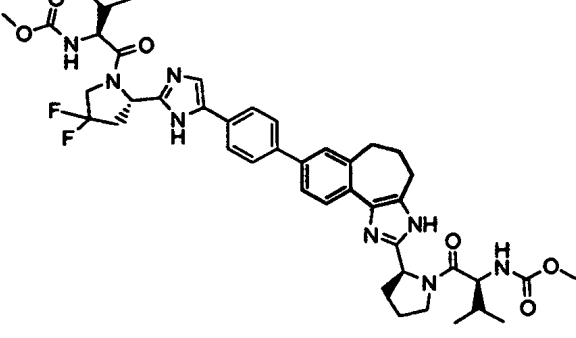
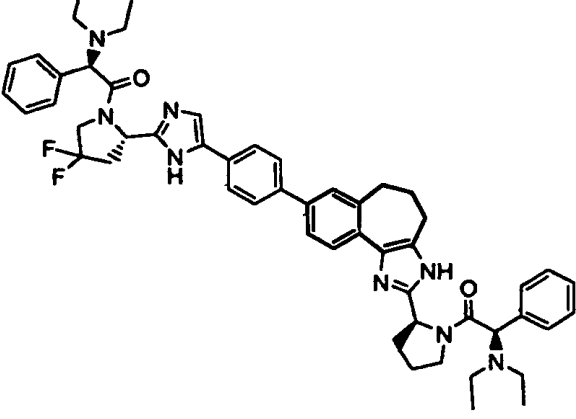
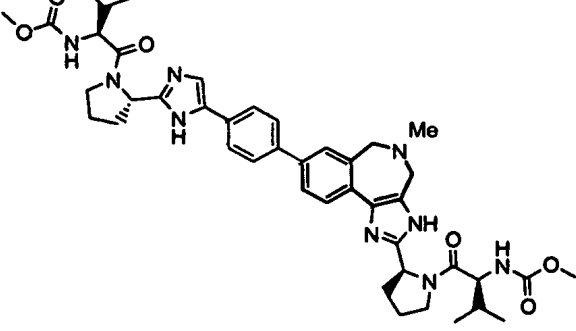
(continuación)

Ejemplo 22c.2 (derivado del Ejemplo 21c.1 y Cap-51)		TR = 1,5 minutos (condición 1); EMAR: Anál. calc. para C <sub>45</sub> H <sub>55</sub> N <sub>8</sub> O <sub>6</sub> 803,4239; encontrado: 803,4236 (M+H).
Ejemplo 22c.3 (derivado del Ejemplo 21c.1 y Cap-2)		TR = 1,3 minutos (condición 1); EMAR: Anál. calc. para C <sub>55</sub> H <sub>63</sub> N <sub>8</sub> O <sub>2</sub> 867,5068; encontrado: 867,5058 (M+H).
Ejemplo 22d (derivado del Ejemplo 21d y Cap-51)		TR = minutos (condición 1); EMBR: Anál. calc. para C <sub>39</sub> H <sub>50</sub> N <sub>8</sub> O <sub>6</sub> 727,39; encontrado: 727,32 (M+H).
Ejemplo 22e (derivado del Ejemplo 21e y Cap-51)		TR = 1,6 minutos (condición 1); EMAR: Anál. calc. para C <sub>42</sub> H <sub>54</sub> N <sub>8</sub> O <sub>6</sub> 767,4239; encontrado: 767,4240 (M+H).

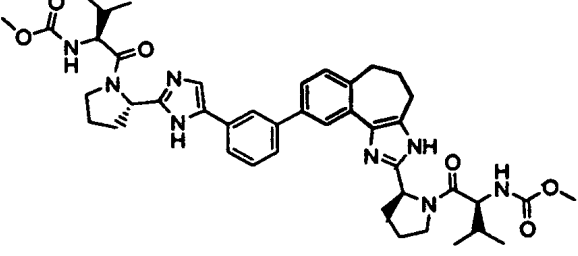
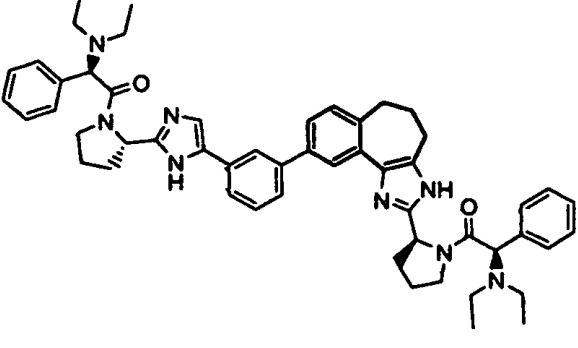
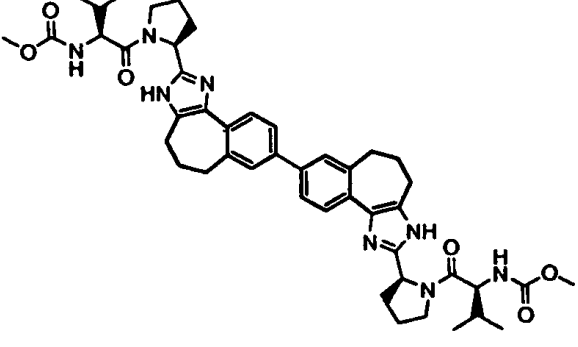
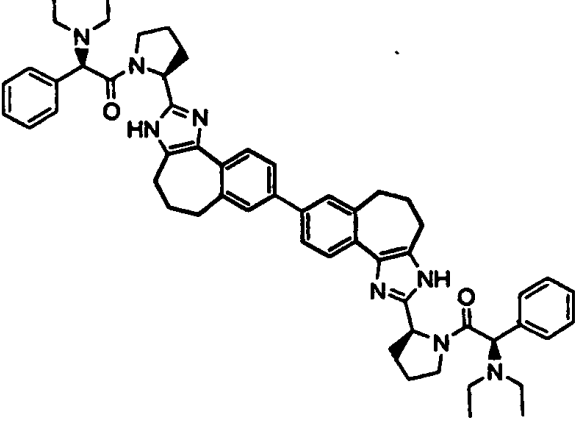
(continuación)

Ejemplo 22f (derivado del Ejemplo 21f y Cap-51)		TR = 1,6 minutos (condición 1); EMAR: Anál. calc. para $C_{41}H_{52}N_8O_6$ 753,41; encontrado: 753,54 (M+H).
Ejemplo 22g (derivado del Ejemplo 21g y Cap-51)		TR = 1,5 minutos (condición 1); EMAR: Anál. calc. para $C_{43}H_{53}FN_8O_6$ 797,41; encontrado: 797,21 (M+H).
Ejemplo 22g.1 (derivado del Ejemplo 21g y Cap-2)		TR = 1,4 minutos (condición 1); EMAR: Anál. calc. para $C_{53}H_{61}FN_8O_2$ 861,50; encontrado: 861,31 (M+H).
Ejemplo 22g.2 (derivado del Ejemplo 21g y Cap-52)		TR = 1,4 minutos (condición 1); EMAR: Anál. calc. para $C_{39}H_{45}FN_8O_6$ 741,35; encontrado: 741,19 (M+H).

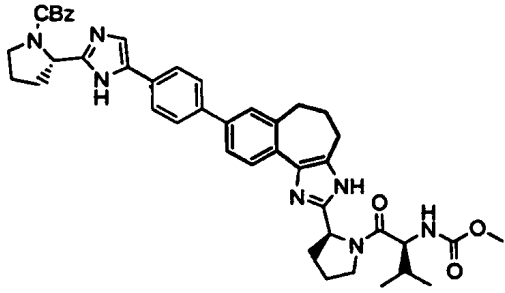
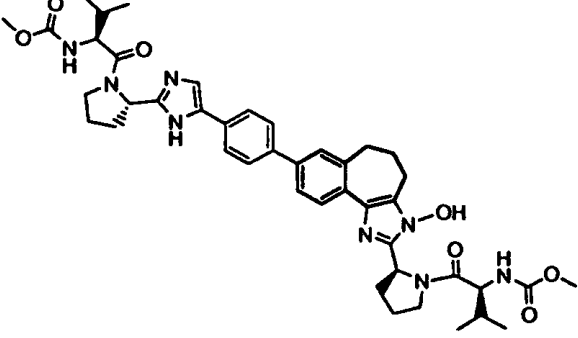
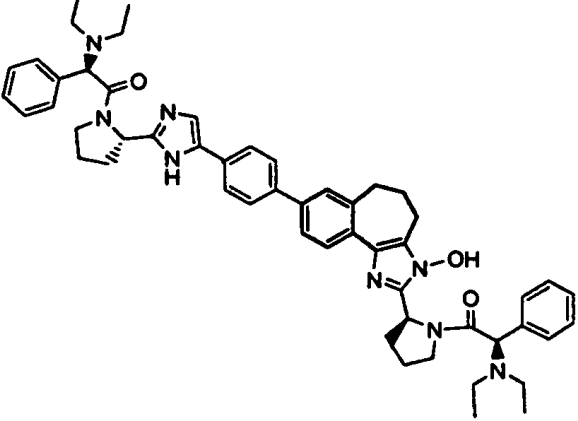
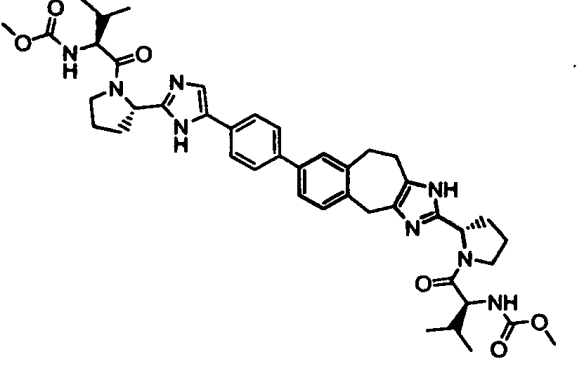
(continuación)

Ejemplo 22g.3 (derivado del Ejemplo 21g y Cap-86)		TR = 1,5 minutos (condición 1); EMAR: Anál. calc. para $C_{43}H_{53}FN_8O_6$ 829,41; encontrado: 829,25 (M+H).
Ejemplo 22h (derivado del Ejemplo 21h y Cap-51)		TR = 2,05 minutos (condición 2); CLEM: Anál. calc. para $C_{43}H_{52}F_2N_8O_6$ 815,41; encontrado: 815,79 (M+H). EMAR: Anál. calc. para $C_{43}H_{52}F_2N_8O_6$ 815,4056; encontrado: 815,4032 (M+H).
Ejemplo 22h.1 (derivado del Ejemplo 21h y Cap-2)		TR = 1,8 minutos (condición 2); CLEM.: Anál. calc. para $C_{53}H_{60}F_2N_8O_2$ 879,49; encontrado: 879,86 (M+H). EMAR: Anál. calc. para $C_{53}H_{60}F_2N_8O_2$ 879,4886; encontrado: 879,4855 (M+H).
Ejemplo 22i (derivado del Ejemplo 21i y Cap-51)		TR = 1,8 minutos (condición 2); EMBR: Anál. calc. para $C_{43}H_{56}N_9O$ 794,44; encontrado: 794,41 (M+H). EMAR: Anál. calc. para $C_{43}H_{56}N_9O$ 794,4354; encontrado: 794,4365 (M+H).

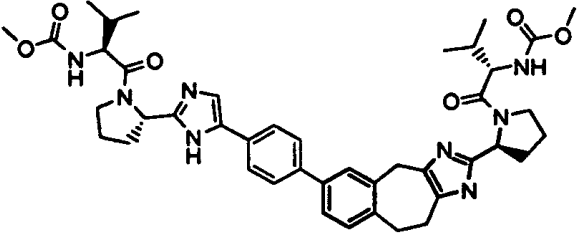
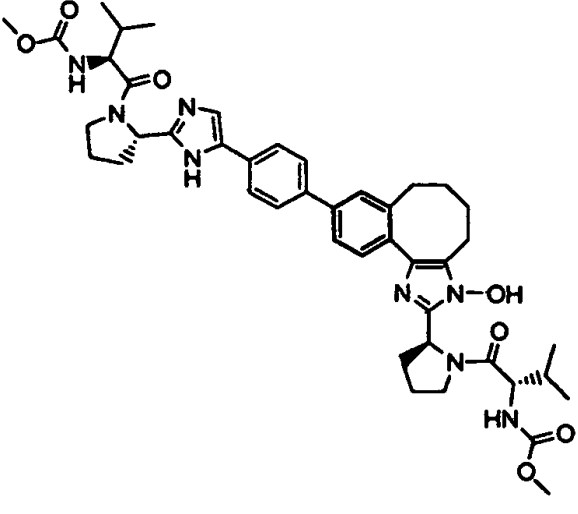
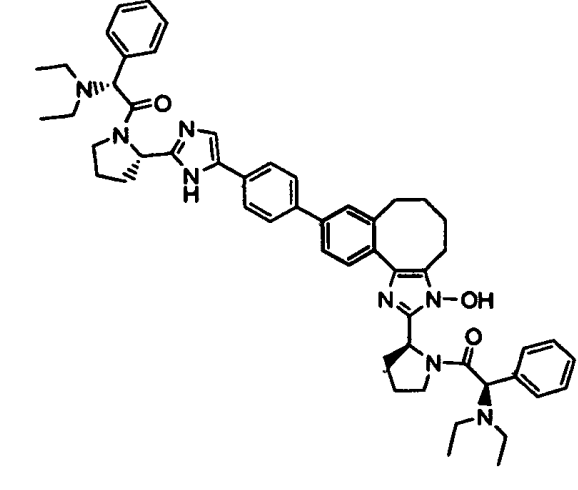
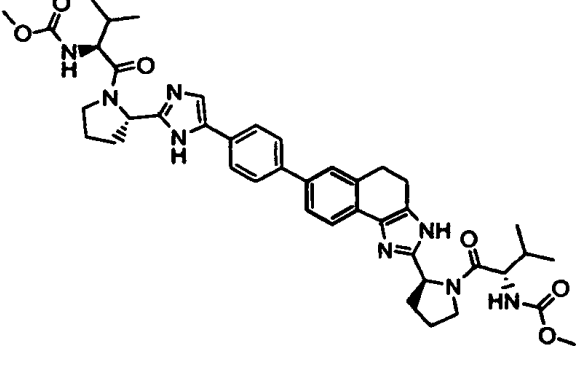
(continuación)

Ejemplo 22j (derivado del Ejemplo 21j y Cap-51)		TR = 1,6 minutos (condición 1); CLEM: Anál. calc. para $C_{43}H_{54}N_8O_6$ 779,42; encontrado: 779,39 (M+H).
Ejemplo 22j.1 (derivado del Ejemplo 21j y Cap-2)		TR = 1,4 minutos (condición 1); CLEM: Anál. calc. para $C_{53}H_{62}N_8O_2$ 843,51; encontrado: 843,48 (M+H). EMAR: Anál. calc. para $C_{53}H_{62}N_8O_{43}$ 843,5074; encontrado: 843,5079 (M+H)
Ejemplo 22k (derivado del Ejemplo 21k y Cap-51)		TR = 1,7 minutos (condición 1); CLEM: Anál. calc. para $C_{46}H_{58}N_8O_6$ 819,46; encontrado: 819,50 (M+H). EMAR: Anál. calc. para $C_{46}H_{58}N_8O_6$ 819,4558; encontrado: 819,4547 (M+H).
Ejemplo 22k.1 (derivado del Ejemplo 21k y Cap-2)		TR = 1,4 minutos (condición 1); CLEM: Anál. calc. para $C_{56}H_{66}N_8O_2$ 883,54; encontrado: 883,56 (M+H). EMAR: Anál. calc. para $C_{56}H_{66}N_8O_2$ 883,5387; encontrado: 883,5353 (M+H).

(continuación)

Ejemplo 22m (derivado del Ejemplo 21m y Cap-51)		TR = 1,6 minutos (condición 1); EMBR: Anál. calc. para $C_{44}H_{49}N_7O_5$ 756,39; encontrado: 756,55 (M+H).
Ejemplo 22n (derivado del Ejemplo 21n y Cap-51)		TR = 2,1 minutos (condición 2); EMBR: Anál. calc. para $C_{43}H_{55}N_8O_7$ 795,41; encontrado: 795,53 (M+H). EMAR: Anál. calc. para $C_{43}H_{55}N_8O_7$ 795,4188; encontrado: 795,4188 (M+H).
Ejemplo 22n.1 (derivado del Ejemplo 21n y Cap-2)		TR = 1,9 minutos (condición 2); EMBR: Anál. calc. para $C_{53}H_{63}N_8O_3$ 859,49; encontrado: 859,59 (M+H). EMAR: Anál. calc. para $C_{53}H_{63}N_8O_3$ 859,5018; encontrado: 859,5015 (M+H).
Ejemplo 22o (derivado del Ejemplo 21o y Cap-51)		TR = 1,5 minutos (condición 1); EMAR: Anál. calc. para $C_{43}H_{54}N_8O_5$ 779,4239; encontrado: 779,4242 (M+H).

(continuación)

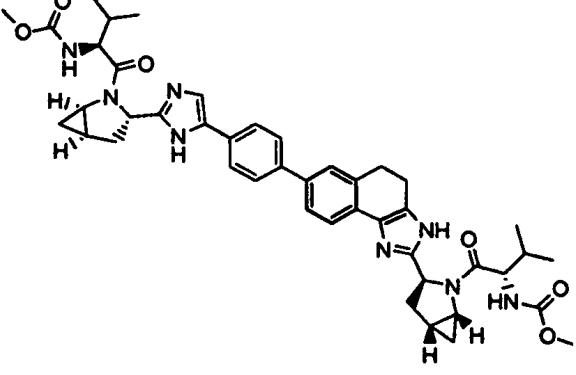
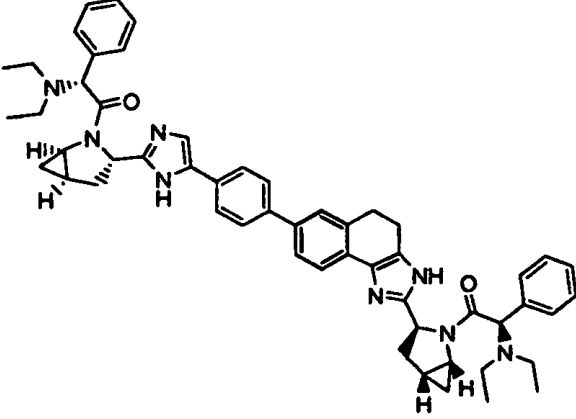
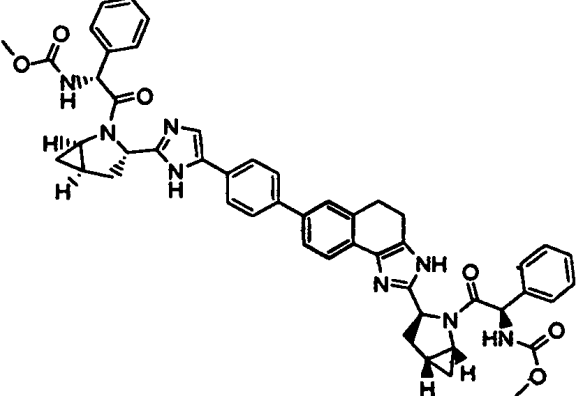
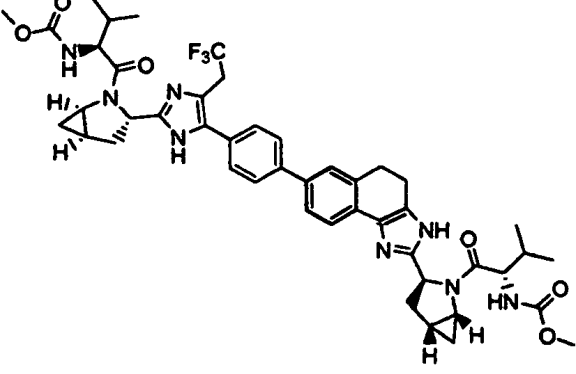
Ejemplo 22p (derivado del Ejemplo 21p y Cap-51)		TR = 1,5 minutos (condición 1); EMAR: Anál. calc. para $C_{43}H_{54}N_8O_5$ 779,4239; encontrado: 779,4243 (M+H).
Ejemplo 22q (derivado del Ejemplo 21q y Cap-51)		TR = 2,2 minutos (condición 2); EMBR: Anál. calc. para $C_{44}H_{57}N_8O_7$ 809,43; encontrado: 809,53 (M+H). EMAR: Anál. calc. para $C_{44}H_{57}N_8O_7$ 809,4345; encontrado: 809,4345 (M+H)+.
Ejemplo 22q.1 (derivado del Ejemplo 21q y Cap-2)		TR = 1,9 minutos (condición 2); EMBR: Anál. calc. para $C_{54}H_{65}N_8O_3$ 873,51; encontrado: 873,60 (M+H). EMAR: Anál. calc. para $C_{54}H_{65}N_8O_3$ 873,5174; encontrado: 873,5171 (M+H).
Ejemplo 22r (derivado del Ejemplo 21r y Cap-51)		TR = 2,1 minutos (condición 2); CLEM: Anál. calc. para $C_{42}H_{53}N_8O_6$ 765,41; encontrado: 765,51 (M+H). EMAR: Anál. calc. para $C_{42}H_{53}N_8O_6$ 765,4083; encontrado: 765,4088 (M+H).

(continuación)

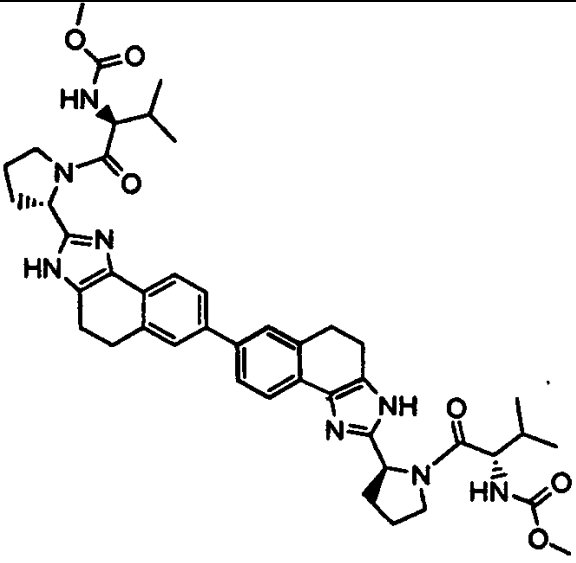
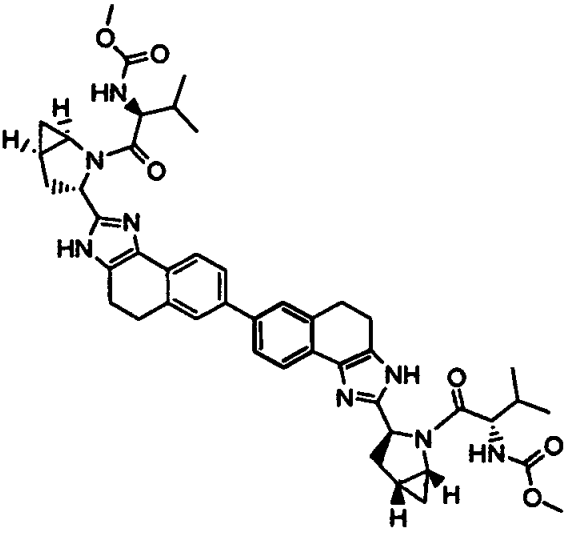
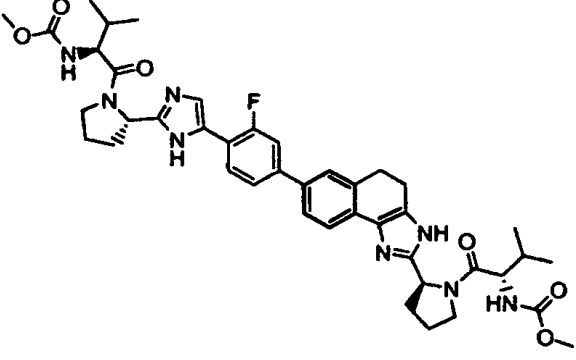
Ejemplo 22r.a (derivado del Ejemplo 21r y Cap-2)		TR = 1,8 minutos (condición 2); CLEM: Anál. calc. para $C_{52}H_{61}N_8O_2$ 829,49; encontrado: 829,65 (M+H). EMAR: Anál. calc. para $C_{52}H_{61}N_8O_2$ 829,4912; encontrado: 829,4917 (M+H).
Ejemplo 22r.b (derivado del Ejemplo 21r.a y Cap-51)		TR = 2,1 minutos (condición 4); CLEM: Anál. calc. para $C_{41}H_{51}N_8O_7$ 767,67; encontrado: 767,17 (M+H).
Ejemplo 22r.c (derivado del Ejemplo 21r.a y Cap-4)		TR = 2,2 minutos (condición 4); CLEM: Anál. calc. para $C_{47}H_{47}N_8O_7$ 835,35; encontrado: parental no obs. (M+H).
Ejemplo 22r.1 (derivado del Ejemplo 21r.1 y Cap-51)		TR = 1,4 minutos (condición 1); CLEM: Anál. calc. para $C_{45}H_{56}N_8O_6$ 861,43; encontrado: 861,61 (M+H).



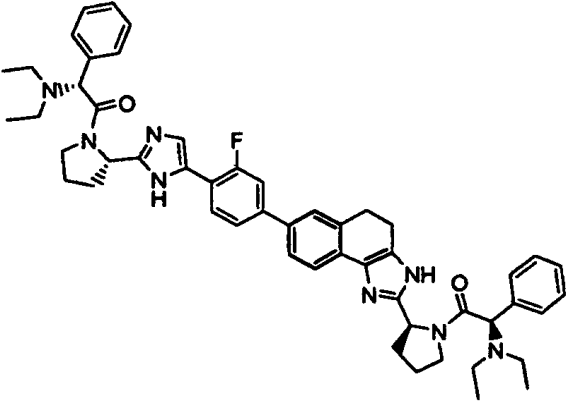
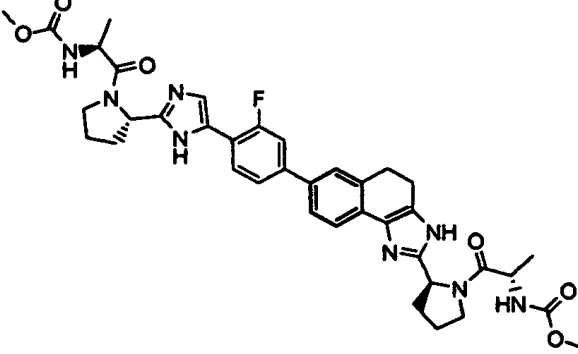
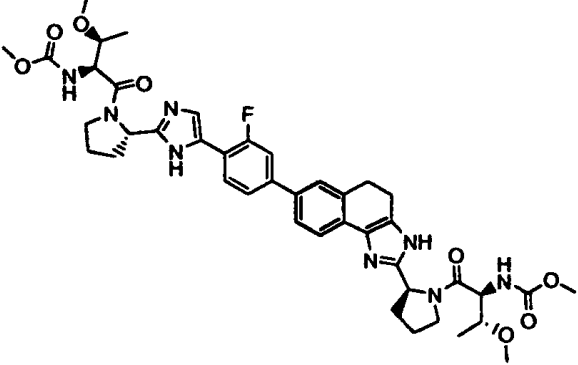
(continuación)

Ejemplo 22r.2 (derivado del Ejemplo 21r.2 y Cap-51)		TR = 1,95 min. (condición 2). EMAR: Calc. para $C_{44}H_{53}N_8O_6$ 789,4083; encontrado: 789,4098 (M+H).
Ejemplo 22r.2a (derivado del Ejemplo 21r.2 y Cap-2)		TR = 1,70 min. (condición 2). EMAR: Calc. para $C_{54}H_{61}N_8O_2$ 853,4912; encontrado: 853,4925 (M+H).
Ejemplo 22r.2b (derivado del Ejemplo 21r.2 y Cap-4)		TR = 1,85 min. (condición 2); CLEM: Anál. calc. para $C_{50}H_{49}N_8O_6$ 857,38; encontrado: 857,41 (M+H).
Ejemplo 22r.3 (derivado del Ejemplo 21r.3 y Cap-51)		TR = 1,6 minutos (condición 1). EMAR: Anál. calc. para $C_{46}H_{54}F_3N_8O_6$ 871,4113; encontrado: 871,4114 (M+H).

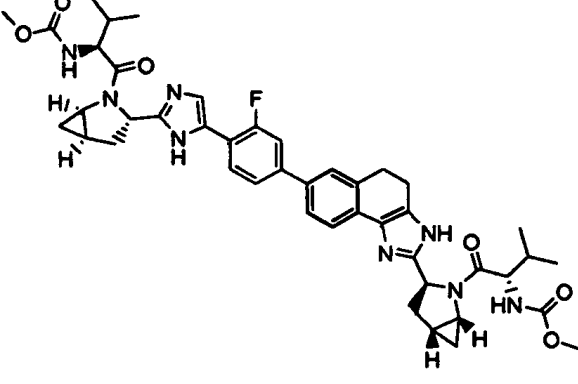
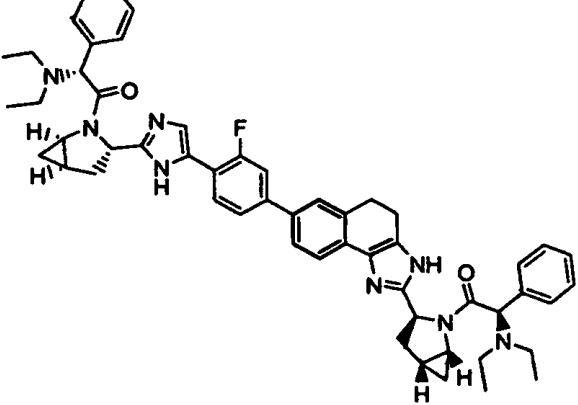
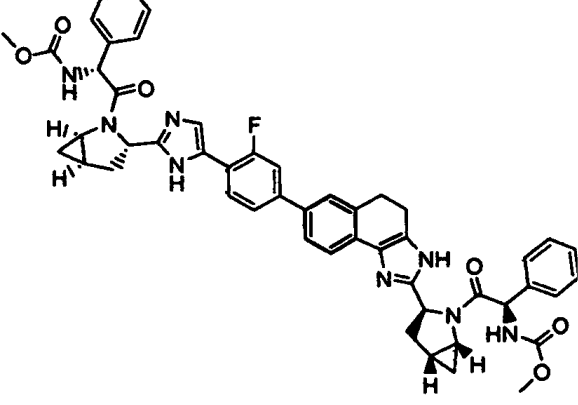
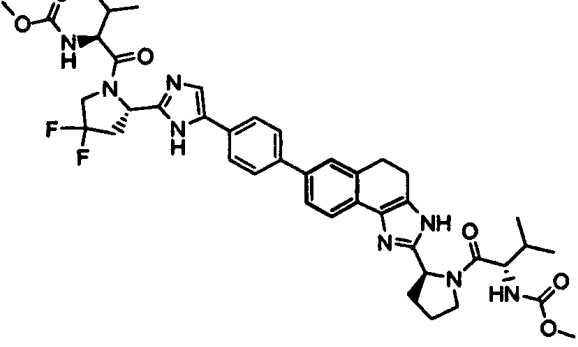
(continuación)

Ejemplo 22r.4 (derivado del Ejemplo 21r.4 y Cap-51)		TR = 1,97 min. (condición 2). EMAR: Calc. para $C_{44}H_{55}N_8O_6$ 791,4239; encontrado: 791,4329 (M+H).
Ejemplo 22r.5 (derivado del Ejemplo 21r.5 y Cap-51)		TR = 2,02 min. (condición 2); CLEM: Anál. calc. para $C_{45}H_{55}N_8O_6$ 815,42; encontrado: 815,52 (M+H). EMAR: Calc. para $C_{46}H_{55}N_8O_6$ 815,4239; encontrado: 813,4239 (M+H).
Ejemplo 22s (derivado del Ejemplo 21s y Cap-51)		TR = 2,1 minutos (condición 2); CLEM: Anál. calc. para $C_{42}H_{52}FN_8O_6$ 783,39; encontrado: 783,64 (M+H). EMAR: Anál. calc. para $C_{42}H_{52}FN_8O_6$ 783,3988; encontrado: 783,3972 (M+H).

(continuación)

Ejemplo 22s.a (derivado del Ejemplo 21s y Cap-2)		TR = 1,8 minutos (condición 2); CLEM: Anál. calc. para $C_{52}H_{60}FN_8O_2$ 847,47; encontrado: 847,76 (M+H). EMAR: Anál. calc. para $C_{52}H_{60}FN_8O_2$ 847,4818; encontrado: 847,4804 (M+H).
Ejemplo 22s.b (derivado del Ejemplo 21s y Cap-52)		TR = 1,8 minutos (condición 2); CLEM: Anál. calc. para $C_{38}H_{43}FN_8O_6$ 727,34; encontrado: 727,70 (M+H). EMAR: Anál. calc. para $C_{38}H_{43}FN_8O_6$ 727,3362; encontrado: 727,3378 (M+H).
Ejemplo 22s.c (derivado del Ejemplo 21s y Cap-86)		TR = 1,9 minutos (condición 2); CLEM: Anál. calc. para $C_{42}H_{51}FN_8O_8$ 815,39; encontrado: 815,73 (M+H). EMAR: Anál. calc. para $C_{42}H_{51}FN_8O_8$ 815,3887; encontrado: 815,3916 (M+H).

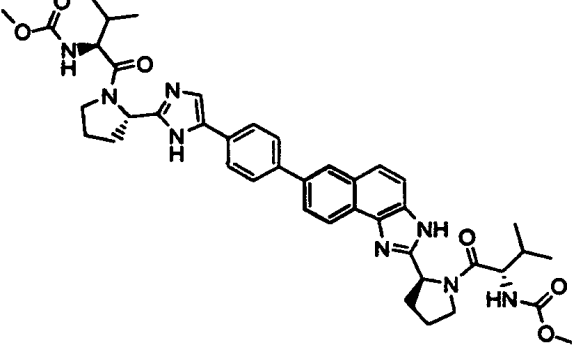
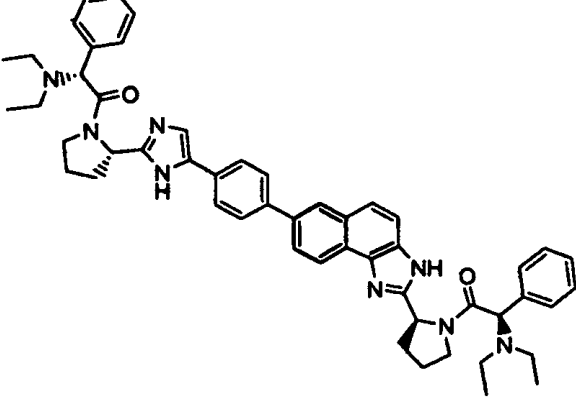
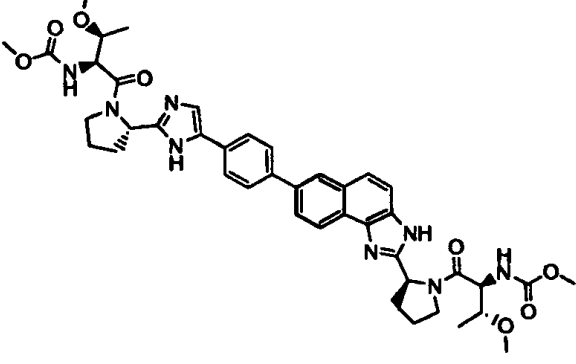
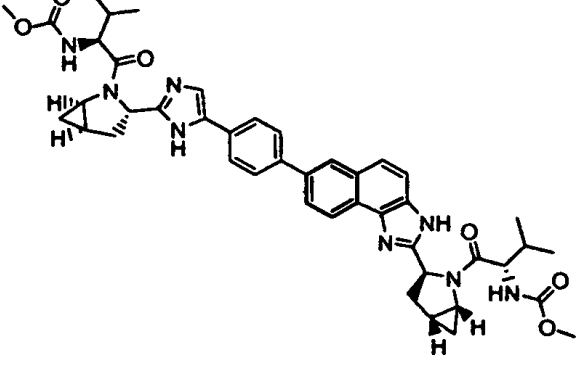
(continuación)

Ejemplo 22s.1 (derivado del Ejemplo 21s.1 y Cap-51)		TR = 2,00 min. (condición 2). EMAR: Calc. para $C_{44}H_{52}FN_8O_6$ 807,3988; encontrado: 807,4008 (M+H).
Ejemplo 22s.1a (derivado del Ejemplo 21s.1 y Cap-2)		TR = 1,74 min. (condición 2). EMAR: Calc. para $C_{54}H_{60}FN_8O_2$ 871,4818; encontrado: 871,4830 (M+H).
Ejemplo 22s.1b (derivado del Ejemplo 21s.1 y Cap-4)		TR = 2,02 min. (condición 2); CLEM: Anál. calc. para $C_{50}H_{48}FN_6O_6$ 875,37; encontrado: 875,53 (M+H).
Ejemplo 22t (derivado del Ejemplo 21t y Cap-51)		TR = 2,0 minutos (condición 2); CLEM: Anál. calc. para $C_{42}H_{51}F_2N_8O_6$ 801,39; encontrado: 801,73 (M+H). EMAR: Anál. calc. para $C_{42}H_{51}F_2N_8O_6$ 801,3900; encontrado: 801,3874 (M+H).

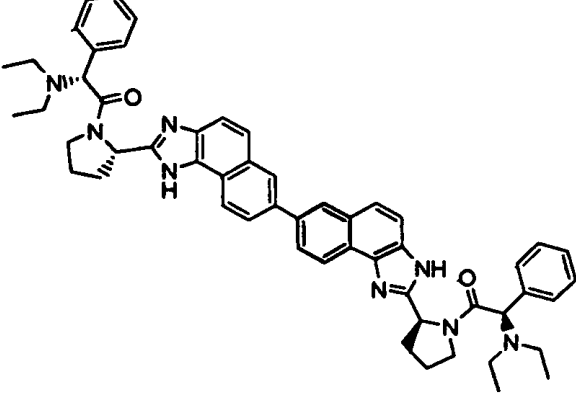
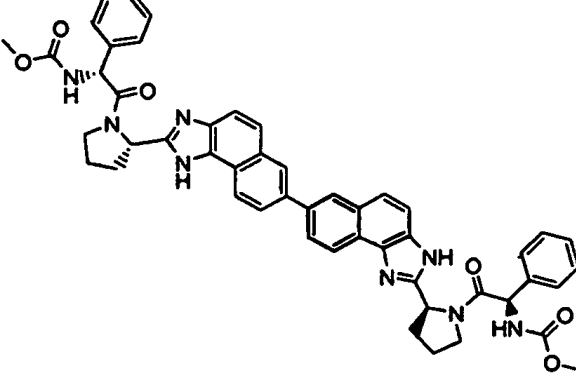
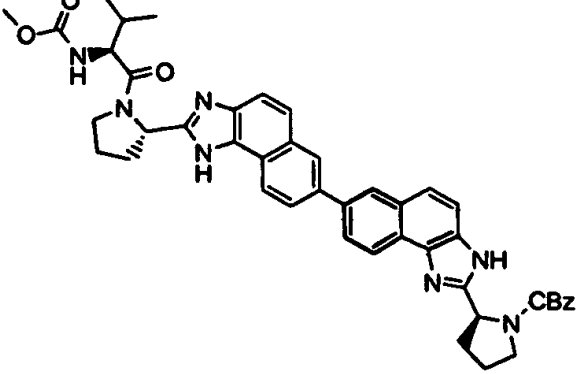
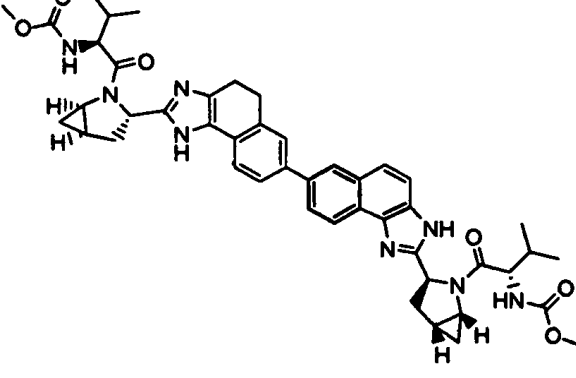
(continuación)

Ejemplo 22t.a (derivado del Ejemplo 21t y Cap-2)		TR = 1,8 minutos (condición 2); CLEM: Anál. calc. para $C_{52}H_{59}F_2N_8O_2$ 865,47; encontrado: 865,86 (M+H). EMAR: Anál. calc. para $C_{52}H_{59}F_2N_8O_2$ 865,4729; encontrado: 865,4706 (M+H).
Ejemplo 22t.1 (derivado del Ejemplo 21t.1 y Cap-51)		TR = 2,0 minutos (condición 2); CLEM: Anál. calc. para $C_{42}H_{50}F_2N_8O_6$ 801,39; encontrado: 801,45 (M+H). EMAR: Anál. calc. para $C_{42}H_{50}F_2N_8O_6$ 801,3894; encontrado: 801,3923 (M+H).
Ejemplo 22t.1a (derivado del Ejemplo 21t.1 y Cap-2)		TR = 1,8 minutos (condición 2); CLEM: Anál. calc. para $C_{52}H_{59}F_2N_8O_2$ 865,47; encontrado: 865,54 (M+H). EMAR: Anál. calc. para $C_{52}H_{59}F_2N_8O_2$ 865,4724; encontrado: 865,4735 (M+H).
Ejemplo 22u (derivado del Ejemplo 21u y Cap-51)		TR = 2,0 minutos (condición 2); CLEM: Anál. calc. para $C_{42}H_{51}N_8O_6$ 763,39; encontrado: 763,75 (M+H).

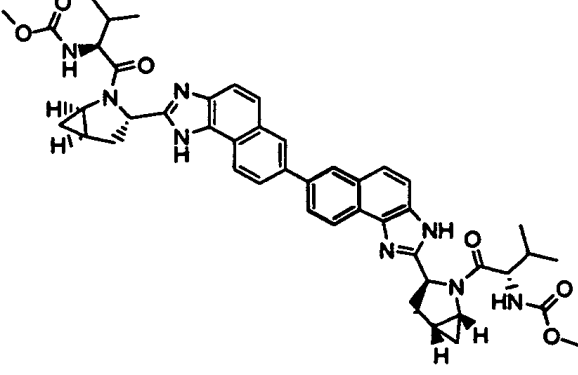
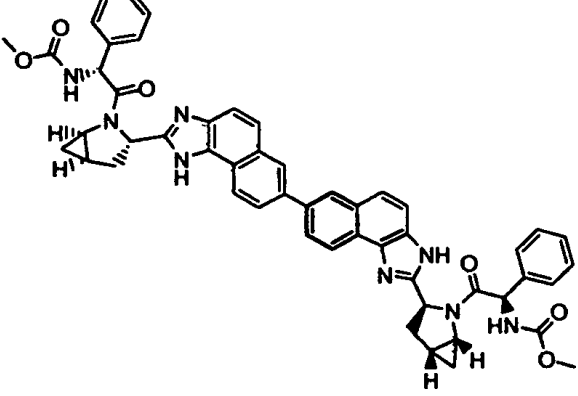
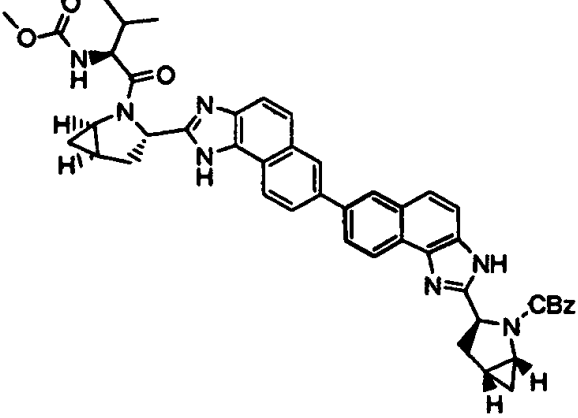
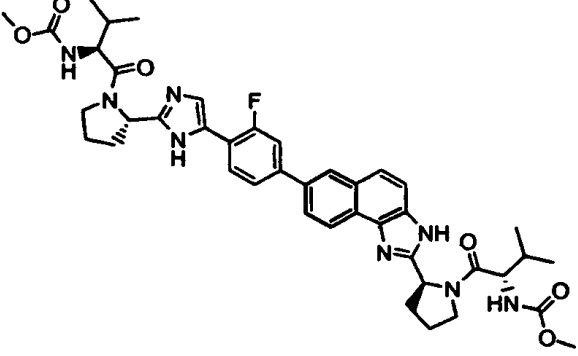
(continuación)

Ejemplo 22u.a (derivado del Ejemplo 21u y Cap-2)		TR = 1,8 minutos (condición 2); CLEM: Anál. calc. para $C_{52}H_{59}N_8O_2$ 827,48; encontrado: 827,75 (M+H). EMAR: Anál. calc. para $C_{52}H_{59}N_8O_2$ 827,4756; encontrado: 827,4762 (M+H).
Ejemplo 22u.b (derivado del Ejemplo 21u y Cap-86)		TR = 1,9 minutos (condición 2); CLEM: Anál. calc. para $C_{42}H_{51}N_8O_8$ 795,38; encontrado: 795,72 (M+H).
Ejemplo 22u.1 (derivado del Ejemplo 21u.1 y Cap-51)		TR = 2,00 min. (condición 2), CLEM: Anál. calc. para $C_{44}H_{51}N_8O_6$ 787,39; encontrado: 787,39 (M+H). EMAR: Calc. para $C_{44}H_{51}N_8O_6$ 787,3926; encontrado: 787,3944 (M+H).
Ejemplo 22u.2 (derivado del Ejemplo 21x y Cap-51)		TR = 2,0 minutos (condición 2); EMBR: Anál. calc. para $C_{44}H_{51}N_8O_6$ 787,39; encontrado: 787,58 (M+H). EMAR: Anál. calc. para $C_{44}H_{51}N_8O_6$ 787,3926; encontrado: 787,3921 (M+H).

(continuación)

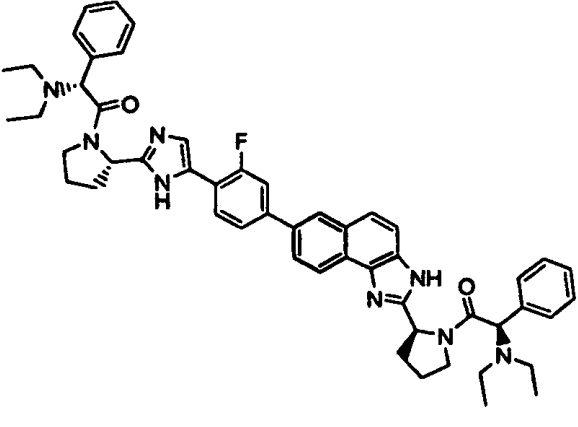
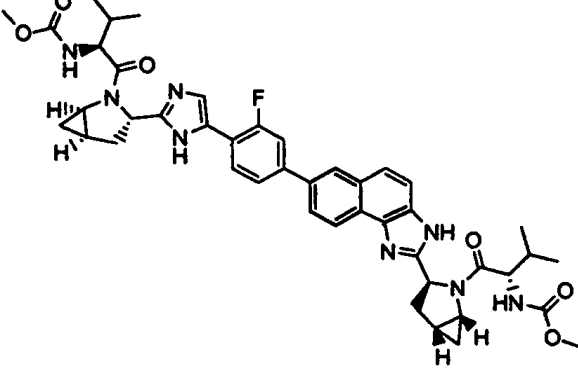
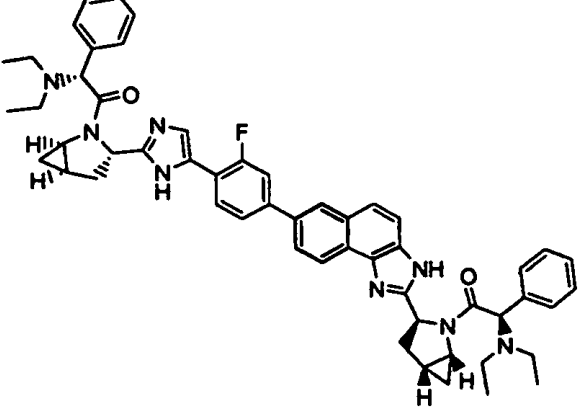
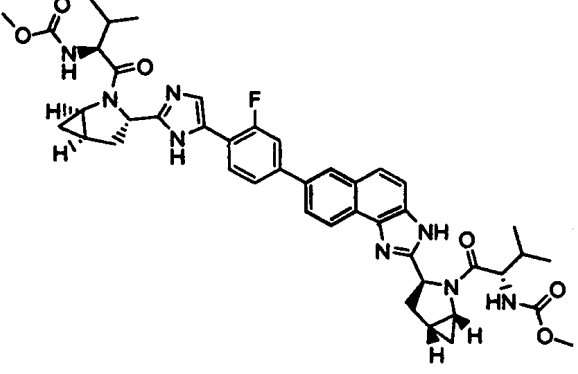
Ejemplo 22u.2a (derivado del Ejemplo 21x y Cap-2)		TR = 1,86 min. (condición 2), CLEM: Anál. calc. para $C_{54}H_{59}N_8O_2$ 851,48; encontrado: 851,44 (M+H). EMAR: Calc. para $C_{54}H_{59}N_8O_2$ 851,4755; encontrado: 851,4756 (M+H).
Ejemplo 22u.2b (derivado del Ejemplo 21x y Cap-4)		TR = 2,14 min. (condición 2), CLEM: Anál. calc. para $C_{50}H_{47}N_8O_6$ 855,36; encontrado: 855,58 (M+H). EMAR: Calc. para $C_{50}H_{47}N_8O_6$ 855,3613; encontrado: 855,3611 (M+H).
Ejemplo 22u.3 (derivado del Ejemplo 21u.3 y Cap-51)		TR = 2,18 min. (condición 2), CLEM: Anál. calc. para $C_{45}H_{46}N_7O_5$ 764,36; encontrado: 764,57 (M+H).
Ejemplo 22u.4 (derivado del Ejemplo 21u.4 y Cap-51)		TR = 2,08 min. (condición 2); CLEM: Anál. calc. para $C_{46}H_{53}N_8O_6$ 813,41; encontrado: 813,35 (M+H). EMAR: Calc. para $C_{46}H_{53}N_8O_6$ 813,4083; encontrado: 813,4087 (M+H).

(continuación)

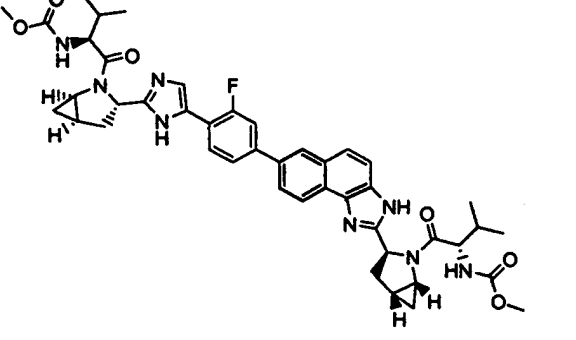
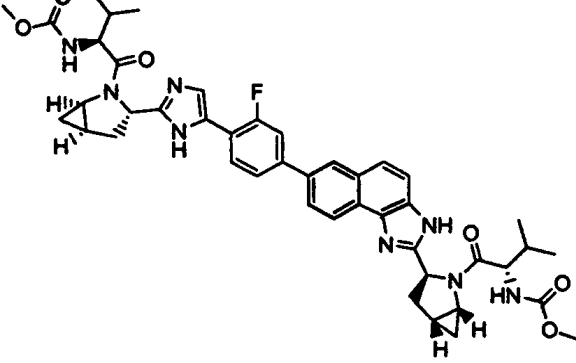
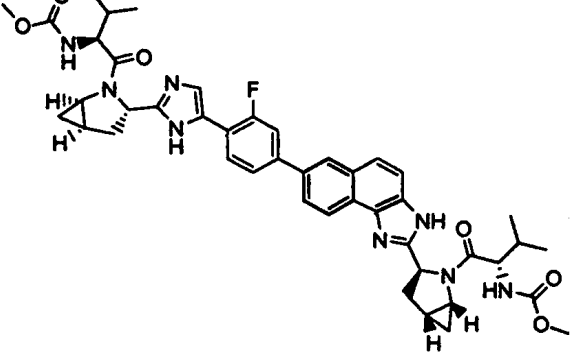
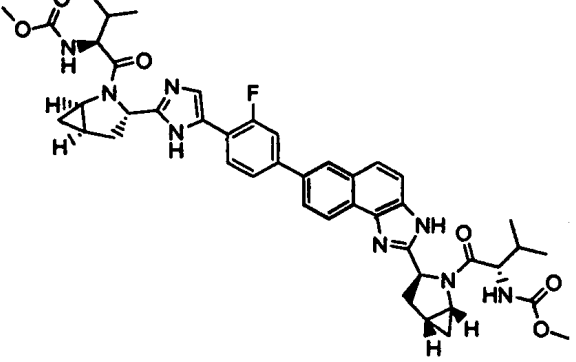
Ejemplo 22u.5 (derivado del Ejemplo 21u.5 y Cap-51)		TR = 2,14 min. (condición 2); CLEM: Anál. calc. para $C_{46}H_{51}N_8O_6$ 811,39; encontrado: 811,39 (M+H). EMAR: Calc. para $C_{46}H_{51}N_8O_6$ 811,3926; encontrado: 811,3945 (M+H).
Ejemplo 22u.5a (derivado del Ejemplo 21u.5 y Cap-4)		TR = 2,02 min. (condición 2); CLEM: Anál. calc. para $C_{52}H_{47}N_8O_6$ 879,36; encontrado: 879,53 (M+H).
Ejemplo 22u.6 (derivado del Ejemplo 21u.6 y Cap-51)		TR = 2,02 min. (condición 2); CLEM: Anál. calc. para $C_{47}H_{46}N_7O_5$ 788,41; encontrado: 788,36 (M+H).
Ejemplo 22v (derivado del Ejemplo 21v y Cap-51)		TR = 2,1 minutos (condición 2); CLEM: Anál. calc. para $C_{42}H_{50}FN_8O_6$ 781,38; encontrado: 781,85 (M+H). EMAR: Anál. calc. para $C_{42}H_{50}FN_8O_6$ 781,3832; encontrado: 781,3850 (M+H).



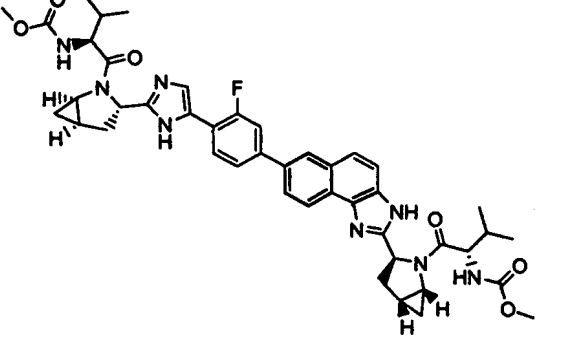
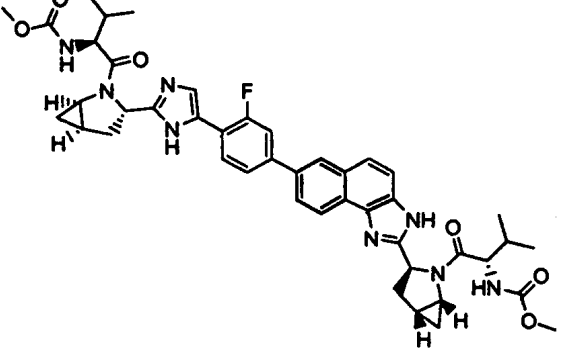
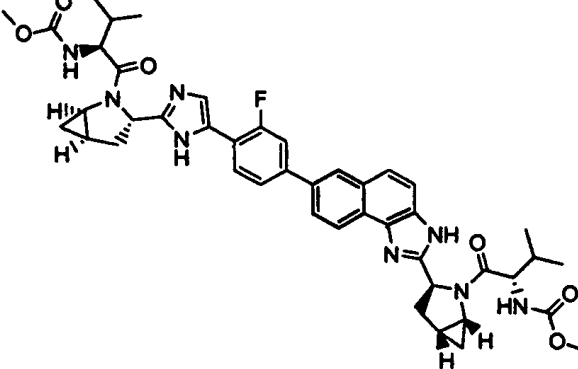
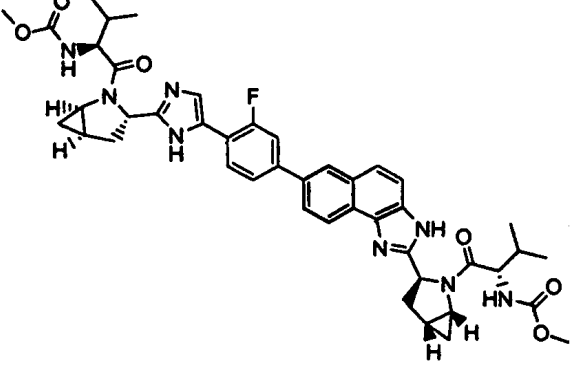
(continuación)

Ejemplo 22v.a (derivado del Ejemplo 21v y Cap-2)		TR = 1,7 minutos (condición 2). EMAR: Anál. calc. para $C_{52}H_{58}FN_8O_2$ 845,4661; encontrado: 845,4655 (M+H).
Ejemplo 22v.1 (derivado del Ejemplo 21v.1 y Cap-51)		TR =2,05 min. (condición 2), Calc. para $C_{44}H_{50}FN_8O_6$ 805,38; encontrado: 805,35 (M+H). EMAR: Calc. para $C_{44}H_{50}FN_8O_6$ 805,3832; encontrado: 805,3850 (M+H).
Ejemplo 22v.1a (derivado del Ejemplo 21v.1 y Cap-2)		TR =1,38 min. (condición 2). EMAR: Calc. para $C_{54}H_{58}FN_8O_6$ 869,4678 encontrado: 869,4661 (M+H).
Ejemplo 22v.1b (derivado del Ejemplo 21v.1 y Cap-4)		TR = 1,94 min. (condición 2); Anál. calc. para $C_{50}H_{47}FN_8O_6$ 873,35; encontrado: 873,33 (M+H).

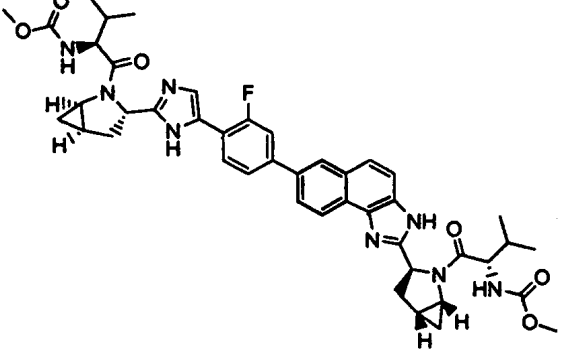
(continuación)

Ejemplo 22v.1c (derivado del Ejemplo 21v.2 y Cap-51)		TR = 1,88 minutos (condición 2); CLEM: Anál. calc. para $C_{45}H_{45}FN_7O_5$ 782,35; encontrado: 782,22 (M+H).
Ejemplo 22w (derivado del Ejemplo 21w y Cap-51)		TR = 2,1 minutos (condición 2); CLEM: Anál. calc. para $C_{42}H_{49}F_2N_8O_6$ 799,37; encontrado: 799,81 (M+H). EMAR: Anál. calc. para $C_{42}H_{49}F_2N_8O_6$ 799,3738; encontrado: 799,3759 (M+H).
Ejemplo 22w.a (derivado del Ejemplo 21w y Cap-2)		TR = 1,7 minutos (condición 2); CLEM: Anál. calc. para $C_{52}H_{57}F_2N_8O_2$ 863,47; encontrado: 863,64 (M+H). EMAR: Anál. calc. para $C_{52}H_{57}F_2N_8O_2$ 863,4567; encontrado: 863,4561 (M+H).
Ejemplo 22w.1 (derivado del Ejemplo 21w.1 y Cap-51)		TR = 2,1 minutos (condición 2); CLEM: Anál. calc. para $C_{42}H_{49}F_2N_8O_6$ 799,37; encontrado: 799,41 (M+H). EMAR: Anál. calc. para $C_{42}H_{49}F_2N_8O_6$ 799,3738; encontrado: 799,3761 (M+H).

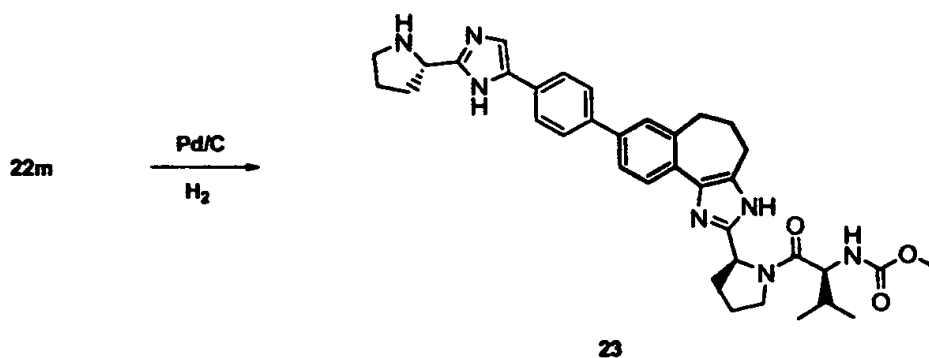
(continuación)

Ejemplo 22w.1a (derivado del Ejemplo 21w.1 y Cap-2)		<p>TR = 2,0 minutos (condición 2); CLEM: Anál. calc. para <math>C_{52}H_{57}F_2N_8O_2</math> 863,46; encontrado: 863,50 (M+H). EMAR: Anál. calc. para <math>C_{52}H_{57}F_2N_8O_2</math> 863,4567; encontrado: 863,4575 (M+H).</p>
Ejemplo 22w.2 (derivado del Ejemplo 21w.2 y Cap-51)		<p>TR = 2,1 minutos (condición 2); CLEM: Anál. calc. para <math>C_{42}H_{47}F_4N_8O_6</math> 835,36; encontrado: 835,61 (M+H). EMAR: Anál. calc. para <math>C_{42}H_{47}F_4N_8O_6</math> 835,3549; encontrado: 835,3547 (M+H).</p>
Ejemplo 22w.2a (derivado del Ejemplo 21w.2 y Cap-2)		<p>TR = 2,0 minutos (condición 2); CLEM: Anál. calc. para <math>C_{52}H_{55}F_4N_8O_2</math> 899,44; encontrado: 899,66 (M+H). EMAR: Anál. calc. para <math>C_{52}H_{55}F_4N_8O_2</math> 899,4379; encontrado: 899,4375 (M+H).</p>
Ejemplo 22x.1 (derivado del Ejemplo 21x.1 y Cap-51)		<p>TR = 2,1 minutos (condición 2); EMBR: Anál. calc. para <math>C_{44}H_{57}N_8O_6</math> 793,43; encontrado: 793,48 (M+H). EMAR: Anál. calc. para <math>C_{44}H_{57}N_8O_6</math> 793,4396; encontrado: 793,4396 (M+H).</p>

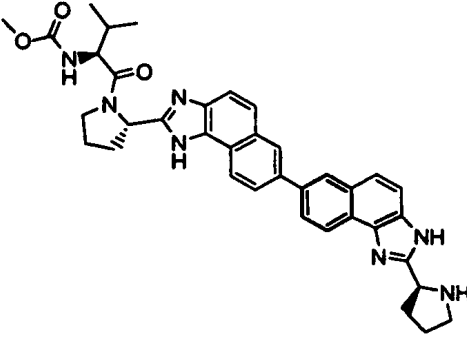
(continuación)

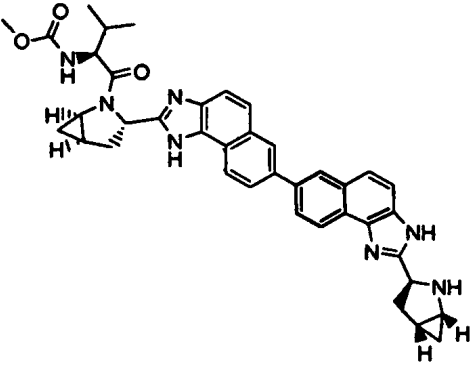
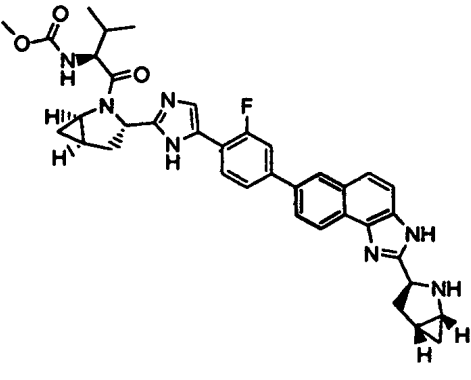
Ejemplo 22x.1a (derivado del Ejemplo 21x.1 y Cap-2)		TR = 1.8 minutos (condición 2); EMBR: Anál. calc. para C <sub>54</sub> H <sub>65</sub> N <sub>8</sub> O <sub>2</sub> 857,52; encontrado: 857,61 (M+H). EMAR: Anál. calc. para C <sub>54</sub> H <sub>65</sub> N <sub>8</sub> O <sub>2</sub> 857,5225; encontrado: 857,5219 (M+H).
-----------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Vía sintética 15 (Análogos de Cap no simétricos)

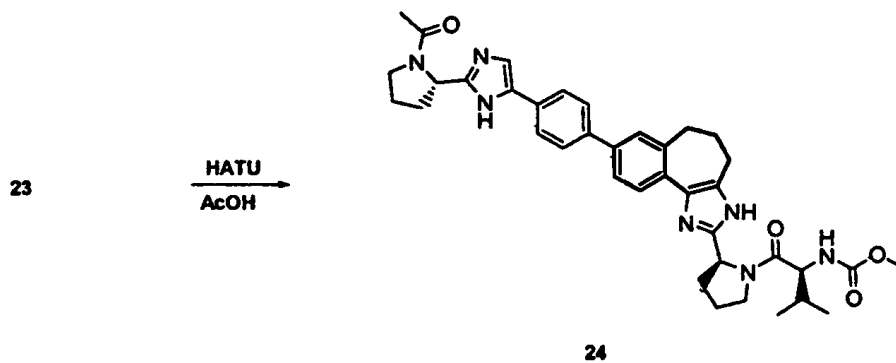


- 5 Una solución de Ejemplo 22m, (149 mg, 0,197 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (27 mg) en CH<sub>3</sub>OH (5 ml) y agua (0,3 ml) se lavó abundantemente con nitrógeno y se añadió paladio al 10%/carbono (30 mg). La reacción se lavó abundantemente con hidrógeno y se agitó 6 h, se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®), y el filtrado se concentró y se secó a alto vacío para dar el Ejemplo 23, 122 mg (100%) TR = 1,5 minutos (condición 1). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,05 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,50-7,40 (m, 3H), 7,28 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,04 (s a, 1H), 4,18 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 4,09 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 3,82 (s a, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,01-2,85 (m, 6H), 2,16-1,71 (m, 10H), 0,9-0,87 (m, 7H). EMBR: Anál. calc. para C<sub>36</sub>H<sub>43</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub> 622,35; encontrado: 622,44 (M+H)
- 10

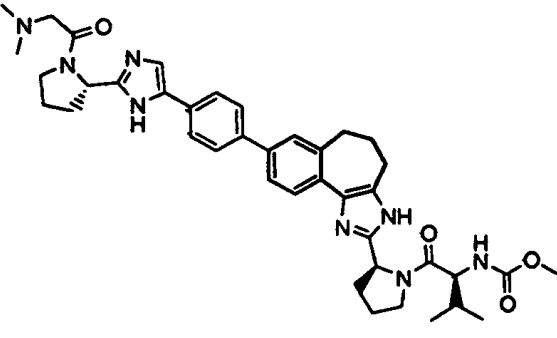
Ejemplo 23.1 (derivado del Ejemplo 22u.3)		TR = 1,90 minutos (condición 2), CLEM: Calc. para C <sub>37</sub> H <sub>46</sub> N <sub>7</sub> O <sub>3</sub> 630,32; encontrado: 630,41 (M+H).
-------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

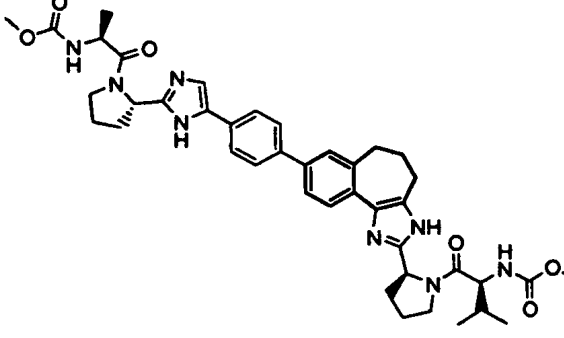
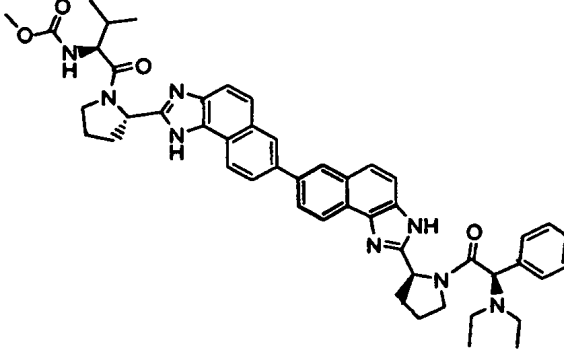
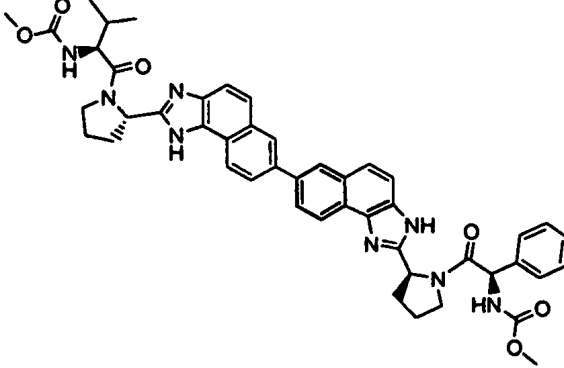
Ejemplo 23.2 (derivado del Ejemplo 22u.6)		TR = 1,75 minutos (condición 2), CLEM: Calc. para C <sub>39</sub> H <sub>40</sub> N <sub>7</sub> O <sub>3</sub> 654,32; encontrado: 654,35 (M+H).
Ejemplo 23.3 (derivado del Ejemplo 22v.1c)		TR = 1,57 minutos (condición 2), CLEM: Calc. para C <sub>37</sub> H <sub>39</sub> FN <sub>7</sub> O <sub>3</sub> 648,31; encontrado: 648,21 (M+H).

Vía sintética 16 (Análogos de Cap no simétricos)

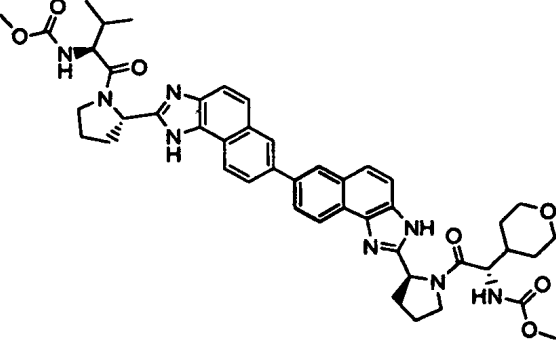
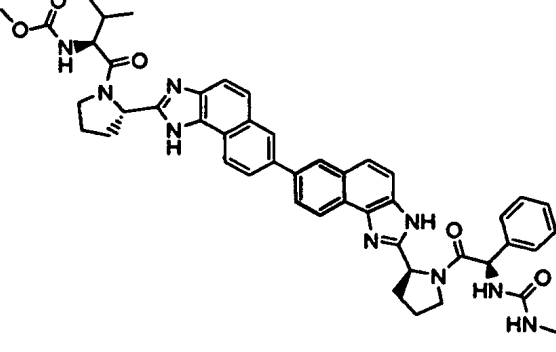
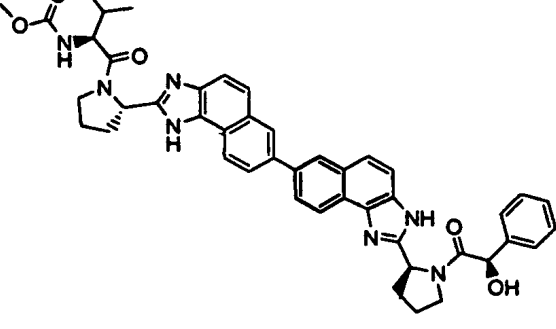
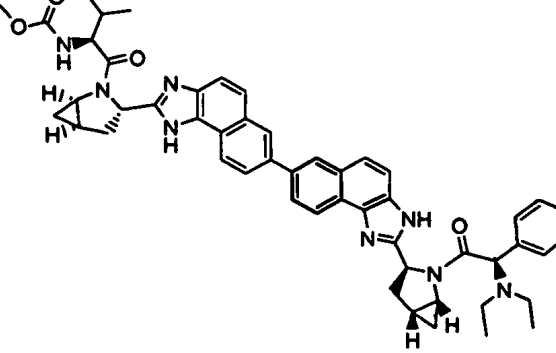


- 5 Se realizó el cubrimiento sobre el Ejemplo 23 como se divulga en el vía sintética 14 para preparar el Ejemplo 22. Excepto que se usó solamente 1 equivalente de HATU y 4 equivalentes de base de Hunig para preparar el Ejemplo 24: TR = 1,5 minutos (condición 1); CLEM: Anál. calc. para C<sub>38</sub>H<sub>45</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub> 664,36; encontrado: 664,48 (M+H).

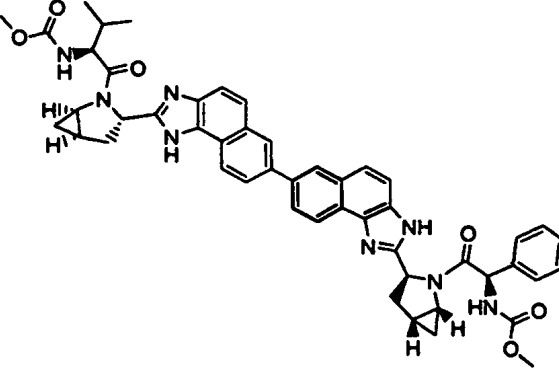
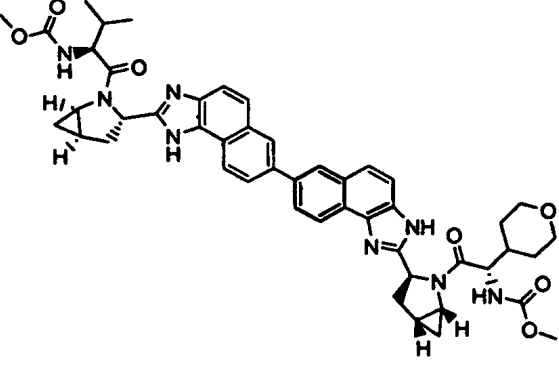
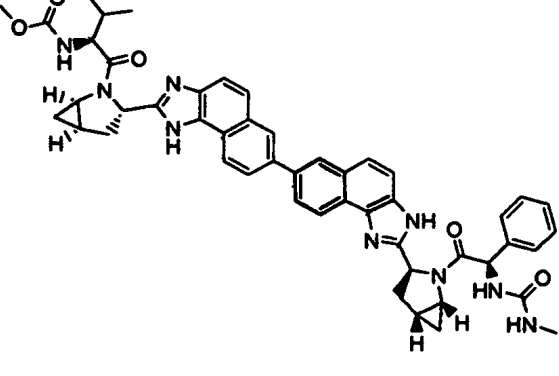
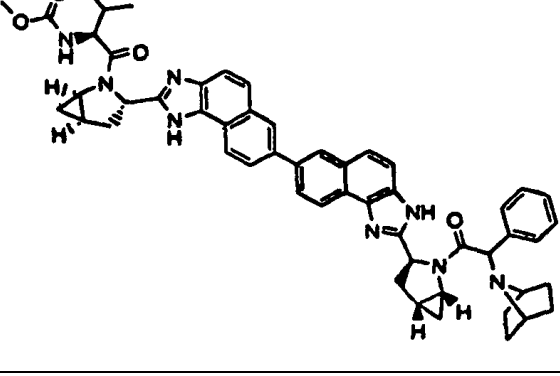
Ejemplo 24.a (derivado del Ejemplo 23 y N,N-dimetilglicina)		TR = 1,4 minutos (condición 1); CLEM: Anál. calc. para C <sub>40</sub> H <sub>50</sub> N <sub>8</sub> O <sub>4</sub> 707,40; encontrado: 707,53 (M+H).
-------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>Ejemplo 24.b (derivado del Ejemplo 23 y Cap-52)</p>		<p>TR = 1,5 minutos (condición 1); CLEM: Anál. calc. para C<sub>41</sub>H<sub>50</sub>N<sub>8</sub>O<sub>6</sub> 751,39; encontrado: 751,33 (M+H).</p>
<p>Ejemplo 24.1 (derivado del Ejemplo 23.1 y Cap-2)</p>		<p>TR = 1,95 min. (condición 2), CLEM: Calc. para C<sub>49</sub>H<sub>55</sub>N<sub>8</sub>O<sub>4</sub> 819,43; encontrado: 819,65 (M+H).</p>
<p>Ejemplo 24.1a (derivado del Ejemplo 23.1 y Cap-4)</p>		<p>TR = 2,10 (condición 2), CLEM: Calc. para C<sub>47</sub>H<sub>49</sub>N<sub>8</sub>O<sub>8</sub> 821,38; encontrado: 821,61 (M+H).</p>

(continuación)

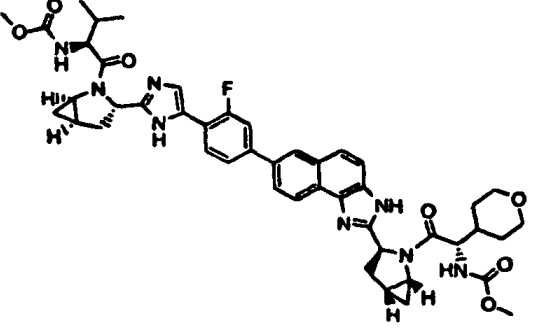
Ejemplo 24.1b (derivado del Ejemplo 23.1 y Cap-170)		TR = 1,98 min. (condición 2), CLEM: Calc. para C <sub>46</sub> H <sub>53</sub> N <sub>8</sub> O <sub>7</sub> 829,40; encontrado: 829,61 (M+H).
Ejemplo 24.1c (derivado del Ejemplo 23.1 y Cap-45a)		TR = 2,14 min. (condición 2), CLEM: Calc. para C <sub>48</sub> H <sub>52</sub> N <sub>9</sub> O <sub>5</sub> 834,41; encontrado: 834,60 (M+H).
Ejemplo 24.1d (derivado del Ejemplo 23.1 y ácido R-andélico)		TR = 2,02 min. (condición 2), CLEM: Calc. para C <sub>45</sub> H <sub>46</sub> N <sub>7</sub> O <sub>5</sub> 764,36; encontrado: 764,57 (M+H).
Ejemplo 24.2 (derivado del Ejemplo 23.2 y Cap-2)		TR = 1,80 min. (condición 2); CLEM: Calc. para C <sub>51</sub> H <sub>55</sub> N <sub>8</sub> O <sub>4</sub> 843,43; encontrado: 843,48 (M+H).

(continuación)

Ejemplo 24.2a (derivado del Ejemplo 23.2 y Cap-4)		TR = 1,99 min. (condición 2); CLEM: Calc. para C <sub>49</sub> H <sub>49</sub> N <sub>8</sub> O <sub>6</sub> 845,38; encontrado: 845,32 (M+H).
Ejemplo 24.2b (derivado del Ejemplo 23.2 y Cap-170)		TR = 1,85 min. (condición 2); CLEM: Calc. para C <sub>48</sub> H <sub>53</sub> N <sub>8</sub> O <sub>7</sub> 853,40; encontrado: 853,51 (M+H).
Ejemplo 24.2c (derivado del Ejemplo 23.2 y Cap-45a)		TR = 2,02 min. (condición 2), CLEM: Calc. para C <sub>50</sub> H <sub>52</sub> N <sub>9</sub> O <sub>5</sub> 858,41; encontrado: 858,36 (M+H).
Ejemplo 24.2d (derivado del Ejemplo 23.2 y Cap-77)		TR = 1,81 min. (condición 2); CLEM: Calc. para C <sub>53</sub> H <sub>55</sub> N <sub>8</sub> O <sub>4</sub> 867,43; encontrado: 867,47 (M+H).



(continuación)

Ejemplo 24.3 (derivado del Ejemplo 23.3 y Cap-170)		TR = 1,68 min. (condición 2); CLEM: Calc. para C <sub>46</sub> H <sub>52</sub> FN <sub>8</sub> O <sub>7</sub> 847,40; encontrado: 847,32 (M+H).
----------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Actividad biológica**

5 Se utilizó un ensayo de replicón de VHC en la presente divulgación, y se preparó, realizó y validó como se divulga en el documento WO 2006/133326 del mismo solicitante que la presente solicitud y en O'Boyle y col. Antimicrob Agents Chemother. 2005 abril; 49(4): 346-53.

10 Se usaron células de replicón de VHC 1b-377-neo para ensayar las series de compuestos en la presente descritos así como células resistentes al compuesto A que contiene una mutación Y2065H en NS5A (descrita en la solicitud WO 2006/133326). Se determinó que los compuestos ensayados tenían una actividad inhibitora más de 10 veces menor sobre células que contienen la mutación que sobre células de tipo silvestre, lo que indica un mecanismo relacionado de acción entre las dos series de compuestos. Por tanto, los compuestos de la presente divulgación pueden ser eficaces para inhibir la función de la proteína NS5A de VHC y se entiende que son tan eficaces en combinaciones como se ha descrito previamente en la solicitud WO 2006/133326 y el documento WO 2004/014852 del mismo solicitante que la presente. Además, los compuestos de la presente divulgación pueden ser eficaces contra el genotipo de VHC 1b. También debe entenderse que los compuestos de la presente divulgación pueden ser eficaces contra los genotipos de VHC. La Tabla 2 muestra los valores de CE50 de compuestos representativos de la presente divulgación contra el genotipo de VHC 1b. En una realización, los compuestos de la presente divulgación son activos contra los genotipos 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, y 5a. Los intervalos de CE50 contra VHC 1b son los siguientes: A = >100 nM; B = 1-99 nM; C = 101-999 pM; y D = 1-100 pM.

20 Los compuestos de la presente divulgación pueden inhibir VHC mediante mecanismos adicionales a o diferentes de 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.

Tabla 2

<i>Ejemplo</i>	<i>Actividad o Intervalo</i>
22	5 pM
22.1	D
22.2	D
22.3	D
22a.1	D
22a.2	D
22a.3	10 pM
22a.4	D
22b	D
22b.1	D

(continuación)

Ejemplo	Actividad o Intervalo
22b.2	D
22b.3	D
22c	D
22c.1	D
22c.3	D
22d	D
22e	3 pM
22f	D
22g	1 pM
22g.1	D
22g.2	20 pM
22g.3	D
22h	D
22h.1	D
22i	130 pM
22j	14 nM
22j.1	B
22k	D
22k.1	D
22m	D
22n	D
22n.1	D
22o	C
22p	160 pM
22q	D
22q.1	D
22r	D
22r.a	D
22r.b	D
22r.1	D
22r.2	D
22r.2a	D

# ES 2 384 911 T3

(continuación)

Ejemplo	Actividad o Intervalo
22r.2b	D
22r.3	3 pM
22r.4	D
22r.5	D
22s	D
22s.a	D
22s.c	20 pM
22s.1	D
22s.1a	D
22s.1b	D
22t	1 pM
22t.a	D
22t.1	D
22t.1a	D
22u	D
22u.a	10 pM
22u.b	D
22u.1	D
22u.2	D
22u.2a	D
22u.2b	20 pM
22u.4	D
22u.5	D
22u.5a	D
22v	D
22v.a	C
22v.1	D
22v.1a	D
22v.1b	D
22w	D
22w.a	120 pM
22w.1	D
22w.1a	D

(continuación)

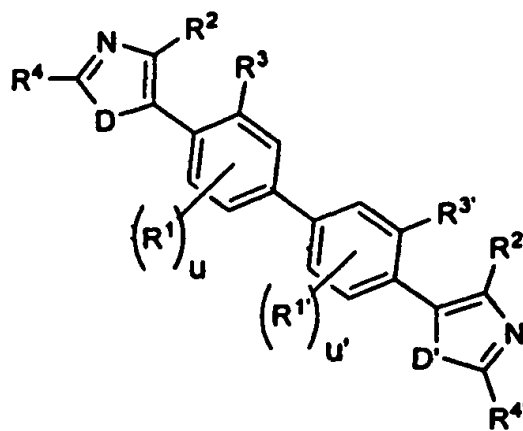
Ejemplo	Actividad o Intervalo
22w.2	D
22w.2a	D
22x.1	D
22x.1a	D
24	320 pM
24.a	D
24.b	D
24.1	D
24.1a	D
24.1b	D
24.1c	D
24.1d	D
24.2	D
24.2a	D
24.2b	D
24.2c	D
24.2d	D
24.3	

5 Será evidente para un especialista en la técnica que la presente divulgación no está limitada a los anteriores ejemplos ilustrativos, y que puede plasmarse en otras formas específicas sin alejarse de los atributos esenciales de la misma. Por lo tanto, se desea que los ejemplos se consideren, en todos los aspectos, ilustrativos y no restrictivos, haciéndose referencia a las reivindicaciones adjuntas, en lugar de a los anteriores ejemplos y, por lo tanto, se pretende que todos los cambios que provengan del significado y rango de equivalencia de las reivindicaciones estén incluidos en los mismos.

10 Los compuestos de la presente divulgación pueden inhibir el VHC mediante mecanismos adicionales a o diferentes de 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 NSSA. Los compuestos de la presente divulgación pueden inhibir múltiples genotipos de VHC.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I)



(I),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

5 en la que u y u' son independientemente 0, 1, 2 ó 3;

D y D' está seleccionado cada uno independientemente entre NR<sup>5</sup>, O, y S; en el que cada R<sup>5</sup> está seleccionado independientemente entre hidrógeno, alcoxicarbonilo, alquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, haloalquilo, hidroxilo, (NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)carbonilo, y trialquilsililalcoialquilo;

10 cada R<sup>1</sup> y R<sup>1'</sup> está seleccionado 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;

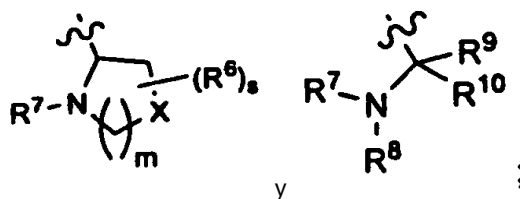
R<sup>2</sup> está seleccionado entre hidrógeno, alcoxicarbonilo, alquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, haloalquilo, y (NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)carbonilo; y

15 R<sup>3</sup> está seleccionado entre hidrógeno, 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; o

20 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo aromático o no aromático de cinco a ocho miembros que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; en el que el anillo de cinco a ocho miembros está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados entre alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilsulfonilo, arilo, arilalquilo, arilsulfonilo, carboxi, formilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, (NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)alquilo, (NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)carbonilo, oxo, y espirociclo;

25 R<sup>2'</sup> y R<sup>3'</sup>, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo aromático o no aromático de cinco a ocho miembros que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; en el que el anillo de cinco a ocho miembros está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados entre alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilsulfonilo, arilo, arilalquilo, arilsulfonilo, carboxi, formilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, (NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)alquilo, (NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)carbonilo, oxo, y espirociclo;

R<sup>4</sup> y R<sup>4'</sup> está seleccionado cada uno independientemente entre



30 en las que cada m es independientemente 0, 1 ó 2;

cada s es independientemente 0, 1, 2, 3 ó 4;

cada X está seleccionado independientemente 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 es 0, X se seleccione entre CH<sub>2</sub>, CHR<sup>6</sup>, y C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>;

5 cada R<sup>6</sup> está seleccionado independientemente entre alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxilo, y -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, en el que el alquilo puede formar opcionalmente un anillo de tres a seis miembros condensado con un átomo de carbono adyacente, en el que el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

cada R<sup>7</sup> está seleccionado independientemente entre hidrógeno y R<sup>11</sup>-C(O)-, y R<sup>11</sup>-C(S)-;

R<sup>8</sup> está seleccionado entre hidrógeno y alquilo;

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> está seleccionado cada uno independientemente entre hidrógeno, alqueno, alcoxilquilo, alquilo, haloalquilo, y (NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)alquilo; o,

10 R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo saturado de cinco o seis miembros que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados entre NR<sup>z</sup>, O, y S; en el que R<sup>z</sup> está seleccionado entre hidrógeno y alquilo; y

15 cada R<sup>11</sup> está seleccionado independientemente entre alcoxi, alcoxilquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilalquilo, arilo, arilalqueno, arilalcoxi, arilalquilo, ariloxialquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alqueno, (cicloalquil)alquilo, cicloalquiloxialquilo, haloalquilo, heterociclilo, heterocicliclilalqueno, heterocicliclilalcoxi, heterocicliclilalquilo, heterociclicliloxialquilo, 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> están seleccionados independientemente entre hidrógeno, alqueno, y alquilo;

20 R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> están seleccionados independientemente entre hidrógeno, alquinoxycarbonilo, alcoxilquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilo, arilalcoxycarbonilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, arilcarbonilo, ariloxycarbonilo, arilsulfonilo, cicloalquilo, cicloalquilsulfonilo, formilo, haloalcoxycarbonilo, heterociclilo, heterocicliclilalcoxycarbonilo, heterocicliclilalquilo, heterocicliclilalquilcarbonilo, heterocicliclilcarbonilo, heterociclicliloxycarbonilo, 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 los que R' está seleccionado entre alquilo y fenilo no sustituido, y en los que la parte alquilo del arilalquilo, el arilalquilcarbonilo, el heterocicliclilalquilo, y el heterocicliclilalquilcarbonilo está además opcionalmente sustituida con un grupo -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>; y en los que el arilo, la parte arilo del arilalcoxycarbonilo, el arilalquilo, el arilalquilcarbonilo, el arilcarbonilo, el ariloxycarbonilo, y el arilsulfonilo, el heterociclilo, y la parte heterocicliclilo del heterocicliclilalcoxycarbonilo, el heterocicliclilalquilo, el heterocicliclilalquilcarbonilo, el heterocicliclilcarbonilo, y el heterociclicliloxycarbonilo están además opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, y nitro;

30 R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> están seleccionados independientemente entre hidrógeno, alquilo, arilo no sustituido, arilalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, (cicloalquil)alquilo no sustituido, heterociclilo no sustituido, heterocicliclilalquilo no sustituido, (NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>)alquilo, y (NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>)carbonilo; y

35 R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> están seleccionados independientemente entre hidrógeno, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo no sustituido, arilalcoxycarbonilo no sustituido, arilalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterociclilo no sustituido, y (NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>)carbonilo, en el que R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> están seleccionados independientemente entre hidrógeno y alquilo.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que D y D' son cada uno NR<sup>5</sup>.

3. Un compuesto de la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada R<sup>5</sup> está seleccionado independientemente entre hidrógeno e hidroxilo.

40 4. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que u y u' son cada uno 0.

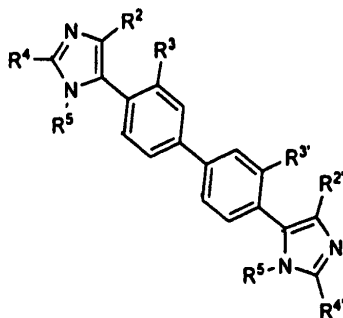
5. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>2</sup> está seleccionado entre hidrógeno y haloalquilo.

45 6. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>3</sup> está seleccionado entre hidrógeno y halo.

7. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico de seis o siete miembros.

50 8. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de seis a ocho miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo seleccionado entre oxígeno, nitrógeno, y azufre; en el que el anillo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo.

9. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la Fórmula (II)



(II),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

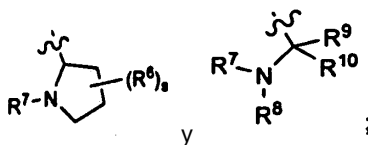
R<sup>2</sup> está seleccionado entre hidrógeno y haloalquilo; y

5 R<sup>3</sup> está seleccionado entre hidrógeno y halo; o

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico, anillo aromático o no aromático de cinco o seis miembros;

10 R<sup>2</sup> y R<sup>3'</sup>, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo aromático o no aromático de cinco a ocho miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo seleccionado entre oxígeno, nitrógeno, y azufre; en el que el anillo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

R<sup>4</sup> y R<sup>4'</sup> está seleccionado cada uno independientemente entre



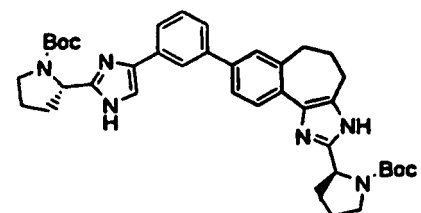
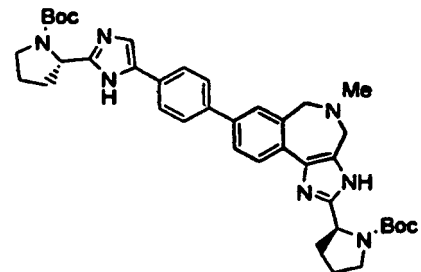
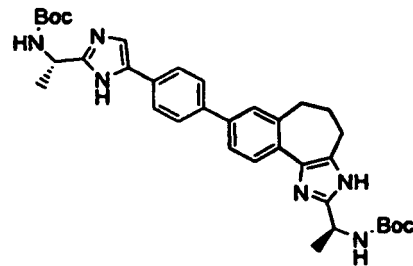
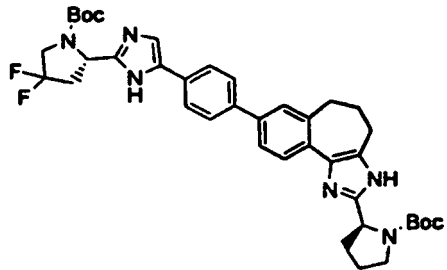
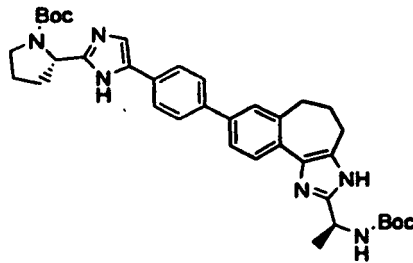
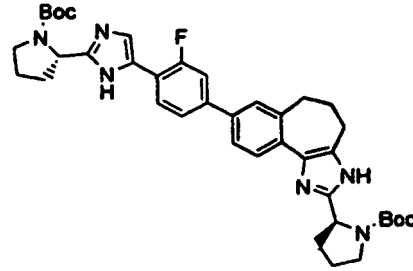
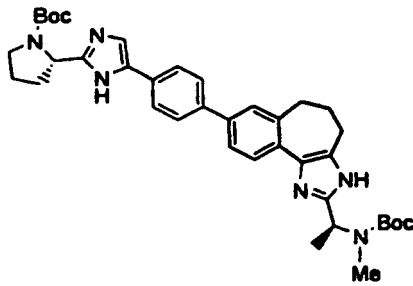
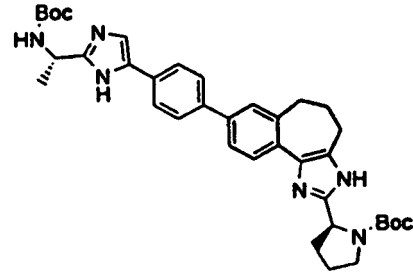
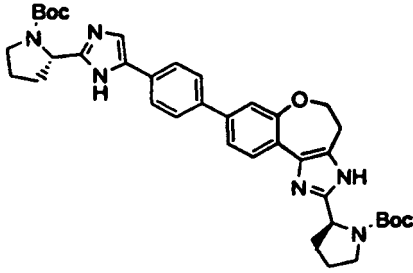
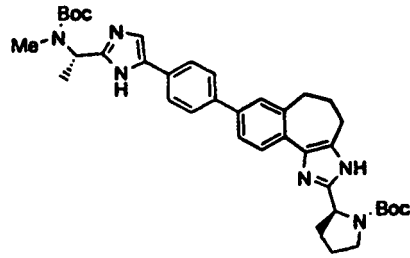
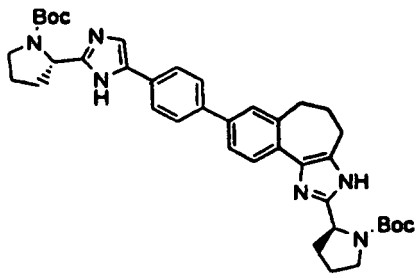
en los que cada s es 0 ó 2;

15 cada R<sup>6</sup> está seleccionado independientemente entre alquilo y halo, en el que las el alquilo forma un anillo de tres miembros condensado con un átomo de carbono adyacente;

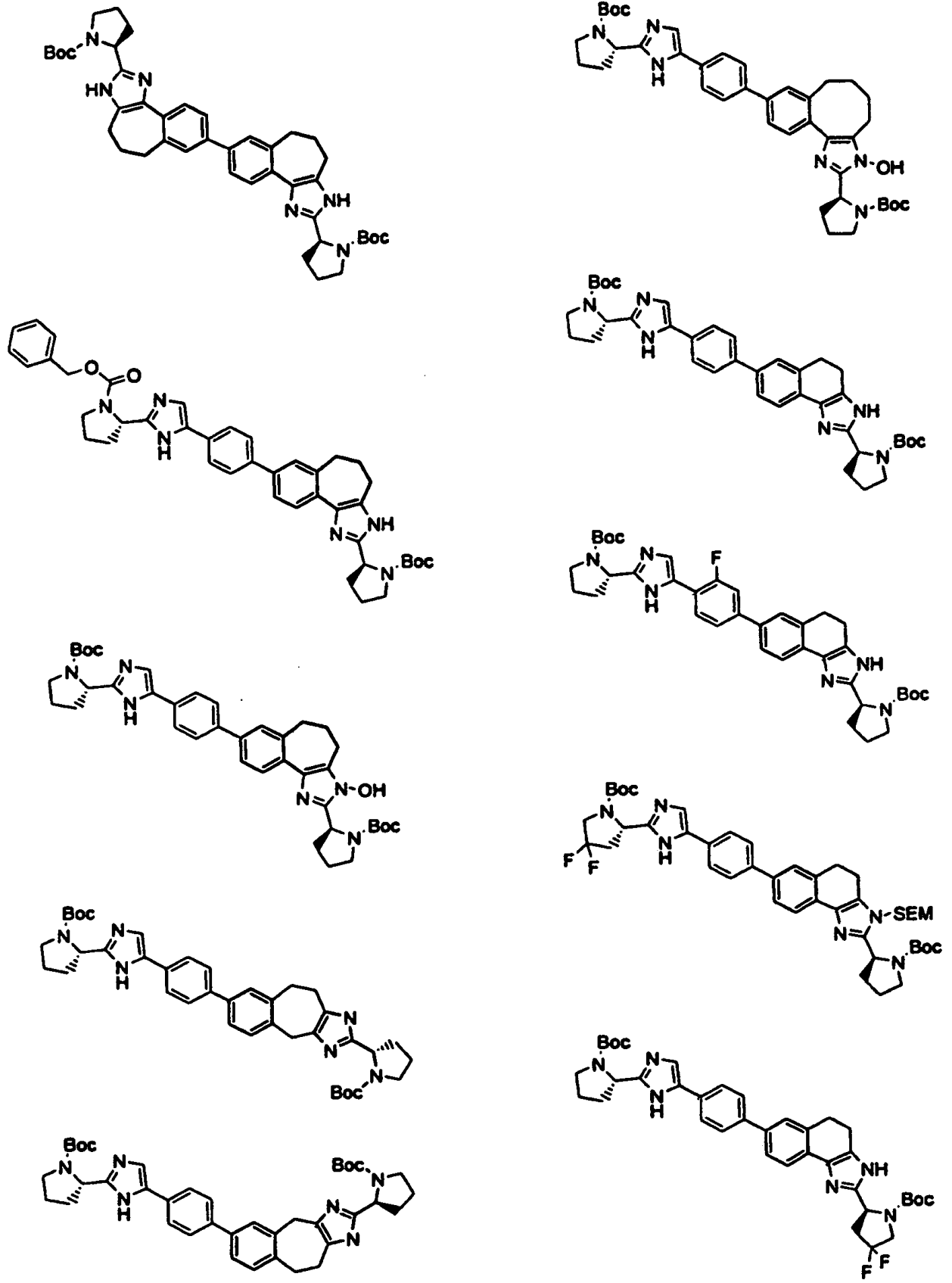
cada R<sup>7</sup> está seleccionado independientemente entre hidrógeno y R<sup>11</sup>-C(O)-; R<sup>8</sup> está seleccionado entre hidrógeno y alquilo;

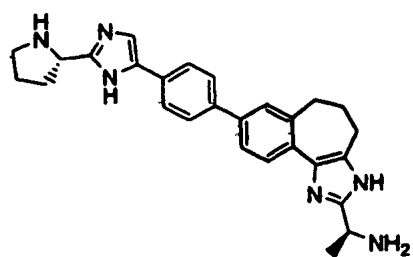
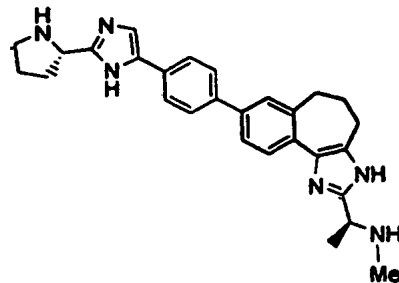
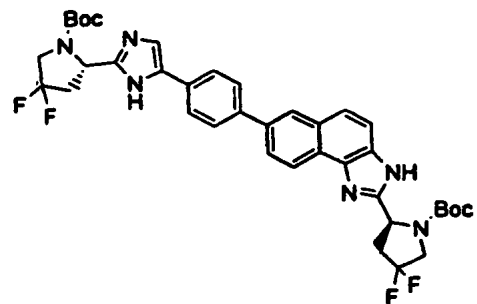
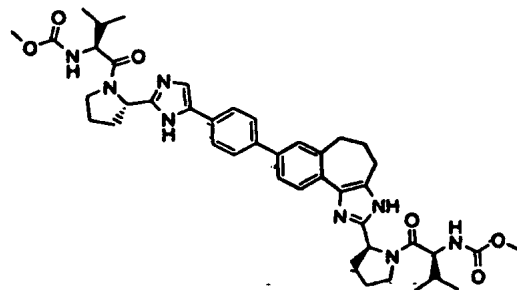
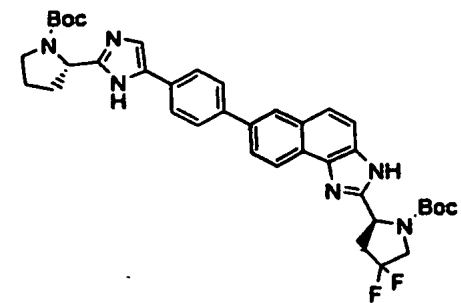
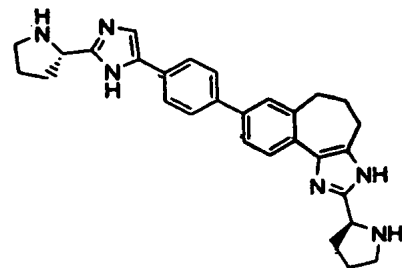
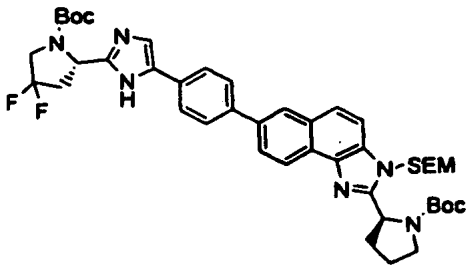
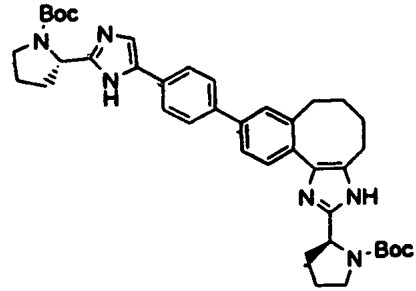
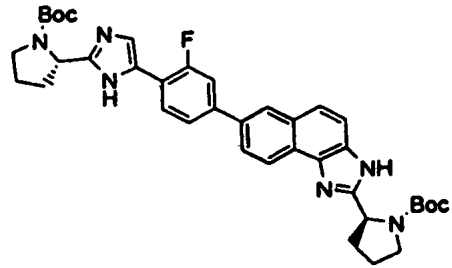
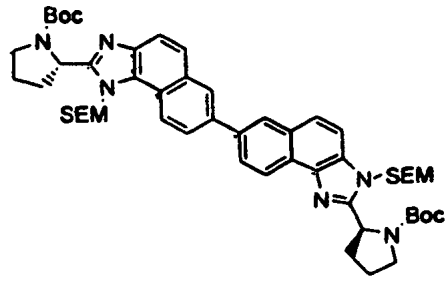
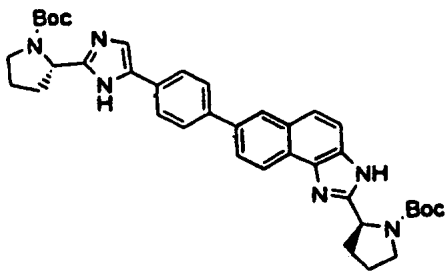
R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> está seleccionado cada uno independientemente entre hidrógeno y alquilo; y cada R<sup>11</sup> está seleccionado independientemente entre alquilo, arilalcoxi, arilalquilo, y (NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>)alquilo.

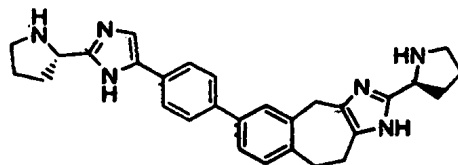
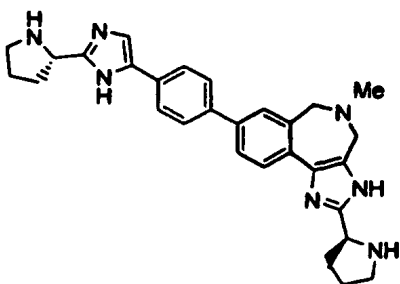
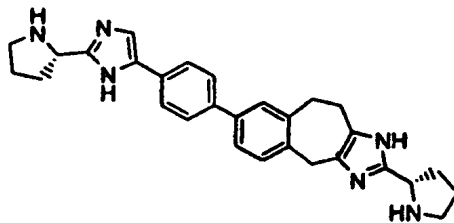
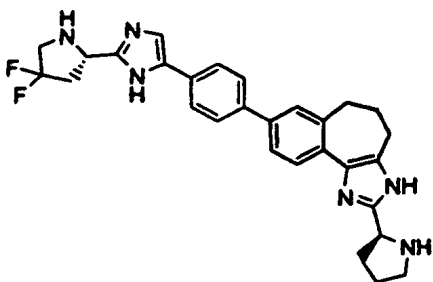
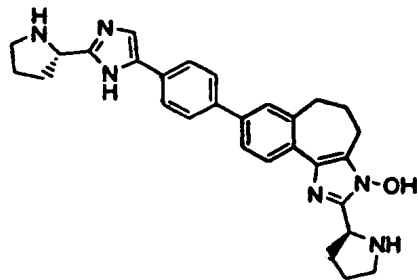
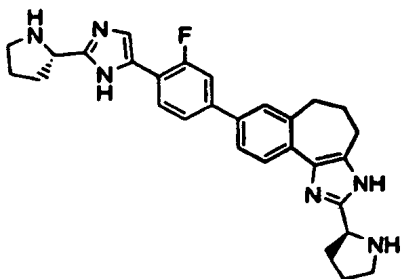
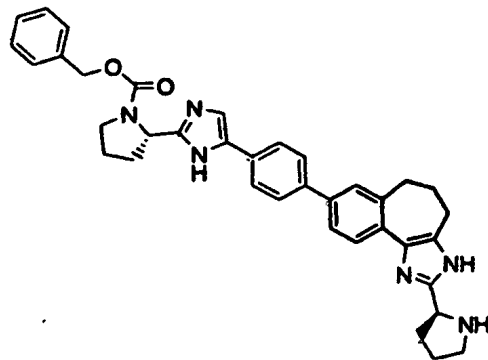
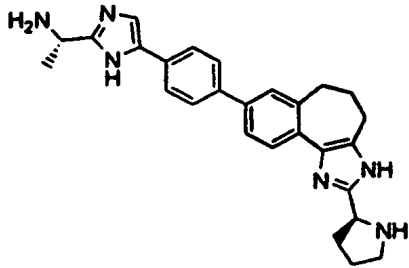
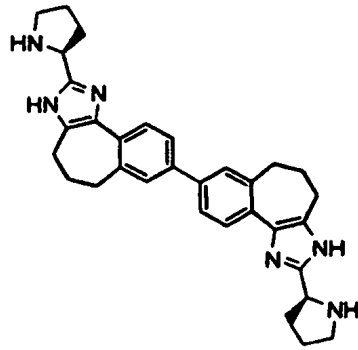
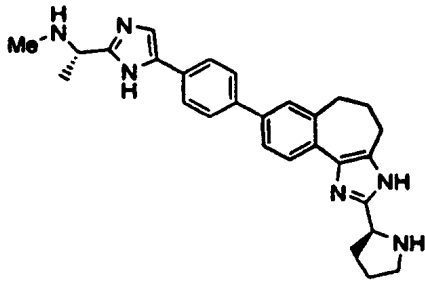
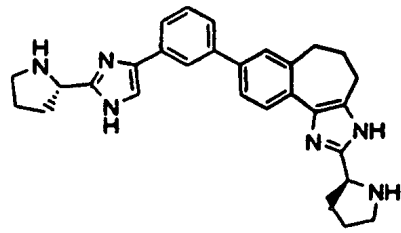
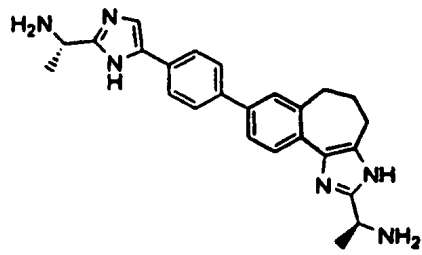
20 10. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre:

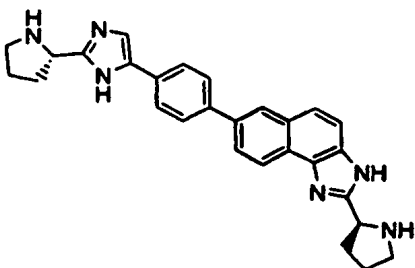
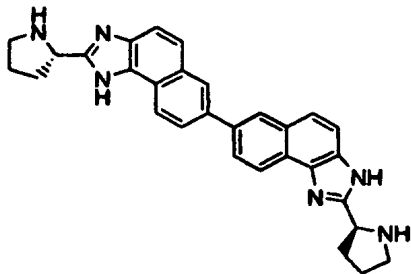
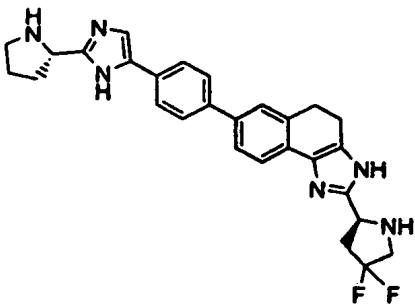
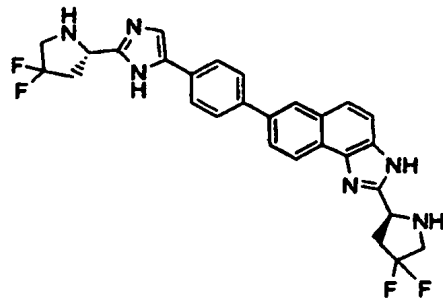
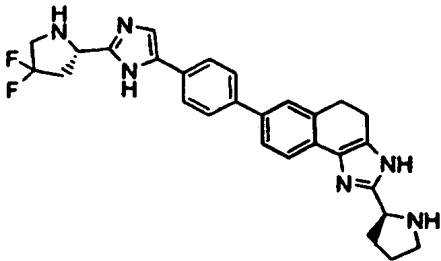
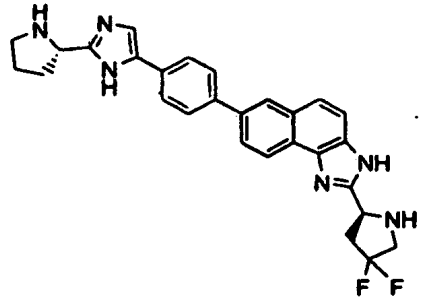
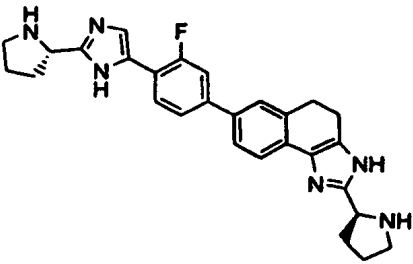
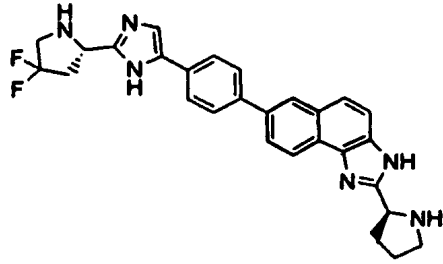
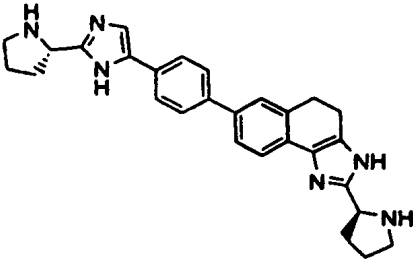
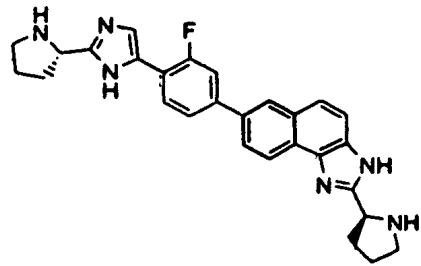
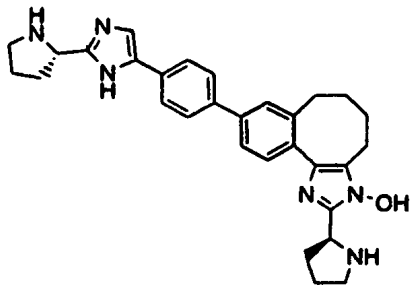


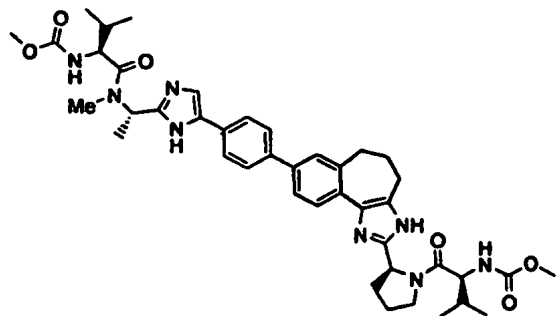
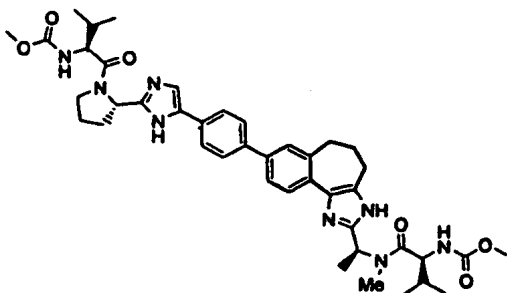
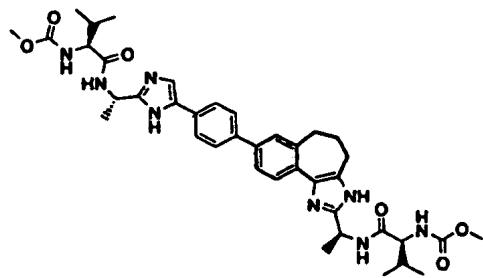
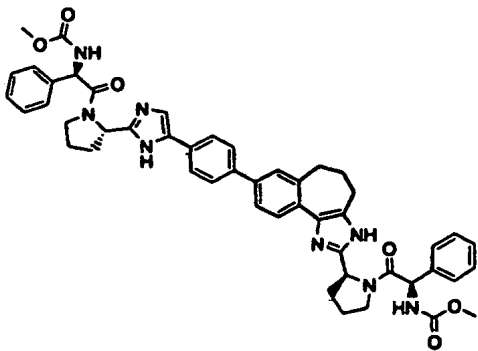
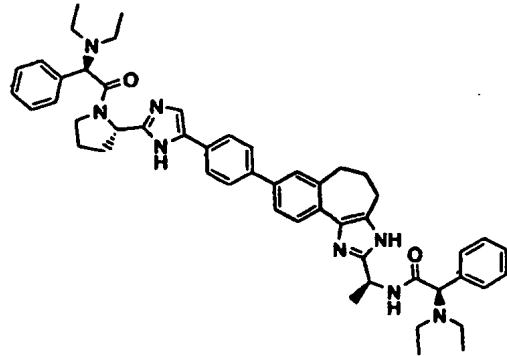
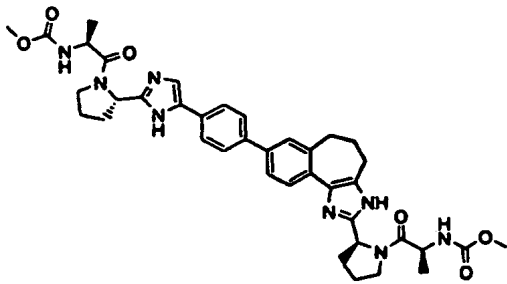
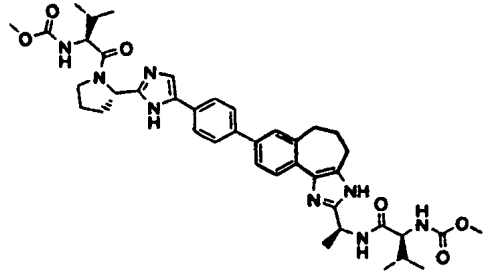
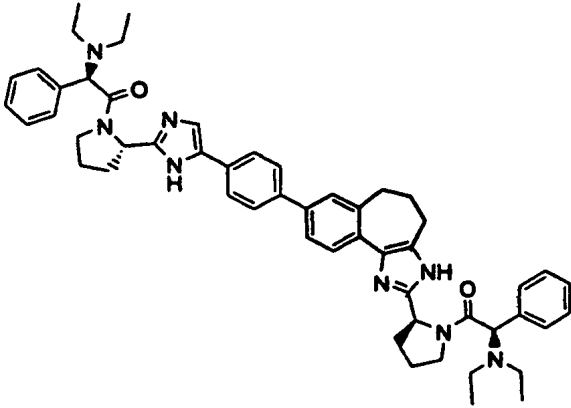
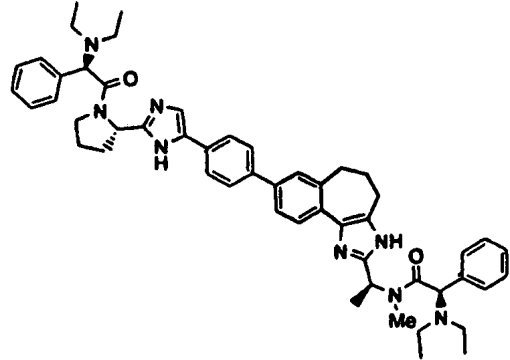
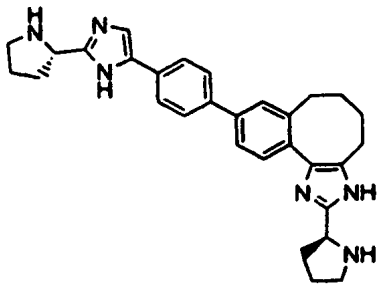


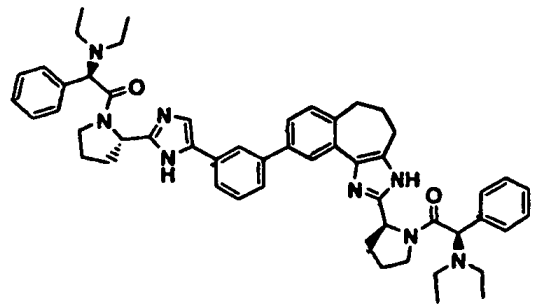
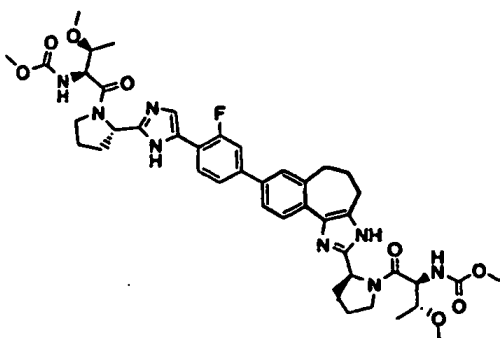
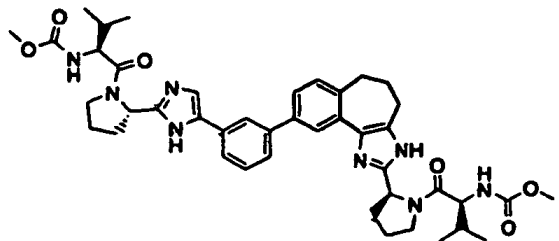
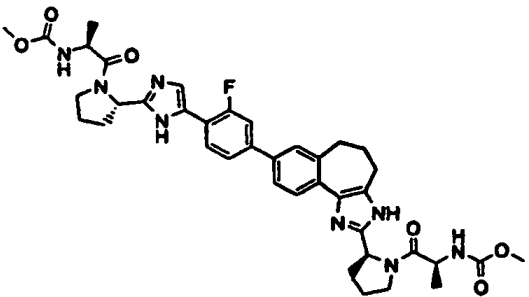
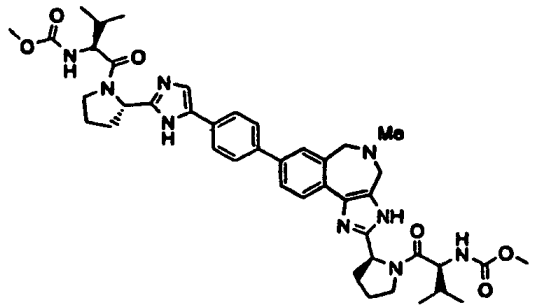
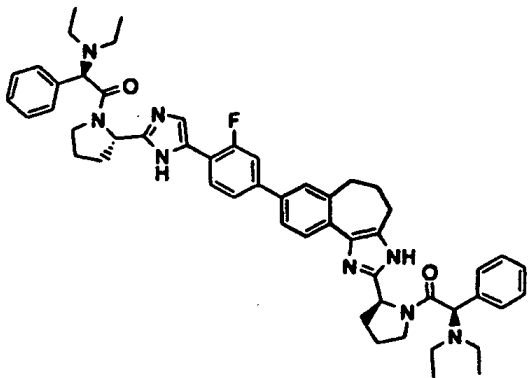
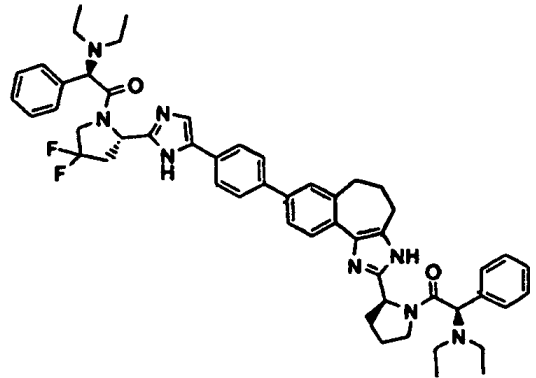
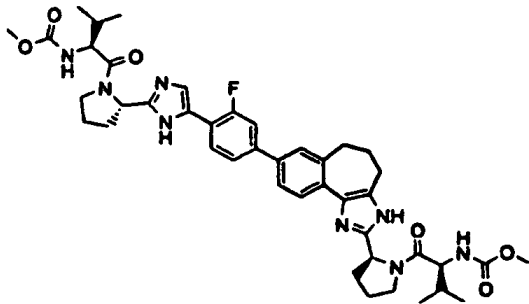
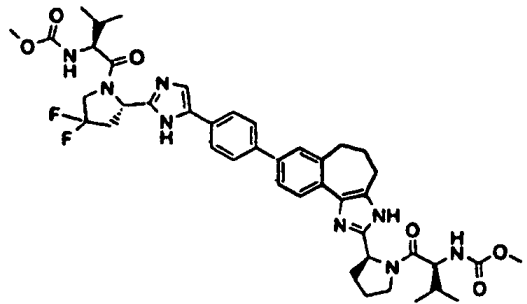
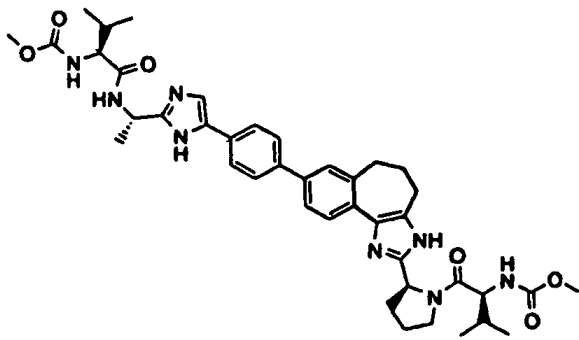


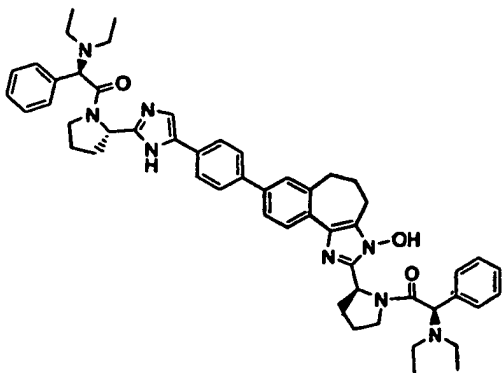
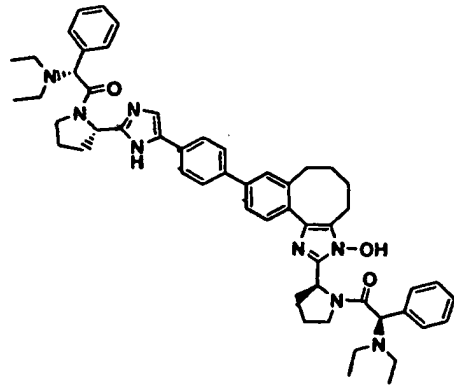
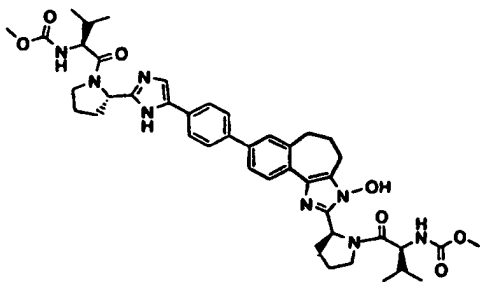
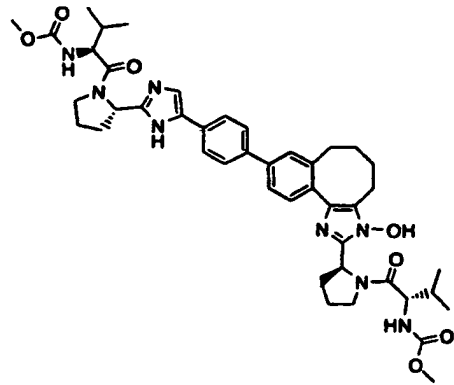
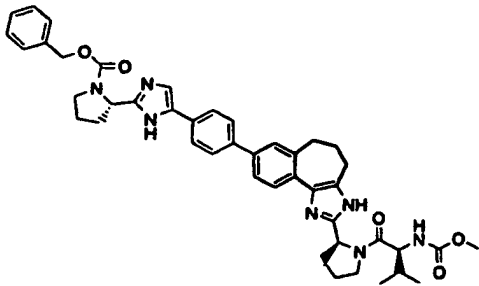
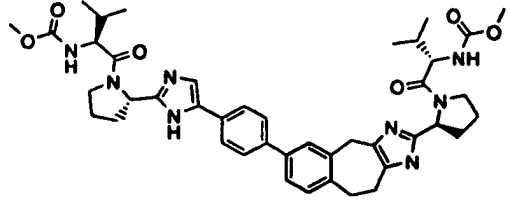
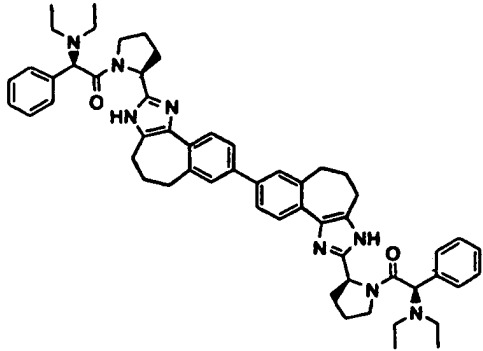
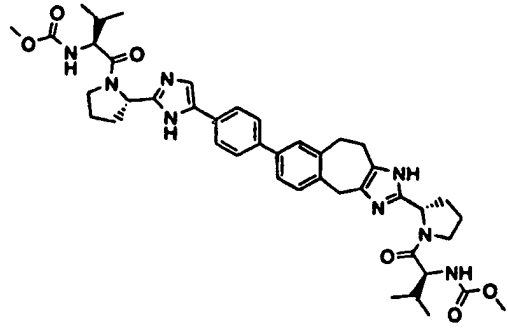
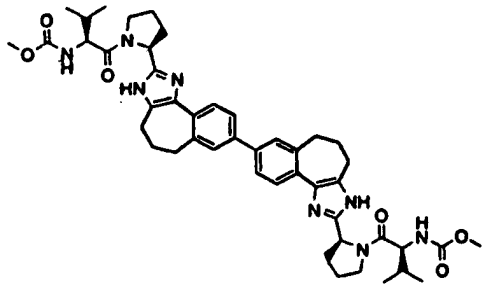


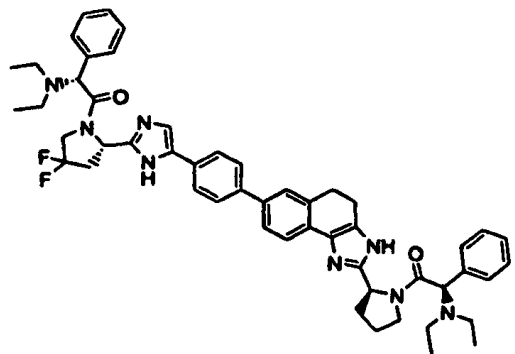
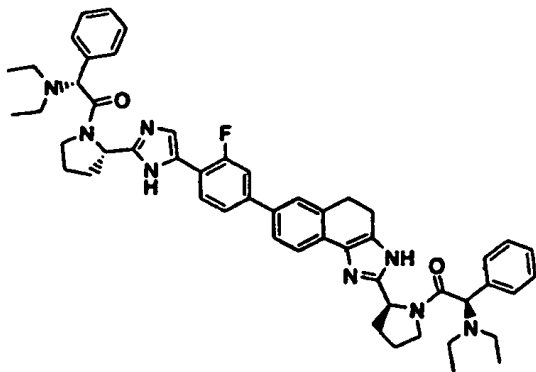
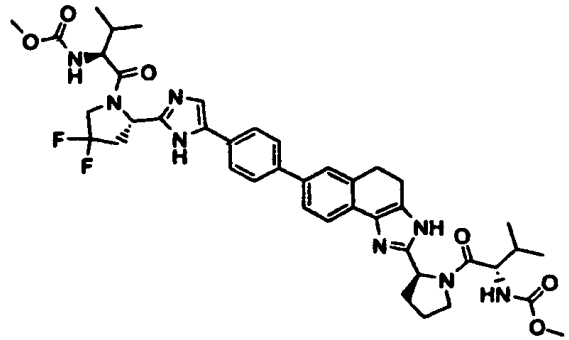
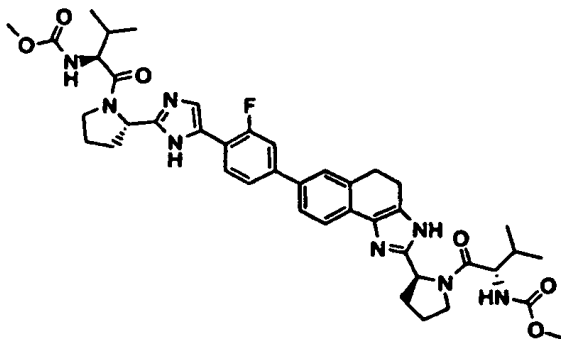
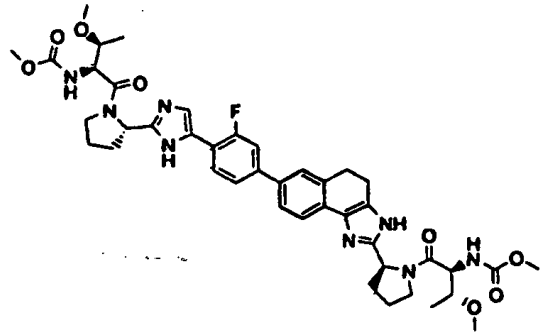
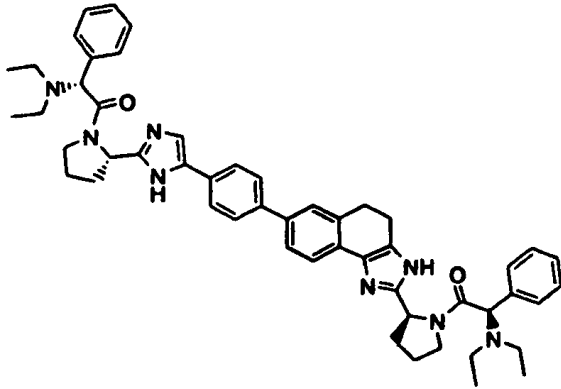
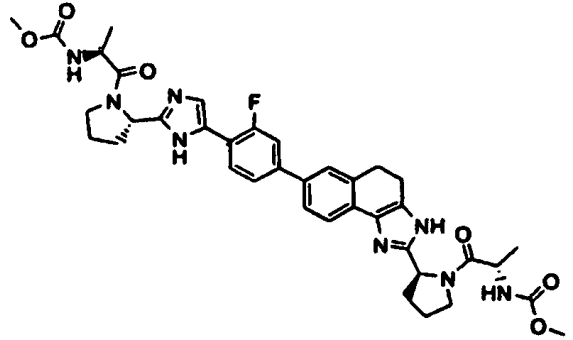
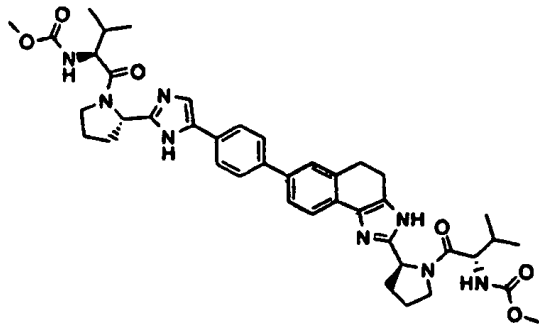




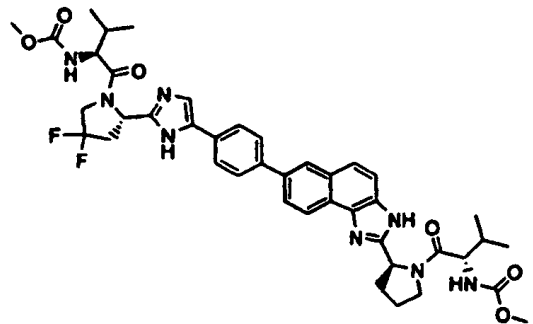
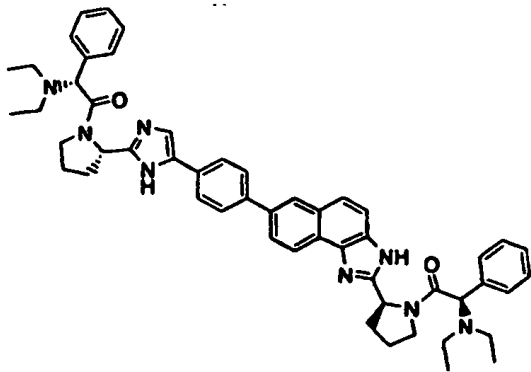
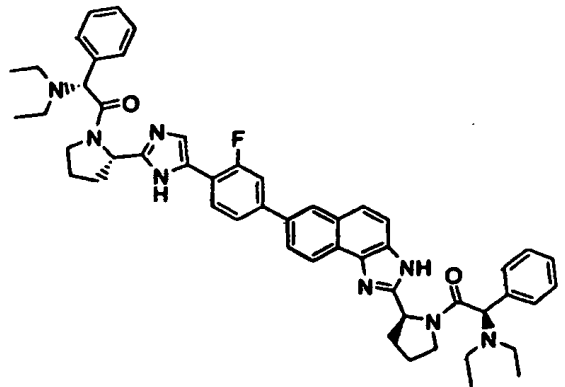
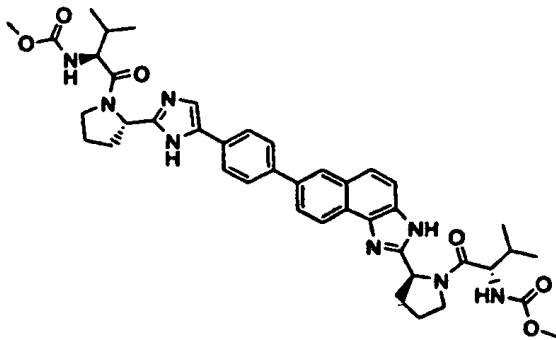
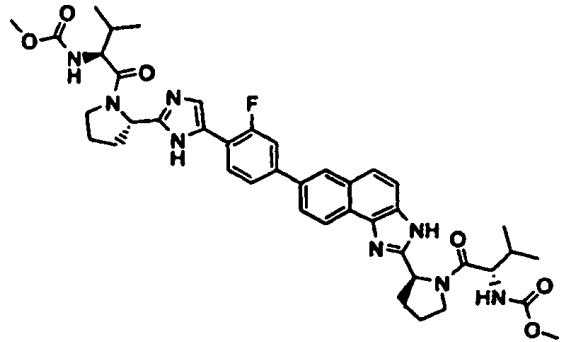
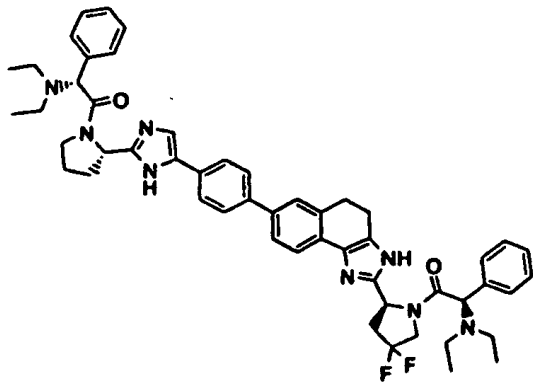
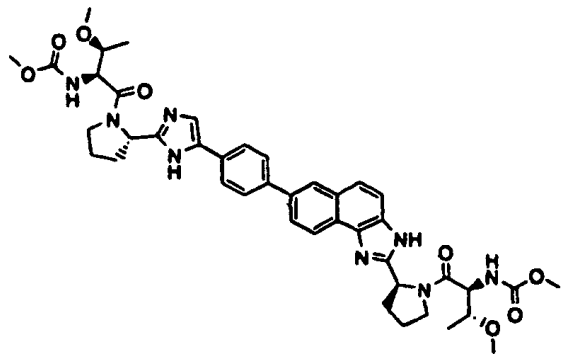
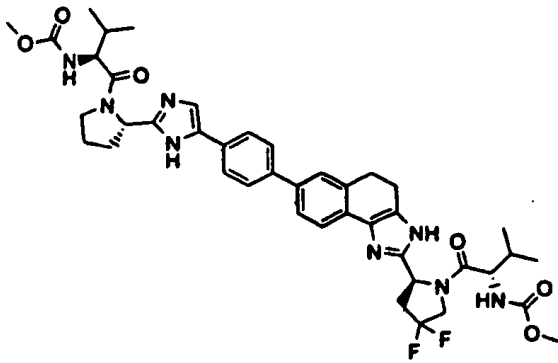


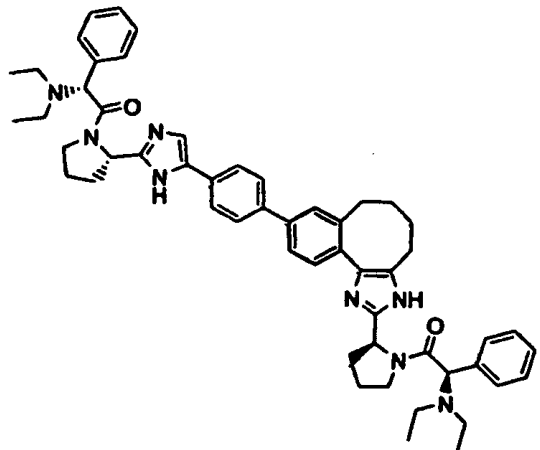
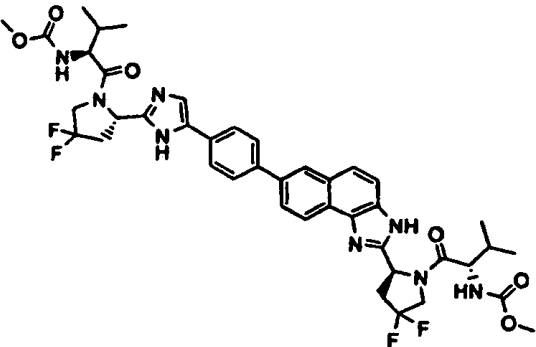
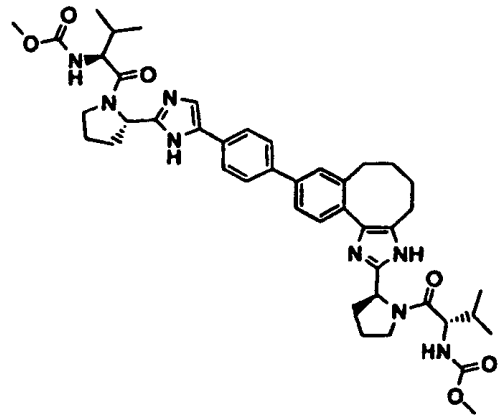
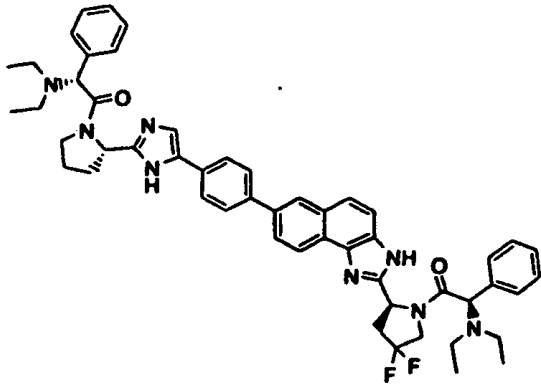
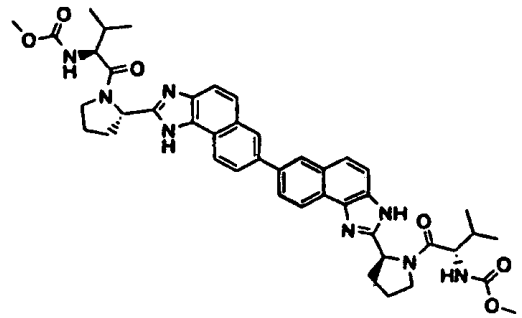
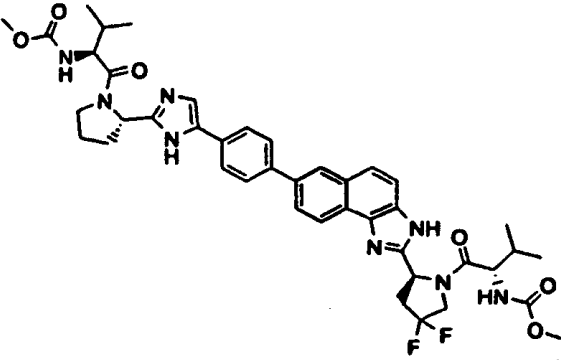
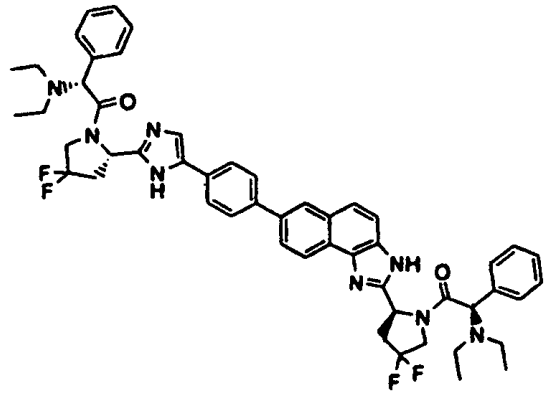
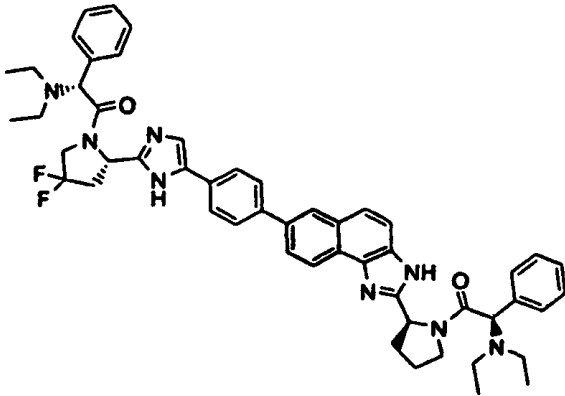


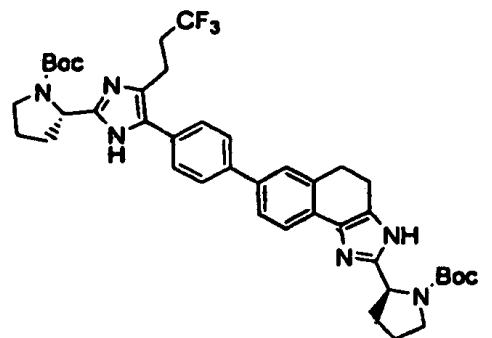
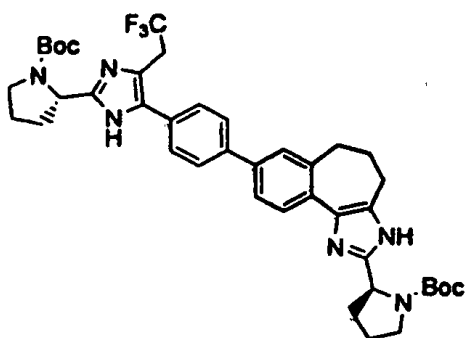
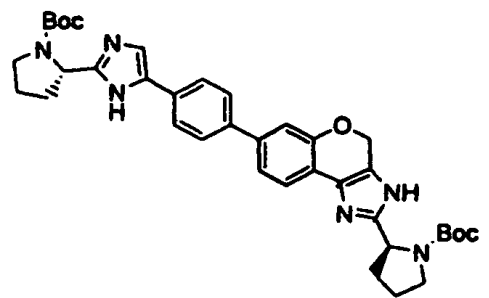
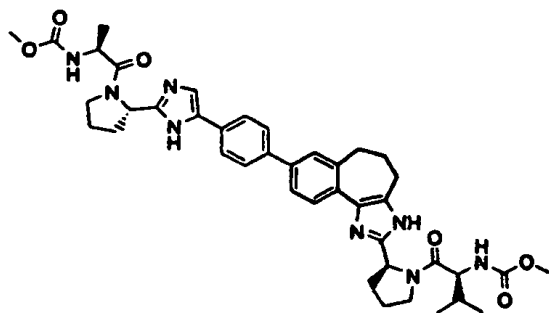
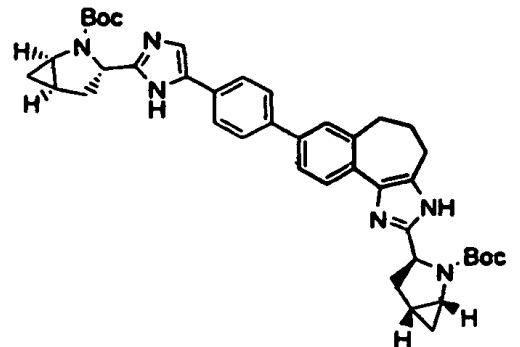
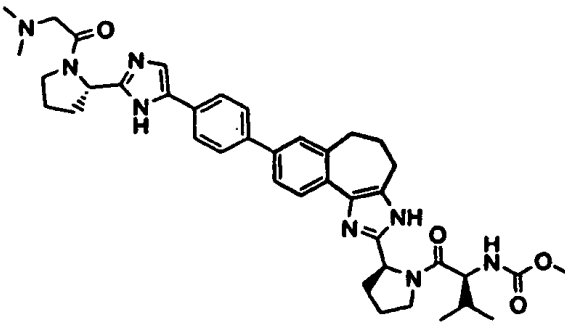
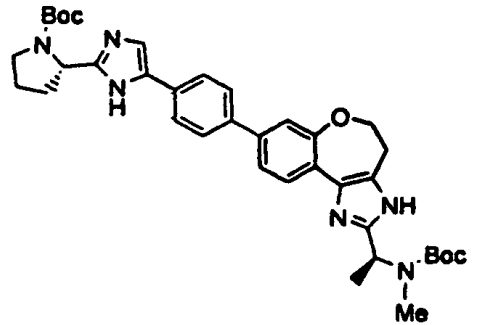
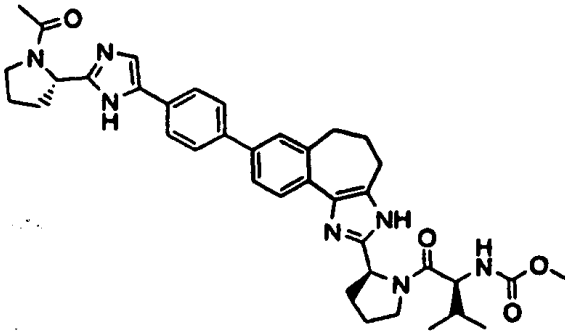
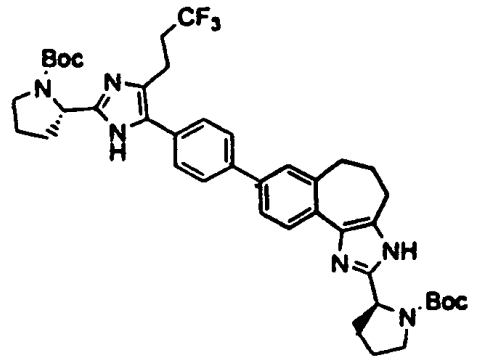
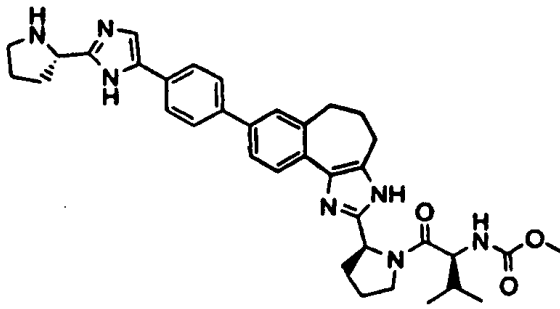


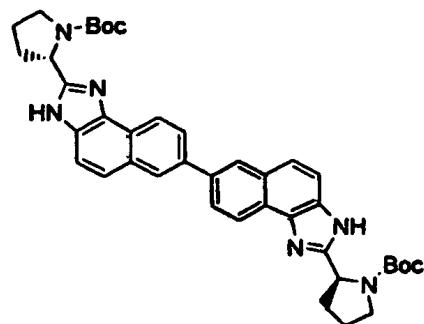
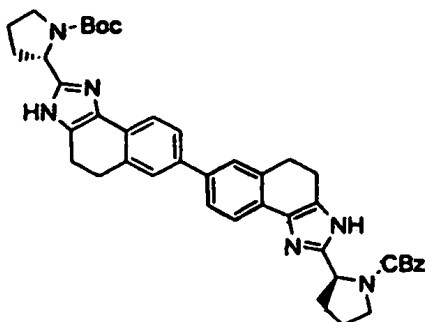
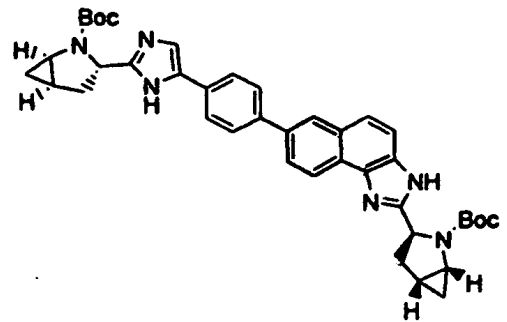
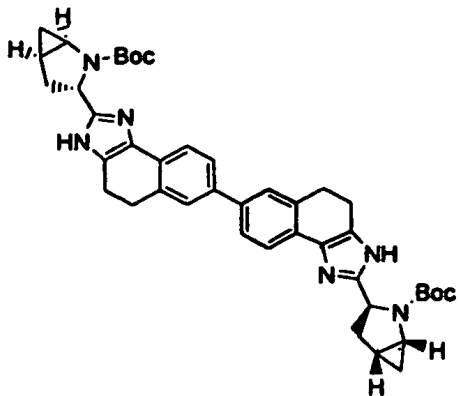
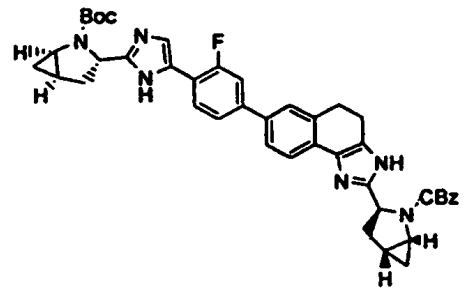
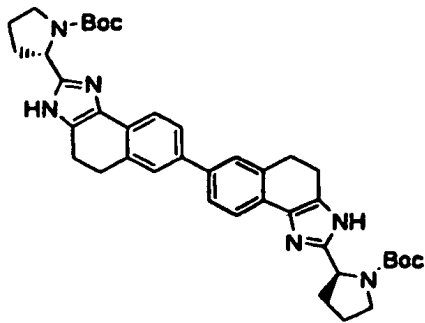
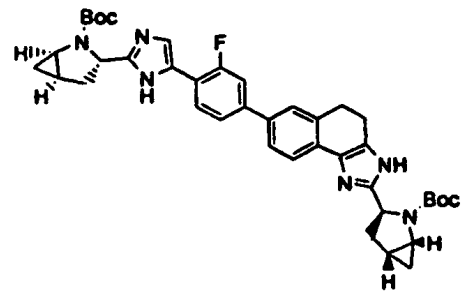
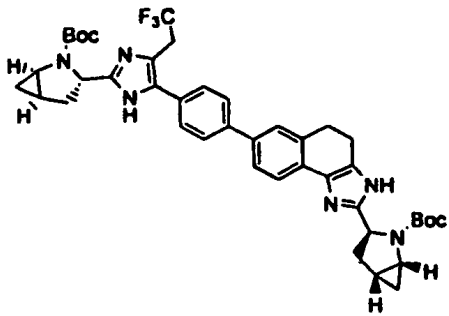
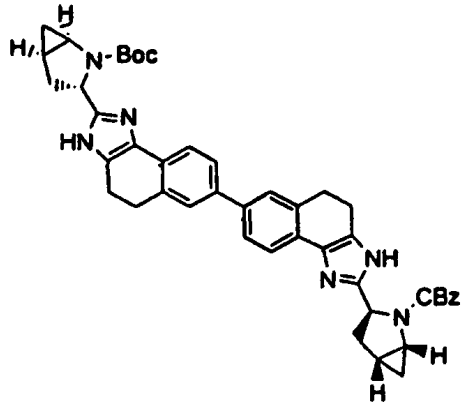
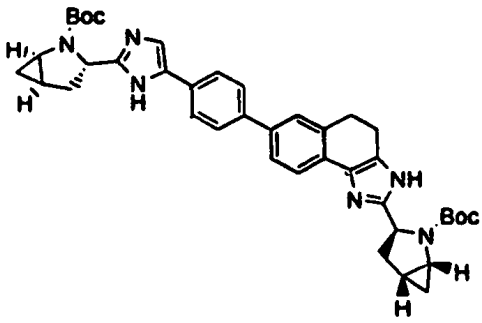


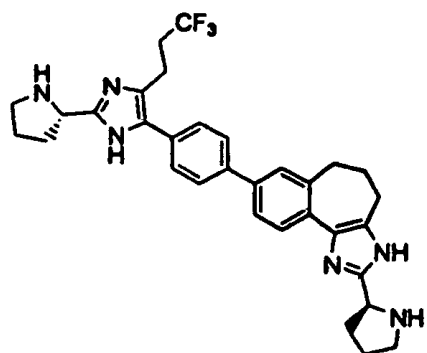
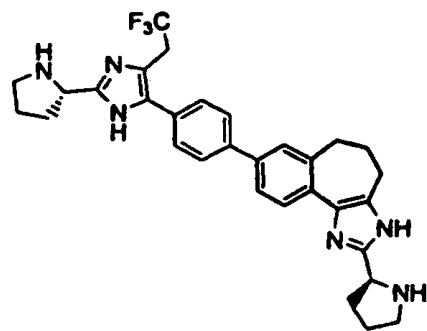
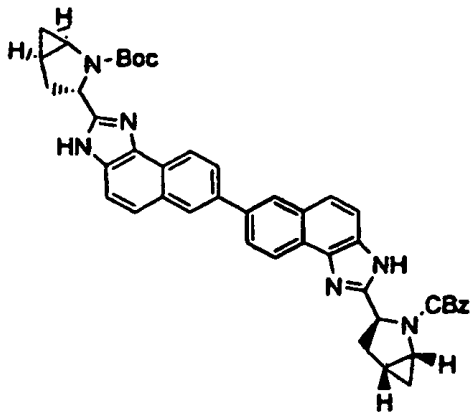
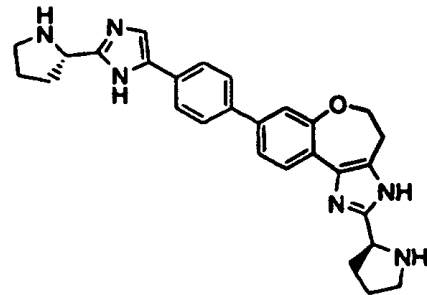
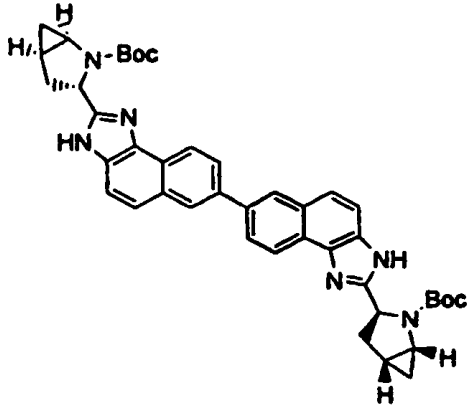
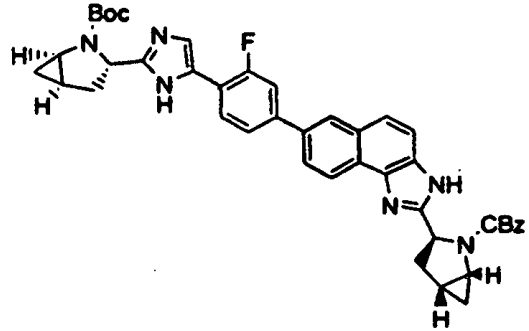
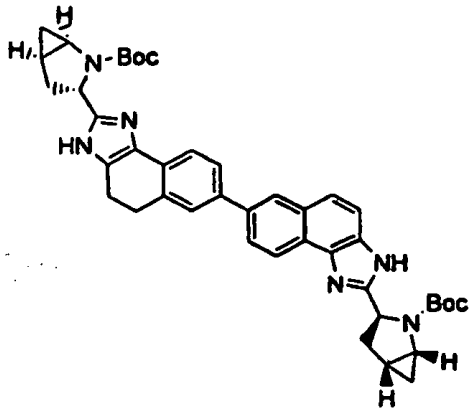
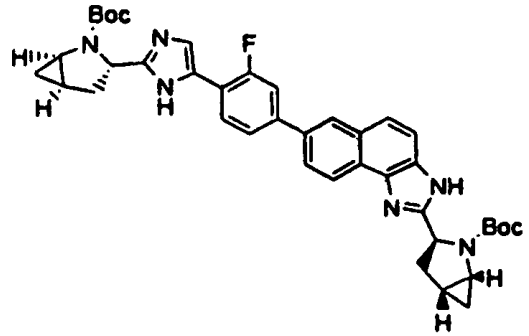
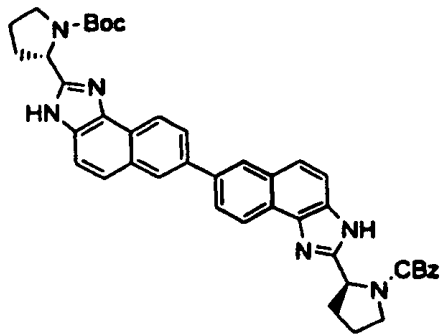


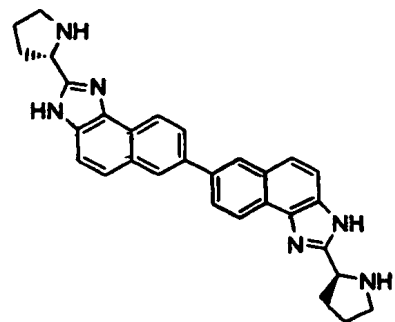
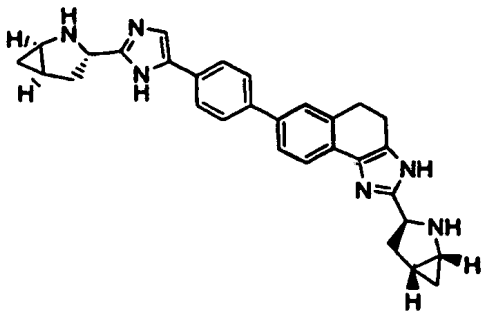
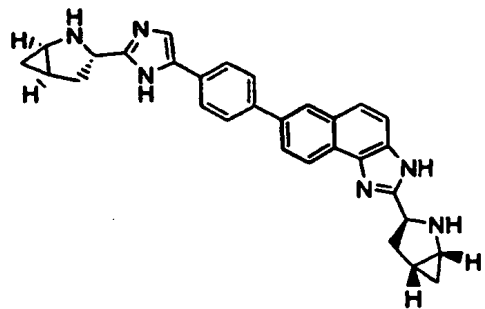
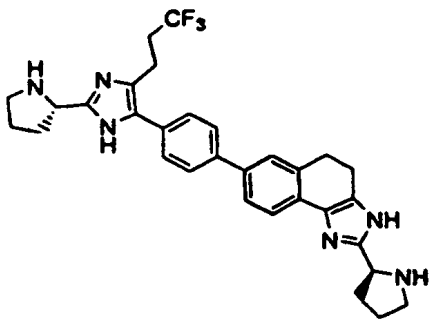
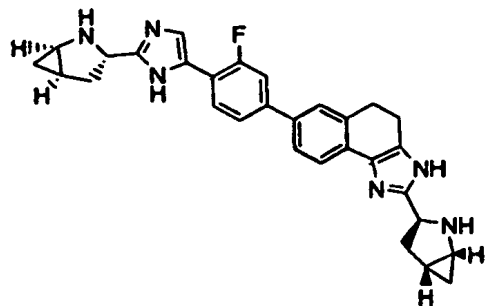
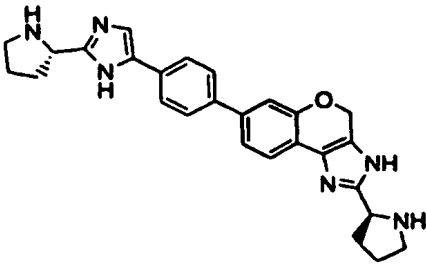
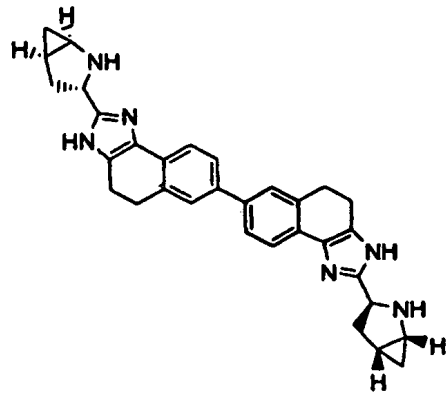
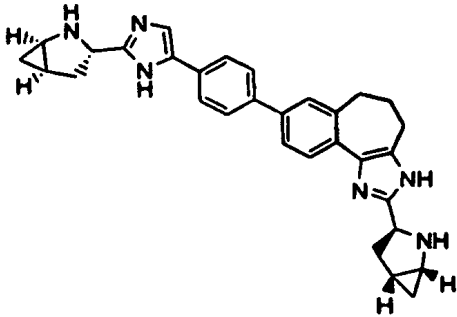
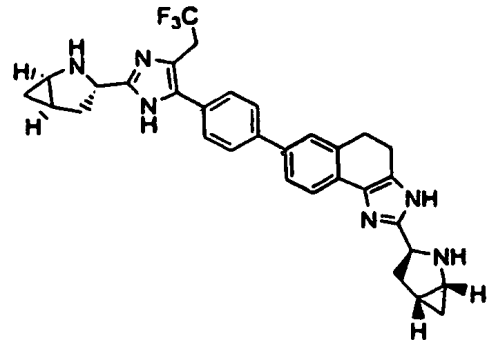
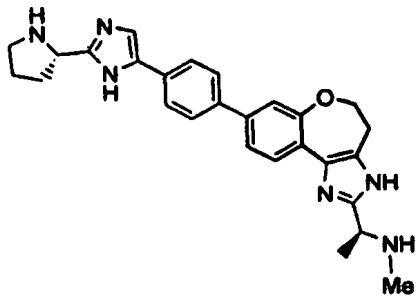


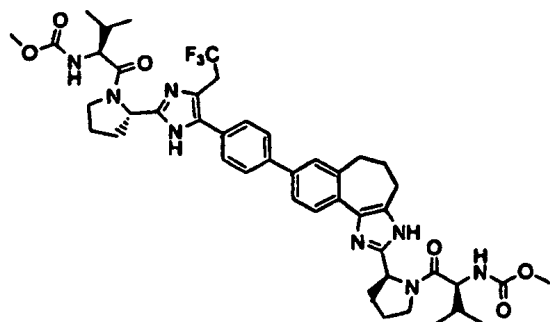
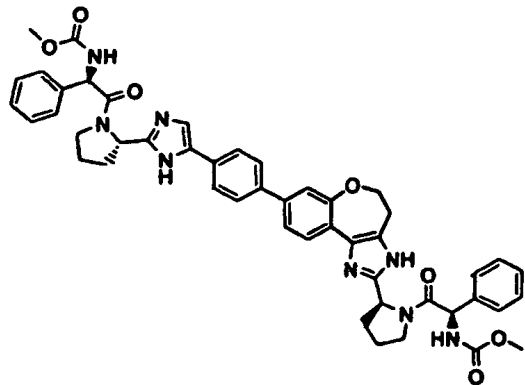
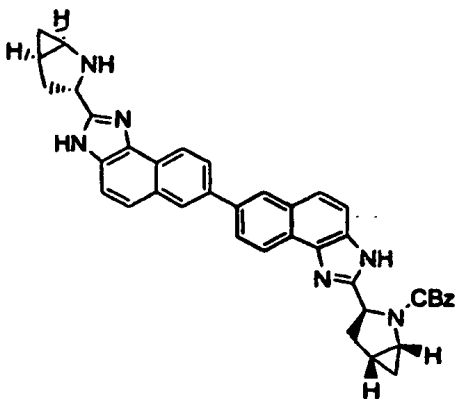
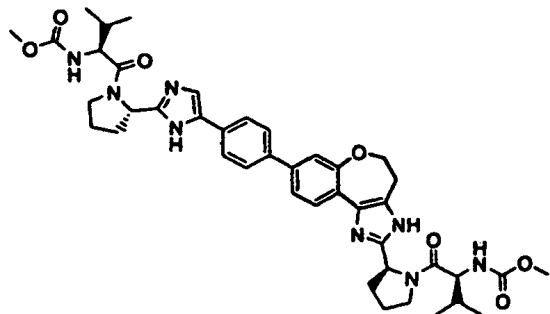
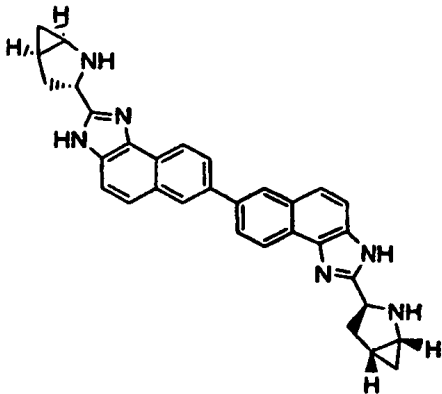
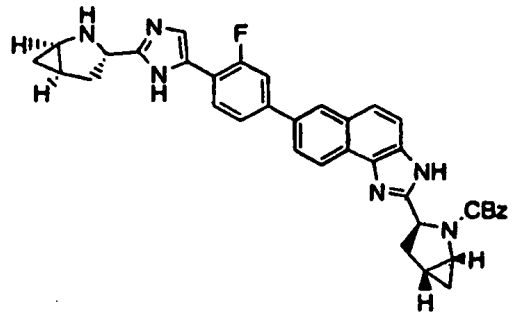
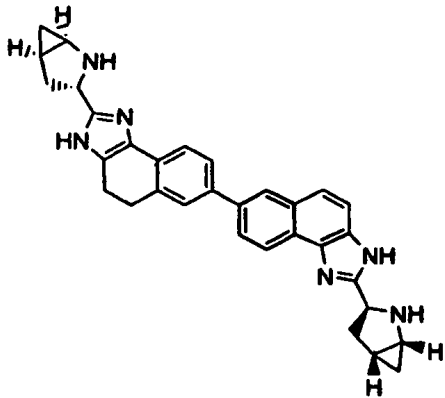
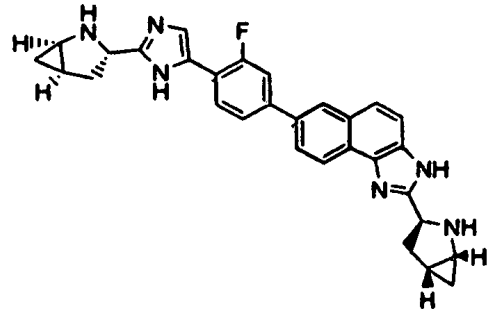
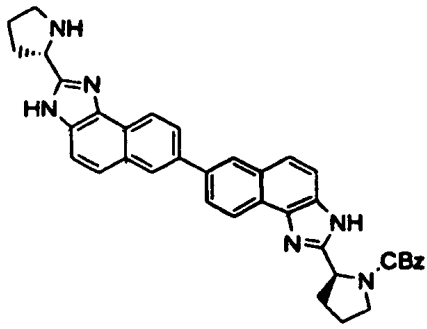


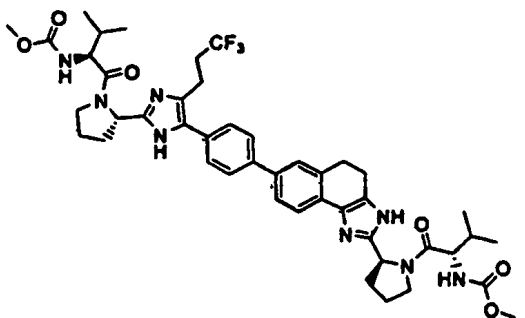
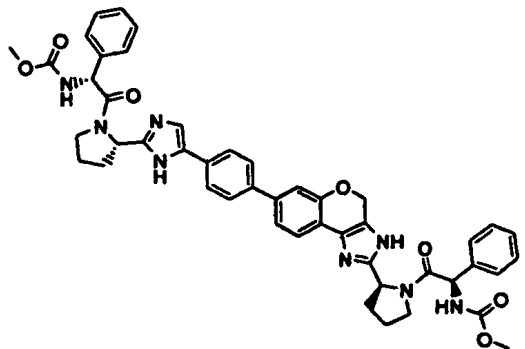
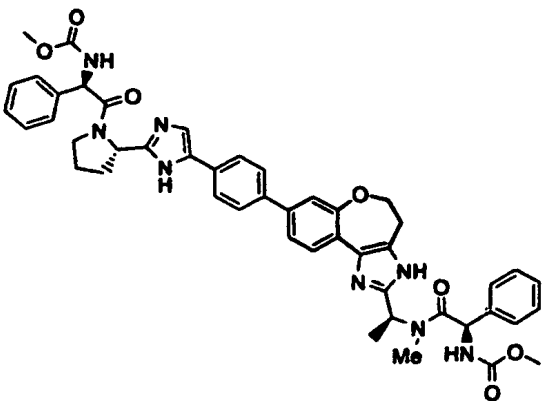
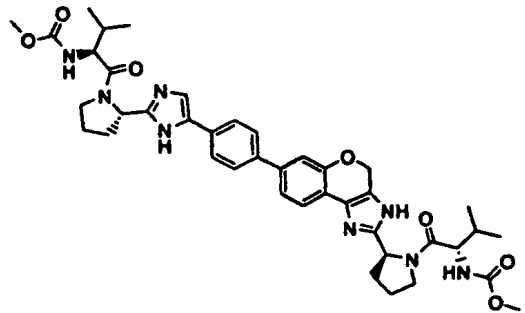
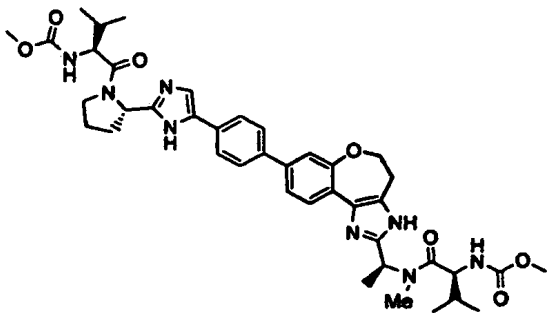
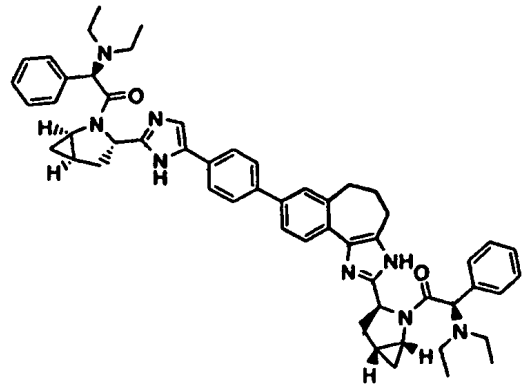
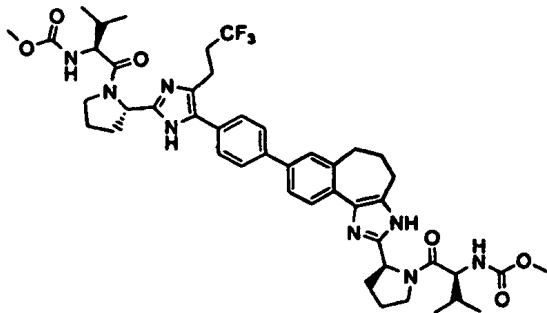
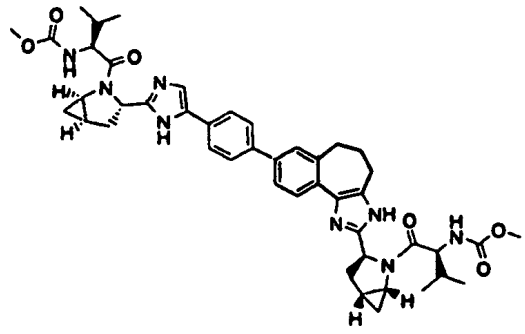
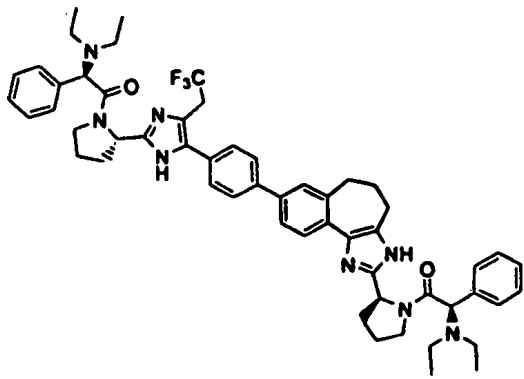




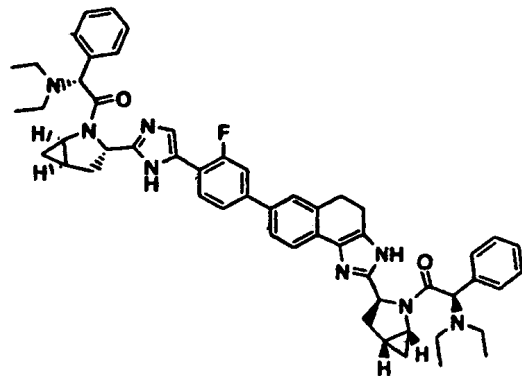
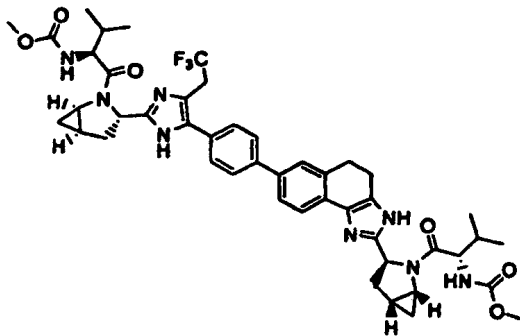
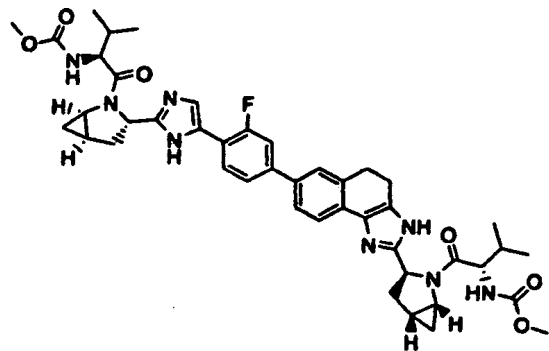
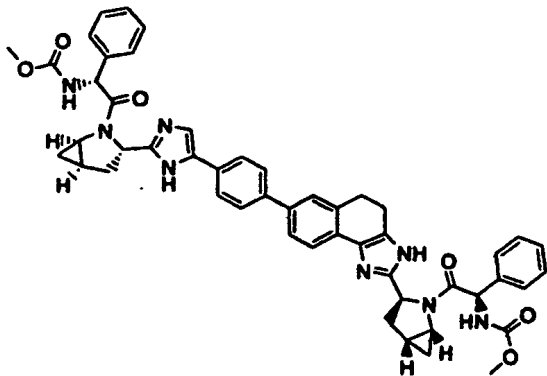
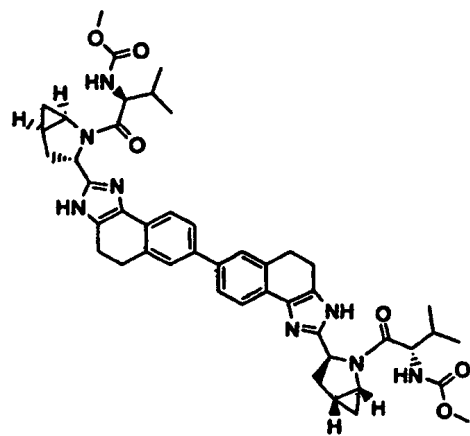
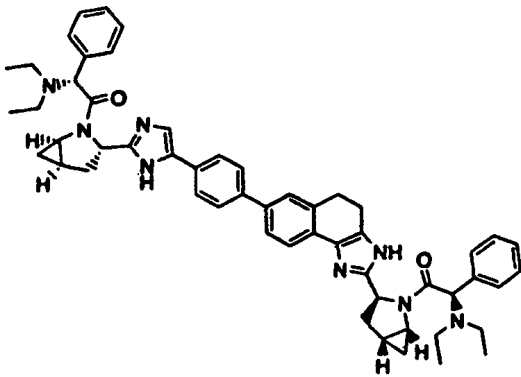
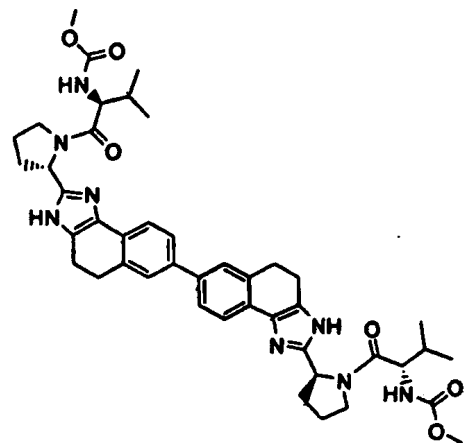
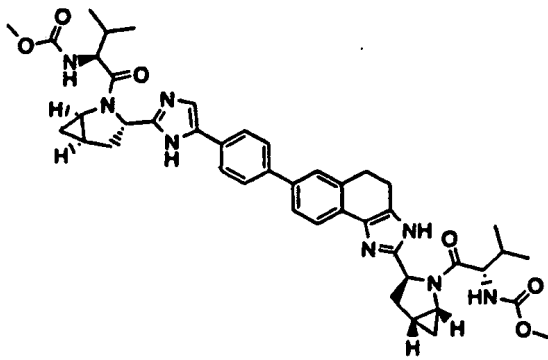


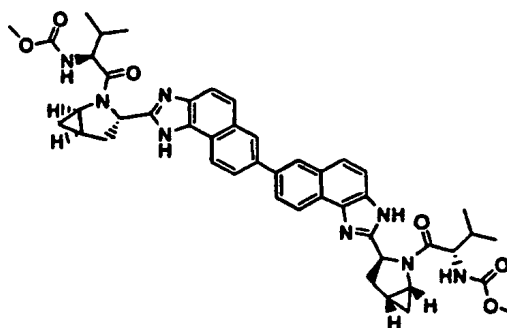
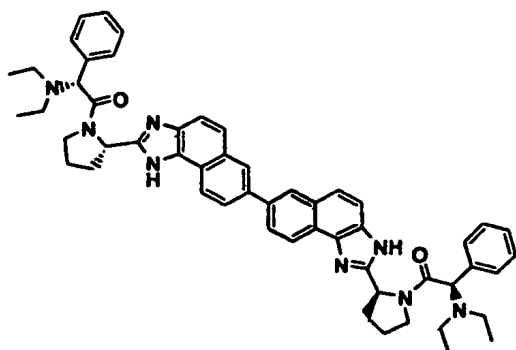
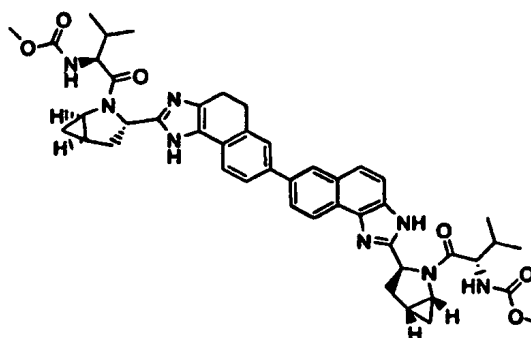
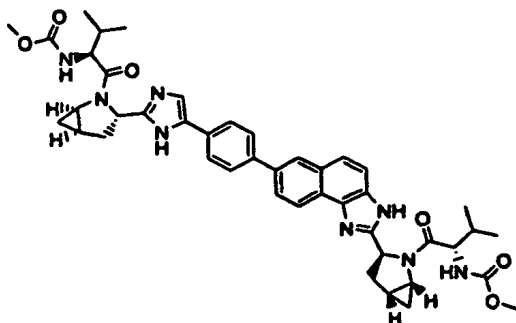
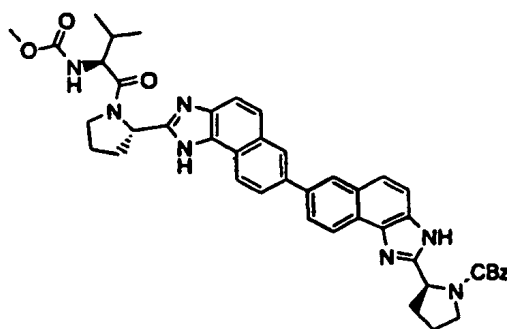
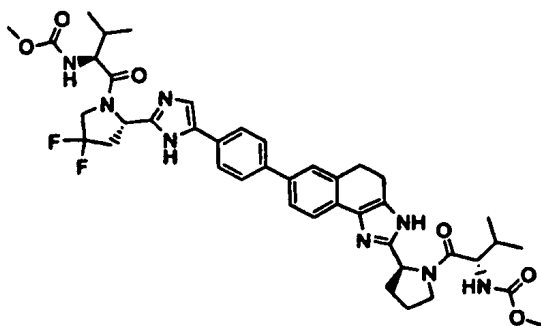
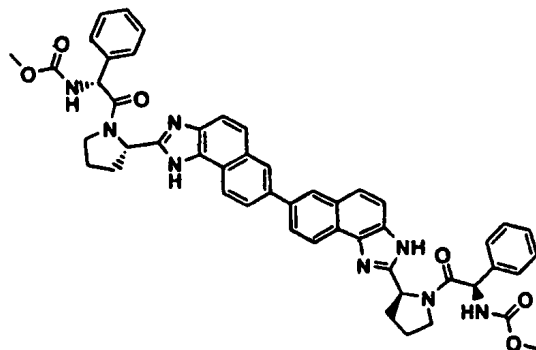
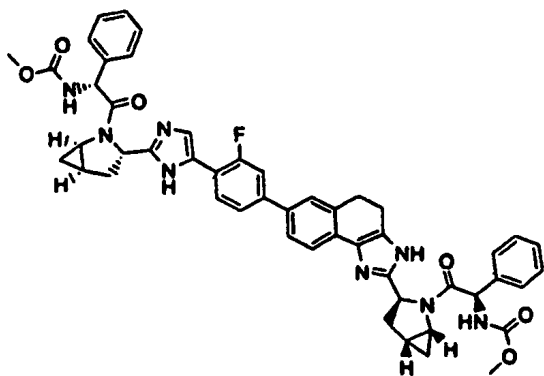


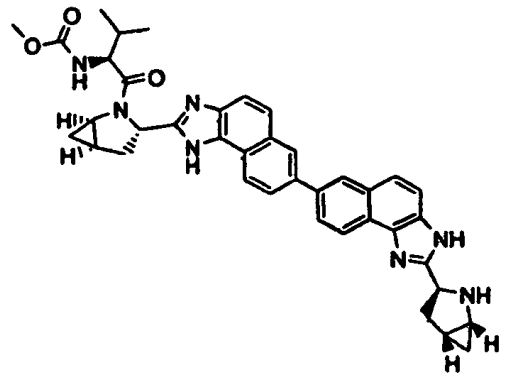
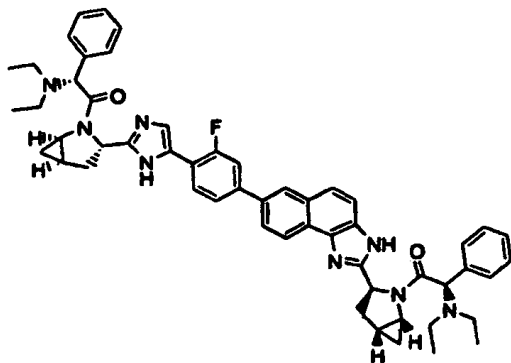
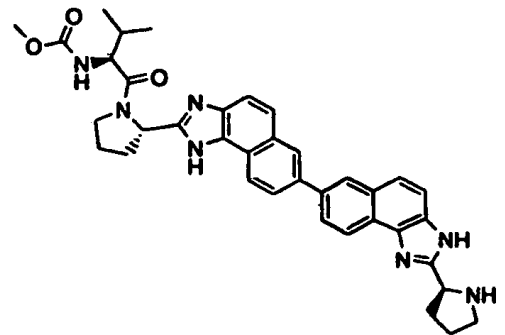
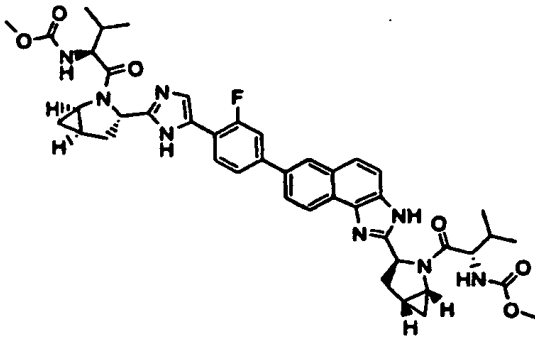
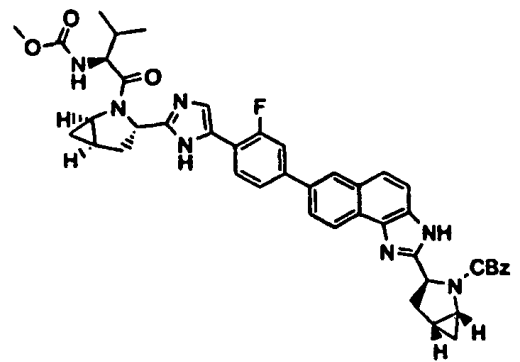
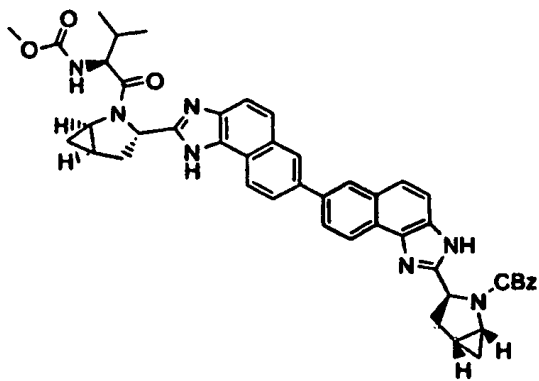
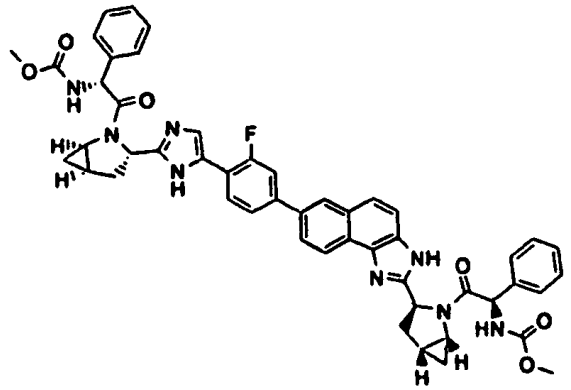
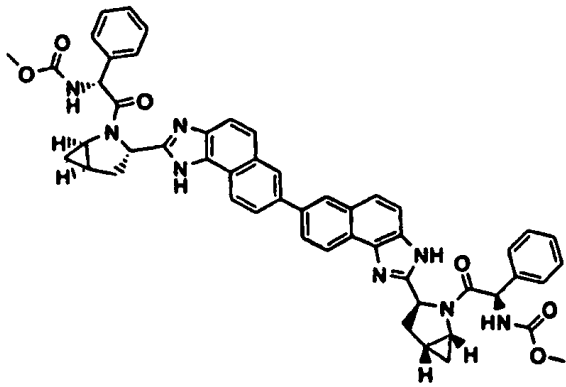


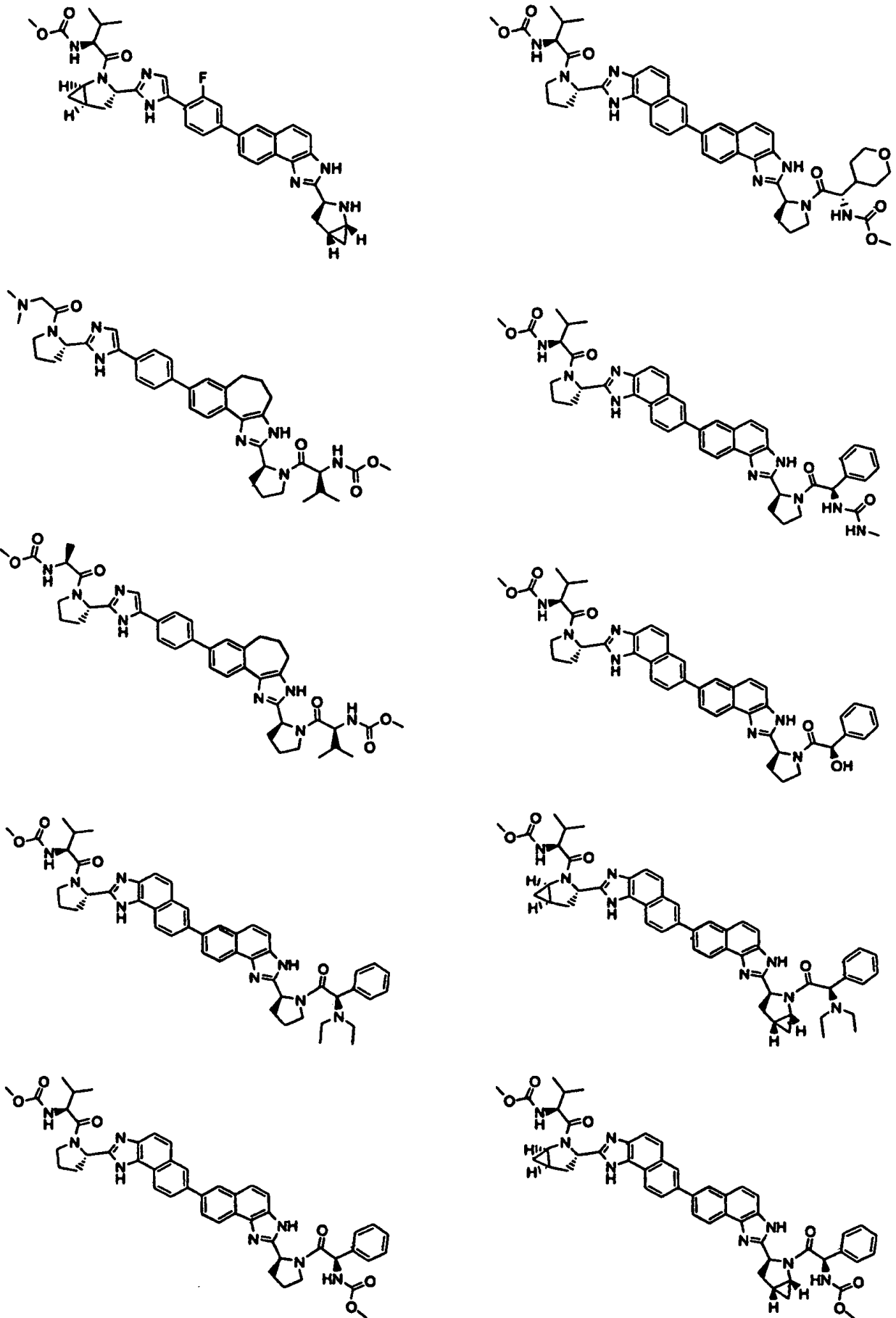


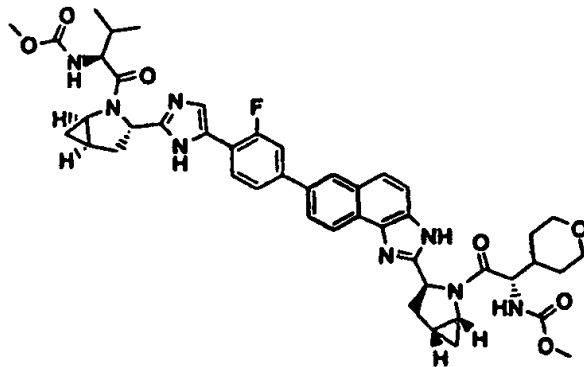
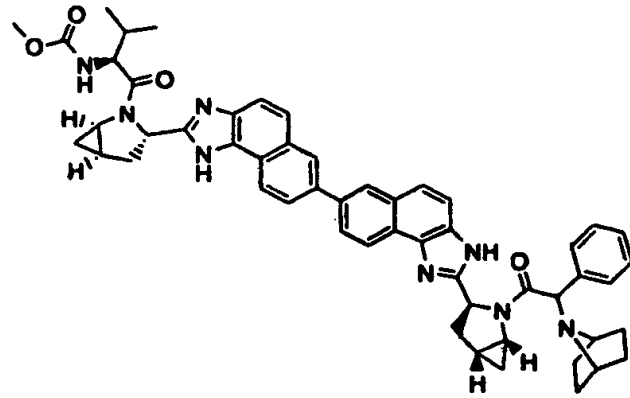
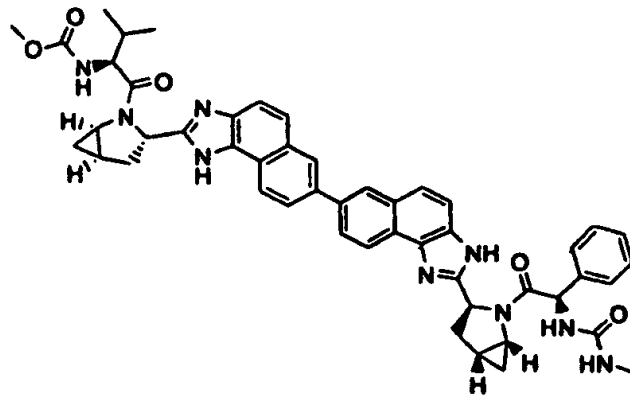
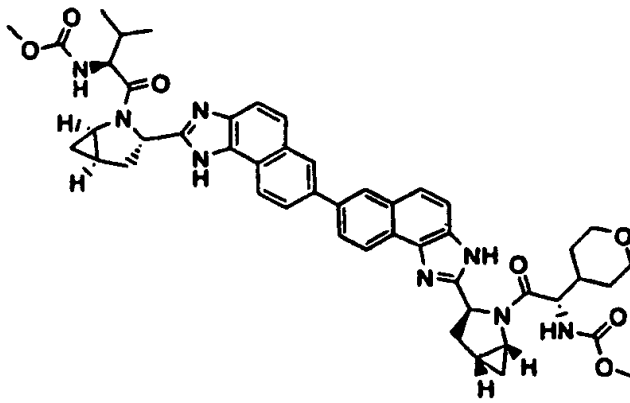












y

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 11. Una composición que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente uno o dos compuestos adicionales que tienen actividad anti-VHC.
12. La composición de la reivindicación 11, en la que al menos uno de los compuestos adicionales es un interferón que está seleccionado preferiblemente entre interferón alfa 2B, interferón alfa pegilado, interferón consenso, interferón alfa 2A, e interferón linfoblastoide tau o una ribavirina.
- 10 13. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de una infección por VHC en un paciente.
14. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, que comprende adicionalmente usar uno o dos compuestos adicionales que tienen actividad anti-VHC antes de, después de o de forma simultánea con el compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 15. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, en el que al menos uno de los compuestos adicionales es un interferón que está seleccionado preferiblemente entre interferón alfa 2B, interferón alfa pegilado, interferón consenso, interferón alfa 2A, e interferón linfoblastoide tau o una ribavirina.