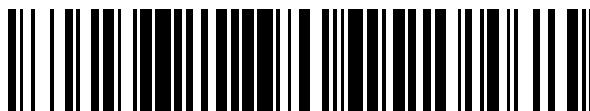


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 386 590**

51 Int. Cl.:  
**C07D 413/14** (2006.01)  
**C07D 403/04** (2006.01)  
**C07D 403/14** (2006.01)  
**A61K 31/40** (2006.01)  
**A61P 31/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08755524 .9**  
96 Fecha de presentación: **15.05.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2146984**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.01.2010**

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

30 Prioridad:  
**17.05.2007 US 938534 P**  
**14.05.2008 US 120494**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**23.08.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**23.08.2012**

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; HAMANN, Lawrence G.;**  
**JAMES, Clint A.; LANGLEY, David R.;**  
**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 y**  
**WANG, Gan**

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 2 386 590 T3

## DESCRIPCIÓN

Inhibidores del virus de la Hepatitis C

La presente divulgación se dirige de forma general a compuestos antivirales, y de forma más específica se dirige a compuestos que pueden inhibir la función de la proteína NS5A codificada por el virus de la Hepatitis C (VHC), a composiciones que comprende tales compuestos, y a procedimientos para inhibir la función de la proteína NS5A.

El VHC es un grave patógeno humano, que infecta una cantidad estimada de 170 millones de personas a escala mundial - aproximadamente cinco veces el número de personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1. Una fracción importante de estos individuos infectados por el VHC desarrolla una enfermedad hepática progresiva grave, incluyendo cirrosis y carcinoma hepatocelular.

En la actualidad, la terapia más efectiva contra el VHC emplea una combinación de alfa-interferón y ribavirina, que produce una eficacia prolongada en el 40% de los pacientes. Los resultados clínicos recientes demuestran que como monoterapia el alfa-interferón pegilado es superior al alfa-interferón sin modificar. Sin embargo, incluso con regímenes terapéuticos experimentales que involucran combinaciones de alfa-interferón pegilado y ribavirina, una fracción importante de los pacientes no desarrollan una reducción prolongada en la carga viral. Por lo tanto, existe una necesidad clara y percibida desde hace mucho tiempo para el desarrollo de productos terapéuticos eficaces para el tratamiento de la infección por VHC.

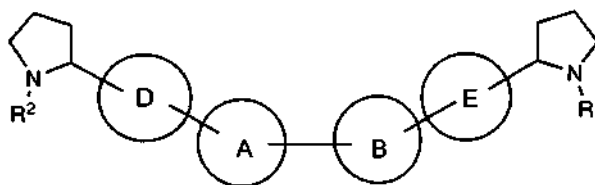
El VHC es un virus de ARN de cadena positiva. En base a una comparación de la secuencia de aminoácidos deducida y de la amplia semejanza de la región no traducida 5', se ha clasificado al VHC en un género separado en la familia *Flaviviridae*. Todos los miembros de la familia *Flaviviridae* poseen viriones con envoltura que contienen un genoma de ARN de cadena positiva que codifica todas las proteínas específicas del virus conocidas a través de la traducción de un marco de lectura abierto, ininterrumpido y sencillo.

Se encuentra una considerable heterogeneidad dentro de los nucleótidos y la secuencia codificada de aminoácidos 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 a nivel mundial, y la relevancia clínica de la heterogeneidad genética del VHC se muestra esquiva a pesar de los numerosos estudios del posible efecto de los genotipos en la patogénesis y la terapia.

La cadena sencilla del genoma de ARN del VHC tiene una longitud de aproximadamente 9500 nucleótidos y posee un marco sencillo de lectura abierto (ORF) que codifica una gran poliproteína sencilla de aproximadamente 3000 aminoácidos. En las células infectadas, esta poliproteína se escinde en múltiples lugares 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 efectúa mediante dos proteasas virales. La primera se cree que es una metaloproteasa y produce la escisión de la unión NS2-NS3; la segunda es una serina proteasa contenida dentro de la región N-terminal de la proteína NS3 (también denominada en el presente documento proteasa NS3) y media todas las escisiones posteriores corriente debajo de NS3, tanto en cis, en el sitio de escisión NS3-NS4A, como en trans, para los sitios restantes NS4A-NS4B, NS4B-NS5A, NS5A-NS5B. Parece que la proteína NS4A sirve para múltiples funciones, actuando como cofactor para la proteasa NS3 y posiblemente asistiendo en la localización de membrana de la proteína NS3 y otros componentes de la replicasa viral. La formación del complejo de la proteína NS3 con NS4A parece necesaria para el procesamiento de sucesos, aumentando la eficacia proteolítica de todos los sitios. La proteína NS3 también exhibe actividades nucleósido trifosfatasa y RNA helicasa. La proteína NS5B (también denominada en el presente documento VHC polimerasa) es una polimerasa de ARN dependiente de ARN que esta involucrada en la replicación del VHC.

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

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



(I),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que A y B son cada uno fenilo;

D y E son cada uno un anillo aromático de cinco miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; a condición de que al menos uno de los grupos D y E sea distinto de imidazol;

$R^1$  y  $R^2$  están seleccionados independientemente entre hidrógeno y  $R^3-C(O)-$ ; y

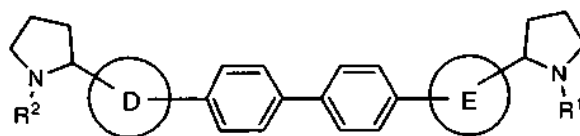
5 cada  $R^3$  están seleccionados independientemente entre alcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilalquilo, arilo, arilalqueno, arilalcoxi, arilalquilo, ariloxialquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alqueno, (cicloalquil)alquilo, cicloalquiloxialquilo, haloalquilo, heterociclilo, heterocicilalqueno, heterocicilalcoxi, heterocicilalquilo, heterociciloxialquilo, hidroxialquilo,  $-NR^cR^d$ ,  $(NR^cR^d)$ alqueno,  $(NR^cR^d)$ alquilo, y  $(NR^cR^d)$ carbonilo.

10 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 uno de los grupos D y E es imidazol.

En una segunda realización del primer aspecto la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que al menos uno de los grupos D y E se selecciona entre pirazol, triazol, y oxadiazol.

15 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  $R^3$  se selecciona entre alcoxi y arilalquilo.

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



(II),

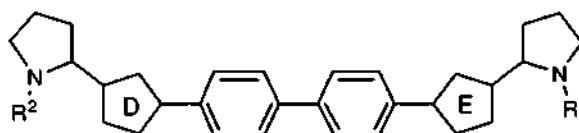
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

20 D y E son cada uno un anillo aromático de cinco miembros que contiene uno, dos, o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; a condición de que al menos uno de los grupos D y E sea distinto de imidazol;

$R^1$  y  $R^2$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno y  $R^3-C(O)-$ ; y

25 cada  $R^3$  se selecciona independientemente entre alcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilalquilo, arilo, arilalqueno, arilalcoxi, arilalquilo, ariloxialquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alqueno, (cicloalquil)alquilo, cicloalquiloxialquilo, haloalquilo, heterociclilo, heterocicilalqueno, heterocicilalcoxi, heterocicilalquilo, heterociciloxialquilo, hidroxialquilo,  $-NR^cR^d$ ,  $(NR^cR^d)$ alqueno,  $(NR^cR^d)$ alquilo, y  $(NR^cR^d)$ carbonilo.

En un tercer aspecto la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (III)



(III),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

30 D y E son cada uno un anillo aromático de cinco miembros que contiene uno, dos, o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; a condición de que al menos uno de los grupos D y E sea distinto de imidazol; y a condición de que tanto D como E estén cada uno sustituidos a través de los átomos de carbono;

$R^1$  y  $R^2$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno y  $R^3-C(O)-$ ; y

35 cada  $R^3$  se selecciona independientemente entre alcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilalquilo, arilo, arilalqueno, arilalcoxi, arilalquilo, ariloxialquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alqueno, (cicloalquil)alquilo, cicloalquiloxialquilo, haloalquilo, heterociclilo, heterocicilalqueno, heterocicilalcoxi, heterocicilalquilo, heterociciloxialquilo, hidroxialquilo,  $-NR^cR^d$ ,  $(NR^cR^d)$ alqueno,  $(NR^cR^d)$ alquilo, y  $(NR^cR^d)$ carbonilo.

40 En una primera realización del tercer aspecto la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

D y E se seleccionan independientemente entre imidazol, pirazol, triazol, y oxadiazol; a condición de que al menos uno de los grupos D y E sea distinto de imidazol; y a condición de que tanto D como E estén cada uno sustituidos a través de los átomos de carbono; y

$R^3$  se selecciona entre alcoxi y arilalquilo.

45

5 En un cuarto 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 cuarto aspecto la composición comprende de forma adicional uno o dos compuestos adicionales que poseen actividad anti-VHC. En una segunda realización del cuarto aspecto al menos uno de los compuestos adicionales es un interferón o una ribavirina. En una tercera realización del cuarto aspecto el interferón se selecciona entre interferón alfa 2B, interferón alfa pegilado, interferón de consenso, interferón alfa 2A, e interferón tau linfoblastoide.

10 En una cuarta realización del cuarto aspecto 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 poseen actividad anti-VHC, en la que al menos uno de los compuestos adicionales se selecciona entre interleuquina 2, interleuquina 6, interleuquina 12, un compuesto que potencia el desarrollo de la respuesta de células T cooperadoras de tipo 1, ARN interferente, ARN antisentido, Imiqimod, ribavirina, un inhibidor de la inosina 5'-monofosfato deshidrogenasa, amantadina, y rimantadina.

15 En una quinta realización del cuarto aspecto 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 poseen actividad anti-VHC, en la que al menos uno de los compuestos adicionales es eficaz en la inhibición de la función de una diana seleccionada entre VHC metaloproteasa, VHC serina proteasa, VHC polimerasa, VHC helicasa, proteína NS4B del VHC, entrada del VHC, reunión del VHC, salida del VHC, proteína NS5A del VHC, e IMPDH para el tratamiento de una infección por el VHC.

20 En un quinto aspecto la presente divulgación proporciona compuestos de fórmula (I) para su uso en un procedimiento para el tratamiento de una infección por el VHC en un paciente, que comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una primera realización del quinto aspecto el procedimiento comprende de forma adicional la administración de uno o dos compuestos adicionales que poseen acción anti-VHC antes de, después de, o de forma simultánea al compuesto de Fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una segunda  
25 realización del quinto aspecto al menos uno de los compuestos adicionales es un interferón o una ribavirina. En una tercera realización del quinto aspecto el interferón se selecciona entre interferón alfa 2B, interferón alfa pegilado, interferón de consenso, interferón alfa 2A, e interferón tau linfoblastoide.

30 En un sexto aspecto la presente divulgación proporciona compuestos de fórmula (I) para su uso en un procedimiento para el tratamiento de una infección por el VHC en un paciente, que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y la administración de uno o dos compuestos adicionales que poseen actividad anti-VHC antes de, después de, o de forma simultánea al compuesto de Fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que al menos uno de los compuestos adicionales se selecciona entre interleuquina 2, interleuquina 6, interleuquina 12, un compuesto que potencia el desarrollo de la respuesta de células T cooperadoras de tipo 1, ARN interferente, ARN  
35 antisentido, Imiqimod, ribavirina, un inhibidor de la inosina 5'-monofosfato deshidrogenasa, amantadina, y rimantadina.

40 En un séptimo aspecto la presente divulgación proporciona compuestos de fórmula (I) para su uso en un procedimiento para el tratamiento de una infección por el VHC en un paciente, que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y la administración de uno o dos compuestos adicionales que poseen actividad anti-VHC antes de, después de, o de forma simultánea al compuesto de Fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que al menos uno de los compuestos adicionales es eficaz en la inhibición de la función de una diana seleccionada entre VHC metaloproteasa, VHC serina proteasa, VHC polimerasa, VHC helicasa, proteína NS4B del  
45 VHC, entrada del VHC, reunión del VHC, salida del VHC, proteína NS5A del VHC, e IMPDH para el tratamiento de una infección por el VHC.

Otros aspectos de la presente divulgación pueden incluir combinaciones adecuadas de realizaciones divulgadas en el presente documento.

Se pueden descubrir aún otros aspectos y realizaciones en la descripción proporcionada en el presente documento.

50 La descripción de la presente divulgación en el presente documento se debería interpretar en congruencia con las leyes y principios del enlace químico. En algunos casos puede ser necesario eliminar un átomo de hidrógeno para acomodar un sustituyente en un emplazamiento determinado.

Se debería entender que los compuestos abarcados por la presente divulgación son los que son adecuadamente estables para su uso como un agente farmacéutico.

55 Se pretende que la definición de cualquier sustituyente o variable en un emplazamiento particular de una molécula sea independiente de sus definiciones en otro lugar de esa molécula. Por ejemplo, cuando u es 2, cada uno de los dos grupos R<sup>1</sup> pueden ser iguales o diferentes.

Todas las patentes, solicitudes de patente, y referencias bibliográficas citadas en la presente memoria descriptiva se incorporan en su totalidad por referencia en el presente documento. En el caso de inconsistencias, prevalecerá la presente divulgación, incluyendo las definiciones.

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

- 5 Como se usa en el presente documento, las formas en singular "un", "uno", "una", "el", "la", y "lo" incluyen la referencia en plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario.

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

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

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

- 15 El término "alqueniloxicarbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquenilo unido al resto molecular principal a través de un grupo carbonilo.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- 40 El término "arilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo fenilo, o a un sistema anular bicíclico condensado en el que uno o los dos anillos es un grupo fenilo. Los sistemas anulares bicíclicos condensados consisten en un grupo fenilo condensado a un anillo carbocíclico aromático o no aromático de cuatro a seis miembros. Los grupos arilo de la presente divulgación pueden estar unidos al resto molecular principal a través de cualquier átomo de carbono del grupo que se pueda sustituir. Ejemplos representativos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, 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, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, un segundo grupo arilo, arilalcoxi, arilalquilo, arilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilo, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro, -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, (NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>)alquilo, y oxo, en los que la parte alquilo del arilalquilo y del heterociclilalquilo no está sustituida 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 heterociclilcarbonilo están opcionalmente sustituidos de forma adicional con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, y nitro.
- 50

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

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

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

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

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

- 15 El término "arilalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos, o tres grupos arilo. La parte alquilo del arilalquilo está opcionalmente sustituida de forma adicional con uno o dos grupos adicionales seleccionados independientemente entre alcoxi, alquilcarboniloxi, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, hidroxilo, y  $-NR^dR^d$ , en los que el heterociclilo está opcionalmente sustituido de forma adicional con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi, alquilo, arilo no sustituido, arilalcoxi no sustituido, arilalcoxicarbonilo no sustituido, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxilo, y  $-NR^xR^y$ .

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

- 20 El término "arilcarbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular principal a través de un grupo carbonilo.

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

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

- 25 El término "ariloxicarbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo ariloxi unido al resto molecular principal a través de un grupo carbonilo.

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

- 30 Los términos "Cap" y "cap", como se usan en el presente documento, se refieren al grupo que se localiza en el átomo de nitrógeno del anillo de pirrolidina de los compuestos de fórmula (I). Se debería entender que "Cap" o "cap" también se puede referir al reactivo que es el precursor del "cap" final en los compuestos de fórmula (I) y se usa como uno de los materiales de partida en la reacción para añadir un grupo al nitrógeno de la pirrolidina que da como resultado un producto final que es un compuesto que contiene la pirrolidina funcionalizada que estará presente en el compuesto de fórmula (I).

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

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

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

- 40 El término "cicloalquenilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema anular monocíclico, bicíclico o tricíclico no aromático y parcialmente insaturado que tiene de tres a catorce átomos de carbono y ningún heteroátomo. Los ejemplos representativos de grupos cicloalquenilo incluyen, pero no se limitan a, ciclohexenilo, octahidronaftalenilo, y norbornilenilo.

- 45 El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema anular monocíclico de hidrocarburo saturado que tiene de tres a siete átomos de carbono y ningún heteroátomo. Los ejemplos representativos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, 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 opcionalmente sustituidos de forma adicional con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxilo, y nitro.

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

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

El término "cicloalquiloxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo cicloalquilo unido al resto molecular principal a través del átomo de oxígeno.

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

El término "cicloalquilsulfonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo cicloalquilo unido al resto molecular principal a través de un grupo sulfonilo.

El término "formilo", como se usa en el presente documento, se refiere a -CHO.

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

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

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

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

El término "heterociclilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo de cuatro, cinco, seis, o siete miembros que contiene uno, dos, tres, o cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. El anillo de cuatro miembros no tiene ningún doble enlace, 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 a un grupo fenilo, un grupo cicloalqueno monocíclico, un grupo cicloalquilo monocíclico, u otro grupo heterociclilo monocíclico. Los grupos heterociclilo de la presente divulgación se pueden unir al resto molecular principal a través de un átomo de carbono o de un átomo de nitrógeno del grupo. Ejemplos de grupos heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, benzotienilo, furilo, imidazolilo, indolinilo, indolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, piperazinilo, piperidinilo, pirazolilo, piridinilo, pirrolidinilo, pirrolopiridinilo, pirrolilo, tiazolilo, tienilo, y tiomorfolinilo. Los grupos heterociclilo de la presente divulgación están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro, o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, un segundo grupo heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilo, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro, -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, (NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>)alquilo, y oxo, en los que la parte alquilo del arilalquilo y del heterociclilalquilo no está sustituida 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 del heterociclilcarbonilo están opcionalmente sustituidos de forma adicional con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, y nitro.

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

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

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

El término "heterociclilalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos, o tres grupos heterociclilo. La parte alquilo del heterociclilalquilo está opcionalmente sustituida de forma adicional con uno o dos grupos adicionales seleccionados independientemente entre alcoxi, alquilcarboniloxi, arilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxilo, y -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, en los que el arilo está opcionalmente sustituido de forma adicional con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi, alquilo, arilo no sustituido, arilalcoxi no sustituido, arilalcoxicarbonilo no sustituido, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxilo, y -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>.

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

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

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

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

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

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

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

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

10 El término "nitro", como se usa en el presente documento, se refiere a -NO<sub>2</sub>.

El término "-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>", como se usa en el presente documento, se refiere a dos grupos, R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup>, que se unen al resto molecular principal a través de un átomo de nitrógeno. R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alqueniloxicarbonilo, alcoxialquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilo, arilalcoxicarbonilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, arilcarbonilo, ariloxicarbonilo, arilsulfonilo, cicloalquilo, cicloalquilsulfonilo, formilo, haloalcoxicarbonilo, heterocicliilo, heterocicliilalcoxicarbonilo, heterocicliilalquilo, heterocicliilalquilcarbonilo, heterocicliilcarbonilo, heterocicliiloxicarbonilo, 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' se selecciona entre alquilo y fenilo no sustituido, y en los que la parte alquilo del arilalquilo, del arilalquilcarbonilo, del heterocicliilalquilo, y del heterocicliilalquilcarbonilo está opcionalmente sustituida de forma adicional con un grupo -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>; y en los que el arilo, la parte arilo del arilalcoxicarbonilo, del arilalquilo, del arilalquilcarbonilo, del arilcarbonilo, del ariloxicarbonilo, y del arilsulfonilo, el heterocicliilo, y la parte heterocicliilo del heterocicliilalcoxicarbonilo, del heterocicliilalquilo, del heterocicliilalquilcarbonilo, del heterocicliilcarbonilo y del heterocicliiloxicarbonilo están opcionalmente sustituidos de forma adicional con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, y nitro.

25 El término "(NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>)alquenilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquenilo sustituido con uno, dos, o tres grupos -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>.

El término "(NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>)alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>. La parte alquilo del (NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>)alquilo esta opcionalmente sustituida de forma adicional con uno o dos grupos adicionales seleccionados entre alcoxi, alcoxialquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilsulfonilo, arilalcoxialquilcarbonilo, carboxi, heterocicliilo, heterocicliilcarbonilo, hidroxi, y (NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>)carbonilo; en los que el heterocicliilo está opcionalmente sustituido de forma adicional con uno, dos, tres, cuatro, o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, y nitro.

El término "(NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>)carbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> unido al resto molecular principal a través de un grupo carbonilo.

35 El término "-NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>", como se usa en el presente documento, se refiere a dos grupos, R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> que se unen al resto molecular principal a través de un átomo de nitrógeno. R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, arilo no sustituido, arilalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, (ciclolalquil)alquilo no sustituido, heterocicliilo no sustituido, heterocicliilalquilo no sustituido, (NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>)alquilo, y (NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>)carbonilo.

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

El término "(NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>)alquilcarbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo (NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>)alquilo unido al resto molecular principal a través de un grupo carbonilo.

El término "(NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>)carbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> unido al resto molecular principal a través de un grupo carbonilo.

45 El término "(NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>)sulfonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> unido al resto molecular principal a través de un grupo sulfonilo.

El término "-NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>", como se usa en el presente documento, se refiere a dos grupos, R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup>, que se unen al resto molecular principal a través de un átomo de nitrógeno. R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo no sustituido, arilalcoxicarbonilo no sustituido, arilalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicliilo no sustituido, y (NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>)carbonilo, en el que R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo.

50 El término "(NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>)alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos, o tres grupos -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>.



El término "(NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>)carbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup> unido al resto molecular principal a través de un grupo carbonilo.

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

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

5 Existen centros asimétricos en los compuestos de la presente divulgación. Estos centros se designan mediante los símbolos "R" o "S", dependiendo de la configuración de los sustituyentes que se unen al átomo de carbono quiral. Se debería entender que la presente divulgación abarca todas las formas isoméricas estereoquímicas, o las mezclas de las mismas, que poseen la capacidad de inhibir la proteína NS5A. Los estereoisómeros individuales de los compuestos se pueden preparar de forma sintética a partir de materiales de partida disponibles comercialmente que  
10 contienen centros quirales o mediante la preparación de mezclas de productos enantioméricos seguido de su separación tales como la conversión a una mezcla de diastereómeros seguido por la separación o recristalización, técnicas cromatográficas, o separación directa de los enantiómeros en columnas cromatográficas quirales. Los compuestos de partida con una estereoquímica determinada están disponibles comercialmente o bien se pueden preparar y resolver mediante técnicas conocidas en la técnica.

15 Ciertos compuestos de la presente divulgación también pueden existir en diferentes formas conformacionales estables que pueden ser separables. La asimetría torsional debida a la rotación restringida alrededor de un enlace sencillo asimétrico, por ejemplo a causa de impedimento estético o tensión anular, puede permitir la separación de los diferentes confómeros. La presente divulgación incluye cada isómero conformacional de estos compuestos y las mezclas de los mismos.

20 El término "compuestos de la presente divulgación", y las expresiones equivalentes, significa que abarca los compuestos de Fórmula (I), y los enantiómeros, diastereómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. De forma similar, la referencia a los productos intermedios significa que abarca sus sales cuando el contexto así lo permita.

25 Los compuestos de la presente divulgación pueden existir como sales farmacéuticamente aceptables. El término "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, representa las sales o las formas zwitteriónicas de los compuestos de la presente divulgación que son solubles o dispersables en agua o aceite, que son, dentro del ámbito del juicio médico responsable, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de los pacientes sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación que se corresponden con una relación beneficio/riesgo razonable, y que son eficaces para el uso al que están destinados. Las sales se pueden  
30 preparar durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos o de forma separada mediante la reacción de un átomo de nitrógeno adecuado con un ácido adecuado. Las sales de adición ácida representativas incluyen acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato; digluconato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, formiato, fumarato, hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, mesitilensulfonato, metanosulfonato, naftilensulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tricloroacetato, trifluoroacetato, fosfato, glutamato, bicarbonato, para-  
35 toluensulfonato, y undecanoato. Ejemplos de ácidos que se pueden emplear para formar sales de adición farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, y fosfórico, y ácidos orgánicos tales como ácido oxálico, maleico, succínico, y cítrico.

40 Las sales de adición básica se pueden preparar durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos mediante la reacción de 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 las sales farmacéuticamente aceptables incluyen litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, y aluminio, así como cationes de amonio cuaternario no tóxicos tales como amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina,  
45 trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina, tributilamina, piridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, dicitohexilamina, procaína, dibencilamina, N,N-dibencilfenetilamina, y N,N'-dibenciletilendiamina. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición básica incluyen etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina, y piperazina.

50 Cuando sea posible que, para su uso en terapia, las cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de Fórmula (I), así como de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se puedan administrar en forma de un producto químico sin procesar, es posible presentar el ingrediente activo en forma de una composición farmacéutica. Por lo tanto, la presente divulgación proporciona de forma adicional composiciones farmacéuticas, que incluyen cantidades terapéuticamente eficaces de compuestos de Fórmula (I) o de sales farmacéuticamente  
55 aceptables de los mismos, y uno o más vehículos, diluyentes, o excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en el presente documento, se refiere a la cantidad total de cada componente activo que es suficiente para mostrar un beneficio significativo en el paciente, por ejemplo, una reducción prolongada 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 en una combinación, el término se refiere a cantidades combinadas de los ingredientes activos que dan como resultado un efecto terapéutico, tanto si se administran en

combinación, en serie, o de forma simultánea. Los compuestos de la Fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son como se han descrito anteriormente. El vehículo o vehículos, diluyente o diluyentes, excipiente o excipientes deben ser aceptables en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no ser perjudiciales para el receptor de los mismos. De acuerdo con otro aspecto de la presente divulgación también se proporciona un procedimiento para la preparación de una formulación farmacéutica que incluye la mezcla de 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 el presente documento, se refiere a estos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que son, dentro del ámbito del juicio médico responsable, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de los pacientes sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación que se corresponden con una relación beneficio/riesgo razonable, y que son eficaces para el uso al que están destinados.

Las formulaciones farmacéuticas se pueden presentar en formas de dosificación unitaria que contienen una cantidad predeterminada del ingrediente activo por dosis unitaria. Los niveles de dosificación entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 250 miligramos por kilogramo ("mg/kg") de peso corporal por día, preferentemente 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 la enfermedad mediada por el VHC. Típicamente, las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación se administran de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 veces por día o de forma alternativa, en forma de una infusión continua. Se pueden usar para administración para una terapia crónica o aguda. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con los materiales vehículo para producir una forma de dosificación única podrá variar dependiendo de la afección que se está 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 de salud del paciente. Las formulaciones de dosificación única preferentes son las que contienen una dosis o subdosis diaria, como se ha enumerado anteriormente en el presente documento, o una fracción apropiada de la misma, de un ingrediente activo. En general, el tratamiento se inicia con dosificaciones pequeñas considerablemente menores que la dosis óptima del compuesto. A partir de entonces, la dosificación se aumenta en pequeños incrementos hasta que se alcanza el efecto óptimo en las circunstancias determinadas. En general, la forma más deseable de administración del compuesto es con un nivel de concentración que podrá permitir generalmente un resultado antiviral eficaz sin causar ningún efecto secundario nocivo o perjudicial.

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

Las formulaciones farmacéuticas se pueden adaptar para la administración a través de 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 por vía subcutánea, intracutánea, intramuscular, intra-articular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intralesional, intravenosa, o intradérmica). Tales formulaciones se pueden preparar mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica de farmacia, por ejemplo mediante la asociación del ingrediente activo con un vehículo o vehículos o un excipiente o excipientes. La administración por vía oral o la administración mediante inyección son preferentes.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración por vía oral se pueden presentar en forma de unidades discretas tales como cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o batidos comestibles; o en emulsiones líquidas de aceite en agua o en emulsiones de agua en aceite.

Por ejemplo, para la administración por vía oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente farmacológico activo se puede combinar con un vehículo oral inerte no tóxico farmacéuticamente aceptable tal como etanol, glicerol, agua, y similares. Los polvos se preparan mediante la trituración del compuesto hasta un tamaño fino adecuado y la mezcla con un vehículo farmacéutico triturado de forma similar tal como un hidrato de carbono comestible como, por ejemplo, almidón o manitol. También pueden estar presentes agentes aromatizantes, conservantes, dispersantes y colorantes.

Las cápsulas se hacen mediante la preparación de una mezcla en polvo, como se ha descrito anteriormente, y el relleno de una envoltura formada por gelatina. Se pueden añadir sustancias de deslizamiento y lubricantes tales como óxido de silicio coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol sólido a la mezcla en polvo antes de la operación de relleno. También se puede añadir un agente desintegrante o solubilizante tal como agar-agar, carbonato de calcio, o carbonato sódico para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingiera la cápsula.

Además, cuando se desee o sea necesario, también se pueden incorporar a la mezcla agentes aglutinantes, lubricantes y desintegrantes adecuados y agentes colorantes. 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 utilizados en estas formas de dosificación incluyen oleato sódico, cloruro sódico, y similares. Los desintegrantes incluyen, sin limitación, almidón, metil celulosa, agar, bentonita, goma de xantano, y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, mediante la preparación de una mezcla en polvo, granulado o precompresión, adición de un lubricante y desintegrante, y compresión en comprimidos. Una mezcla en polvo se prepara mediante la mezcla del compuesto, triturado de forma adecuada, con un diluyente o base como se ha descrito anteriormente, y de forma opcional, con un aglutinante tal como carboximetilcelulosa, un alginato, gelante, o polivinilpirrolidona, una solución retardante tal como parafina, un acelerador de la reabsorción tal como una sal cuaternaria y/o un agente de absorción tal como bentonita, caolín, o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo se puede granular mediante el humedecimiento con un aglutinante tal como jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia, o soluciones de materiales de celulosa o poliméricos y forzar su paso a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, la mezcla en polvo se puede procesar a través de una máquina de comprimidos y el resultado son lingotes de formación imperfecta que se rompen en gránulos. Los gránulos se pueden lubricar para prevenir que se adhieran en el comprimido formando moldes por medio de la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco, o aceite mineral. La mezcla lubricada se comprime a continuación en comprimidos. Los compuestos de la presente divulgación también se pueden combinar con un vehículo inerte fluido y comprimirse directamente en comprimidos sin pasar por las etapas desgranulación o precompresión. También se puede proporcionar un recubrimiento protector transparente u opaco que consiste en un recubrimiento de sellado de la envoltura, un recubrimiento de azúcar o material polimérico, y un recubrimiento pulido de cera. Se pueden añadir colorantes a estos recubrimientos para distinguir las diferentes dosificaciones unitarias.

Se pueden preparar fluidos orales tales como soluciones, jarabes, y elixires en formas de dosificación unitaria de modo que una cantidad determinada contenga una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes se pueden preparar mediante la disolución del compuesto en una solución acuosa aromatizada de forma adecuada, mientras que los elixires se preparan mediante el uso de un vehículo no tóxico. También se pueden añadir solubilizantes y emulsionantes tales como alcoholes de isoestearilo etoxilados y polioxietileno sorbitol éteres, conservantes, aditivos aromatizantes tales como aceite de menta o edulcorantes naturales, o sacarina u otros edulcorantes artificiales, y similares.

Cuando sea apropiado, las formulaciones de dosificación unitaria para la administración por vía oral se pueden microencapsular. La formulación también se puede preparar para prolongar o mantener la liberación como por ejemplo mediante el recubrimiento o embebido del material particulado en polímeros, cera, o similares.

Los compuestos de Fórmula (I), y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, también se pueden administrar en forma de sistemas de suministro de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes, y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar a partir de una diversidad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina, o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de Fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también se pueden suministrar mediante el uso de anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que se acoplan las moléculas del compuesto. Los compuestos también se pueden acoplar a polímeros solubles como vehículos farmacológicos dirigibles. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropil metacrilamidafenol, polihidroxietil aspartamidafenol, u óxido de polietileno-polilisina sustituido con residuos palitoílo. Además, los compuestos se pueden acoplar a una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir la liberación controlada del fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, poliepsilon caprolactona, ácido polihidroxil butírico, poliortoésteres, poliactales, polidihidropiranos, policianoacrilatos, e hidrogeles de copolímeros en bloque entrecruzados o anfipáticos.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración por vía transdérmica se pueden presentar en forma de parches discretos destinados a permanecer en contacto íntimo con la epidermis del receptor durante un período de tiempo prolongado. Por ejemplo, el ingrediente activo se puede suministrar a partir del parche mediante iontoforesis como se describe de forma general en Pharmaceutical Research 1986, 3(6), 318.

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

Para los tratamientos oculares o de otros tejidos externos, por ejemplo la boca y la piel, las formulaciones se aplican de forma preferente en forma de una pomada o crema tópica. Cuando se formula en una pomada, se puede emplear el ingrediente activo con una base de pomada de parafina o bien con una base de pomada miscible en agua. De forma alternativa, el ingrediente activo se puede formular en una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración por vía tópica ocular incluyen gotas para los ojos en las que se disuelve o suspende el ingrediente activo en vehículos adecuados, especialmente en un disolvente acuoso.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración por vía tópica bucal incluyen pastillas para chupar, pastillas, y lavados bucales.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración por vía rectal se pueden presentar en forma de supositorios o en forma de enemas.

5 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración por vía 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 manera que se inhala en cada inspiración, es decir, mediante la inhalación rápida a través del orificio nasal desde el envase del polvo que se mantiene cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas en las que el vehículo es líquido, para la administración en forma de una pulverización nasal o gotas nasales, incluyen  
10 soluciones acuosas o en aceite del ingrediente activo.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración mediante inhalación incluyen polvos o brumas de partículas finas, que se pueden generar por medio de diversos tipos de aerosoles presurizados, nebulizadores, o insufladores de dosis medida.

15 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración por vía vaginal se pueden presentar en forma de formulaciones de pessaries, tampones, cremas, geles, pastas, espumas, o pulverización.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración por vía parenteral incluyen soluciones estériles de inyección acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, y sales que proporcionan una formulación isotónica con la sangre del receptor al que está destinado; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones se  
20 pueden presentar en envases de dosis unitaria o de dosis múltiple, por ejemplo ampollas y viales sellados, y se pueden almacenar en forma liofilizada necesitando solamente la adición de un vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Se pueden preparar soluciones y suspensiones de inyección extemporánea a partir de polvos, gránulos, y comprimidos estériles.

25 Se debería entender que además de los ingredientes particulares mencionados anteriormente, las formulaciones pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica que tengan relación con el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo los adecuados para la administración por vía oral pueden incluir agentes aromatizantes.

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

30 El término "tratamiento" se refiere a la: (i) la prevención de que ocurra una enfermedad, trastorno o afección en un paciente que puede tener predisposición a la enfermedad, trastorno, y/o afección pero que aún no se ha diagnosticado que la padezca; (ii) la inhibición de una enfermedad, trastorno, o afección, es decir, detener su desarrollo; y (iii) el alivio de la enfermedad, trastorno, o afección, es decir, causar la regresión de la enfermedad, trastorno, y/o afección.

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

40 La Tabla 1 que se muestra a continuación enumera algunos ejemplos ilustrativos de compuestos que se pueden administrar con los compuestos de la presente divulgación. Los compuestos de la presente divulgación se pueden administrar con otros compuestos con actividad anti-VHC en una terapia de combinación, juntos o por separado, o a través de la combinación de los compuestos en una composición.

Tabla 1

Nombre Comercial	Clase Fisiológica	Tipo de Inhibidor o Diana	Empresa de Origen
MM811		Inhibidor de la Ciclofilina	Novartis
Zadaxin		Inmunomodulador	Sciclone
Suvus		Azul de Metileno	Bioenvision
Actilon (CPG 10101)		Agonista de TLR9	Coley

(continúa)

Nombre Comercial	Clase Fisiológica	Tipo de Inhibidor o Diana	Empresa de Origen
Batabulina (T67)	Anticáncer	Inhibidor de la $\beta$ -tubulina	Tularik Inc., South San Francisco, CA
ISIS 14803	Antiviral	Antisentido	ISIS Pharmaceuticals Inc, Carlsbad, CA/Elan Pharmaceuticals Inc., New York, NY
Summetrel	Antiviral	Antiviral	Endo Pharmaceuticals Holdings Inc., Chadds Ford, PA
GS-9132 (ACH-806)	Antiviral	Inhibidor del VHC	Achillion / Gilead
Compuestos y sales de Pirazolopirimidina a partir del documento de Patente WO-2005047288 de 26 de mayo 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, Isreal
Telaprevir (VX-950, LY-570310)	Antiviral	Inhibidor de la serina proteasa NS3	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA/Eli Lilly & Co. Inc., Indianapolis, IN
VHC-796	Antiviral	Inhibidor de la NS5B Replicasa	Wyeth / Viropharma
NM-283	Antiviral	Inhibidor de la NS5B Replicasa	Idenix / Novartis
GL-59728	Antiviral	Inhibidor de la NS5B Replicasa	Gene Labs / Novartis
GL-60667	Antiviral	Inhibidor de la NS5B Replicasa	Gene Labs / Novartis
2'C MeA	Antiviral	Inhibidor de la NS5B Replicasa	Gilead
PSI 6130	Antiviral	Inhibidor de la NS5B Replicasa	Roche
R1626	Antiviral	Inhibidor de la NS5B Replicasa	Roche
2'C Metil adenosina	Antiviral	Inhibidor de la NS5B Replicasa	Merck
JTK-003	Antiviral	Inhibidor de RdRp	Japan Tobacco Inc., Tokio, Japón
Levovirina	Antiviral	Ribavirina	ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, CA
Ribavirina	Antiviral	Ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Viramidina	Antiviral	Profármaco de Ribavirina	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA

ES 2 386 590 T3

(continúa)

Nombre Comercial	Clase Fisiológica	Tipo de Inhibidor o Diana	Empresa de Origen
Heptazima	Antiviral	Ribozima	Ribozyme Pharmaceuticals Inc., Boulder, CO
BILN-2061	Antiviral	Inhibidor de la serina proteasa	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Alemania
SCH 503034	Antiviral	Inhibidor de la serina 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 la IgG del VHC	F.Hoffmann-LaRoche LTD, Basilea, Suiza
Civacir	Inmunosupresor	Inmunosupresor de la IgG del VHC	Nabi Biopharmaceuticals Inc., Boca Raton, FL
Albuferón - a	Interferón	Albúmina IFN- $\alpha$ 2b	Human Genome Sciences Inc., Rockville, MD
Infergen A	Interferón	IFN alfacon-1	Inter Mune 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-LaRoche LTD, Basilea, Suiza
Intrón A	Interferón	IFN- $\alpha$ 2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Intrón A y Zadaxin	Interferón	IFN- $\alpha$ 2b/ $\alpha$ 1-timosina	Regene Rx Biopharmaceuticals Inc., Bethesda, MD/ SciClone Pharmaceutical s Inc, San Mateo, CA
Rebetrón	Interferón	IFN- $\alpha$ 2b/ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Actimune	Interferón	INF- $\gamma$	Inter Mune 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, UK
Omniferón	Interferón	IFN- $\alpha$ natural	Viragen Inc., Plantation, FL
Pegasys	Interferón	IFN- $\alpha$ 2a PEGilado	F.Hoffmann-LaRoche 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-LaRoche LTD, Basilea, Suiza

(continúa)

Nombre Comercial	Clase Fisiológica	Tipo de Inhibidor o Diana	Empresa de Origen
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 la caspasa	Idun Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA

5 Los compuestos de la presente divulgación también se pueden utilizar como reactivos de laboratorio. Los compuestos pueden contribuir de forma decisiva a proporcionar herramientas de investigación para el diseño de ensayos de replicación viral, validación de sistemas animales de ensayo y estudios biológicos estructurales para aumentar de forma adicional el conocimiento de los mecanismos de la enfermedad por el VHC. De forma adicional, los compuestos de la presente divulgación son útiles para establecer o determinar el sitio de unión de otros compuestos antivirales, por ejemplo, mediante inhibición competitiva.

10 Los compuestos de la presente divulgación también se pueden usar para tratar o prevenir la contaminación viral de materiales y por lo tanto reducir el riesgo de infección viral en el laboratorio o del personal médico o de los pacientes que estén en contacto con tales materiales, por ejemplo, sangre, tejidos, instrumentos e instrumentaria quirúrgicos, instrumentos e instrumentaria de laboratorio, y aparatos y materiales de toma de muestras sanguíneas o de transfusión.

15 La presente divulgación pretende abarcar compuestos que tienen Fórmula (I) cuando se preparan mediante procesos sintéticos o mediante procedimientos metabólicos que incluyen los que ocurren en el cuerpo humano o animal (*in vivo*) o procedimientos que ocurren *in vitro*.

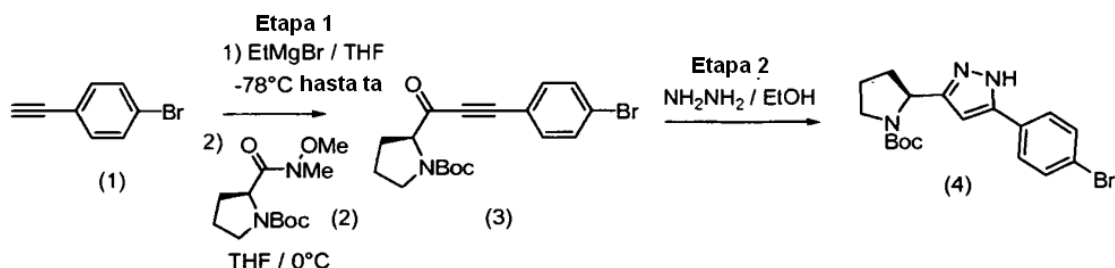
20 Las abreviaturas utilizadas en la presente solicitud, incluyendo en particular las de los ejemplos ilustrativos que se muestran a continuación, son bien conocidas por los expertos en la materia. Algunas de las abreviaturas utilizadas son las siguientes: TEA y  $\text{NEt}_3$  para trietilamina; DMF para N,N-dimetilformamida; THF para tetrahidrofurano; HATU para hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio; Et para etilo; Boc o BOC para *tert*-butoxicarbonilo; Me para metilo; EtOH para etanol; DMSO para dimetilsulfóxido; MeOH para metanol; MeLi para metililitio; tBuLi o *tert*-BuLi para *tert*-butilitio; TFA para ácido trifluoroacético; Et<sub>2</sub>O para éter dietílico; Ph para fenilo; OAc para acetato; DME para 1,2-dimetoxietano; DEPBT para 3-(dietoxifosforilo)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona; iPr<sub>2</sub>EtN o DIPEA para diisopropiletilamina; EDCI para hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; DMAP para 4-dimetilaminopiridina; DBU para 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno; t-Bu para *tert*-butilo; y HMDS para hexametildisilazida.

30 La presente divulgación se describirá ahora con respecto a ciertas realizaciones que no se pretende que limiten su ámbito. Al contrario, la presente divulgación cubre todas las alternativas, modificaciones, y equivalentes que se pueden incluir dentro del ámbito de las reivindicaciones. Por lo tanto, los siguientes ejemplos, que incluyen realizaciones específicas, ilustran una práctica de la presente divulgación, entendiéndose que los ejemplos sirven para propósitos de ilustración de ciertas realizaciones y se presentan para proporcionar lo que se cree que es la descripción más útil y fácilmente comprensible de sus procedimientos y aspectos conceptuales.

Los materiales de partida se pueden obtener a partir de fuentes comerciales o prepararse a partir de procedimientos bien establecidos en la bibliografía conocidos por los expertos en la materia.

### 35 Ejemplos

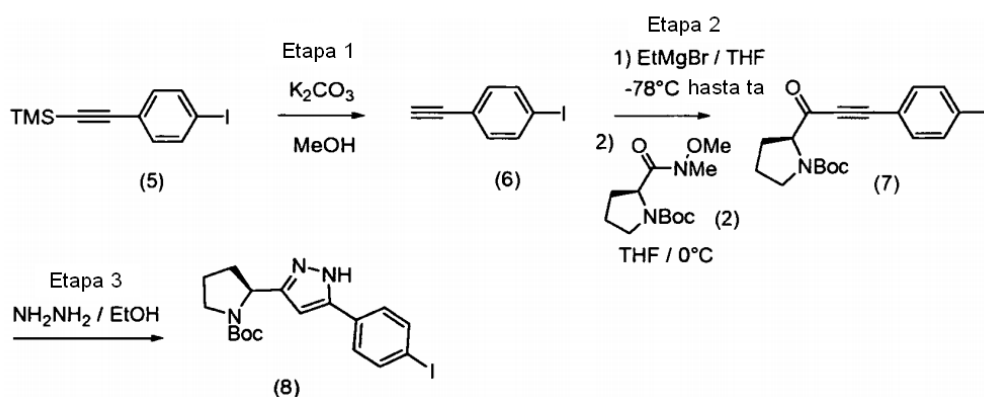
*Preparación del Producto Intermedio 4: (S)-2-(5-(4-bromofenil)-1H-pirazol-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo*



**Etapa 1:** A una solución de 4-bromofenilacetileno (1) (0,917 g, 5,06 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C se añadió gota a gota una solución de bromuro de etil magnesio (3 M en THF, 1,8 ml, 5,4 mmol). Después de 10 minutos se retiró el baño de refrigeración y la mezcla se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación se enfrió de nuevo mezcla de reacción a 0 °C y se añadió a una solución de *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*L*-prolina-*N'*-metoxi-*N'*-metilamida (2) (0,970 g, 3,76 mmol) en THF (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se mantuvo en agitación durante 2 horas y a continuación se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl saturado. La mezcla se diluyó con acetato de etilo/H<sub>2</sub>O y se separaron las fases. La fase 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>), y se filtraron. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexano:acetato de etilo, 4:1) para obtener el producto intermedio (3) en forma de un sólido de color crema (1,26 g, 89%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,71-7,73 (m, 2H), 4,26 - 4,32 (m, 1H), 3,39 - 3,49 (m, 2H), 2,20 - 2,32 (m, 1H), 1,81 - 2,00 (m, 3H), 1,36, 1,31 (s, 9H, rotámeros en proporción 2:3); LCMS: Anál. calc. para C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>BrNO<sub>3</sub>: 377; encontrado: 278 (M+H-Boc)<sup>+</sup>.

**Etapa 2:** Una mezcla de (S)-2-(3-(4-bromofenil)propioil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (3) (0,759 g, 2,01 mmol) e hidrato de hidrazina (solución acuosa al 55% p/p, 0,19 ml, 2,15 mmol) en etanol (10 ml) se calentó a 80 °C durante 16 horas. A continuación se retiró el disolvente y el residuo se repartió entre acetato de etilo/H<sub>2</sub>O. La fase 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>), y se filtraron. El disolvente se retiró al vacío para proporcionar el producto intermedio (4) en forma de una espuma incolora (0,812 g, cuant.; los datos de RMN <sup>1</sup>H indicaron la presencia de acetato de etilo residual); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13,0 (s, 0,4H), 12,8 (s, 0,6H), 7,54 - 7,73 (m, 4H), 6,50 (s, 1H), 4,8 (m, 1H), 3,50 (s, a, 1H), 2,17 (s, a, 1H), 1,84 - 1,88 (m, 3H), 1,38, 1,18 (s, 9H, rotámeros en proporción 2:3); LCMS: Anál. calc. para C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 391; encontrado: 392 (M+H)<sup>+</sup>.

**Preparación del Producto Intermedio 8:** (S)-2-(5-(4-yodofenil)-1*H*-pirazol-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo:



**Etapa 1:** A una solución de ((4-yodofenil)etnil)trimetilsilano (5) (2,07 g, 6,23 mmol) en metanol (40 ml) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8,0 g, 57,9 mmol) y la reacción se mantuvo en agitación durante 48 horas. A continuación se eliminaron al vacío los componentes volátiles y el residuo se repartió entre acetato de etilo y H<sub>2</sub>O. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron (H<sub>2</sub>O y salmuera), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se filtraron. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se cristalizó en hexano a -20 °C (en 2 cosechas) para obtener 1-etinil-4-yodobenceno (6) en forma de un sólido incoloro (0,92 g, 64%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,66 (d ap, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,20 (d ap, *J* = 8,5 Hz, 2H), 1,54 (s, 1H).

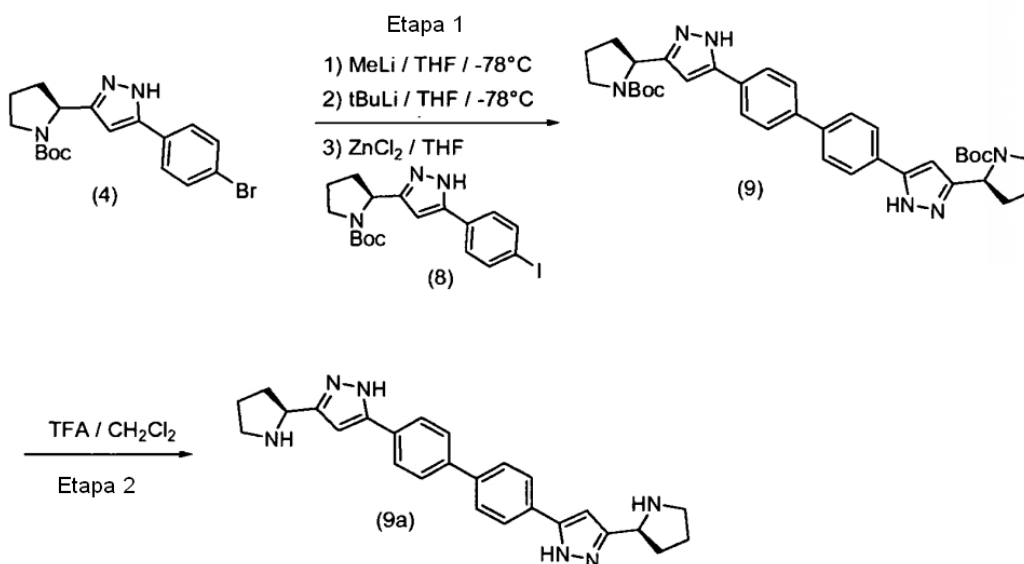
**Etapa 2:** A una solución de 1-etinil-4-yodobenceno (6) (0,908 g, 3,98 mmol) en THF (20 ml) a -78 °C se añadió bromuro de etil magnesio (3 M en éter, 1,39 ml, 4,18 mmol). Después de 10 minutos se retiró el baño de refrigeración y la solución se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación se enfrió de nuevo la mezcla de reacción a 0 °C y se añadió a una solución de *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*L*-prolina-*N'*-metoxi-*N'*-metilamida (2) (0,970 g, 3,76 mmol) en THF (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se



continuó la agitación durante 12 horas antes de que la mezcla se inactivara con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado. La mezcla se diluyó con acetato de etilo/ $\text{H}_2\text{O}$ , se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron ( $\text{H}_2\text{O}$  y salmuera), se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), y se filtraron, y el disolvente se retiró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexano: acetato de etilo, 4:1) para obtener (S)-2-(3-(4-yodofenil)propiloil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (7) (0,908 g, 71%) en forma de un aceite de color amarillo que solidificó después de un periodo de reposo. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,72 - 7,76 (m, 2H), 7,26 - 7,30 (m, 2H), 4,49 (dd,  $J = 8,8, 4,3$  Hz, 0,3H), 4,29 (dd,  $J = 8,5, 5,5$  Hz, 0,7 H), 3,59 (t ap,  $J = 6,7$  Hz, 2H), 2,20 - 2,33 (m, 1H), 1,85 - 2,10 (m, 3H), 1,45, 1,40 (s, 9H, rotámeros en proporción 2:3). LCMS: Anál. calc. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{INO}_3$ : 425; encontrado: 326 (M+H-Boc) $^+$ .

- 10 **Etapa 3:** Una solución de (S)-2-(3-(4-yodofenil)propiloil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (7) (0,905 g, 2,13 mmol) e hidrazina (solución acuosa al 55% p/p, 0,21 ml, 2,25 mmol) en etanol (20 ml) se calentó a  $85^\circ\text{C}$  durante 3 horas. A continuación el disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre  $\text{H}_2\text{O}$ /acetato de etilo. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2x) y las fases orgánicas combinadas se lavaron ( $\text{H}_2\text{O}$  y salmuera), se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se filtraron. El disolvente se retiró al vacío para obtener el compuesto del título (8) (0,966 g, cuant.) en forma de una espuma incolora. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,70 (d ap,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 7,51 (d ap,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 6,36 (s, 1H), 4,94 - 5,02 (m, 1H), 3,38 - 3,55 (m, 2H), 2,25 - 2,29 (m, 2H), 1,89 - 2,05 (m, 2H). LCMS: Anál. calc. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{IN}_3\text{O}_2$ : 439; encontrado: 340 (M+H-Boc) $^+$ .

**Preparación del Producto Intermedio 9a:** 4,4'-bis(3-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-pirazol-5-il)bifenilo

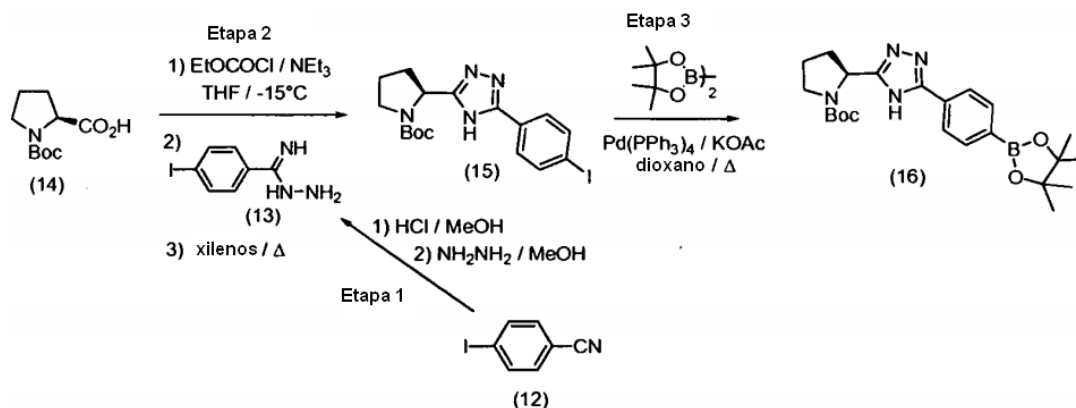


- 20 **Etapa 1:** A una solución de (S)-2-(5-(4-bromofenil)-1H-pirazol-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (4) (0,187 g, 0,476 mmol) en THF (5 ml) a  $-78^\circ\text{C}$  se añadió MeLi (1,6 M en  $\text{Et}_2\text{O}$ , 0,31 ml, 0,496 mmol), seguido de *tert*-BuLi (1,7 M en pentano, 0,64 ml, 1,09 mmol). Después de 10 min, se añadió una solución reciente de  $\text{ZnCl}_2$  (0,091 g, 0,668 mmol) en THF (2 ml) a través de una cánula. La solución se mantuvo en agitación durante 30 minutos y a continuación se retiró el baño de refrigeración y la solución dejó calentarse a temperatura ambiente. A esta mezcla se
- 25 añadió (S)-2-(5-(4-yodofenil)-1H-pirazol-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (8) (0,305 g, 0,694 mmol) y  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,032 g, 0,0277 mmol) y la mezcla se calentó a  $70^\circ\text{C}$  en atmósfera de Ar durante 12 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado y la mezcla se repartió entre acetato de etilo/ $\text{H}_2\text{O}$ . Se separó la fase acuosa y se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2x), y las fases orgánicas combinadas se lavaron ( $\text{H}_2\text{O}$  y salmuera), se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), y se filtraron. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por
- 30 cromatografía ultrarrápida (0-100% de acetato de etilo-hexano) y a continuación se purificó de nuevo usando HPLC preparativa ( $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}:\text{NH}_4\text{OAc}$ ) para obtener un aceite que era una mezcla del producto deseado (9) y el yoduro de arilo de partida (8) (aprox. 1:1 por LCMS). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,80 (s, a, 2H), 7,73 (s, a, 2H), 7,61 - 7,66 (m, 2H), 7,52 - 7,57 (m, 2H), 6,50 (s, 2H), 4,8 (m, 2H, parcialmente oscurecido por el disolvente), 3,61 - 3,63 (m, 2H), 3,47 - 3,51 (m, 2H), 2,30 - 2,35 (m, 2H), 1,93 - 2,03 (m, 6H), 1,47 (s, 6H), 1,28 (s, 12H). LCMS: Anál. calc. para  $\text{C}_{36}\text{H}_{44}\text{N}_6\text{O}_4$ : 624; encontrado: 625 (M+H) $^+$ .

- El producto intermedio (9) se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml) y TFA (2 ml) y se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa ( $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ : TFA) para obtener la sal de TFA de 4,4'-bis(3-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-pirazol-5-il)bifenilo (9a) (0,08 g, 26%) en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,81 (A de c AB ap,  $J = 8,5$  Hz, 4H), 7,78 (B de c AB ap,  $J = 8,5$  Hz, 4H), 6,80 (s, 2H), 4,78 (dd, (t ap)  $J = 7,3, 8,1$  Hz, 2H), 3,40 - 3,51 (m, 4H), 2,47 - 2,55 (m,

2H), 2,14 (m, 6H). LCMS: Anál. calc. para  $C_{28}H_{28}N_6$ : 424; encontrado: 425 (M+H)<sup>+</sup>.

*Preparación del Producto Intermedio 16: (S)-2-(5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo.*

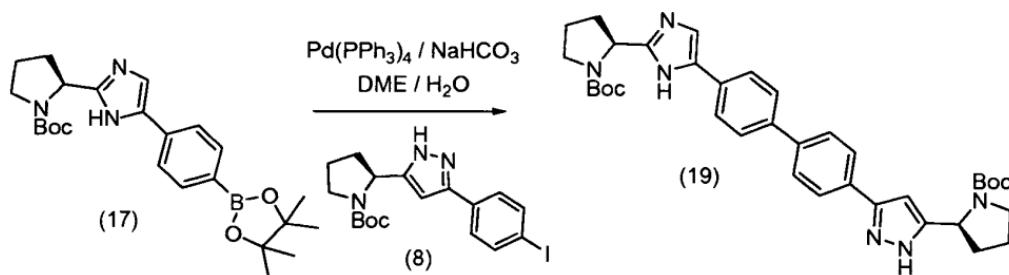


5 *Etapa 1:* Se hizo burbujear gas HCl anhidro a través de una solución de 4-yodobenzonitrilo (12) (2,22 g, 9,74 mmol) en metanol seco (80 ml) a 0 °C durante 40 minutos y a continuación la mezcla se mantuvo en agitación durante 48 horas. El disolvente se retiró al vacío (el matraz se selló herméticamente en atmósfera de Ar para evitar la introducción de humedad) y el residuo se disolvió en metanol seco (40 ml). A continuación se añadió esta solución a una solución hidratada de hidrazina (solución acuosa al 55% p/p, 3,0 ml, 33,9 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 hora antes de retirar el disolvente al vacío. El residuo se trituró con THF seco y la mezcla se filtró para retirar sales insolubles. La solución resultante de 4-yodobenzoimidohidrazida (13) en THF se usó directamente en la siguiente etapa.

15 *Etapa 2:* A una solución de ácido (S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico (14) (1,81 g, 8,39 mmol) en THF (30 ml) enfriada a -10 °C en atmósfera de Ar se añadió NEt<sub>3</sub> (1,2 ml, 8,6 mmol) y a continuación clorocromato de isobutilo (1,1 ml, 8,5 mmol). La mezcla se mantuvo en agitación durante 20 minutos a -10 °C y a continuación se filtró en atmósfera de Ar mientras estaba fría. A la solución resultante se añadió gota a gota la solución de 4-yodobenzoimidohidrazida en THF preparada en la etapa previa. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 2 horas y a continuación el disolvente se retiró al vacío. Se recogió aproximadamente la mitad del material en bruto (aprox. 4,19 mmol) en xileno (40 ml) y la mezcla se puso en un baño de aceite precalentado a 185 °C. Después de 30 minutos la mezcla de reacción se enfrió, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo, 2:1) y a continuación se cristalizó (hexano:acetato de etilo) para obtener (S)-2-(5-(4-yodofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (15) en forma de un sólido incoloro (0,438 g, 24%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,91 (s, 1H), 7,74 - 7,88 (m, 4H), 4,84 - 4,93 (m, 1H), 3,51 - 3,55 (m, 1H), 3,33 - 3,37 (m, 1H, parcialmente oscurecido por un pico de H<sub>2</sub>O), 2,21 - 2,32 (m, 1H), 1,87 - 1,91 (m, 3H), 1,38 (s, 4H), 1,13 (s, 5H). LCMS: Anál. calc. para C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: 440; obtenido: 441 (M+H)<sup>+</sup>.

30 *Etapa 3:* Una mezcla de (S)-2-(5-(4-yodofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (15) (0,210 g, 0,476 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,261 g, 1,03 mmol), KOAc (0,136 g, 1,39 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,025 g, 0,0217 mmol) en dioxano (5 ml) se degasificó con una corriente de Ar durante 15 minutos. Después, la mezcla se calentó a 85 °C durante 12 horas, y al cabo de este período se cargó con una cantidad adicional de 0,130 g (0,5 mmol) de bis(pinacolato)diboro y 0,012 g (0,011 mmol) de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> y se calentó durante otras 36 horas. La mezcla enfriada se vertió en acetato de etilo/H<sub>2</sub>O y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2x) y las fases orgánicas combinadas se lavaron (H<sub>2</sub>O y salmuera) y se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se filtraron. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexano:acetato de etilo, 1:1) para obtener (S)-2-(5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (16) (0,161 g, 77%) en forma de un sólido incoloro. Los datos de RMN <sup>1</sup>H sugirieron que el material estaba contaminado con aprox. un 5-10% de bis(pinacolato)diboro, pero se usó como tal en las etapas posteriores. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 14,23 (s, 0,3H), 13,92 (s, 0,7H), 7,99 (A de cuarteto AB ap, d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,73 (B de cuarteto AB ap, d, J = 7,4 Hz, 4H), 4,81 - 4,93 (m, 1H), 3,53 (s, a, 1H), 3,35 - 3,39 (m, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,30 (s, 12H), 1,13 (s, 6H). LCMS: Anál. calc. para C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>BN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: 440; encontrado: 441 (M+H)<sup>+</sup>.

40 *Preparación del Producto Intermedio 19: (S)-2-(5-(4'-(2-((S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)bifenil-4-il)-1H-pirazol-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo.*



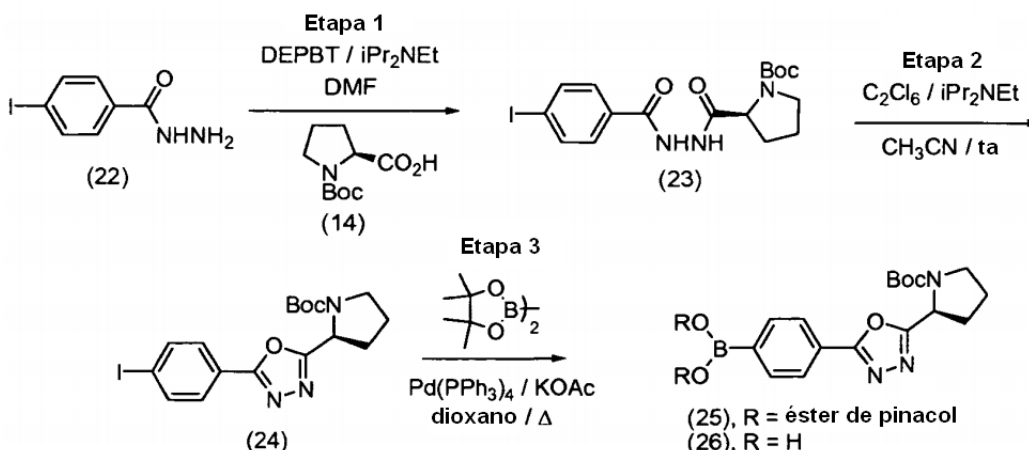
*Procedimiento General A:* Mezcla de (S)-2-(5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (17)

(Esquema 9; 0,138 g, 0,314 mmol), (S)-2-(5-(4-iodofenil)-1H-pirazol-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (8) (0,141 g, 0,321 mmol), NaHCO<sub>3</sub> (0,110 g, 1,31 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,024 g, 0,0208 mmol) en una mezcla de DME (3 ml) y H<sub>2</sub>O, (1 ml) se calentaron a 80 °C en atmósfera de Ar durante 12 horas. La mezcla enfriada se diluyó con acetato de etilo/H<sub>2</sub>O, se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron (H<sub>2</sub>O y salmuera), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se filtraron y el disolvente se retiró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexano: acetato de etilo, 2:1 y a continuación acetato de etilo:metanol, 9:1) para obtener (S)-2-(5-(4'-(2-((S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)bifenil-4-il)-1H-pirazol-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (19) (0,084 g, 43%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,01, 12,69, 12,20, 11,91, 11,85 (s, 1H), 7,63 - 7,85 (m, 8H), 7,50 - 7,56 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,75 - 4,94 (m, 2H), 3,42 - 3,58 (m, 2H), 3,30 - 3,39 (m, 2H, parcialmente oscurecido por una señal de H<sub>2</sub>O), 2,10 - 2,28 (m, 2H), 1,81 - 2,01 (m, 6H), 1,40 (s, 7H), 1,20 - 1,23 (m, 6H), 1,13 - 1,15 (m, 5H). LCMS: Anál. calc. para C<sub>36</sub>H<sub>44</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>: 624; encontrado: 625 (M+H)<sup>+</sup>.

Los siguientes productos intermedios también se prepararon utilizando el Procedimiento General A indicado anteriormente:

Producto intermedio	Estructura	LCMS
20	<p>a partir de (15) y (16)</p>	Sólido incoloro (0,046 g, 16%) LCMS: Anál. calc. para C <sub>34</sub> H <sub>42</sub> N <sub>8</sub> O <sub>4</sub> : 626; encontrado: 627 (M+H) <sup>+</sup> .
21	<p>a partir de (16) y (28)</p>	Sólido incoloro (0,038 g, 4%) LCMS: Anál. calc. para C <sub>35</sub> H <sub>43</sub> N <sub>7</sub> O <sub>4</sub> : 625; encontrado: 626 (M+H) <sup>+</sup> .

20 *Preparación del Producto Intermedio 26:* ácido (S)-4-(5-(1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenilborónico

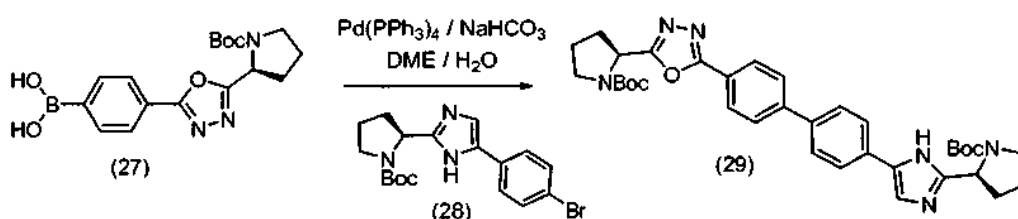


**Etapa 1:** A una solución de 4-yodobenzohidrazida (22) (1,20 g, 4,58 mmol), ácido (S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico (14) (1,03 g, 4,79 mmol) e *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (2,0 ml, 11,2 mmol) en DMF (75 ml) se añadió 3-(diétoxi-fosforiloxi)-1,2,3-benzotriazin-4(3*H*)-ona (DEPBT) (2,00 g, 6,68 mol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y a continuación se vertió en H<sub>2</sub>O/acetato de etilo. Se separaron las fases. La fase acuosa 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>) y se filtraron. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexano: acetato de etilo, 1:1) para proporcionar la diacilhidrazida (23) en forma de una espuma incolora (1,99 g, 99%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,52 (s, 0,5H), 10,39 (s, 0,5H), 9,94 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,88 (dd ap, *J* = 8,5, 5,2 Hz, 2H), 7,64 (d ap, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,18 (ddd sin resolver, 1H), 3,37 - 3,43 (m, 1H), 3,24 - 3,29 (m, 1H), 2,10 - 2,17 (m, 1H), 1,75 - 1,96 (m, 3H), 1,38 (s, 4,5H), 1,37 (s, 4,5H). LCMS: Anál. calc. para C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 459; encontrado: 460 (M+H)<sup>+</sup>.

**Etapa 2:** A una suspensión de la diacilhidrazida (23) preparada en la etapa previa, PPh<sub>3</sub> (1,71 g, 6,54 mmol) e *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (2,30 ml, 12,97 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (50 ml) a temperatura ambiente se añadió hexafluoroetano (1,41 g, 5,97 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas y a continuación el disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo/H<sub>2</sub>O. Se separaron las fases, la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2x) y las fases orgánicas combinadas se lavaron (H<sub>2</sub>O y salmuera) y se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo, 3:1) para obtener (S)-2-(5-(4-yodofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo 24 (1,89 g, 99%) en forma de un aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,98 (A de cuarteto AB ap, d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,74 (A de cuarteto AB ap, d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,02 - 5,06 (m, 1H), 3,47 - 3,53 (m, 1H), 3,36 - 3,41 (m, 1H), 2,26 - 2,32 (m, 1H), 1,91 - 2,09 (m, 3H), 1,37 (s, 4H), 1,17 (s, 5H). LCMS: Anál. calc. para C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 441; encontrado: 442 (M+H)<sup>+</sup>.

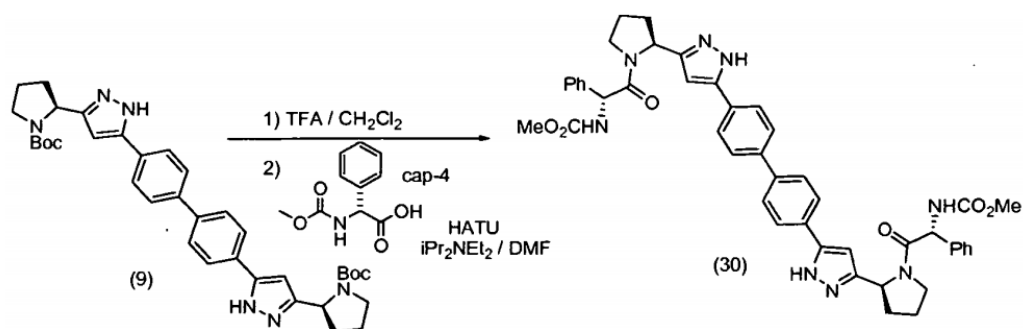
**Etapa 3:** Una mezcla de (S)-2-(5-(4-yodofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (24) (0,574 g, 1,30 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,665 g, 2,62 mmol), KOAc (0,641 g, 6,53 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,076 g, 0,0658 mmol) en dioxano (5 ml) se desgasificó con una corriente de Ar durante 15 minutos. A continuación la mezcla se calentó a 100 °C durante 12 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en acetato de etilo/H<sub>2</sub>O. Se separaron las fases, la fase 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>) y se filtraron. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexano: acetato de etilo, 1:1) para obtener una mezcla del éster de boronato del título (25) y ácido borónico (26). Esta mezcla se purificó de nuevo mediante HPLC preparativa (CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O:TFA) para proporcionar el ácido (S)-4-(5-(1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenilborónico (26) en forma de un sólido incoloro (0,101 g, 22%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,31 (s, a, 2H), 7,94 - 8,00 (m, 4H), 5,03 - 5,10 (m, 1H), 3,37 - 3,42 (m, 2H), 2,31 - 2,40 (m, 1H), 1,92 - 2,04 (m, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,18 (s, 6H); LCMS: Anál. calc. para C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>BN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 359; encontrado: 360 (M+H)<sup>+</sup>.

**Preparación del Producto Intermedio 29:** (S)-2-(5-(4'-(5-((S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bifenil-4-il)-1*H*-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo.



Una mezcla de ácido (S)-4-(5-(1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenilborónico (27) (0,090 g, 0,251 mmol), (S)-2-(5-(4-bromofenil)-1*H*-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (28) (Esquema 9; 0,098 g, 0,250 mmol), NaHCO<sub>3</sub> (0,076 g, 0,906 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,019 g, 0,016 mmol) en una mezcla de DME (3 ml) y H<sub>2</sub>O (1 ml) se desgasificó con una corriente de Ar durante 15 minutos y a continuación la mezcla se calentó a 80 °C durante 12 horas. La mezcla enfriada se diluyó con acetato de etilo/H<sub>2</sub>O, se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron (H<sub>2</sub>O y salmuera), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se filtraron, y el disolvente se retiró al vacío. La purificación del residuo mediante HPLC preparativa (CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O:NH<sub>4</sub>OAc) proporcionó el compuesto del título (29) (0,045 g, 29%) en forma de un vidrio de color amarillo claro. LCMS: Anál. calc. para C<sub>35</sub>H<sub>42</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>: 626; encontrado: 627 (M+H)<sup>+</sup>.

10 *Preparación del Ejemplo 30: (1R,1'R)-2,2'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(bifenil-4,4'-diil)bis(1H-pirazol-5,3-diil))bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(2-oxo-1-feniletano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo.*



*Procedimiento General B:* Una solución de (2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(bifenil-4,4'-diil)bis(1H-pirazol-5,3-diil))dipirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (9) (0,080 g, 0,12 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,5 ml) se trató con TFA (2,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y a continuación se retiraron al vacío los disolventes. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O:TFA) para proporcionar la sal de TFA de 4,4'-bis(3-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-pirazol-5-il)bifenilo (9a) en forma de un sólido incoloro (0,080 g, 19%).

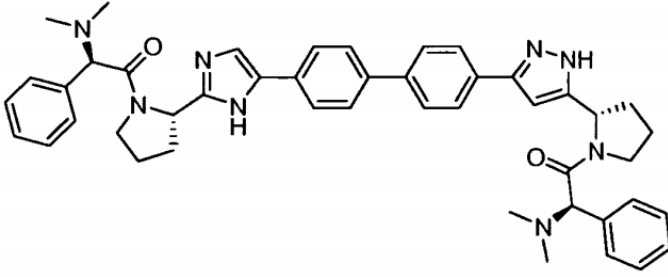
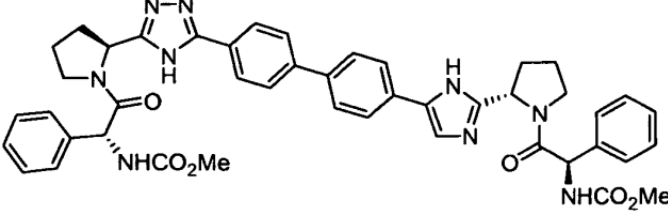
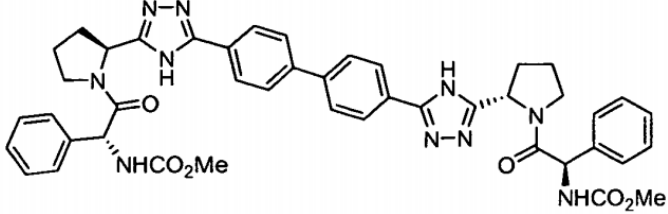
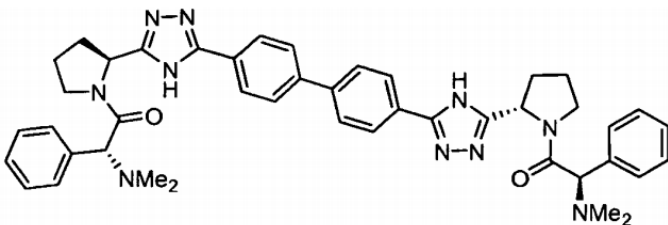
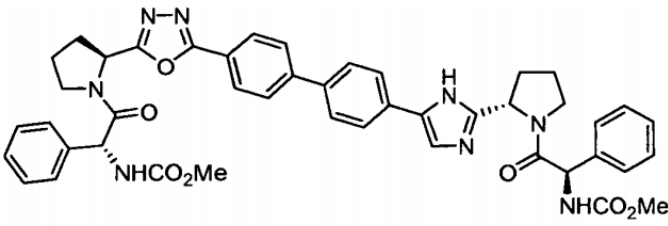
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,81 (A de cuarteto AB ap, d, J = 8,6 Hz, 4H) 7,78 (B de cuarteto AB ap, d, J = 8,6 Hz, 4H), 6,80 (s, 2H), 4,78 (t ap, J = 7,3, 8,1 Hz, 2H), 3,41 - 3,50 (m, 4H), 2,48 - 2,55 (m, 2H), 2,14 - 2,37 (m, 6H). LCMS: Anál. calc. para C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>: 424; encontrado: 425 (M+H)<sup>+</sup>.

A una solución de la sal de TFA de 4,4'-bis(3-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-pirazol-5-il)bifenilo (9a) (0,040 g, 0,0613 mmol), ácido cap-4 (*R*)-2-(metoxycarbonilamino)-2-fenilacético (0,033 g, 0,158 mmol) y HATU (0,061 g, 0,160 mmol) en DMF (2 ml) a temperatura ambiente se añadió i-Pr<sub>2</sub>NEt (0,21 ml, 1,23 mmol). La mezcla se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 4 horas y a continuación la mezcla en bruto de reacción se purificó directamente por HPLC preparativa (CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O:TFA) y a continuación se purificó de nuevo por HPLC preparativa (CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O:NH<sub>4</sub>OAc) para obtener el compuesto del título (30) (0,014 g, 29%) en forma de un sólido esponjoso de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,05 - 13,30 (m, 1H), 12,63 - 12,85 (m, 1H), 7,73 - 7,81 (m, 9H), 7,30 - 7,43 (m, 8H), 7,03 (s, a, 1H), 6,93 (m, 0,7H), 6,76 (s, 0,3H), 6,62 (s, 0,7H), 6,43 (s, 0,3H), 5,87 (s, 0,5H), 5,44 - 5,49 (m, 2H), 5,31 (s, a, 0,5H), 5,05 - 5,18 (m, 1,7H), 4,71 - 4,73 (m, 0,3H), 3,91 (s, 1H), 3,71 - 3,75 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 3,53 (m, oscurecido, 1H), 3,18 (s, 1H), 1,88 - 2,01 (m, 8H). LCMS: Anál. calc. para C<sub>46</sub>H<sub>46</sub>N<sub>8</sub>O<sub>6</sub>: 809; encontrado: 810 (M+H)<sup>+</sup>.

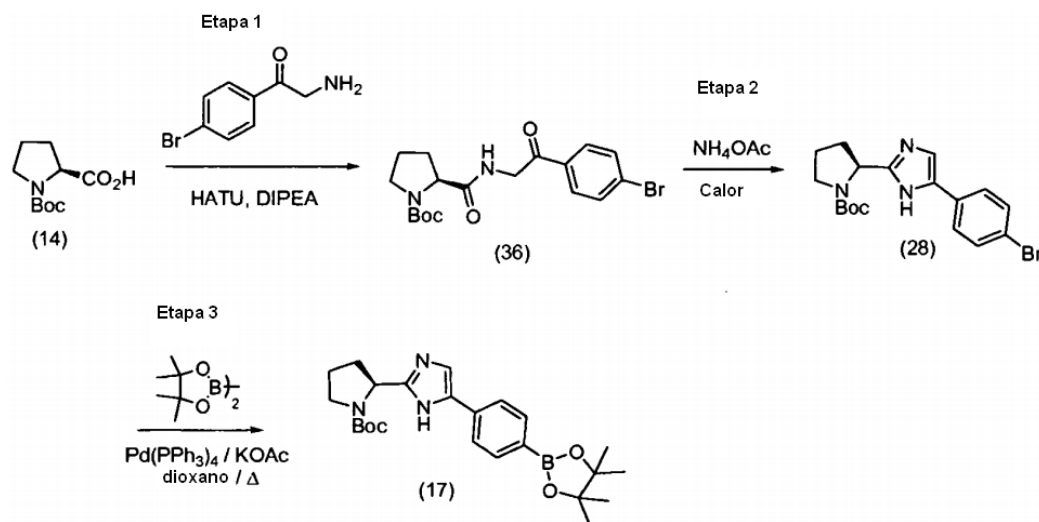
Los siguientes ejemplos también se prepararon utilizando el Procedimiento General B y el ácido carboxílico apropiado:

Ejemplo	Estructura	LCMS
(31)	<p>a partir de (19) y cap-4</p>	Sal de TFA, polvo incoloro, (0,018 g, 27%) LCMS: Anál. calc. para C <sub>46</sub> H <sub>46</sub> N <sub>8</sub> O <sub>6</sub> : 806; encontrado: 807 (M+H) <sup>+</sup> .

(continúa)

Ejemplo	Estructura	LCMS
(32)	 <p>a partir de (19) y cap-1</p>	<p>Sal de TFA, polvo incoloro (0,011 g, 14%) LCMS: Anál. calc. para C<sub>46</sub>H<sub>50</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>: 746; encontrado: 747 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
(33)	 <p>a partir de (21) y cap-4</p>	<p>Polvo incoloro (0,015 g, 32%) LCMS: Anál. calc. para C<sub>45</sub>H<sub>45</sub>N<sub>9</sub>O<sub>6</sub>: 807; encontrado: 808 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
(34)	 <p>a partir de (20) y cap-4</p>	<p>Sal de TFA, sólido incoloro, (0,069 g, 27%) LCMS: Anál. calc. para C<sub>44</sub>H<sub>44</sub>N<sub>10</sub>O<sub>8</sub>: 808; encontrado: 809 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
(35)	 <p>a partir de (20) y cap-1</p>	<p>Sal de TFA, sólido incoloro, (0,055 g, 33%) LCMS: Anál. calc. para C<sub>44</sub>H<sub>48</sub>N<sub>10</sub>O<sub>2</sub>: 748; encontrado: 749 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
(36)	 <p>a partir de (29) y cap-4</p>	<p>LCMS: Anál. calc. para C<sub>45</sub>H<sub>44</sub>N<sub>8</sub>O<sub>7</sub>: 808; encontrado: 809 (M+H)<sup>+</sup>.</p>

Preparación del Producto Intermedio 17: (S)-2-(5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo.



5 *Etapa 1:* 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 (14) (7,139 g, 33,17 mmol), HATU (13,324 g, 35,04 mmol), sal de HCl de la 2-amino-1-(4-bromofenil)etanona (8,127 g, 32,44 mmol) y DMF (105 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 55 minutos. Se retiraron al vacío la mayoría de los componentes volátiles, y el residuo resultante se repartió entre acetato de etilo (300 ml) y agua (200 ml). La fase orgánica se lavó con agua (200 ml) y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró al vacío. Se preparó una malla de gel de sílice a partir del residuo y se sometió a cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; 50-60% de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar la cetoamida (36) en forma de un sólido de color blanco (12,8 g). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 8,25 - 8,14 (m, 1H), 7,92 (d a, *J* = 8,0, 2H), 7,75 (d a, *J* = 8,6, 2H), 4,61 (dd, *J* = 18,3, 5,7, 1H), 4,53 (dd, *J* = 18,1, 5,6, 1H), 4,22 - 4,12 (m, 1H), 3,43 - 3,35 (m, 1H), 3,30 - 3,23 (m, 1H), 2,18 - 2,20 (m, 1H), 1,90 - 1,70 (m, 3H), 1,40/1,34 (dos s a ap, 9H). LC/MS: Anál. calc. para [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>BrN<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub>: 433,07; encontrado 433,09,

15 *Etapa 2:* Una mezcla de la cetoamida (36) (12,8 g, 31,2 mmol) y NH<sub>4</sub>OAc (12,0 g, 155,7 mmol) en xilenos (155 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 140 °C durante 2 horas. Se retiraron los componentes volátiles al vacío, y el residuo se repartió cuidadosamente entre acetato de etilo y agua, por lo que se añadió suficiente solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> para hacer que el pH de la fase acuosa fuera ligeramente básico después de la agitación del sistema bifásico. Se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo con una cantidad adicional de acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró al vacío. El material resultante se recrystalizó en acetato de etilo/hexanos para proporcionar dos cosechas del imidazol (28) en forma de un sólido denso de color amarillo claro, que pesaron 5,85 g. Las aguas madres se concentraron al vacío y se sometieron a cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; 30% de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar una cantidad adicional de 2,23 g del imidazol (28). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 12,17/11,92/11,86 (m, 1H), 7,72 - 7,46/7,28 (m, 5H), 4,86 - 4,70 (m, 1H), 3,52 (s a ap, 1H), 3,36 (m, 1H), 2,30 - 1,75 (m, 4H), 1,40/1,15 (s a ap, 9H). LC/MS: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 392,10; encontrado 391,96; HRMS: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 392,0974; encontrado 392,0959.

Se evaluó la pureza óptica de las dos muestras de (28) usando las condiciones de HPLC quiral indicadas a continuación (ee > 99% para las cosechas combinadas; ee = 96,7% para la muestra de cromatografía ultrarrápida):

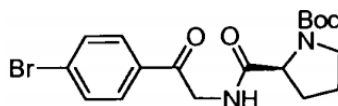
30 Columna: Chiralpak AD, 10 μm, 4,6 x 50 mm  
 Disolvente: 2% de etanol/heptano (isocrático)  
 Caudal: 1 ml/min  
 Longitud de onda: 220 o 254 nm  
 Tiempo de retención relativo: 2,83 minutos (R), 5,34 minutos (S)

35 *Etapa 3:* Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (469 mg, 0,406 mmol) a un tubo de presión que contenía una mezcla del bromuro (28) (4,008 g, 10,22 mmol), bis(pinacolato)diboro (5,422 g, 21,35 mmol), acetato potásico (2,573 g, 26,21 mmol) y 1,4-dioxano (80 ml). El matraz de reacción se purgó con nitrógeno, se tapó y se calentó con un baño de aceite a 80 °C durante 16,5 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El material en bruto se repartió cuidadosamente entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 ml) y un medio acuoso (50 ml de agua + 10 ml de solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>). La fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y la fase orgánica combinada se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró al vacío. El material resultante se purificó con cromatografía ultrarrápida (la muestra se cargó con el disolvente eluyendo; 20-35% de acetato de etilo/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar el boronato (17), contaminado con

pinacol, en forma de un sólido denso de color blanquecino; la relación molar relativa de (17) respecto al pinacol fue de aproximadamente 10:1 (RMN <sup>1</sup>H). La muestra pesó 3,925 g después de ~2,5 días de exposición a un alto vacío. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): 12,22/11,94/11,87 (m, 1H), 7,79 - 7,50/7,34 - 7,27 (m, 5H), 4,86 - 4,70 (m, 1H), 3,52 (s a ap, 1H), 3,36 (m, 1H), 2,27 - 1,77 (m, 4H), 1,45 - 1,10 (m, 21 H). LC/MS: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>24</sub>H<sub>35</sub>BN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 440,27; encontrado 440,23.

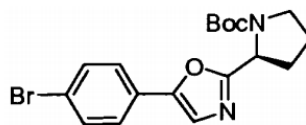
#### Preparación del Ejemplo 37

*Etapa 1: Preparación de (S)-2-(2-(4-bromofenil)-2-oxoetilcarbamoil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo:*



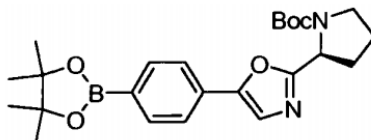
A una solución de la sal de hidrocloreto de la 2-amino-1-(4-bromofenil)etanona (1,10 g, 4,39 mmol), ácido (S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico (1,02 g, 4,73 mmol), y diisopropiletilamina (3,10 ml, 17,4 mmol) en DMF (20 ml) se añadió 3-(di-etoxifosforiloxi)-(1,2,3)-benzotriazin-4(3H)-ona (DEPBT, 2,0 g, 6,68 mmol) y la solución se mantuvo en agitación durante 2 horas. La mezcla se vertió en H<sub>2</sub>O-acetato de etilo y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron (H<sub>2</sub>O x 2 y salmuera), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se filtraron. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía de columna ultrarrápida (1:1 de hexanos:acetato de etilo) para proporcionar (S)-2-(2-(4-bromofenil)-2-oxoetilcarbamoil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,02 g, 56%) en forma de una espuma incolora. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,16 - 8,21 (m, 1H), 7,90 - 7,92 (m, 2H), 7,73 - 7,75 (m, 2H), 4,59 (dd, *J* = 5,7, 18,4 Hz, 1H), 4,51 (dd, *J* = 5,7, 18,4 Hz, 1H), 4,13 - 4,19 (m, 1H), 3,24 - 3,27 (m, 2H, parcialmente oscurecido por H<sub>2</sub>O), 2,05 - 2,12 (m, 1H), 1,74 - 1,81 (m, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,33 (s, 6H); LCMS: Anál. calc. para C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 410; encontrado: 411 (M+H)<sup>+</sup>.

*Etapa 2: Preparación de (S)-2-(5-(4-bromofenil)oxazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo:*



A una solución del producto de la Etapa 1 (1,00 g, 2,43 mmol), PPh<sub>3</sub> (1,00 g, 3,71 mmol) y diisopropiletilamina (1,3 ml, 7,28 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (30 ml) se añadió hexacloroetano (0,812 g, 3,43 mmol) en forma sólida y en porciones. La mezcla se mantuvo en agitación durante 12 horas. Los datos de TLC (3:1 de hexanos:acetato de etilo) indicaron la presencia de material de partida. Por lo tanto, se añadieron cantidades adicionales de PPh<sub>3</sub> (0,65 g, 2,43 mmol) y hexacloroetano (0,575 g, 2,43 mmol) y la agitación se continuó durante 4 horas. El disolvente se retiró al vacío, el residuo se diluyó con acetato de etilo-H<sub>2</sub>O y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron (H<sub>2</sub>O y salmuera), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se filtraron. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (3:1 de hexanos:acetato de etilo) para proporcionar (S)-2-(5-(4-bromofenil)oxazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,605 g, 63%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,60 - 7,68 (m, 5H), 4,80 - 4,91 (m, 1H), 3,46 - 3,51 (m, 1H), 3,33 - 3,39 (m, 1H), 2,18 - 2,31 (m, 1H), 1,84 - 1,99 (m, 3H), 1,36 (s, 4H), 1,15 (s, 5H). LCMS: Anál. calc. para C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 392; encontrado: 393 (M+H)<sup>+</sup>.

*Etapa 3: Preparación de (S)-2-(5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)oxazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo:*

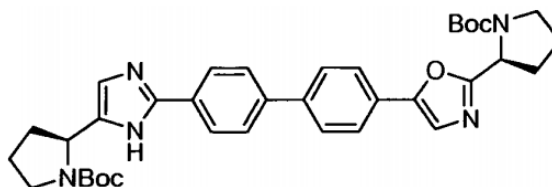


Una mezcla del producto de la Etapa 2 (0,60 g, 1,53 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,98 g, 3,84 mmol), KOAc (0,54 g, 5,48 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,10 g, 0,087 mmol) en dioxano (20 ml) se calentó a 100 °C durante 12 horas. La mezcla se vertió en H<sub>2</sub>O-acetato de etilo y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron (H<sub>2</sub>O y salmuera), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se filtraron. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (2:1 de hexanos: acetato de etilo) para proporcionar (S)-2-(5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)oxazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un aceite de color naranja claro (742 mg, >100%) cuyos datos de RMN <sup>1</sup>H mostraron que



estaba contaminado con aproximadamente un 5-10% de óxido de trifenilfosfina. El material se usó como tal en las etapas posteriores. LCMS: Anál. calc. para  $C_{24}H_{33}BN_2O_5$ : 440; encontrado: 441 (M+H)<sup>+</sup>.

*Etapa 4: Preparación de (S)-2-(5-(4'-(5-((S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-2-il)bifenil-4-il)oxazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo:*



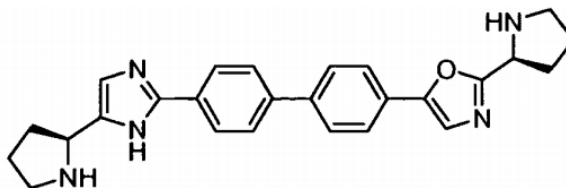
5

Una mezcla del producto de la Etapa 3 (0,72 g, 1,63 mmol), del producto de la Etapa 2 (0,64 g, 1,63 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,094 g, 0,08 mmol), y NaHCO<sub>3</sub> (0,41 g, 4,89 mmol) en DME:H<sub>2</sub>O (3:1, 20 ml) se calentó a 90 °C durante 12 horas. La mezcla se vertió en H<sub>2</sub>O-acetato de etilo y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron (H<sub>2</sub>O y salmuera), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se filtraron. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (4:1 de hexanos:acetato de etilo y a continuación acetato de etilo) para proporcionar (S)-2-(5-(4'-(5-((S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-2-il)bifenil-4-il)oxazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un vidrio de color amarillo claro (431 mg, 42%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,85 - 12,21 (m, 1H), 7,66 - 7,84 (m, 9H), 7,01 - 7,84 (m, 1H), 4,74 - 5,05 (m, 2H), 3,48 - 3,54 (m, 2H), 3,35 - 3,40 (m, 2H), 2,13 - 2,34 (m, 2H), 1,82 - 2,02 (m, 6H), 1,39 (s, 6H), 1,18 (s, 6H), 1,16 (s, 3H), 1,14 (s, 3H) LCMS: Anál. calc. para  $C_{36}H_{43}N_5O_5$ : 625; encontrado: 626 (M+H)<sup>+</sup>.

10

15

*Etapa 5: Preparación de 2-((S)-pirrolidin-2-il)-5-(4'-(5-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-2-il)bifenil-4-il)oxazol*

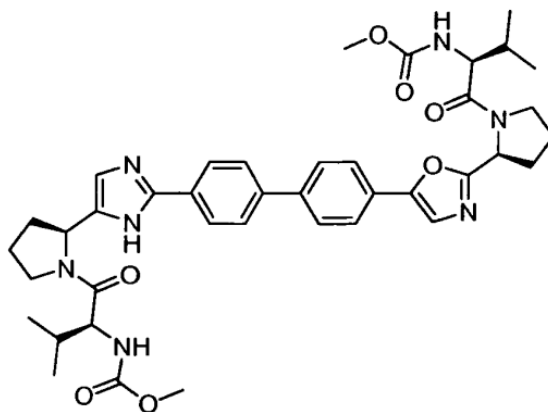


20

25

A (S)-2-(5-(4'-(2-((S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)bifenil-4-il)oxazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (313 mg, 0,500 mmol) en 5 ml de metanol se añadió HCl / dioxano (5 ml, 20,00 mmol) a temperatura ambiente. Después de 30 minutos la solución se volvió de color amarillo y heterogénea. Después de 2 horas, el análisis mediante LC/MS indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con 20 ml de éter dietílico y se filtró para proporcionar un sólido de color naranja claro que se secó a alto vacío para proporcionar 240 mg del producto deseado en forma de la sal de tris-HCl. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,93 - 2,23 (m, 5H) 2,26 - 2,47 (m, 6H) 2,63 (s, 1H) 4,81 - 4,92 (m, 1H) 4,97 (t, J = 6,56 Hz, 1H) 7,77 - 8,01 (m, 10H) LCMS: Anál. calc. para  $C_{36}H_{43}N_5O_5$ : 426; encontrado: 427 (M+H)<sup>+</sup>.

*Etapa 6: Preparación del Ejemplo 37*

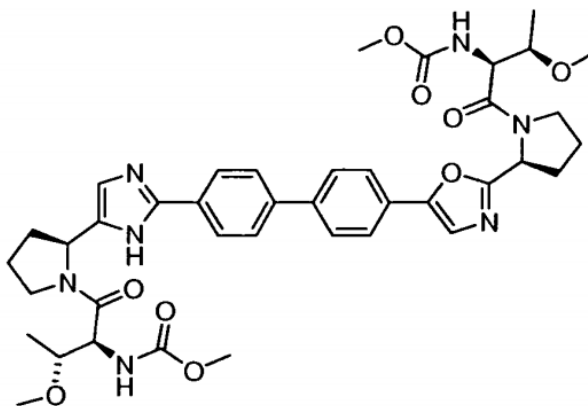


30

A una solución del producto de la Etapa 5 (50 mg, 0,93 mmol) y Cap-51 (36,0 mg, 0,21 mmol) en DMF (1,5 ml) se añadió diisopropiltilamina (98 ml, 0,56 mmol) seguido de HATU (78 mg, 0,206 mmol). Después de 16 horas, la

- mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa. La fracción que contenía el pico deseado según se ensayó mediante LC/MS se pasó a través de un cartucho Oasis MCX (preacondicionado con metanol), se lavó con metanol, y se eluyó con  $\text{NH}_3$ /metanol. La concentración al vacío proporcionó 75 mg del Ejemplo 37 en forma de una espuma incolora. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0,75 - 1,01 (m, 12H) 1,76 - 2,32 (m, 10H) 3,54 (s, 6H) 3,73 - 3,93 (m, 4H) 4,00 - 4,14 (m,  $J = 9,16$  Hz, 2H) 5,00 - 5,21 (m, 2H) 7,22 - 7,42 (m,  $J = 43,03$  Hz, 2H) 7,46 - 7,96 (m, 10H). LC/MS: Anál. calc. para  $\text{C}_{40}\text{H}_{49}\text{N}_7\text{O}_7$ : 740; encontrado: 741 (M+H) $^+$ .

El *Ejemplo 38* se preparó de forma similar partiendo de 2-((S)-pirrolidin-2-il)-5-(4'-(5-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-2-il)bifenil-4-il)oxazol y Cap-52.



- 10 RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,03 - 1,16 (m, 6H) 1,90 - 2,32 (m, 8H) 3,16 - 3,21 (m, 3H) 3,23 (s, 3H) 3,38 - 3,52 (m, 3H) 3,79 - 3,93 (m, 4H) 4,24 - 4,37 (m, 2H) 5,07 (dd,  $J = 7,17, 3,51$  Hz, 1H) 5,15 (dd,  $J = 8,09, 3,51$  Hz, 1H) 7,24 - 7,30 (m, 1H) 7,36 (d,  $J = 7,63$  Hz, 1H) 7,54 (d,  $J = 1,53$  Hz, 1H) 7,60 - 7,64 (m, 1H) 7,67 - 7,76 (m, 4H) 7,75 - 7,87 (m, 4H). LC/MS: Anál. calc. para  $\text{C}_{40}\text{H}_{49}\text{N}_7\text{O}_9$ : 772; encontrado: 773 (M+H) $^+$ .

Condiciones de LC (a menos que se indique otra cosa)

- 15 Condiciones I

Columna	= Phenomenex-Luna 3,0 x 50 mm S10
Inicio %B	= 0
Final %B	= 100
Tiempo de gradiente	= 2 min
Tiempo de parada	= 3 min
Caudal	= 4 ml/min
Longitud de onda	= 220 nm
Disolvente A	= 0,1% de TFA en 10% de metanol/90% de $\text{H}_2\text{O}$
Disolvente B	= 0,1% de TFA en 90% de metanol/10% de $\text{H}_2\text{O}$

Condiciones II

Columna	= Phenomenex-Luna 4,6 x 50 mm S10
Inicio %B	= 0
Final %B	= 100
Tiempo de gradiente	= 2 min
Tiempo de parada	= 3 min

(continúa)

Caudal	= 5 ml/min
Longitud de onda	= 220 nm
Disolvente A	= 0,1% de TFA en 10% de metanol/90% de H <sub>2</sub> O
Disolvente B	= 0,1% de TFA en 90% de metanol/10% de H <sub>2</sub> O

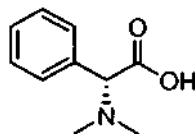
## Condiciones III

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

5

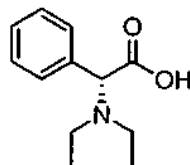
## Síntesis de caps de pirrolidina comunes

## Cap-1



- 10 Una suspensión de Pd al 10%/C (2,0 g) en metanol (10 ml) se añadió a una mezcla de (R)-2-fenilglicina (10 g, 66,2 mmol), formaldehído (33 ml al 37% en peso en agua), HCl 1 N (30 ml) y metanol (30 ml), y se expuso a H<sub>2</sub> (0,41 MPa) durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite<sup>®</sup>), y el filtrado se concentró al vacío. El material en bruto resultante se recristalizó en isopropanol para proporcionar la sal de HCl de Cap-1 en forma de agujas de color blanco (4,0 g). Rotación óptica: -117,1° [c = 9,95 mg/ml en H<sub>2</sub>O; λ = 589 nm].
- 15 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 7,43 - 7,34 (m, 5H), 4,14 (s, 1H), 2,43 (s, 6H); LC (Cond. I): TR = 0,25; LC/MS: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub> 180,10; encontrado 180,17; HRMS: 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

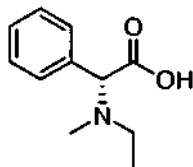


- 20 Se añadió NaBH<sub>3</sub>CN (6,22 g, 94 mmol) en porciones durante cinco minutos a una mezcla refrigerada (hielo/agua) de (R)-2-Fenilglicina (6,02 g, 39,8 mmol) y metanol (100 ml), y se agitó durante 5 minutos. Se añadió acetaldéhído (10 ml) gota a gota durante 10 minutos y se continuó la agitación a la misma temperatura de refrigeración durante 45 minutos y a temperatura ambiente durante ~6,5 horas. La mezcla de reacción se refrigeró de nuevo con un baño de hielo-agua, se trató con agua (3 ml) y a continuación se inactivó mediante la adición gota a gota de HCl concentrado durante ~45 minutos hasta que el pH de la mezcla fue de ~1,5-2,0. El baño de refrigeración se retiró y se continuó la
- 25 agitación mientras se añadía HCl concentrado para mantener el pH de la mezcla en aproximadamente 1,5-2,0. La mezcla de reacción se agitó durante una noche, se filtró para retirar la suspensión de color blanco, y el filtrado se concentró al vacío. El material en bruto se recristalizó en etanol para proporcionar la sal de HCl de Cap-2 en forma de un sólido de color blanco brillante en dos cosechas (cosecha-1: 4,16 g; cosecha-2: 2,19 g). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 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),

## ES 2 386 590 T3

1,20 (s a ap, 6H). Cosecha-1:  $[\alpha]^{25} -102,21^\circ$  (c = 0,357, H<sub>2</sub>O); cosecha-2:  $[\alpha]^{25} -99,7^\circ$  (c = 0,357, H<sub>2</sub>O). LC (Cond. I): TR = 0,43 min; LC/MS: Anál. calc. para  $[M+H]^+$  C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub>: 208,13; encontrado 208,26.

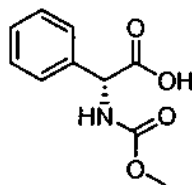
### Cap-3



- 5 Se añadió de forma secuencial acetaldehído (5,0 ml, 89,1 mmol) y una suspensión de Pd al 10%/C (720 mg) en metanol/H<sub>2</sub>O (4 ml/1 ml) a una mezcla 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 un globo de H<sub>2</sub> durante 17 horas. Se añadió una cantidad adicional de acetaldehído (10 ml, 178,2 mmol) y la agitación se continuó en atmósfera de H<sub>2</sub> durante 24 horas [Nota: el suministro de H<sub>2</sub> se repuso según necesidades a lo largo de la reacción].
- 10 La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®), y el filtrado se concentró al vacío. El material en bruto resultante se recristalizó en isopropanol para proporcionar la sal de HCl del ácido (R)-2-(etilamino)-2-fenilacético en forma de un sólido de color blanco brillante (2,846 g). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 14,15 (s a, 1H), 9,55 (s a, 2H), 7,55 - 7,48 (m, 5H), 2,88 (m a, 1H), 2,73 (m a, 1H), 1,20 (t ap, J = 7,2, 3H). LC (Cond. I): TR = 0,39 min; índice de homogeneidad >95%; LC/MS: Anál. calc. para  $[1V1+H]^+$  C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub>: 180,10; encontrado 180,18.

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

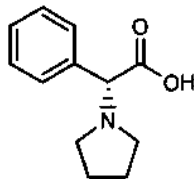
### 25 Cap-4



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

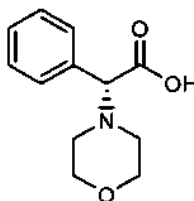
- Se añadió gota a gota TFA (16 ml) a una solución refrigerada (hielo/agua) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (160 ml) del producto anterior durante 7 minutos, y el baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó durante 20 horas. Dado que la desprotección aún no era completa, se añadió una cantidad adicional de TFA (1,0 ml) y la agitación se continuó durante un periodo adicional de 2 horas. Los componentes volátiles se retiraron al vacío, y el residuo de aceite 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 (relación ~1:3; 30 ml) y se secó al vacío para proporcionar Cap-4 en forma de un sólido esponjoso de color blanco (5,57 g). Rotación óptica: -176,9° [c = 3,7 mg/ml en H<sub>2</sub>O; λ = 589 nm]. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 12,84 (s a, 1H), 7,96 (d, J = 8,3, 1H), 7,41 - 7,29 (m, 5H), 5,14 (d, J = 8,3, 1H), 3,55 (s, 3H). LC (Cond. I): TR = 1,01 min; índice de homogeneidad >95%; LC/MS: Anál. calc. para  $[M+H]^+$  C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>4</sub> 210,08; encontrado 210,17; HRMS: Anál. calc. para  $[M+H]^+$  C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>4</sub> 210,0766; encontrado 210,0756.

## Cap-5



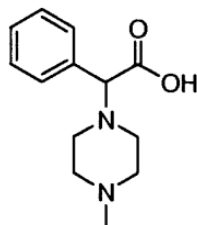
Una mezcla de (R)-2-fenilglicina (1,0 g, 6,62 mmol), 1,4-dibromobutano (1,57 g, 7,27 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,10 g, 19,8 mmol) en etanol (40 ml) se calentó a 100 °C durante 21 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró, y el filtrado se concentró al vacío.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

## Cap-6



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

## Cap-7



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

Una solución en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml) de cloruro de p-toluensulfonilo (8,65 g, 45,4 mmol) se añadió gota a gota a una solución refrigerada (-5 °C) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml) de (S)-2-hidroxi-2-fenilacetato de bencilo (10,0 g, 41,3 mmol), trietilamina (5,75 ml, 41,3 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,504 g, 4,13 mmol), mientras se mantenía la temperatura entre -5 °C y 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 9 horas, y a continuación se almacenó en un congelador (-25 °C) durante 14 horas. Se dejó que se descongelara a temperatura ambiente y se lavó con agua (200 ml), HCl 1 N (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró al vacío 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 el producto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5, 500 MHz) δ 7,78 (d, J = 8,6, 2H), 7,43 - 7,29 (m, 10H), 7,20 (m, 2H), 6,12 (s, 1H), 5,16 (d, J = 12,5, 1H), 5,10 (d, J = 12,5, 1H), 2,39 (s, 3H). TR = 3,00 (Cond. III); índice de homogeneidad >90%; LC/MS: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>NaO<sub>5</sub>S: 419,09; encontrado 419,04.

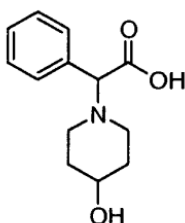
Una solución en THF (75 ml) de 2-fenil-2-(tosiloxi)acetato de bencilo (6,0 g, 15,1 mmol), 1-metilpiperazina (3,36 ml, 30,3 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (13,2 ml, 75,8 mmol) se calentó a 65 °C durante 7 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y los componentes volátiles se retiraron al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró al vacío. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo) para proporcionar 2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-fenilacetato de bencilo en forma de un aceite viscoso de color naranja-marrón (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 efectuó como sigue: 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 ID x 50 cm L, 20  $\mu$ m) eluyendo con 85:15 de heptano/etanol a 75 ml/min, y monitorizado a 220 nm. El enantiómero 1 (1,474 g) y el enantiómero 2 (2,2149 g) se recuperaron en forma de un aceite viscoso. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  = 7,26, 500 MHz) 7,44 - 7,40 (m, 2H), 7,33 - 7,24 (m, 6H), 7,21 - 7,16 (m, 2H), 5,13 (d,  $J$  = 12,5, 1H), 5,08 (d,  $J$  = 12,5, 1H), 4,02 (s, 1H), 2,65 - 2,38 (s a ap, 8H), 2,25 (s, 3H). TR = 2,10 (Cond. III); índice de homogeneidad >98%; LC/MS: Anál. calc. para  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2$ : 325,19; encontrado 325,20.

Una solución en metanol (10 ml) de cualquiera de los dos enantiómeros del 2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-fenilacetato de bencilo (1,0 g, 3,1 mmol) se añadió a una suspensión de Pd al 10%/C (120 mg) en metanol (5,0 ml). La mezcla de reacción se expuso a un globo de hidrógeno, bajo cuidadosa monitorización, durante un período <50 minutos. Inmediatamente después de la finalización de la reacción, se filtró el catalizador a través de tierra de diatomeas (Celite<sup>®</sup>) y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar Cap-7, contaminado con ácido fenilacético, en forma de una espuma de color canela (867,6 mg; la masa es superior al rendimiento teórico). El producto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  = 2,5, 500 MHz)  $\delta$  7,44 - 7,37 (m, 2H), 7,37 - 7,24 (m, 3H), 3,92 (s, 1H), 2,63 - 2,48 (s a ap, 2H), 2,48 - 2,32 (m, 6H), 2,19 (s, 3H); TR = 0,31 (Cond. II); índice de homogeneidad >90%; LC/MS: Anál. calc. para  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$ : 235,14; encontrado 235,15; HRMS: Anál. calc. para  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$ : 235,1447; encontrado 235,1440.

La síntesis de Cap-8 y Cap-9 se realizó de acuerdo con la síntesis de Cap-7 mediante el uso de las aminas apropiadas para la etapa de  $\text{S}_{\text{N}}2$  de desplazamiento (es decir, 4-hidroxipiperidina para Cap-8 y (S)-3-fluoropirrolidina para Cap-9) y la modificación de las condiciones para la separación de los respectivos productos estereoisómeros intermedios, como se describe a continuación.

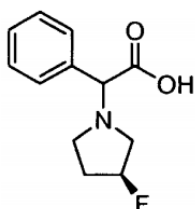
#### Cap-8



8a: enantiómero 1  
8b: enantiómero 2

La separación enantiomérica del producto intermedio 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-fenilacetato de bencilo se efectuó 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 ID x 25 cm L, 10  $\mu$ m) eluyendo con 80:20 de heptano/etanol a 10 ml/min, monitorizado a 220 nm, para proporcionar 186,3 mg del enantiómero 1 y 209,1 mg del enantiómero 2 en forma de aceites viscosos de color amarillo claro. Estos ésteres de bencilo se hidrogenolizaron de acuerdo con la preparación de Cap-7 para proporcionar Cap-8: RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  = 2,5, 500 MHz) 7,40 (d,  $J$  = 7, 2H), 7,28 - 7,20 (m, 3H), 3,78 (s 1H), 3,46 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,42 (m, 2H). TR = 0,28 (Cond. II); índice de homogeneidad >98%; LC/MS: Anál. calc. para  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_3$ : 236,13; encontrado 236,07; HRMS: Calc. para  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_3$ : 236,1287; encontrado 236,1283.

#### Cap-9

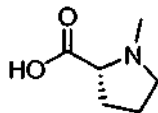


9a: diastereómero 1  
9b: diastereómero 2

La separación diastereomérica del producto intermedio 2-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-2-fenilacetato de bencilo se efectuó empleando las siguientes condiciones: el éster (220 mg) se separó en una columna de HPLC quiral (Chiracel OJ-H, 0,46 cm ID x 25 cm L, 5  $\mu$ m) eluyendo con 95% de  $\text{CO}_2$  / 5% de metanol con 0,1% de TFA, a una presión de 1 MPa, 70 ml/min caudal, y una temperatura de 35  $^\circ\text{C}$ . El eluido de HPLC para los respectivos estereoisómeros se concentró, y el residuo se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml) y se lavó con un medio acuoso (10 ml agua + 1 ml de una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ ). La fase orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar 92,5 mg de fracción 1 y 59,6 mg de fracción 2. Estos ésteres de bencilo se hidrogenolizaron de acuerdo con la preparación de Cap-7 para proporcionar los Caps 9a y 9b. Cap-9a (diastereómero 1; la muestra es una sal de TFA como resultado de la purificación mediante HPLC de fase inversa usando como disolvente  $\text{H}_2\text{O}$ /metanol/TFA):

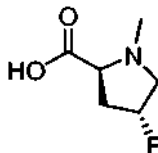
RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta = 2,5$ , 400 MHz) 7,55 - 7,48 (m, 5H), 5,38 (d de m,  $J = 53,7$ , 1H), 5,09 (s a, 1H), 3,84 - 2,82 (m a, 4H), 2,31 - 2,09 (m, 2H). TR = 0,42 (Cond. I); índice de homogeneidad >95%; LC/MS: Anál. calc. para  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{FNO}_2$ : 224,11; encontrado 224,14; Cap-9b (diastereómero 2): RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta = 2,5$ , 400 MHz) 7,43 - 7,21 (m, 5H), 5,19 (d de m,  $J = 55,9$ , 1H), 3,97 (s, 1H), 2,95 - 2,43 (m, 4H), 2,19 - 1,78 (m, 2H). TR = 0,44 (Cond. I); LC/MS: Anál. calc. para  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{FNO}_2$ : 224,11; encontrado 224,14.

## Cap-10



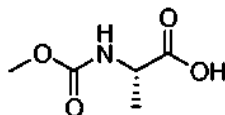
A una solución de D-prolina (2,0 g, 17 mmol) y formaldehído (2,0 ml al 37% en peso en  $\text{H}_2\text{O}$ ) en metanol (15 ml) se añadió una suspensión de Pd al 10%/C (500 mg) en metanol (5 ml). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 23 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite<sup>®</sup>) y se concentró al vacío para proporcionar Cap-10 en forma de un sólido de color blanquecino (2,15 g). RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta = 2,5$ , 500 MHz) 3,42 (m, 1H), 3,37 (dd,  $J = 9,4$ , 6,1, 1H), 2,85 - 2,78 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,21 - 2,13 (m, 1H), 1,93 - 1,84 (m, 2H), 1,75 - 1,66 (m, 1H). TR = 0,28 (Cond. II); índice de homogeneidad >98%; LC/MS: Anál. calc. para  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NO}_2$ : 130,09; encontrado 129,96.

## 15 Cap-11



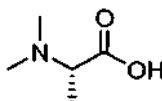
Una mezcla de ácido (2S,4R)-4-fluoropirrolidina-2-carboxílico (0,50 g, 3,8 mmol), formaldehído (0,5 ml al 37% en peso en  $\text{H}_2\text{O}$ ), HCl 12 N (0,25 ml) y Pd al 10%/C (50 mg) en metanol (20 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 19 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite<sup>®</sup>) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se recristalizó en isopropanol para proporcionar la sal de HCl de Cap-11 en forma de un sólido de color blanco (337,7 mg). RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta = 2,5$ , 500 MHz) 5,39 (d m,  $J = 53,7$ , 1H), 4,30 (m, 1H), 3,90 (ddd,  $J = 31,5$ , 13,5, 4,5, 1H), 3,33 (dd,  $J = 25,6$ , 13,4, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,60 - 2,51 (m, 1H), 2,39 - 2,26 (m, 1H). TR = 0,28 (Cond. II); índice de homogeneidad >98%; LC/MS: Anál. calc. para  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{FNO}_2$ : 148,08; encontrado 148,06.

## Cap-12 (igual que cap 52)



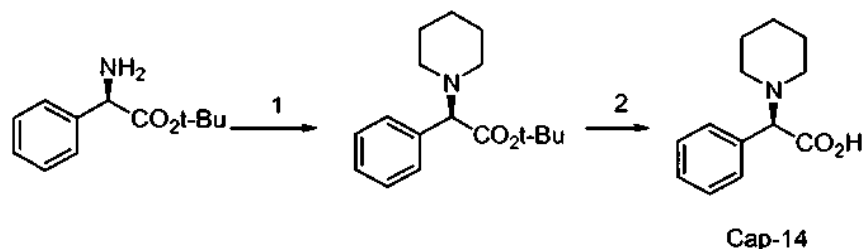
Se disolvió L-alanina (2,0 g, 22,5 mmol) en una solución acuosa al 10% de carbonato sódico (50 ml), y a esto se añadió una solución en THF (50 ml) de cloroformiato de metilo (4,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 horas y se concentró al vacío. El sólido de color blanco resultante se disolvió en agua y se acidificó con HCl 1 N hasta un pH ~ 2-3. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml), y la fase orgánica combinada se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar un aceite incoloro (2,58 g). 500 mg de este material se purificaron por HPLC de fase inversa ( $\text{H}_2\text{O}$ /metanol/TFA) para proporcionar 150 mg de Cap-12 en forma de un aceite incoloro. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta = 2,5$ , 500 MHz) 7,44 (d,  $J = 7,3$ , 0,8H), 7,10 (s a, 0,2H), 3,97 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 1,25 (d,  $J = 7,3$ , 3H).

## 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 atmósfera de hidrógeno (0,345 MPa) durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite<sup>®</sup>) y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar la sal de 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. RMN  $^1\text{H}$  (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).

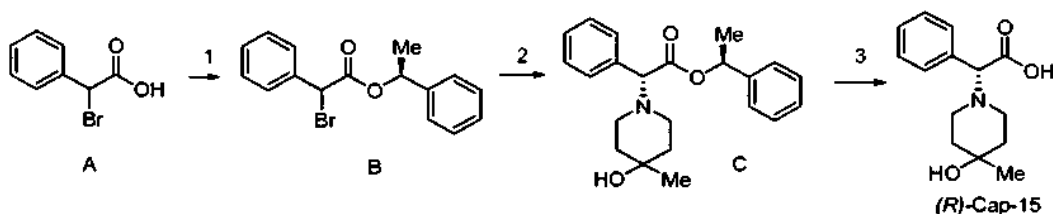
## Cap-14



Etapa 1: Una mezcla del éster de *tert*-butilo de la (R)-(-)-D-fenilglicina (3,00 g, 12,3 mmol), NaBH<sub>3</sub>CN (0,773 g, 12,3 mmol), KOH (0,690 g, 12,3 mmol) y ácido acético (0,352 ml, 6,15 mmol) se agitó en metanol a 0 °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 mientras se dejó calentar a temperatura ambiente y se continuó la agitación a la misma temperatura durante 16 horas. Posteriormente se retiró el disolvente y el residuo se repartió entre NaOH acuosa al 10% y acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>) se filtró y se concentró hasta sequedad para proporcionar un aceite transparente. Este material se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (Primesphere C-18, 30 x 100 mm; CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O-0,1% de TFA) para obtener el éster intermedio (2,70 g, 56%) en forma de un aceite transparente. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,53 - 7,44 (m, 3H), 7,40 - 7,37 (m, 2H), 3,87 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 3,59 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 2,99 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 2,59 (t, J = 11,4 Hz, 1H), 2,07 - 2,02 (m, 2H), 1,82 (d, J = 1,82 Hz, 3H), 1,40 (s, 9H). LC/MS: Anál. calc. para C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>: 275; encontrado: 276 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 2: A una solución en agitación del éster intermedio (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 a continuación se concentró hasta sequedad para obtener un aceite de color amarillo claro. El aceite se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (Primesphere C-18, 30 x 100 mm; CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O-0,1% de TFA). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron al vacío hasta sequedad. A continuación se disolvió el residuo en una cantidad mínima de metanol y se aplicó a unos cartuchos de extracción MCX LP (2 x 6 g). Los cartuchos se aclararon con metanol (40 ml) y a continuación se eluyó el compuesto deseado usando amoníaco 2 M en metanol (50 ml). Las fracciones que contenían el 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 de color amarillo claro. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,50 (s, 5H), 5,13 (s, 1H), 3,09 (s a, 2H), 2,92 - 2,89 (m, 2H), 1,74 (m, 4H), 1,48 (s a, 2H). LC/MS: Anál. calc. para C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>: 219; encontrado: 220 (M+H)<sup>+</sup>.

## Cap-15



Etapa 1: 2-Bromo-2-fenilacetato de (S)-1-feniletilo: A una mezcla de ácido α-bromofenilacético (10,75 g, 0,050 mol), (S)-(-)-1-feniletanol (7,94 g, 0,065 mol) y DMAP (0,61 g, 5,0 mmol) en diclorometano seco (100 ml) se 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 a continuación se diluyó con acetato de etilo, se lavó (H<sub>2</sub>O x 2 y salmuera), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró para obtener un aceite de color amarillo pálido. La cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>/ hexano-acetato de etilo, 4:1) de este aceite proporcionó el compuesto del título (11,64 g, 73%) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,53 - 7,17 (m, 10H), 5,95 (c, J = 6,6 Hz, 0,5H), 5,94 (c, J = 6,6 Hz, 0,5H), 5,41 (s, 0,5H), 5,39 (s, 0,5H), 1,58 (d, J = 6,6 Hz, 1,5H), 1,51 (d, J = 6,6 Hz, 1,5H).

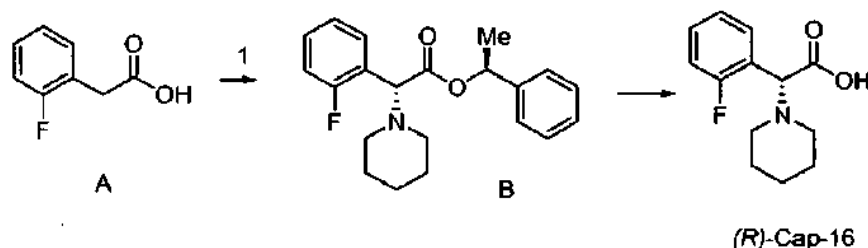
Etapa 2: (R)-2-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)-2-fenilacetato de (S)-1-feniletilo: A una solución de 2-bromo-2-fenilacetato de (S)-1-feniletilo (0,464 g, 1,45 mmol) en THF (8 ml) se añadió trietilamina (0,61 ml, 4,35 mmol), seguido de yoduro de tetrabutilamonio (0,215 g, 0,58 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y a continuación 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 a continuación se calentó a 55-60 °C (temperatura del baño de aceite) durante 4 horas. A continuación la mezcla refrigerada de reacción se diluyó con acetato de etilo (30 ml), se lavó (H<sub>2</sub>O x 2 y salmuera), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-60% de acetato de etilo-hexano) para proporcionar primero el isómero (R,S) del compuesto del título (0,306 g, 60%) en forma de un sólido de color blanco y después el isómero (S,S) correspondiente (0,120 g, 23%), también en forma de un sólido de color blanco. Isómero (R,S): RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) δ 7,51 - 7,45 (m, 2H), 7,41 - 7,25 (m, 8H), 5,85 (c, J = 6,6 Hz, 1H), 4,05 (s, 1H), 2,56 - 2,45 (m, 2H), 2,41 - 2,29 (m, 2H), 1,71 - 1,49 (m, 4H), 1,38 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,18 (s, 3H). LCMS: 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): RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) δ 7,41 - 7,30 (m, 5H), 7,20 - 7,14 (m, 3H), 7,06 - 7,00 (m, 2H), 5,85 (c, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,06 (s, 1H), 2,70 - 2,60 (m, 1H), 2,51 (dt, *J* = 6,6, 3,3 Hz, 1H), 2,44 - 2,31 (m, 2H), 1,75 - 1,65 (m, 1H), 1,65 - 1,54 (m, 3H), 1,50 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,20 (s, 3H). LCMS: Anál. calc. para C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub>: 353; encontrado: 354 (M+H)<sup>+</sup>.

- 5 **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. Posteriormente se eliminaron los componentes volátiles 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-0,1% de TFA) para obtener el compuesto del título (en forma de la sal de TFA) en forma de un sólido de color azulado pálido (0,128 g, 98%). LCMS: Anál. calc. para C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>: 249; encontrado: 250 (M+H)<sup>+</sup>.

Cap-16

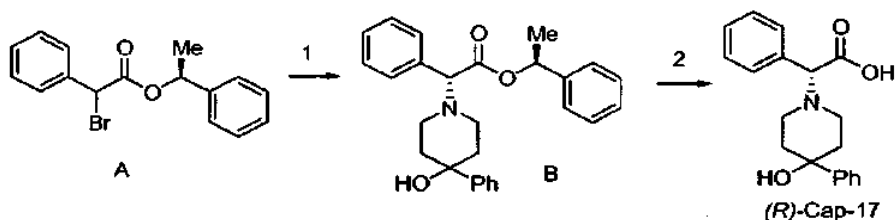


- 15 **Etapa 1:** 2-(2-Fluorofenil)acetato de (S)-1-feniletilo: Una mezcla de ácido 2-fluorofenilacético (5,45 g, 35,4 mmol), (S)-1-feniletanol (5,62 g, 46,0 mmol), EDCI (8,82 g, 46,0 mmol) y DMAP (0,561 g, 4,60 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. A continuación se concentró el disolvente y el residuo se repartió entre H<sub>2</sub>O-acetato de etilo. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron (H<sub>2</sub>O y salmuera), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Biotage/ 0-20% de acetato de etilo-hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (8,38 g, 92%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,32 - 7,23 (m, 7H), 7,10 - 7,04 (m, 2H), 5,85 (c, *J* = 6,5 Hz, 1H), 3,71 (s, 2H), 1,48 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

- 25 **Etapa 2:** (R)-2-(2-fluorofenil)-2-(piperidin-1-il)acetato de (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 mientras se mantuvo en agitación durante 30 minutos. Después, la solución se enfrió a -78 °C y se añadió una solución de CBr<sub>4</sub> (13,5 g, 40,7 mmol) en THF (100 ml) y la mezcla se dejó calentar a -10 °C y se agitó a esta temperatura durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se separaron las fases. La fase 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. A continuación se concentraron los componentes volátiles al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Biotage/ 0-30% de éter dietílico-hexano) para proporcionar una mezcla pura de diastereómeros (relación 2:1 mediante RMN <sup>1</sup>H) en forma de un aceite de color amarillo (2,07 g, 31%), junto con material de partida sin reaccionar (2,53 g, 51%). La cromatografía adicional de la mezcla diastereomérica (Biotage/ 0-10% de éter dietílico-tolueno) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,737 g, 11%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,52 (ddd, *J* = 9,4, 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,33 - 7,40 (m, 1H), 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). LCMS: Anál. calc. para C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>FNO<sub>2</sub>: 341; encontrado: 342 (M+H)<sup>+</sup>.

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

Cap-17

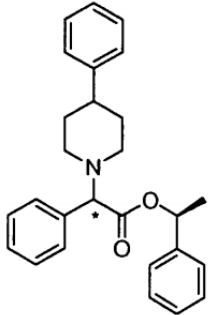


45

- 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), seguido de yoduro de tetrabutilamonio (0,347 g, 0,94 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y a continuación 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 a continuación se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó (H<sub>2</sub>O x 2 y salmuera), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (0-60% de acetato de etilo-hexano) para proporcionar una mezcla de diastereómeros aproximadamente 2:1, como se juzga por los datos de RMN <sup>1</sup>H. La separación de estos isómeros se realizó utilizando cromatografía de fluido supercrítico (Chiralcel OJ-H, 30 x 250 mm; 20% de etanol en CO<sub>2</sub> a 35 °C), para obtener en primer lugar el isómero (R) del compuesto del título (0,534 g, 27%) en forma de un aceite de color amarillo y a continuación el isómero (S) correspondiente (0,271 g, 14%), también en forma de un aceite amarillo. Isómero (R,S): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,55 - 7,47 (m, 4H), 7,44 - 7,25 (m, 10H), 7,25 - 7,17 (m, 1H), 5,88 (c, J = 6,6 Hz, 1H), 4,12 (s, 1H), 2,82 - 2,72 (m, 1H), 2,64 (dt, J = 11,1, 2,5 Hz, 1H), 2,58 - 2,52 (m, 1H), 2,40 (dt, J = 11,1, 2,5 Hz, 1H), 2,20 (dt, J = 12,1, 4,6 Hz, 1H), 2,10 (dt, J = 12,1, 4,6 Hz, 1H), 1,72 - 1,57 (m, 2H), 1,53 (d, J = 6,5 Hz, 3H). LCMS: 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): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,55 - 7,48 (m, 2H), 7,45 - 7,39 (m, 2H), 7,38 - 7,30 (m, 5H), 7,25 - 7,13 (m, 4H), 7,08 - 7,00 (m, 2H), 5,88 (c, J = 6,6 Hz, 1H), 4,12 (s, 1H), 2,95 - 2,85 (m, 1H), 2,68 (dt, J = 11,1, 2,5 Hz, 1H), 2,57 - 2,52 (m, 1H), 2,42 (dt, J = 11,1, 2,5 Hz, 1H), 2,25 (dt, J = 12,1, 4,6 Hz, 1H), 2,12 (dt, J = 12,1, 4,6 Hz, 1H), 1,73 (dd, J = 13,6, 3,0 Hz, 1H), 1,64 (dd, J = 13,6, 3,0 Hz, 1H), 1,40 (d, J = 6,6 Hz, 3H). LCMS: Anál. calc. para C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub>: 415; encontrado: 416 (M+H)<sup>+</sup>.
- 20 Los siguientes ésteres se prepararon de una forma similar:

Producto intermedio-17a		Diastereómero 1: RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,36 (d, J = 6,41 Hz, 3H) 2,23 - 2,51 (m, 4H) 3,35 (s, 4H) 4,25 (s, 1H) 5,05 (s, 2H) 5,82 (d, J = 6,71 Hz, 1H) 7,15 - 7,52 (m, 15H). LCMS: 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: RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,45 (d, J = 6,71 Hz, 3H) 2,27 - 2,44 (m, 4H) 3,39 (s, 4H) 4,23 (s, 1H) 5,06 (s, 2H) 5,83 (d, J = 6,71 Hz, 1H) 7,12 (dd, J = 6,41, 3,05 Hz, 2H) 7,19 - 7,27 (m, 3H) 7,27 - 7,44 (m, 10H). LCMS: 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> .
Producto intermedio -17b		Diastereómero 1: TR = 11,76 minutos (Cond. II); LCMS: 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); LCMS: 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> .
Producto intermedio -17c		Diastereómero 1: TR = 4,55 minutos (Cond. I); LCMS: Anál. calc. para: C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 338,20 Encontrado: 339,45 (M+H) <sup>+</sup> .  Diastereómero 2: TR = 6,00 minutos (Cond. I); LCMS: Anál. calc. para: C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 338,20 Encontrado: 339,45 (M+H) <sup>+</sup> .

(continúa)

Producto intermedio -17d		<p>Diastereómero 1: TR = 7,19 minutos (Cond. I); LCMS: Anál. calc. para: C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>2</sub> 399,22 Encontrado: 400,48 (M+H)<sup>+</sup>.</p> <p>Diastereómero 2: TR = 9,76 minutos (Cond. I); LCMS: Anál. calc. para: C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>2</sub> 399,22 Encontrado: 400,48 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
--------------------------	---	---

Condiciones de CFS quiral para la determinación del tiempo de retención

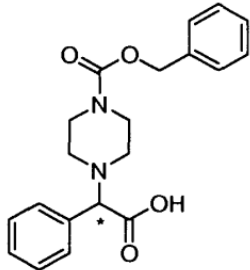
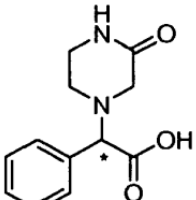
Condiciones I

- 5 Columna: Chiralpak AD-H, 4,62 x 50 mm, 5 μm  
 Disolventes: 90% de CO<sub>2</sub>-10% de metanol con DEA al 0,1%  
 Temperatura: 35 °C  
 Presión: 15 MPa  
 Caudal: 2,0 ml/min.
- 10 Monitorización UV @ 220 nm  
 Inyección: 1,0 mg/3 ml de metanol

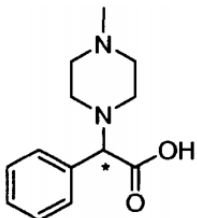
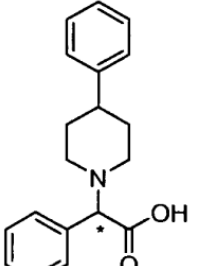
Condiciones II

- 15 Columna: Chiralcel OD-H, 4,62 x 50 mm, 5 μm  
 Disolventes: 90% de CO<sub>2</sub>-10% de metanol con DEA al 0,1%  
 Temperatura: 35 °C  
 Presión: 15 MPa  
 Caudal: 2,0 ml/min.  
 Monitorización UV @ 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. Posteriormente se retiraron los componentes volátiles 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-0,1% de TFA) para obtener el compuesto del título (en forma de la sal de TFA) en forma de un sólido de color blanco (0,230 g, 88%). LCMS: 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 una manera similar:

Cap-17a		<p>TR = 2,21 (Cond. II); RMN <sup>1</sup>H (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). LCMS: 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>.</p>
Cap-17b		<p>TR = 0,27 (Cond. III); LCMS: 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>.</p>

(continúa)

Cap-17c		TR = 0,48 (Cond. II); LCMS: 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); LCMS: 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 LCMS para la determinación del tiempo retención

Condiciones I

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

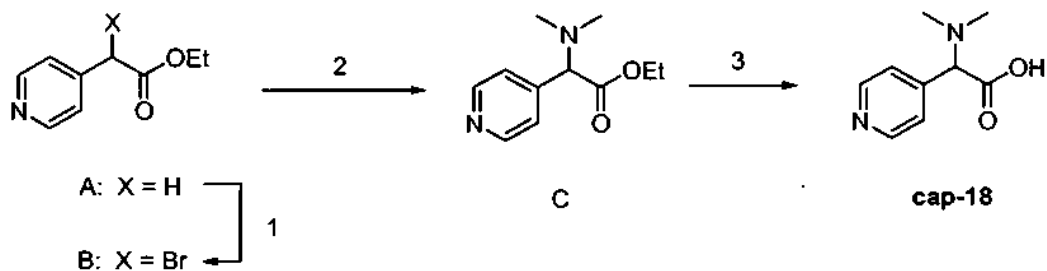
Condiciones II

- 15 Columna: Waters-Sunfire 4,6 x 50 mm S5  
 Inicio % B = 0  
 Final % B = 100  
 Tiempo de gradiente = 2 min  
 Caudal = 4 ml/min
- 20 Longitud de onda = 220  
 Disolvente A = 10% de metanol - 90% de H<sub>2</sub>O - 0,1% de TFA  
 Disolvente B = 90% de metanol - 10% de H<sub>2</sub>O - 0,1% de TFA

Condiciones III

- 25 Columna: Phenomenex 10μ 3,0 x 50 mm  
 Inicio % B = 0  
 Final % B = 100  
 Tiempo de gradiente = 2 min  
 Caudal = 4 ml/min
- 30 Longitud de onda = 220  
 Disolvente A = 10% de metanol - 90% de H<sub>2</sub>O - 0,1% de TFA  
 Disolvente B = 90% de metanol - 10% de H<sub>2</sub>O - 0,1% de TFA

## Cap-18



5 Etapa 1; (R,S)-2-(4-piridil)-2-bromoacetato de etilo: A una solución de 4-piridilacetato de etilo (1,00 g, 6,05 mmol) en THF seco (150 ml) a 0 °C en 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 a continuación se enfrió a -78 °C. A esta mezcla se añadió CBr<sub>4</sub> (2,21 g, 6,66 mmol) y se continuó la agitación a -78 °C durante 2 horas. A continuación la mezcla de reacción se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl sat. ac. y se separaron las fases. 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 de color 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 de color amarillo un tanto inestable. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 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). LCMS: Anál. calc. para C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>BrNO<sub>2</sub>: 242, 244; encontrado: 243, 245 (M+H)<sup>+</sup>.

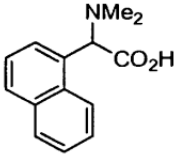
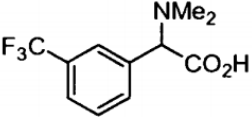
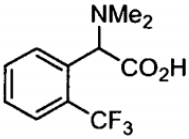
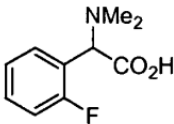
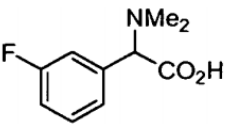
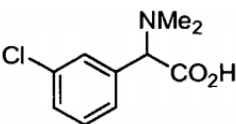
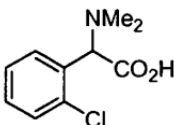
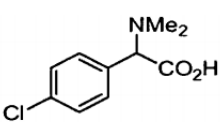
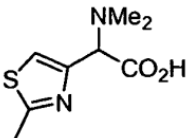
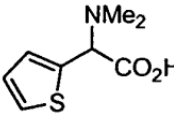
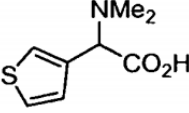
15 Etapa 2; (R,S)-2-(4-piridil)-2-(N,N-dimetilamino)acetato de etilo: A una solución de (R,S)-2-(4-piridil)-2-bromoacetato de etilo (1,40 g, 8,48 mmol) en DMF (10 ml) a temperatura ambiente se añadió dimetilamina (2 M en THF, 8,5 ml, 17,0 mmol). Después de la finalización de la reacción (como se juzga por cromatografía de capa fina) los componentes volátiles se retiraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage, columna 40+M SiO<sub>2</sub>; 50%-100% de acetato de etilo-hexano) para proporcionar el compuesto del título (0,539 g, 31%) en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 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). LCMS: 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>.

25 Etapa 3; Ácido (R,S)-2-(4-piridil)-2-(N,N-dimetilamino)acético: A una solución de (R,S)-2-(4-piridil)-2-(N,N-dimetilamino)acetato de etilo (0,200 g, 0,960 mmol) en una mezcla de THF-metanol-H<sub>2</sub>O (1:1:1,6 ml) se añadió LiOH en polvo (0,120 g, 4,99 mmol) a temperatura ambiente. La solución se agitó durante 3 horas y a continuación se acidificó hasta pH 6 usando HCl 1 N. La fase acuosa se lavó con acetato de etilo y a continuación se liofilizó para obtener el dihidrocloruro del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (conteniendo LiCl). El producto se usó como tal en etapas posteriores. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 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 forma similar utilizando el procedimiento descrito anteriormente;

Cap-19		LCMS: 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> .
Cap-20		LCMS: sin ionización. RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,55 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,84 (t ap, J = 5,3 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,37 (t ap, J = 5,3 Hz, 1H), 4,35 (s, 1H), 2,60 (s, 6H).
Cap-21		LCMS: 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		LCMS: 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> .

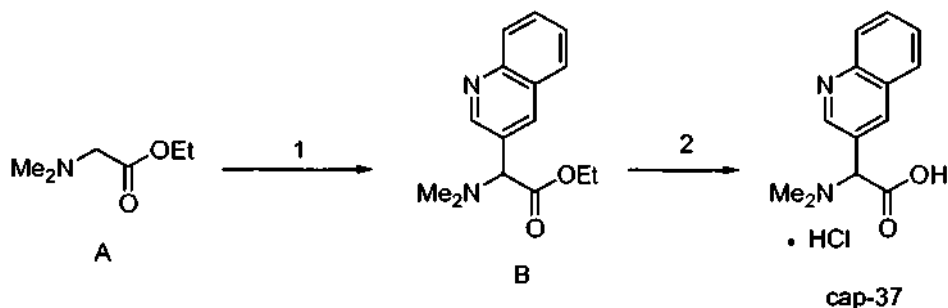
(continúa)

Cap-23		LCMS: Anál. calc. para C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub> : 229; encontrado: 230 (M+H) <sup>+</sup> .
Cap-24		LCMS: 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		LCMS: 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		LCMS: Anál. calc. para C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> FNO <sub>2</sub> : 197; encontrado: 198 (M+H) <sup>+</sup> .
Cap-27		LCMS: Anál. calc. para C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> FNO <sub>2</sub> : 247; encontrado: 248 (M+H) <sup>+</sup> .
Cap-28		LCMS: Anál. calc. para C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> ClNO <sub>2</sub> : 213; encontrado: 214 (M+H) <sup>+</sup> .
Cap-29		LCMS: Anál. calc. para C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> ClNO <sub>2</sub> : 213; encontrado: 214 (M+H) <sup>+</sup> .
Cap-30		LCMS: Anál. calc. para C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> ClNO <sub>2</sub> : 213; encontrado: 214 (M+H) <sup>+</sup> .
Cap-31		LCMS: 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		LCMS: 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		LCMS: Anál. calc. para C <sub>8</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub> S: 185; encontrado: 186 (M+H) <sup>+</sup> .

(continúa)

Cap-34		LCMS: 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		LCMS: 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		LCMS: 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> .

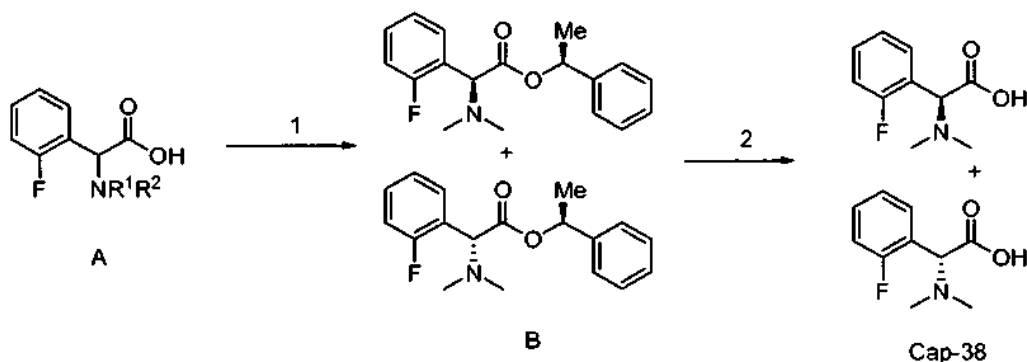
Cap-37



- 5 **Etap 1;** (R,S)-2-(quinolin-3-il)-2-(N,N-dimetilamino)-acetato de etilo: Una mezcla de N,N-dimetilaminoacetato de etilo (0,462 g, 3,54 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1,90 g, 8,95 mmol), Pd(t-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (0,090 g, 0,176 mmol) y tolueno (10 ml) se desgasificó con una corriente de burbujas de Ar durante 15 minutos. Después, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 12 horas, después de lo cual se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en H<sub>2</sub>O. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (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 en primer lugar por HPLC preparativa de fase inversa (Primesphere C-18, 30 x 100 mm; CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O-NH<sub>4</sub>OAc 5 mM) y a continuación 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 de color naranja. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,90 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,03 - 8,01 (m, 2H), 7,77 (ddd, J = 8,3, 6,8, 1,5 Hz, 1H), 7,62 (ddd, J = 8,3, 6,8, 1,5 Hz, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,13 (m, 2H), 2,22 (s, 6H), 1,15 (t, J = 7,0 Hz, 3H). LCMS: 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>.
- 10
- 15

- Etap 2;** Ácido (R,S)-2-(quinolin-3-il)-2-(N,N-dimetilamino)acético: Una mezcla de (R,S)-2-(quinolin-3-il)-2-(N,N-dimetilamino)acetato de etilo (0,122 g, 0,472 mmol) y HCl 6 M (3 ml) se calentó a 100 °C durante 12 horas. El disolvente se retiró al vacío para proporcionar el dihidrocloruro del compuesto del título (0,169 g, >100%) en forma de una espuma de color amarillo claro. El material sin purificar se usó en etapas posteriores sin purificación adicional. LCMS: 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>.
- 20

Cap-38

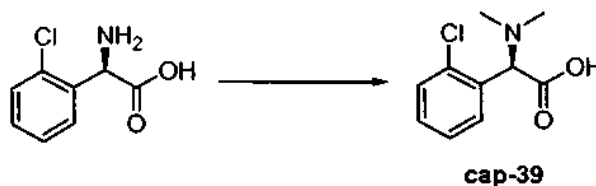


5 *Etapa 1*; (R)-2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acetato de (S)-1-feniletilo y (S)-2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acetato de (S)-1-feniletilo: A una mezcla de ácido (R,S)-2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acético (2,60 g, 13,19 mmol), DMAP (0,209 g, 1,71 mmol) y (S)-1-feniletanol (2,09 g, 17,15 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 ml) se añadió EDCI (3,29 g, 17,15 mmol) y la mezcla se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. A continuación el disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo-H<sub>2</sub>O. Se separaron las fases, la fase 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 sobre gel de sílice (Biotage/ 0-50% de éter dietílico-hexano). La mezcla diastereomérica pura resultante se separó a continuación por HPLC preparativa de fase inversa (Primesphere C-18, 30 x 100 mm; CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O-0,1% de TFA) para obtener en primer lugar (R)-2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acetato de (S)-1-feniletilo (0,501 g, 13%) y a continuación (S)-2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)-acetato de (S)-1-feniletilo (0,727 g, 18%), ambos en forma de sus sales de TFA. Isómero (R,S): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,65 - 7,70 (m, 1H), 7,55 - 7,60 (ddd, J = 9,4, 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,36 - 7,41 (m, 2H), 7,28 - 7,34 (m, 5H), 6,04 (c, J = 6,5 Hz, 1H), 5,60 (s, 1H), 2,84 (s, 6H), 1,43 (d, J = 6,5 Hz, 3H). LCMS: 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): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,58 - 7,63 (m, 1H), 7,18 - 7,31 (m, 6H), 7,00 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 2H), 6,02 (c, J = 6,5 Hz, 1H), 5,60 (s, 1H), 2,88 (s, 6H), 1,54 (d, J = 6,5 Hz, 3H). LCMS: Anál. calc. para C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>FNO<sub>2</sub>: 301; encontrado: 302 (M+H)<sup>+</sup>.

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

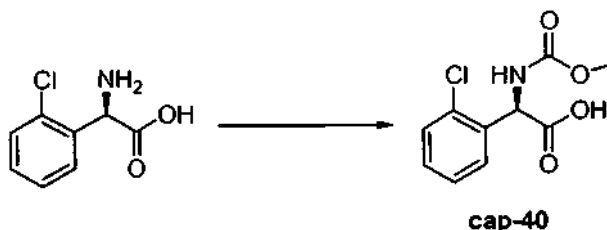
25 El isómero S se pudo obtener a partir de la sal de TFA del (S)-2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acetato de (S)-1-feniletilo de forma similar.

#### Cap-39



30 Una mezcla de (R)-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>/C al 20% (0,050 g) se hidrogenó a temperatura ambiente y presión atmosférica (globo de H<sub>2</sub>) durante 4 horas. La solución se purgó a continuación con Ar, se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite<sup>®</sup>) 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-0,1% de TFA) para obtener la sal de TFA del compuesto del título ácido (R)-2-(dimetilamino)-2-(2-clorofenil)acético en forma de un aceite incoloro (0,290 g, 55%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,59 - 7,65 (m, 2H), 7,45 - 7,53 (m, 2H), 5,40 (s, 1H), 2,87 (s, 6H). LCMS: Anál. calc. para C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>2</sub>: 213; encontrado: 214 (M+H)<sup>+</sup>.

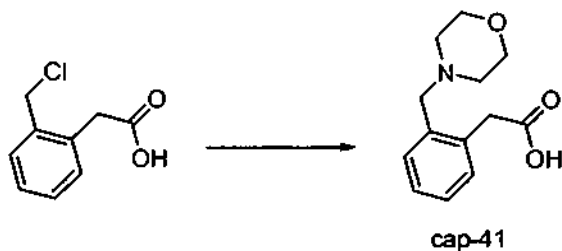
#### 35 Cap-40



40 A una solución refrigerada con hielo de (R)-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 clorocarbonato de metilo (1,00 ml, 13,5 mmol). La mezcla se mantuvo en agitación a 0 °C durante 1 hora y a continuación se acidificó mediante 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 obtener el compuesto del título ácido (R)-2-(metoxicarbonilamino)-2-(2-clorofenil)acético en forma de una espuma de color amarillo-naranja (1,31 g, 96%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,39 - 7,43 (m, 2H), 7,29 - 7,31 (m, 2H), 5,69 (s, 1H), 3,65 (s, 3H). LCMS: Anál. calc. para C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>ClNO<sub>4</sub>: 243; encontrado: 244 (M+H)<sup>+</sup>.



## Cap-41

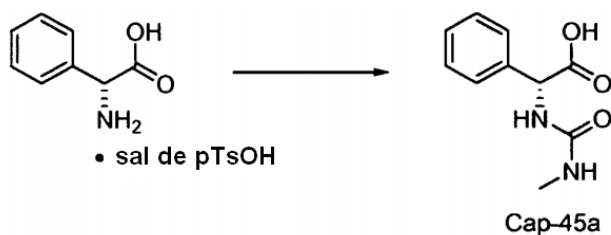


5 A una suspensión de ácido 2-(2-(clorometil)fenil)acético (2,00 g, 10,8 mmol) en THF (20 ml) se añadió morfolina (1,89 g, 21,7 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con H<sub>2</sub>O (2x).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

10 Los siguientes ejemplos se prepararon de forma similar utilizando el protocolo descrito para el Cap-41:

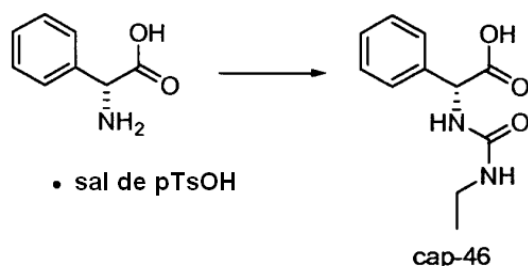
Cap-42		LCMS: Anál. calc. para C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>2</sub> : 233; encontrado: 234 (M+H) <sup>+</sup> .
Cap-43		LCMS: Anál. calc. para C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>2</sub> : 219; encontrado: 220 (M+H) <sup>+</sup> .
Cap-44		LCMS: Anál. calc. para C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub> : 193; encontrado: 194 (M+H) <sup>+</sup> .
Cap-45		LCMS: Anál. calc. para C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> : 248; encontrado: 249 (M+H) <sup>+</sup> .

## Cap-45a



Se añadió HMDS (1,85 ml, 8,77 mmol) a una suspensión de p-toluensulfonato 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 continuando la agitación durante 30 minutos. La reacción se inactivó mediante 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. El ácido (R)-2-(3-metilureido)-2-fenilacético (1,5 g; 82%) se recuperó en forma de un sólido de color blanco y se usó sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (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). LCMS: 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, 0 a 100% de B durante 2 minutos, tiempo de retención 1 minuto, A = 90% de agua, 10% de metanol, 0,1% de TFA, B = 10% de agua, 90% de metanol, 0,1% de TFA, TR = 1,38 min, índice de homogeneidad = 90%.

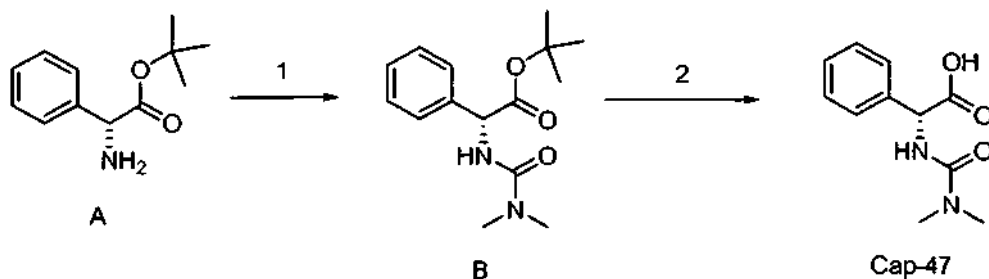
Cap-46



El producto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para Cap-45a. RMN <sup>1</sup>H (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). LCMS: 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, 0 a 100% de B durante 2 minutos, tiempo de retención 1 minuto, A = 90% de agua, 10% de metanol, 0,2% de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, B = 10% de agua, 90% de metanol, 0,2% de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, TR = 0,87 min, índice de homogeneidad = 90%.

20 Cap-47

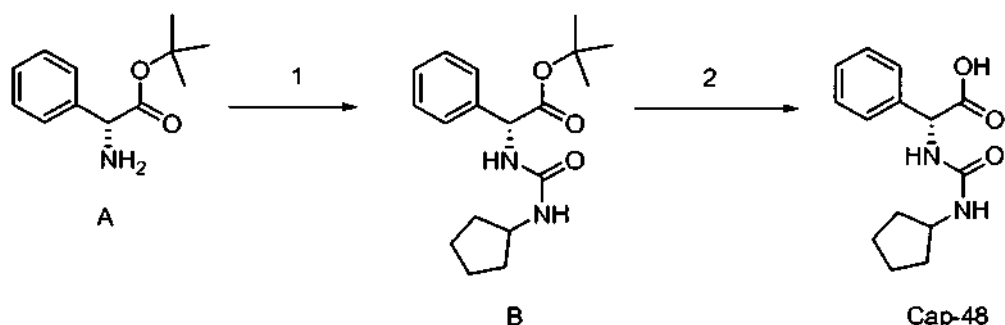


**Etapa 1;** (R)-2-(3,3-dimetilureido)-2-fenilacetato de *tert*-butilo: A una solución en agitación de (R)-2-amino-2-fenilacetato de *tert*-butilo (1,0 g, 4,10 mmol) y base de Hunig (1,79 ml, 10,25 mmol) en DMF (40 ml) se añadió gota a gota cloruro de dimetilcarbamóilo (0,38 ml, 4,18 mmol) durante 10 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. La fase 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 (R)-2-(3,3-dimetilureido)-2-fenilacetato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color blanco (0,86 g; 75%) y se usó sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (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). LCMS: 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, 0 a 100% de B durante 4 minutos, tiempo de retención 1 minuto, A = 90% de agua, 10% de metanol, 0,1% de TFA, B = 10% de agua, 90% de metanol, 0,1% de TFA, TR = 2,26 min, índice de homogeneidad = 97%.

**Etapa 2;** Ácido (R)-2-(3,3-dimetilureido)-2-fenilacético: A una solución en agitación de ((R)-2-(3,3-dimetil-ureido)-2-fenilacetato de *tert*-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. A continuación el compuesto deseado se precipitó en la solución con una mezcla de EtOAc:Hexanos (5:20), se filtró y se secó a presión reducida. El ácido (R)-2-(3,3-dimetilureido)-2-fenilacético se aisló en forma de un sólido de color blanco (0,59 g, 86%) y se usó sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (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). LCMS: 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, 0 a 100% de B durante 2 minutos, tiempo de retención 1 minuto, A = 90% de agua, 10% de metanol, 0,2% de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, B = 10% de agua, 90% de metanol, 0,2% de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, TR = 0,75

min, índice de homogeneidad = 93%.

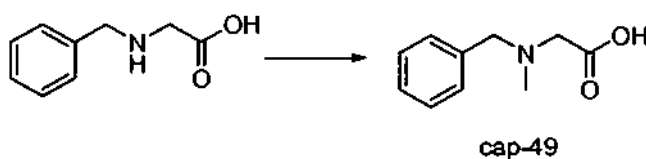
Cap-48



5 *Etapa 1;* (R)-2-(3-ciclopentilureido)-2-fenilacetato de *tert*-butilo: A una solución en agitación del hidrocloreuro del ácido  
 10 (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) durante 10 minutos. Después de agitar a temperatura ambiente  
 durante 3 horas, la reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se recogió en acetato de etilo. La  
 fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró a presión reducida. Se obtuvo  
 15 (R)-2-(3-ciclopentilureido)-2-fenilacetato de *tert*-butilo en forma de un aceite opaco (1,32 g; 100%) y se usó sin  
 purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (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). LCMS: Anál. calc. para C<sub>18</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, 0 a 100% de durante 4 minutos, tiempo de retención 1 minuto, A = 90%  
 de agua, 10% de metanol, 0,1% de TFA, B = 10% de agua, 90% de metanol, 0,1% de TFA, TR = 2,82 min, índice de  
 homogeneidad = 96%.

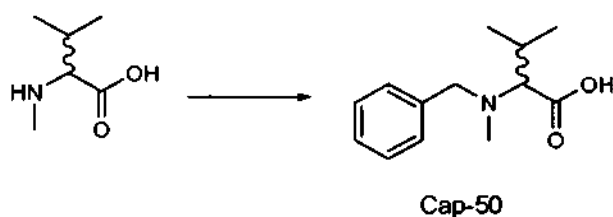
15 *Etapa 2;* Ácido (R)-2-(3-ciclopentilureido)-2-fenilacético: A una solución en agitación de (R)-2-(3-ciclopentilureido)-2-  
 fenilacetato de *tert*-butilo (1,31 g, 4,10 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml) se añadió TFA (4 ml) y trietilsilano (1,64 ml; 10,3  
 mmol) gota a gota, y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Los componentes  
 volátiles se retiraron a presión reducida y el producto en bruto se recristalizó en acetato de etilo/pentano para  
 producir ácido (R)-2-(3-ciclopentilureido)-2-fenilacético en forma de un sólido de color blanco (0,69 g, 64%). RMN <sup>1</sup>H  
 20 (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). LCMS: 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,  
 0 a 100% de B durante 2 minutos, tiempo de retención 1 minuto, A = 90% de agua, 10% de metanol, 0,2% de  
 H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, B = 10% de agua, 90% de metanol, 0,2% de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, TR = 1,24 min, índice de homogeneidad = 100%.

25 Cap-49



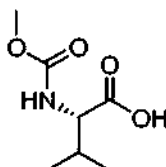
A una solución en agitación de ácido 2-(bencilamino)acético (2,0 g, 12,1 mmol) en ácido fórmico (91 ml) se añadió  
 formaldehído (6,94 ml, 93,2 mmol). Después de cinco horas a 70 °C, la mezcla de reacción se concentró a presión  
 30 reducida hasta 20 ml y precipitó un sólido de color blanco. Después de la filtración, se recogieron las aguas madres y  
 se concentraron de forma adicional 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, 0 a 35% de B  
 durante 8 min; A = 90% de agua, 10% de metanol, 0,1% de TFA, B = 10% de agua, 90% de metanol, 0,1% de TFA)  
 proporcionó el compuesto del título ácido 2-(bencil(metil)-amino)acético en forma de su sal de TFA (723 mg, 33%) en  
 35 forma de una cera incolora. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,75 (s, 3H) 4,04 (s, 2H) 4,34 (s, 2H) 7,29 - 7,68  
 (m, 5H). LCMS: Anál. calc. para: C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> 175,05; Encontrado: 180,20 (M+H)<sup>+</sup>.

Cap-50



A una solución en agitación de ácido 3-metil-2-(metilamino)butanoico (0,50 g, 3,81 mmol) en agua (30 ml) se añadió  $K_2CO_3$  (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 fase acuosa se concentró a presión reducida proporcionando un producto en bruto que se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (Xterra 30 x 100 mm, detección a 220 nm, caudal 40 ml/min, 20 a 80% de B durante 6 min; A = 90% de agua, 10% de metanol, 0,1% de TFA, B = 10% de agua, 90% de metanol, 0,1% de TFA) para proporcionar la sal de TFA del ácido 2-(bencil(metil)amino)-3-metilbutanoico (126 mg, 19%) en forma de una cera incolora. RMN  $^1H$  (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). LCMS: Anál. calc. para:  $C_{13}H_{19}NO_2$  221,14; Encontrado: 222,28 (M+H) $^+$ .

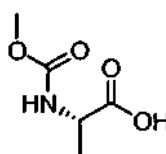
10 Cap-51



Se añadió  $Na_2CO_3$  (1,83 g, 17,2 mmol) a una solución en NaOH (33 ml de 1 M/ $H_2O$ , 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, se retiró el baño de refrigeración y se agitó la mezcla de reacción 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 hasta un intervalo de pH de 1-2, y se extrajo con  $CH_2Cl_2$  (50 ml, 3x). La fase orgánica se secó ( $MgSO_4$ ) y se evaporó al vacío para proporcionar Cap-51 en forma de un sólido de color blanco (6 g). RMN  $^1H$  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). HRMS: Anál. calc. para  $[M+H]^+$   $C_7H_{14}NO_4$ : 176,0923; encontrado 176,0922.

20

Cap-52



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 porción del material en bruto por HPLC de fase inversa ( $H_2O$ /metanol/TFA) para proporcionar Cap-52 en forma de un aceite viscoso incoloro. RMN  $^1H$  (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).

25

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

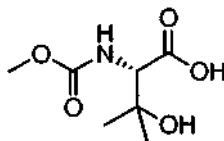
Cap	Estructura	Datos
Cap-53a: (R) Cap-53b: (S)		RMN $^1H$ (DMSO- $d_6$ , $\delta$ = 2,5 ppm, 500 MHz): $\delta$ 12,51 (s a, 1H), 7,4 (d, $J$ = 7,9, 0,9H), 7,06 (s ap, 0,1H), 3,86 - 3,82 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 1,75 - 1,67 (m, 1H), 1,62 - 1,54 (m, 1H), 0,88 (d, $J$ = 7,3, 3H). TR = 0,77 minutos (Cond. 2); LC/MS: Anál. calc. para $[M+Na]^+$ $C_6H_{11}NNaO_4$ : 184,06; encontrado 184,07. HRMS Calc. para $[M+Na]^+$ $C_6H_{11}NNaO_4$ : 184,0586; encontrado 184,0592.
Cap-54a: (R) Cap-54b: (S)		RMN $^1H$ (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). HRMS Calc. para $[M+H]^+$ $C_7H_{12}NO_4$ : 174,0766; encontrado 174,0771.

30

(continúa)

Cap	Estructura	Datos
Cap-55		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 12,62 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,2, 0,9H), 7,07 (s ap, 0,1 H), 5,80 - 5,72 (m, 1H), 5,10 (d, J = 17,1, 1H), 5,04 (d, J = 10,4, 1 H), 4,01 - 3,96 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,47 - 2,42 (m, 1H), 2,35 - 2,29 (m, 1H).
Cap-56		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 12,75 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,3, 0,9H), 6,96 (s ap, 0,1H), 4,20 - 4,16 (m, 1H), 3,60 - 3,55 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,24 (s, 3H).
Cap-57		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 12,50 (s, 1H), 8,02 (d, J = 7,7, 0,08H), 7,40 (d, J = 7,9, 0,76H), 7,19 (d, J = 8,2, 0,07H), 7,07 (d, J = 6,7, 0,09H), 4,21 - 4,12 (m, 0,08H), 4,06 - 3,97 (m, 0,07H), 3,96 - 3,80 (m, 0,85H), 3,53 (s, 3H), 1,69 - 1,51 (m, 2H), 1,39 - 1,26 (m, 2H), 0,85 (t, J = 7,4, 3H). LC (Cond. 2): TR = 1,39 LC/MS: Anál. calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>7</sub> H <sub>14</sub> NO <sub>4</sub> : 176,09; encontrado 176,06.
Cap-58		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 12,63 (s a, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,31 (d, J = 8,2, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,33 - 4,29 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,54 (dd, J = 15,5, 5,4, 1H), 2,43 (dd, J = 15,6, 8,0, 1H). TR = 0,16 min (Cond. 2); LC/MS: Anál. calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> : 191,07; encontrado 191,14.
Cap-59a: (R) Cap-59b: (S)		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 12,49 (s a, 1H), 7,40 (d, J = 7,3, 0,89H), 7,04 (s a, 0,11H), 4,00 - 3,95 (m, 3H), 1,24 (d, J = 7,3, 3H), 1,15 (t, J = 7,2, 3H). HRMS: Anál. calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>5</sub> H <sub>12</sub> NO <sub>4</sub> : 162,0766; encontrado 162,0771.
Cap-60		El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (H <sub>2</sub> O/MeOH/TFA) para proporcionar un aceite viscoso incoloro que cristalizó en un sólido de color blanco tras la exposición al alto vacío. RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 12,38 (s a, 1H), 7,74 (s, 0,82H), 7,48 (s, 0,18H), 3,54/3,51 (dos s, 3H), 1,30 (m, 2H), 0,98 (m, 2H). HRMS: Anál. calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> NO <sub>4</sub> : 160,0610; encontrado 160,0604.
Cap-61		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 12,27 (s a, 1H), 7,40 (s a, 1H), 3,50 (s, 3H), 1,32 (s, 6H). HRMS: Anál. calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> NO <sub>4</sub> : 162,0766; encontrado 162,0765.
Cap-62		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 12,74 (s a, 1H), 4,21 (d, J = 10,3, 0,6H), 4,05 (d, J = 10,0, 0,4H), 3,62/3,60 (dos singletes, 3H), 3,0 (s, 3H), 2,14 - 2,05 (m, 1H), 0,95 (d, J = 6,3, 3H), 0,81 (d, J = 6,6, 3H). LC/MS: Anál. calc. para [M-H] <sup>-</sup> C <sub>8</sub> H <sub>14</sub> NO <sub>4</sub> : 188,09; encontrado 188,05.
Cap-63		[Nota: se mantuvo la reacción durante un tiempo mayor que el indicado para el procedimiento general.] RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , δ = 2,5 ppm, 400 MHz): 12,21 (s a, 1H), 7,42 (s a, 1H), 3,50 (s, 3H), 2,02 - 1,85 (m, 4H), 1,66 - 1,58 (m, 4H). LC/MS: Anál. calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>8</sub> H <sub>14</sub> NO <sub>4</sub> : 188,09; encontrado 188,19.
Cap-64		[Nota: se mantuvo la reacción durante un tiempo mayor que el indicado para el procedimiento general.] RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , δ = 2,5 ppm, 400 MHz): 12,35 (s a, 1H), 7,77 (s, 0,82H), 7,56/7,52 (s a solapado, 0,18H), 3,50 (s, 3H), 2,47 - 2,40 (m, 2H), 2,14 - 2,07 (m, 2H), 1,93 - 1,82 (m, 2H).

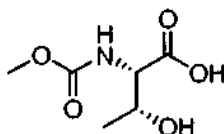
## Cap-65



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), 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 a continuación se retiró el baño de refrigeración y se continuó la agitación durante un periodo adicional de 3,75 h. 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 HCl concentrado hasta un intervalo de pH de 1-2. Los componentes volátiles se retiraron al vacío y se recogió el residuo en una mezcla 2:1 de MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 ml) y se filtró, y se eliminó el disolvente del filtrado con un rotavapor para proporcionar Cap-65 en forma de una espuma semiviscosa de color blanco (1,236 g). RMN  $^1\text{H}$  (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).

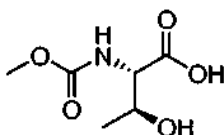
Cap-66 y cap-67 se prepararon a partir de materiales de partida disponibles comercialmente empleando el procedimiento descrito para la síntesis de Cap-65.

## Cap-66



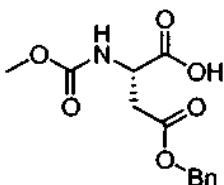
RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta = 2,5$  ppm, 400 MHz):  $\delta$  12,58 (s a, 1H), 7,07 (d,  $J = 8,3$ , 0,13H), 6,81 (d,  $J = 8,8$ , 0,67H), 4,10 - 4,02 (m, 1,15H), 3,91 (dd,  $J = 9,1$ , 3,5, 0,85H), 3,56 (s, 3H), 1,09 (d,  $J = 6,2$ , 3H). [Nota: sólo se indicaron las señales dominantes de NH].

## Cap-67



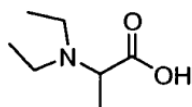
RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta = 2,5$  ppm, 400 MHz): 12,51 (s a, 1H), 7,25 (d,  $J = 8,4$ , 0,75H), 7,12 (d a,  $J = 0,4$ , 0,05H), 6,86 (s a, 0,08H), 3,95 - 3,85 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 1,08 (d,  $J = 6,3$ , 3H). [Nota: sólo se indicaron las señales dominantes de NH].

## 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),  $\text{NaHCO}_3$  1 M (ac.) (9,0 ml, 9,0 mol), éster de  $\beta$ -bencilo del ácido L-aspártico (1,0 g, 4,5 mmol) y dioxano (9 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, y a continuación se lavó con acetato de etilo (50 ml, 3x). La fase acuosa se acidificó con HCl 12 N hasta un pH  $\sim$  1-2, y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar Cap-68 en forma de un aceite de color amarillo claro (1,37 g; la masa está por encima del rendimiento teórico, y el producto se usó sin purificación adicional). RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta = 2,5$  ppm, 500 MHz):  $\delta$  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). LC (Cond. 2): TR = 1,90 min; LC/MS: Anál. calc. para  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_6$ : 282,10; encontrado 282,12.

Cap-69a y -69b



Cap-69a: enantiómero R

Cap-69b: enantiómero S

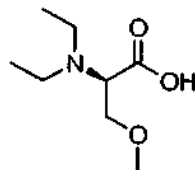
Se añadió NaCNBH<sub>3</sub> (2,416 g, 36,5 mmol) en porciones a una solución fría (~15 °C) en agua (17 ml)/MeOH (10 ml) de alanina (1,338 g, 15,0 mmol). Unos pocos minutos después se añadió gota a gota acetaldehído (4,0 ml, 71,3 mmol) durante 4 min, se retiró el baño de refrigeración, y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 6 h. Se añadió una cantidad adicional de acetaldehído (4,0 ml) y la reacción se agitó durante 2 h. Se añadió lentamente HCl concentrado a la mezcla de reacción hasta alcanzar un pH ~ 1,5, y la mezcla resultante se calentó durante 1 h a 40 °C. Se retiraron al vacío la mayoría de los componentes volátiles 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 al mezclar 18 ml de NH<sub>4</sub>OH y 282 ml de agua) para proporcionar Cap-69 (2,0 g) en forma de un sólido higroscópico blando de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (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).

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

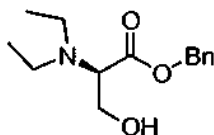
Cap-70a: (R) Cap-70b: (S)		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 3,42 (c, J = 7,1, H), 2,68 - 2,60 (m, 4H), 1,53 - 1,44 (m, 4H), 1,19 (d, J = 7,3, 3H), 0,85 (t, J = 7,5, 6H). LC/MS: Anál. calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>9</sub> H <sub>20</sub> NO <sub>2</sub> : 174,15; encontrado 174,13.
Cap-71a: (R) Cap-71b: (S)		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 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). LC/MS: Anál. calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>8</sub> H <sub>18</sub> NO <sub>2</sub> : 160,13; encontrado 160,06.
Cap-72		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 2,77 - 2,66 (m, 3H), 2,39 - 2,31 (m, 2H), 1,94 - 1,85 (m, 1 H), 0,98 (t, J = 7,1, 6H), 0,91 (d, J = 6,5, 3H), 0,85 (d, J = 6,5, 3H). LC/MS: Anál. calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>9</sub> H <sub>20</sub> NO <sub>2</sub> : 174,15; encontrado 174,15.
Cap-73		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 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		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 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, 1 H), 2,36 (dd, J = 15,4, 6,3, 1 H), 1,09 (t, J = 7,2, 6H). TR = 0,125 minutos (Cond. 2); LC/MS: Anál. calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> : 189,12; encontrado 189,13.
Cap-74x		LC/MS: Anál. calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>10</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>2</sub> : 188,17; encontrado 188,21.

15

## Cap-75



## Cap-75, etapa a

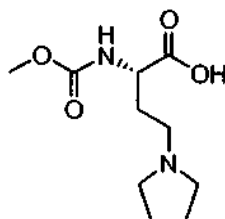


- 5 Se añadió NaBH<sub>3</sub>CN (1,6 g, 25,5 mmol) a una solución refrigerada (baño de hielo/agua) en agua (25 ml)/metanol (15 ml) de H-D-Ser-OBzl HCl (2,0 g, 8,6 mmol). Se añadió gota a gota acetaldehído (1,5 ml, 12,5 mmol) durante 5 min, se retiró el baño de refrigeración, y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente 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 por HPLC de fase inversa (MeOH/H<sub>2</sub>O/TFA) para proporcionar la sal de TFA del (R)-2-(dietilamino)-3-hidroxiopropanoato de bencilo en forma de un aceite viscoso incoloro (1,9 g). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 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). LC/MS (Cond. 2): TR = 1,38 min; LC/MS: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>3</sub>: 252,16; encontrado 252,19.

## Cap-75

- 15 Se añadió NaH (0,0727 g, 1,82 mmol, 60%) a una solución refrigerada (hielo-agua) en THF (3,0 ml) de la sal de TFA del (R)-2-(dietilamino)-3-hidroxiopropanoato de bencilo (0,3019 g, 0,8264 mmol) preparado anteriormente, y la mezcla se agitó durante 15 min. Se añadió yoduro de metilo (56 µl, 0,90 mmol) y se continuó la agitación durante 18 h mientras se dejó que el baño se descongelara a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua y se cargó en un cartucho MCX (6 g) preacondicionado con MeOH, y se lavó con metanol seguido de la elución del compuesto con NH<sub>3</sub>/Metanol 2 N. La retirada al vacío de los componentes volátiles proporcionó *Cap-75*, contaminado con ácido (R)-2-(dietilamino)-3-hidroxiopropanoico, en forma de un semi-sólido de color amarillo (100 mg). El producto se usó como tal sin purificación adicional.

## Cap-76

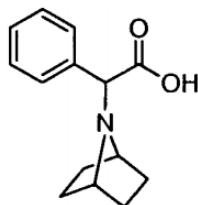


- 25 Se añadió NaCNBH<sub>3</sub> (1,60 g, 24,2 mmol) en porciones a una solución refrigerada (~15 °C) en agua/MeOH (12 ml de cada uno) de ácido (S)-4-amino-2-(*tert*-butoxicarbonilamino) butanoico (2,17 g, 9,94 mmol). Unos pocos minutos después se añadió gota a gota acetaldehído (2,7 ml, 48,1 mmol) durante 2 min, se retiró el baño de refrigeración, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h. Se añadió una cantidad adicional de acetaldehído (2,7 ml, 48,1 mmol) y la reacción se agitó durante 20,5 h. Se retiró al vacío la mayor parte del componente de MeOH, y la mezcla resultante se trató con HCl concentrado hasta que su pH alcanzó un valor de ~ 1,0 y a continuación se calentó durante 2 h a 40 °C. Se retiraron al vacío los componentes volátiles, y el residuo se trató con HCl/dioxano 4 M (20 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 7,5 h. Se retiraron al vacío los componentes volátiles 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 a partir de 18 ml de NH<sub>4</sub>OH y 282 ml de agua) para proporcionar el producto intermedio ácido (S)-2-amino-4-(dietilamino)butanoico en forma de un sólido de color blanquecino (1,73 g).

- Se añadió gota a gota cloroformato de metilo (0,36 ml, 4,65 mmol) durante 11 min a una mezcla refrigerada (hielo-agua) de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,243 g, 2,29 mmol), NaOH (4,6 ml de 1M/H<sub>2</sub>O, 4,6 mmol) y el producto interior (802,4 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 55 min, y a continuación se retiró el baño de refrigeración y se continuó la agitación durante un periodo adicional de 5,25 h. La mezcla de reacción se diluyó con un volumen igual de agua y se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml, 2x), y la fase acuosa se enfrió con un baño de hielo-agua y se acidificó con HCl concentrado hasta un valor de pH de 2. A continuación se retiraron al vacío los componentes volátiles y el material en bruto se

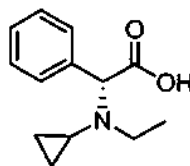


purificó una resina MCX (6,0 g; la columna se lavó con agua, y la muestra se eluyó con NH<sub>3</sub>/MeOH 2,0 M) para proporcionar *Cap-76* impuro en forma de un sólido de color blanquecino (704 mg). RMN <sup>1</sup>H (MeOH-d<sub>4</sub>, δ = 3,29 ppm, 400 MHz): δ 3,99 (dd, *J* = 7,5, 4,7, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,25 - 3,06 (m, 6H), 2,18 - 2,09 (m, 1H), 2,04 - 1,96 (m, 1H), 1,28 (t, *J* = 7,3, 6H). LC/MS: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 233,15; encontrado 233,24.

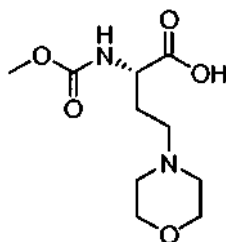
5 *Cap-77a y -77b*

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

La síntesis de *Cap-77* se realizó de acuerdo con el procedimiento descrito para *Cap-7* utilizando 7-azabicyclo [2,2,1]heptano para la etapa de SN<sub>2</sub> de desplazamiento, y efectuando la separación enantiomérica del producto intermedio 2-(7-azabicyclo[2,2,1]heptan-7-il)-2-fenilacetato de bencilo usando las siguientes condiciones: el producto 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 μm) eluyendo con 90% de CO<sub>2</sub>-10% de EtOH a 70 ml/min, y a una temperatura de 35 °C para proporcionar 124,5 mg del enantiómero 1 y 133,8 mg del enantiómero 2. Estos ésteres de bencilo se hidrogenolizaron acuerdo con la preparación de *Cap-7* para proporcionar *Cap-77*: RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 7,55 (m, 2H), 7,38 - 7,30 (m, 3H), 4,16 (s, 1H), 3,54 (s a ap, 2H), 2,08 - 1,88 (m, 4H), 1,57 - 1,46 (m, 4H). LC (Cond. 1): TR = 0,67 min; LC/MS: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub>: 232,13; encontrado 232,18. HRMS: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub>: 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 de HCl del ácido (*R*)-2-(etilamino)-2-fenilacético (un producto 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 un periodo adicional de 3,5 h. A continuación se dejó enfriar a temperatura ambiente y se acidificó hasta un valor de pH de ~2 con HCl concentrado, y la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó en un rotavapor. El material en bruto resultante se recogió en *i*-PrOH (6 ml) y se calentó para efectuar la disolución, y la parte no disuelta se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío. Aproximadamente 1/3 del material en bruto resultante se purificó por HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O/MeOH/TFA) para proporcionar la sal de TFA de *Cap-78* en forma de un aceite viscoso incoloro (353 mg). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 400 MHz; después 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). LC (Cond. 1): TR = 0,64 min; LC/MS: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub>: 220,13; encontrado 220,21. HRMS: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub>: 220,1338; encontrado 220,1343.

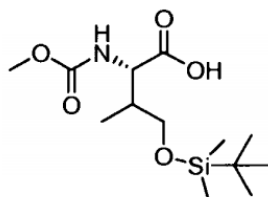
*Cap-79*

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 alcanzó un tinte de color azul. Se añadió Me<sub>2</sub>S (10 gotas de pipeta), y la mezcla de reacción se agitó durante 35 min. El baño a -78 °C se cambió por un baño a -10 °C y se continuó la agitación durante un periodo adicional de 30 min, y a continuación se eliminaron al vacío los componentes volátiles para proporcionar un aceite viscoso incoloro.

Se añadió NaBH<sub>3</sub>CN (149 mg, 2,25 mmol) a una solución en MeOH (5,0 ml) del material en bruto anterior y morfolina (500 µl, 5,72 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se enfrió a la temperatura del hielo-agua y se trató con HCl concentrado para conseguir un pH de ~2,0, y después se agitó durante 2,5 h. Se retiraron al vacío los componentes volátiles, y el residuo se purificó con una combinación de resina MCX (lavado con MeOH; elución con NH<sub>3</sub>/MeOH 2,0 N) y HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O/MeOH/TFA) para proporcionar Cap-79 conteniendo 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 temperatura ambiente 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. Se retiraron al vacío los componentes volátiles, y el residuo resultante se pasó a través de una resina MCX (lavado con MeOH; elución con NH<sub>3</sub>/MeOH 2,0 N) para proporcionar Cap-79 impuro en forma de un aceite viscoso de color pardo, 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 SOCl<sub>2</sub> (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), se retiró el baño de refrigeración y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 29 h. Se retiraron al vacío la mayor parte de los componentes volátiles y el residuo se repartió cuidadosamente entre EtOAc (150 ml) y una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (150 ml, 2x), y la fase orgánica combinada se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar (S)-2-aminosuccinato de 1-bencilo y 4-metilo en forma de un aceite incoloro (9,706 g). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 7,40 - 7,32 (m, 5H), 5,11 (s, 2H), 3,72 (t ap, J = 6,6, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,68 (dd, J = 15,9, 6,3, 1H), 2,58 (dd, J = 15,9, 6,8, 1H), 1,96 (s, 2H). LC (Cond. 1): TR = 0,90 min; LC/MS: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>4</sub>: 238,11; encontrado 238,22.

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

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

Se añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (20,57 ml de 1,0 M en hexanos, 20,57 mmol) durante 10 min a una solución refrigerada (-78 °C) en THF (120 ml) del (2S)-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)succinato de 1-bencilo y 4-metilo (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 H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>/H<sub>2</sub>O ~1 M (250 ml) con agitación, y la mezcla se extrajo con éter (100 ml, 2x). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. Se preparó una malla de gel de sílice del material en bruto y se sometió a cromatografía (25% de EtOAc/hexanos; elución por gravedad) para proporcionar 1,1 g de (2S,3S)-4-hidroxi-3-metil-

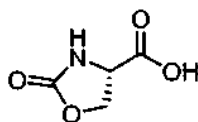
2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato de bencilo, contaminado con alcohol bencílico, en forma de un aceite viscoso incoloro y (2S,3R)-4-hidroxi-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino) butanoato de bencilo conteniendo el estereoisómero (2S,3R) como impureza. La última muestra se sometió de nuevo a las mismas condiciones de purificación de cromatografía en columna para proporcionar 750 mg de material purificado en forma de una espuma de color blanco. [Nota: el isómero (2S,3S) eluye antes que el isómero (2S,3R) en las condiciones anteriores]. Isómero (2S,3S): RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): 7,81 (m, 2H), 7,39 - 7,08 (m, 16H), 4,67 (d, J = 12,3, 1H), 4,43 (d, J = 12,4, 1H), 4,21 (t ap, J = 5,2, OH), 3,22 (d, J = 10,1, NH), 3,17 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), ~2,5 (m, 1H, solapado con la señal del disolvente), 1,58 (m, 1H), 0,88 (d, J = 6,8, 3H). LC (Cond. 1): TR = 2,00 min; LC/MS: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>3</sub>: 464,45; encontrado 464,22. Isómero (2S, 3R): RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): 7,81 (d, J = 7,5, 2H), 7,39 - 7,10 (m, 16H), 4,63 (d, J = 12,1, 1H), 4,50 (t ap, J = 4,9, 1H), 4,32 (d, J = 12,1, 1H), 3,59 - 3,53 (m, 2H), 3,23 (m, 1H), 2,44 (dd, J = 9,0, 8,3, 1H), 1,70 (m, 1H), 0,57 (d, J = 6,8, 3H). LC (Cond. 1): TR = 1,92 min; LC/MS: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>3</sub>: 464,45; encontrado 464,52.

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

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

Se acopló un globo de hidrógeno a una mezcla de (2S,3S)-4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato de bencilo (836 mg, 1,447 mmol) y Pd al 10%/C (213 mg) en EtOAc (16 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante ~21 h, en la que el globo se recargó con H<sub>2</sub> según necesidades. La mezcla de reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas (Celite-545<sup>®</sup>), y la capa 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 una malla de gel de sílice a partir del material en bruto resultante y se sometió a cromatografía ultrarrápida (mezcla 8:2:1 de EtOAc/*i*-PrOH/H<sub>2</sub>O) para proporcionar ácido (2S,3S)-2-amino-4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3-metilbutanoico en forma de un sólido esponjoso de color blanco (325 mg). El (2S,3R)-4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato de *tert*-butilo se procesó de forma similar para obtener ácido (2S,3R)-2-amino-4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3-metilbutanoico. Isómero (2S,3S)-aminoácido: RMN <sup>1</sup>H (Metanol-d<sub>4</sub>, δ = 3,29 ppm, 400 MHz), 3,76 (dd, J = 10,5, 5,2, 1H), 3,73 (d, J = 3,0, 1H), 3,67 (dd, J = 10,5, 7,0, 1H), 2,37 (m, 1H), 0,97 (d, J = 7,0, 3H), 0,92 (s, 9H), 0,10 (s, 6H). LC/MS: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>11</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>3</sub>Si: 248,17; encontrado 248,44. Isómero (2S,3R)-aminoácido: RMN <sup>1</sup>H (etanol-d<sub>4</sub>, δ = 3,29 ppm, 400 MHz), 3,76 - 3,75 (m, 2H), 3,60 (d, J = 4,1, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,06 (d, J = 7,3, 3H), 0,91 (s, 9H), 0,09 (s, 6H). Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>11</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>3</sub>Si: 248,17; encontrado 248,44.

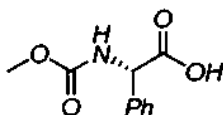
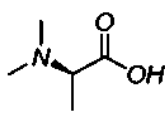
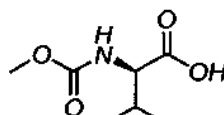
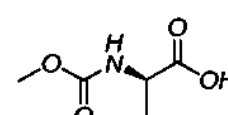
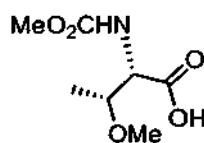
Se añadieron agua (1 ml) y NaOH (0,18 ml de 1,0 M/H<sub>2</sub>O, 0,18 mmol) a una mezcla de ácido (2S,3S)-2-amino-4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3-metilbutanoico (41,9 mg, 0,169 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (11,9 mg, 0,112 mmol) y se sometió a ultrasonidos durante aproximadamente 1 min para efectuar la disolución de los reactivos. A continuación se refrigeró la mezcla con un baño de hielo-agua, se añadió cloroforniato de metilo (0,02 ml, 0,259 mmol) durante 30 s, y se continuó la agitación vigorosa a una temperatura similar durante 40 min y a continuación a temperatura ambiente durante 2,7 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 ml), se refrigeró con un baño de hielo-agua y se trató gota a gota con una solución acuosa de HCl 1,0 N (~0,23 ml). La mezcla se diluyó adicionalmente con agua (10 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml, 2x). La fase orgánica combinada se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar *Cap-80a* en forma de un sólido de color blanquecino. El ácido (2S,3R)-2-amino-4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3-metil-butanoico se procesó de forma similar para obtener *Cap-80b*. *Cap-80a*: RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 400 MHz), 12,57 (s a, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,3, 0,3H), 7,19 (d, *J* = 8,8, 0,7H), 4,44 (dd, *J* = 8,1, 4,6, 0,3H), 4,23 (dd, *J* = 8,7, 4,4, 0,7H), 3,56/3,53 (dos singletes, 3H), 3,48 - 3,40 (m, 2H), 2,22 - 2,10 (m, 1H), 0,85 (s, 9H), ~0,84 (d, 0,9H, solapado con la señal de *t*-Bu), 0,79 (d, *J* = 7, 2,1H), 0,02/0,01/0,00 (tres singletes solapados, 6H). LC/MS: Anál. calc. para [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>13</sub>H<sub>27</sub>NNaO<sub>5</sub>Si: 328,16; encontrado 328,46. *Cap-80b*: RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ = 7,24 ppm, 400 MHz), 6,00 (d a, *J* = 6,8, 1H), 4,36 (dd, *J* = 7,1, 3,1, 1H), 3,87 (dd, *J* = 10,5, 3,0, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,58 (dd, *J* = 10,6, 4,8, 1H), 2,35 (m, 1H), 1,03 (d, *J* = 7,1, 3H), 0,90 (s, 9H), 0,08 (s, 6H). LC/MS: Anál. calc. para [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>13</sub>H<sub>27</sub>NNaO<sub>5</sub>Si: 328,16; encontrado 328,53. Los productos en bruto se utilizaron sin purificación adicional.

*Cap-81*

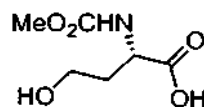
Preparado de acuerdo con el protocolo descrito por Falb et al. Synthetic Communications 1993, 23, 2839.

*Cap-82 a Cap-85*

*Cap-82 a Cap-85* se sintetizaron a partir de materiales de partida apropiados de acuerdo con el procedimiento descrito para *Cap-51* o *Cap-13*. Las muestras exhiben perfiles espectrales similares a 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*

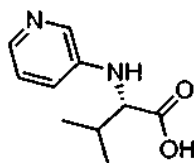
A una mezcla de O-metil-L-treonina (3,0 g, 22,55 mmol) y NaOH (0,902 g, 22,55 mmol) en H<sub>2</sub>O (15 ml) se añadió gota a gota ClCO<sub>2</sub>Me (1,74 ml, 22,55 mmol) a 0 °C. La mezcla se mantuvo en agitación durante 12 h y se acidificó a pH 1 usando HCl 1 N. La fase acuosa se extrajo con EtOAc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

*Cap-87*

A una mezcla de L-homoserina (2,0 g, 9,79 mmol) y 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 mantuvo en agitación durante 48 h y se acidificó a pH 1 usando HCl 1 N. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 250 ml) y las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío para proporcionar un sólido incoloro (0,719 g, 28%) que poseía una pureza suficiente para su uso en etapas posteriores. RMN <sup>1</sup>H (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,

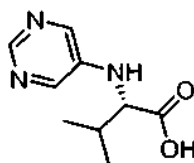
2H), 2,08 - 2,14 (m, 1H), 1,82 - 1,89 (m, 1H). LCMS: Anál. calc. para  $C_7H_{13}NO_5$ : 191; encontrado: 192 (M+H)<sup>+</sup>.

Cap-88



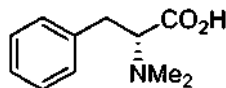
5 Una mezcla de L-valina (1,0 g, 8,54 mmol), 3-bromopiridina (1,8 ml, 18,7 mmol),  $K_2CO_3$  (2,45 g, 17,7 mmol) y CuI (169 mg, 0,887 mmol) en DMSO (10 ml) se calentó a 100 °C durante 12h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se vertió en  $H_2O$  (aprox. 150 ml) y se lavó con EtOAc (x 2). Las fases orgánicas se extrajeron con una pequeña cantidad de  $H_2O$  y las fases acuosas combinadas se acidificaron hasta un valor de pH de aproximadamente 2 con HCl 6 N. Se redujo el volumen a aproximadamente un tercio y se añadieron 20 g de una resina de intercambio catiónico (Strata). La suspensión se dejó en reposo durante 20 min y se cargó sobre una capa de resina de intercambio catiónico (Strata) (aprox. 25 g). La capa se lavó con  $H_2O$  (200 ml), MeOH (200 ml), y a continuación con  $NH_3$  (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 se liofilizó. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma (1,02 g, 62%).  
 10 RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,00 (s, a, 1H), 7,68 - 7,71 (m, 1H), 7,01 (s, a, 1H), 6,88 (d,  $J$  = 7,5 Hz, 1H), 5,75 (s, a, 1H), 3,54 (s, 1H), 2,04 - 2,06 (m, 1H), 0,95 (d,  $J$  = 6,0 Hz, 3H), 0,91 (d,  $J$  = 6,6 Hz, 3H). LCMS: Anál. calc. para  $C_{10}H_{14}N_2O_2$ : 194; encontrado: 195 (M+H)<sup>+</sup>.

Cap-89



20 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 12h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se vertió en  $H_2O$  (aprox. 150 ml) y se lavó con EtOAc (x 2). Las fases orgánicas se extrajeron con una pequeña cantidad de  $H_2O$  y las fases acuosas combinadas se acidificaron hasta un valor de pH de aproximadamente 2 con HCl 6 N. Se redujo el volumen a aproximadamente un tercio y se añadieron 20 g de una resina de intercambio catiónico (Strata). La suspensión se dejó en reposo durante 20 min y se cargó sobre una capa de resina de intercambio catiónico (Strata) (aprox. 25 g). La capa se lavó con  $H_2O$  (200 ml), MeOH (200 ml), y a continuación con  $NH_3$  (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 se liofilizó. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma (1,02 g, 62%).  
 25 Los datos de RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CD_3OD$ ) mostraron que la mezcla contenía valina y no se pudo estimar la pureza. El material se usó como tal en reacciones posteriores. LCMS: Anál. calc. para  $C_9H_{13}N_3O_2$ : 195; encontrado: 196 (M+H)<sup>+</sup>.

30 Cap-90

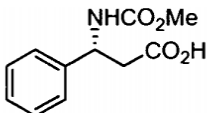
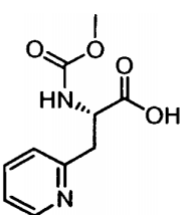
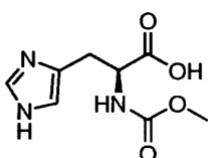
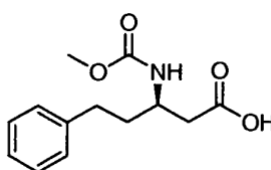
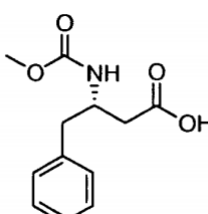
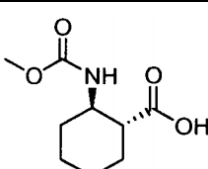
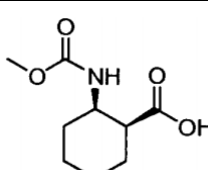
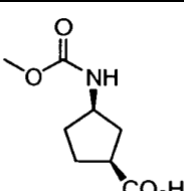


Cap-90 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de Cap-1. El material en bruto se usó como tal en etapas posteriores. LCMS: Anál. calc. para  $C_{11}H_{15}NO_2$ : 193; encontrado: 192 (M-H)<sup>-</sup>.

35 Los siguientes caps se prepararon de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación de cap 51 a menos que se indique otra cosa:

Cap	Estructura	LCMS
Cap-91		LCMS: Anál. calc. para $C_{11}H_{13}NO_4$ : 223; encontrado: 222 (M-H) <sup>-</sup> .

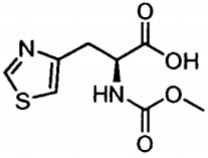
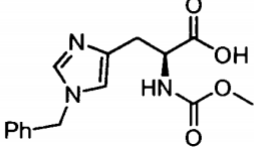
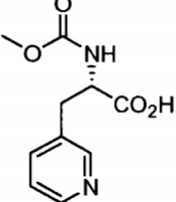
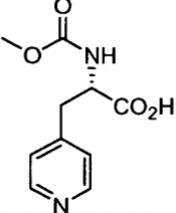
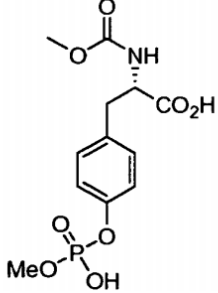
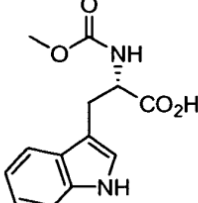
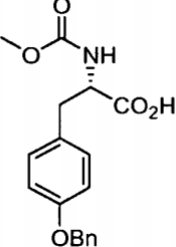
(continúa)

Cap	Estructura	LCMS
Cap-92		LCMS: Anál. calc. para C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub> : 223; encontrado: 222 (M-H) <sup>-</sup> .
Cap-93		LCMS: 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-94		LCMS: Anál. calc. para C <sub>8</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> : 213; encontrado: 214 (M+H) <sup>+</sup> .
Cap-95		LCMS: Anál. calc. para C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub> : 251; encontrado: 250 (M-H) <sup>-</sup> .
Cap-96		LCMS: Anál. calc. para C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub> : 237; encontrado: 236 (M-H) <sup>-</sup> .
Cap-97		LCMS: Anál. calc. para C <sub>9</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub> : 201; encontrado: 200 (M-H) <sup>-</sup> .
Cap-98		LCMS: Anál. calc. para C <sub>9</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub> : 201; encontrado: 202 (M+H) <sup>+</sup> .
Cap-99		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 3,88 - 3,94 (m, 1H), 3,60, 3,61 (s, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,20 (m 1H), 1,82 - 1,94 (m, 3H), 1,45 - 1,71 (m, 2H).

(continúa)

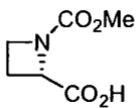
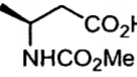
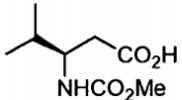
Cap	Estructura	LCMS
Cap-99a		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 3,88 - 3,94 (m, 1H), 3,60, 3,61 (s, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,20 (m 1H), 1,82 - 1,94 (m, 3H), 1,45 - 1,71 (m, 2H).
Cap-100		LCMS: Anál. calc. para C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> NO <sub>4</sub> F: 255; encontrado: 256 (M+H) <sup>+</sup> .
Cap-101		LCMS: Anál. calc. para C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub> : 223; encontrado: 222 (M-H) <sup>-</sup> .
Cap-102		LCMS: Anál. calc. para C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub> : 223; encontrado: 222 (M-H) <sup>-</sup> .
Cap-103		LCMS: 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> 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), 1,9 - 2,01 (m, 2H), 1,62 - 1,74 (m, 4H), 1,51 - 1,62 (m, 2H).
Cap-105		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 3,60 (s, 3H), 3,33 - 3,35 (m, 1H, parcialmente oscurecido por el disolvente), 2,37 - 2,41 y 2,16 - 2,23 (m, 1H), 1,94 - 2,01 (m, 4H), 1,43 - 1,53 (m, 2H), 1,17 - 1,29 (m, 2H).
Cap-106	 Preparado a partir de ácido cis-4-aminociclohexano carboxílico y acetaldehído de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de Cap-2	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 3,16 (c, J = 7,3 Hz, 4H), 2,38 - 2,41 (m, 1H), 2,28 - 2,31 (m, 2H), 1,79 - 1,89 (m, 2H), 1,74 (ddd ap, J = 3,5, 12,5, 15,9 Hz, 2H), 1,46 (dt ap, J = 4,0, 12,9 Hz, 2H), 1,26 (t, J = 7,3 Hz, 6H)

(continúa)

Cap	Estructura	LCMS
Cap-107		LCMS: 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> .
Cap-108		LCMS: 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		LCMS: 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		LCMS: 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		LCMS: 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		LCMS: 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		LCMS: Anál. calc. para C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>5</sub> : 329; encontrado: 330 (M+H) <sup>+</sup> .

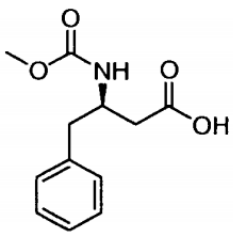
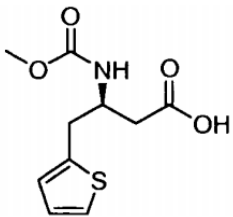
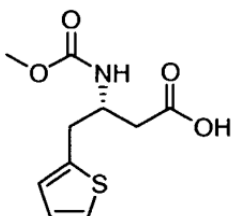
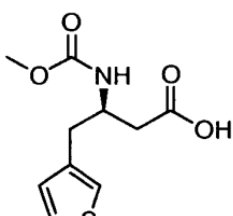


(continúa)

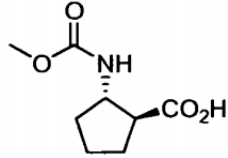
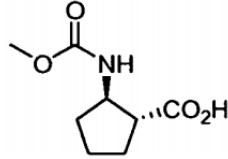
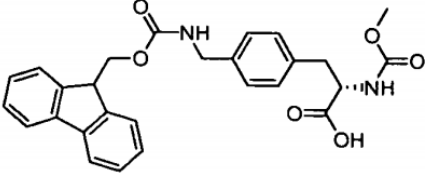
Cap	Estructura	LCMS
Cap-114		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 4,82 - 4,84 (m, 1H), 4,00 - 4,05 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,56 (s, a, 2H)
Cap-115		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 5,13 (s, a, 1H), 4,13 (s, a, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,61 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 1,28 (d, J = 9,1 Hz, 3H).
Cap-116		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 5,10 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,74 - 3,83 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,54 - 2,61 (m, 2H), 1,88 (sept, J = 7,0 Hz, 1H), 0,95 (d, J = 7,0 Hz, 6H).

## Cap-117 a Cap-123

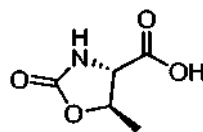
- 5 Para la preparación de los caps *Cap-117* a *Cap-123* se dispuso de aminoácidos Boc disponibles comercialmente y se desprotegeron por tratamiento con TFA al 25% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Después de completar la reacción como se juzga mediante LCMS, se retiraron los disolventes al vacío y la correspondiente sal de TFA del aminoácido se carbamiloó con cloroformiato de metilo de acuerdo con el procedimiento para *Cap-51*.

Cap	Estructura	LCMS
Cap-117		LCMS: Anál. calc. para C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub> : 237; encontrado: 238 (M+H) <sup>+</sup> .
Cap-118		LCMS: Anál. calc. para C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub> S: 243; encontrado: 244 (M+H) <sup>+</sup> .
Cap-119		LCMS: Anál. calc. para C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub> S: 243; encontrado: 244 (M+H) <sup>+</sup> .
Cap-120		LCMS: Anál. calc. para C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub> S: 243; encontrado: 244 (M+H) <sup>+</sup> .

(continúa)

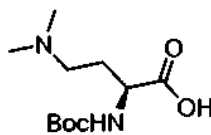
Cap	Estructura	LCMS
Cap-121		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 4,06 - 4,16 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,43 (s, 1H), 2,82 y 2,66 (s, a, 1H), 1,86 - 2,10 (m, 3H), 1,64 - 1,76 (m, 2H), 1,44 - 1,53 (m, 1H).
Cap-122		El perfil de RMN <sup>1</sup> H es similar al de su enantiómero, Cap-121.
Cap-123		LCMS: Anál. calc. para C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> : 474; encontrado: 475 (M+H) <sup>+</sup> .

Preparación de Cap-124. Ácido (4S,5R)-5-metil-2-oxooxazolidina-4-carboxílico



cap-124

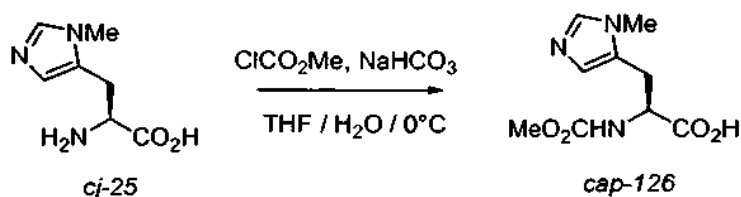
- 5 La sal de hidrocloreto del éster de *tert*-butilo de la L-treonina se carbamoiló de acuerdo con el procedimiento para Cap-51. La mezcla de reacción en bruto se acidificó con HCl 1 N hasta pH ~1 y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío para obtener un aceite incoloro que solidificó después de un periodo de reposo. La fase acuosa se concentró al vacío y la mezcla resultante de producto y sales inorgánicas se trituró con EtOAc-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH (1:1:0,1) y a continuación la fase orgánica se concentró al vacío para obtener un aceite incoloro que mostró ser el producto deseado mediante LCMS. Ambas cosechas se combinaron para obtener 0,52 g de un sólido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 4,60 (m, 1H), 4,04 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 1,49 (d, J = 6,3 Hz, 3H). LCMS: Anál. calc. para C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>4</sub>: 145; encontrado: 146 (M+H)<sup>+</sup>.

Preparación de Cap-125. Ácido (S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-(dimetilamino)butanoico.

cap-125

- 15 A una suspensión de Pd(OH)<sub>2</sub> (20%, 100 mg), formaldehído acuoso (37% en peso, 4 ml) y 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 un globo de hidrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas (Celite<sup>®</sup>), y se retiraron al vacío los componentes volátiles. El material en bruto resultante se usó como tal para la siguiente etapa. LC/MS: Anál. calc. para C<sub>11</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 246; encontrado: 247 (M+H)<sup>+</sup>.

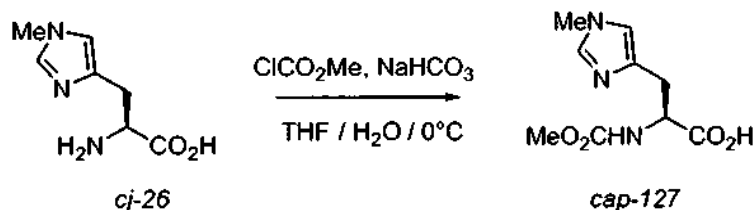
Preparación de 3-metil-N-[(metiloxi)carbonyl]-L-histidina (Cap-126).



Este procedimiento es una modificación del que se usa 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 mantuvo en agitación a 0 °C. Después de agitar durante aproximadamente 2h, los datos de LCMS mostraron que no había restos del material de partida. La reacción se acidificó a pH 2 con HCl 6 N.

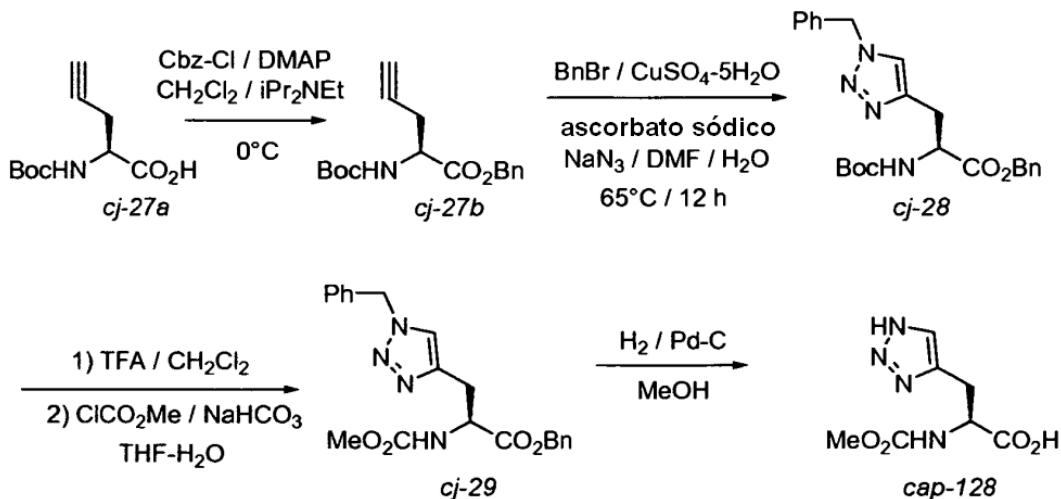
Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se suspendió en 20 ml de MeOH al 20% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La mezcla se filtró y se concentró para obtener una espuma de color amarillo claro (1,21 g.). Los datos de LCMS y RMN <sup>1</sup>H mostraron que el material era una mezcla 9:1 del éster de metilo y del producto deseado. Este material se recogió en THF (10 ml) y H<sub>2</sub>O (10 ml), se enfrió a 0 °C y se añadió LiOH (249,1 mg, 10,4 mmol). Después de agitar durante aproximadamente 1h, los datos de LCMS mostraron que no había restos del éster. Por lo tanto la mezcla se acidificó con HCl 6 N y los disolventes se retiraron al vacío. Los datos de LCMS y RMN <sup>1</sup>H confirmaron la ausencia del éster. El compuesto del título se obtuvo en forma de su sal de HCl contaminado con sales inorgánicas (1,91 g, >100%). El compuesto se usó como tal en las etapas posteriores sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,84, (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,52 (dd, *J* = 5,0, 9,1 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,35 (dd, *J* = 4,5, 15,6 Hz, 1H, parcialmente oscurecido por el disolvente), 3,12 (dd, *J* = 9,0, 15,6 Hz, 1H). LCMS: 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>.

Preparación de ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)propanoico (*Cap-127*).

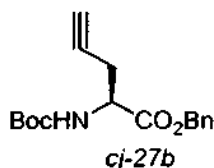


*Cap-127* se preparó de acuerdo con el procedimiento anterior para *Cap-126* partiendo de ácido (S)-2-amino-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)propanoico (1,11 g, 6,56 mmol), NaHCO<sub>3</sub> (1,21 g, 14,4 mmol) y ClCO<sub>2</sub>Me (0,56 ml, 7,28 mmol). El compuesto del título se obtuvo en forma de su sal de HCl (1,79 g, >100%) contaminado con sales inorgánicas. Los datos de LCMS y RMN <sup>1</sup>H mostraron la presencia de aproximadamente un 5% del éster de metilo. La mezcla en bruto se usó como tal sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,90 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,48 (dd, *J* = 5,0, 8,6 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,35 (m, 1H), 3,08 (m, 1H); LCMS: 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 ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propanoico (*Cap-128*).

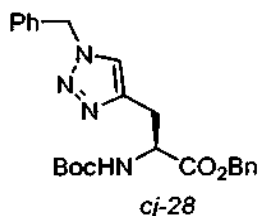


Etapa 1. Preparación de (S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)pent-4-inoato de bencilo (cj-27b).



A una solución de cj-27a (1,01 g, 4,74 mmol), DMAP (58 mg, 0,475 mmol) e *i*Pr<sub>2</sub>NEt (1,7 ml, 9,8 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) a 0 °C se añadió Cbz-Cl (0,68 ml, 4,83 mmol). La solución se mantuvo en agitación durante 4 h a 0 °C, se lavó (KHSO<sub>4</sub> 1 N y salmuera), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (TLC 6:1 de hex:EtOAc) para obtener el compuesto del título (1,30 g, 91%) en forma de un aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 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). LCMS: Anál. calc. para C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>: 303; encontrado: 304 (M+H)<sup>+</sup>.

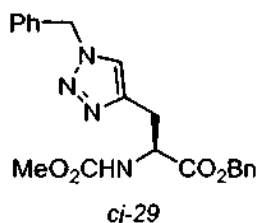
Etapa 2. Preparación de (S)-3-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)propanoato de bencilo (cj-28).



A una mezcla de (S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)pent-4-inoato de bencilo (0,50 g, 1,65 mmol), ascorbato sódico (0,036 g, 0,18 mmol), CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (0,022 g, 0,09 mmol) y NaN<sub>3</sub> (0,13 g, 2,1 mmol) en DMF-H<sub>2</sub>O (5 ml, 4:1) a ta se añadió BnBr (0,24 ml, 2,02 mmol) y la mezcla se calentó a 65 °C. Después de 5 h los datos de LCMS indicaron una baja conversión. Se añadió una cantidad adicional de NaN<sub>3</sub> (100 mg) y se continuó el calentamiento durante 12 h. La reacción se vertió en EtOAc y H<sub>2</sub>O y se agitó. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con 3 x EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron (H<sub>2</sub>O x 3 y salmuera), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage, 40+M 0-5% de MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; TLC 3% de MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar un aceite de color amarillo claro que solidificó después de un periodo de reposo (748,3 mg, 104%). Los datos de RMN eran consistentes con el producto deseado pero sugerían la presencia de DMF. El material se usó como tal sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 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).

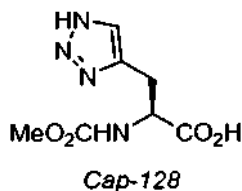
LCMS: Anál. calc. para C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: 436; encontrado: 437 (M+H)<sup>+</sup>.

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



A una solución de (S)-3-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)propanoato de bencilo (0,52 g, 1,15 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se añadió TFA (4 ml). La mezcla se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró al vacío para obtener un aceite incoloro que solidificó después de un periodo de reposo. Este material se disolvió en THF-H<sub>2</sub>O y se enfrió a 0 °C. Se añadió NaHCO<sub>3</sub> sólido (0,25 g, 3,00 mmol) seguido de ClCO<sub>2</sub>Me (0,25 ml, 3,25 mmol). Después de agitar durante 1,5 h la mezcla se acidificó a pH ~2 con HCl 6 N y después se vertió en H<sub>2</sub>O-EtOAc. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con 2 x EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron (H<sub>2</sub>O, salmuera), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron, y se concentraron al vacío para obtener un aceite incoloro (505,8 mg, 111%, los datos de RMN sugieren la presencia de una impureza sin identificar) que solidificó después de un periodo de reposo en la bomba. El material se usó como tal sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,87 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,27 - 7,32 (m, 10H), 5,54 (s, 2H), 5,10 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 5,06 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 4,32 - 4,37 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,09 (dd, *J* = 5,6, 14,7 Hz, 1H), 2,98 (dd, *J* = 9,6, 14,7 Hz, 1H). LCMS: Anál. calc. para C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: 394; encontrado: 395 (M+H)<sup>+</sup>.

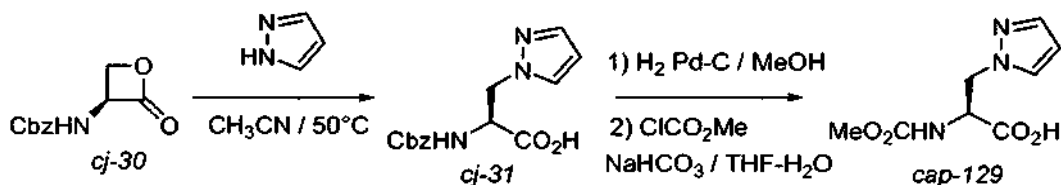
Etapla 3. Preparación de ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propanoico (Cap-128).



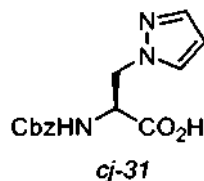
Se hidrogenó (S)-3-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(metoxicarbonilamino)propanoato de bencilo (502 mg, 1,11 mmol) en presencia de Pd-C (82 mg) en MeOH (5 ml) a presión atmosférica durante 12h. La mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y se concentró al vacío. Se obtuvo el ácido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

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,78 (s, a, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,19 - 4,24 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,12 (dd, J = 4,8 Hz, 14,9 Hz, 1H), 2,96 (dd, J = 9,9, 15,0 Hz, 1H). LCMS: 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 ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-(1H-pirazol-1-il)propanoico (Cap-129).

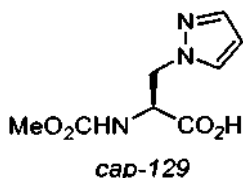


Etapla 1. Preparación de ácido (S)-2-(benciloxycarbonilamino)-3-(1H-pirazol-1-il)propanoico (cj-31).



Una suspensión de (S)-2-oxooxetan-3-ilcarbamato de bencilo (0,67 g, 3,03 mmol) y pirazol (0,22 g, 3,29 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (12 ml) se calentó a 50 °C durante 24 h. La mezcla se enfrió a ta durante una noche y se filtró el sólido para proporcionar ácido (S)-2-(benciloxycarbonilamino)-3-(1H-pirazol-1-il)propanoico (330,1 mg). El filtrado se concentró al vacío y a continuación se trituró con una pequeña cantidad de CH<sub>3</sub>CN (aprox. 4 ml) para proporcionar una segunda cosecha (43,5 mg). Rendimiento total 370,4 mg (44%). p.f. 165,5 - 168°C. p.f. lit. 168,5 - 169,5 [Vederas et al. J. Am. Chem. Soc. 1985, 107, 7105]. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,51 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,48 (s, J = 1,5 Hz, 1H), 7,24 - 7,34 (m, 5H), 6,23 (m, 1H), 5,05 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 5,03 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 4,59 - 4,66 (m, 2H), 4,42 - 4,49 (m, 1H). LCMS: 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>.

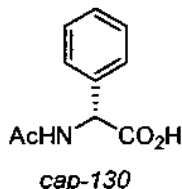
Etapla 2. Preparación de ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-(1H-pirazol-1-il)propanoico (Cap-129).



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 ser insoluble en MeOH, por lo tanto la mezcla de reacción se diluyó con 5 ml de H<sub>2</sub>O y unas gotas de HCl 6 N. La solución homogénea se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®), y se retiró el MeOH al vacío. La solución resultante se congeló y se liofilizó para obtener una espuma de color amarillo (188,9 mg). Este material se suspendió en THF-H<sub>2</sub>O (1:1, 10 ml) y a continuación se enfrió a 0 °C. A la mezcla fría se añadió cuidadosamente NaHCO<sub>3</sub> (146,0 mg, 1,74 mmol) (evolución de CO<sub>2</sub>). Después de que hubiera cesado la evolución de gas (aprox. 15 min) se añadió gota a gota ClCO<sub>2</sub>Me (0,06 ml, 0,78 mmol). La mezcla se mantuvo en agitación durante 2 h y se acidificó a pH ~2 con HCl 6 N y se vertió en EtOAc. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (x5). Las fases orgánicas combinadas se lavaron (salmuera), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron, y se concentraron para obtener el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (117,8 mg, 79%).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,04 (s, 1 H), 7,63 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1 H), 7,48 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1 H), 7,44 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1 H), 6,19 (t ap,  $J = 2,0$  Hz, 1 H), 4,47 (dd,  $J = 3,0, 12,9$  Hz, 1H), 4,29 - 4,41 (m, 2H), 3,48 (s, 3H). LCMS: Anál. calc. para  $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4$ : 213; encontrado: 214 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

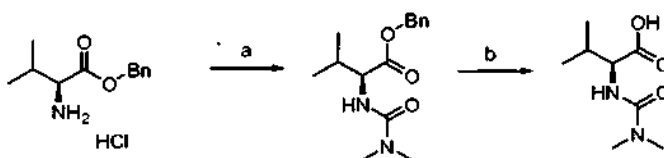
Cap-130. N-Acetil-(R)-Fenilglicina



5

Cap-130 se preparó por acilación de (R)-fenilglicina disponible comercialmente de forma análoga al procedimiento proporcionado en: Calmes, M.; Daunis, J.; Jacquier, R.; Verducci, J. Tetrahedron, 1987, 43(10), 2285.

Cap-131:



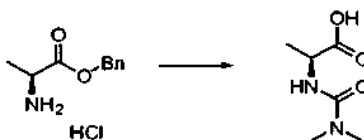
10 Etapa a: Se añadió lentamente cloruro de dimetilcarbamóilo (0,92 ml, 10 mmol) a una solución de hidrocloreto de (S)-2-amino-3-metilbutanoato de bencilo (2,44 g; 10 mmol) y base de Hunig (3,67 ml, 21 mmol) en THF (50 ml). La suspensión de color blanco resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche (16 horas) y se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró, y se concentró a presión reducida. El aceite de color amarillo resultante se purificó por

15 cromatografía ultrarrápida, eluyendo con acetato de etilo:hexanos (1:1). Las fracciones recogidas se concentraron al vacío proporcionando 2,35 g (85%) de un aceite transparente. RMN  $^1\text{H}$  (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). LC (Cond. 1): TR = 1,76 min; MS: 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 producto intermedio preparado anteriormente (2,35 g; 8,45 mmol) se añadió Pd/C (10%; 200 mg) y la suspensión de color negro resultante se lavó abundantemente con  $\text{N}_2$  (3x) y se colocó a una presión de 1 atm 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 se concentró a continuación a presión reducida para obtener 1,43 g (89%) de Cap-131 en forma de una espuma de color blanco,

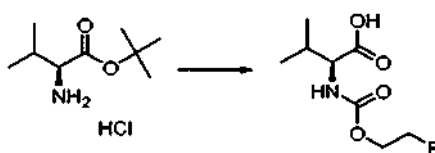
25 que se usó sin purificación adicional. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,87 (d,  $J = 4,27$  Hz, 3H) 0,88 (d,  $J = 3,97$  Hz, 3H) 1,93 - 2,11 (m, 1H) 2,80 (s, 6H) 3,90 (dd,  $J = 8,39, 6,87$  Hz, 1H) 5,93 (d,  $J = 8,54$  Hz, 1H) 12,36 (s, 1H). LC (Cond. 1): TR = 0,33 min; MS: Anál. calc. para  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3$ : 189,12; encontrado 189,04.

Cap-132



30 Cap-132 se preparó a partir del hidrocloreto de (S)-2-aminopropanoato de bencilo de acuerdo con el procedimiento descrito para Cap-131. RMN  $^1\text{H}$  (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). LC (Cond. 1): TR = 0,15 min; MS: Anál. calc. para  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3$ : 161,09; encontrado 161,00.

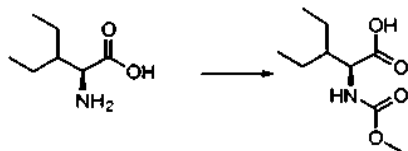
Cap-133



35

Cap-133 se preparó a partir del hidrocloreto de (S)-2-amino-3-metilbutanoato de *tert*-butilo y cloroformiato de 2-fluoroetilo de acuerdo con el procedimiento descrito para Cap-47. RMN  $^1\text{H}$  (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, 1H) 4,14 - 4,18 (m, 1H) 4,20 - 4,25 (m, 1H) 4,50 - 4,54 (m, 1H) 4,59 - 4,65 (m, 1H) 7,51 (d,  $J = 8,54$  Hz, 1H) 12,54 (s, 1H).

5 Cap-134



Cap OL-5

10 Cap-134 se preparó a partir de (S)-dietil alanina y cloroformiato de metilo de acuerdo con el procedimiento descrito para Cap-51. RMN  $^1\text{H}$  (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, 1 H) 7,24 (d,  $J = 8,85$  Hz, 1 H) 12,55 (s, 1 H). LC (Cond. 2): TR = 0,66 min; MS: Anál. calc. para  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{NO}_4$ :204,12; encontrado 204,02.

### Actividad biológica

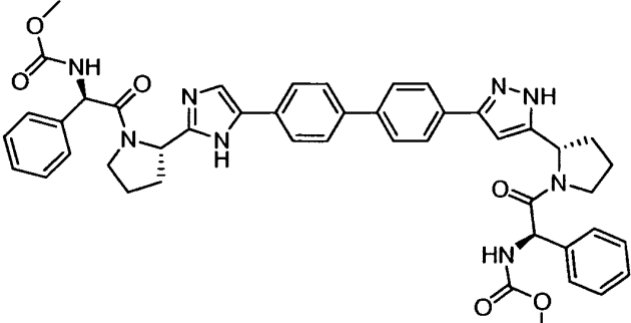
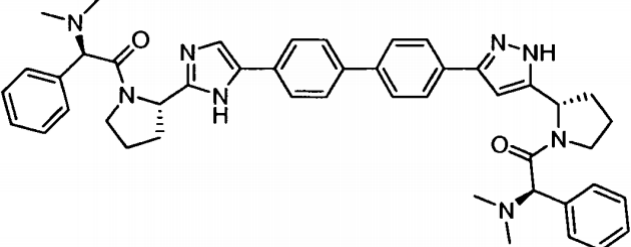
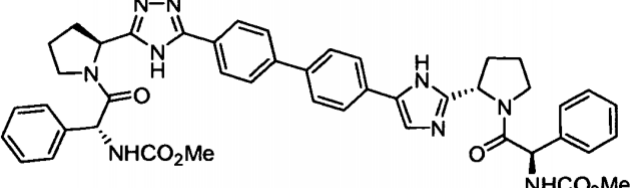
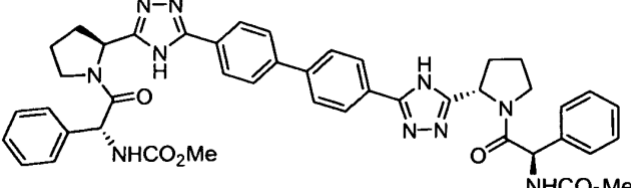
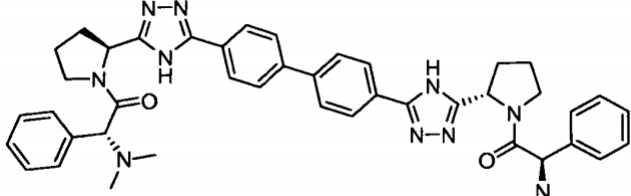
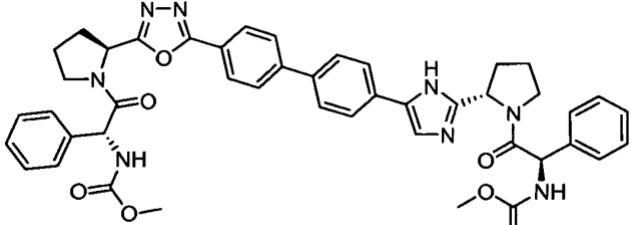
Se utilizó un ensayo de VHC Replion en la presente divulgación, y se preparó, condujo y válido como se describe en el documento de Patente del mismo solicitante PCT/US2006/022197 y en O'Boyle et. al. Antimicrob Agents Chemother. 2005 Apr; 49 (4):1346-53.

15 Las células de replicón 1b-377-neo del VHC se usaron para ensayar los compuestos representativos descritos en de la presente divulgación dado que eran células resistentes al compuesto A debido a una mutación Y2065H en la proteína NS5A (descrito en el documento de solicitud de Patente PCT/US2006/022197). Se determinó que los compuestos ensayados tenían una actividad inhibitoria aproximadamente 10 veces inferior en las células resistentes al compuesto A que en las células de tipo salvaje indicando un mecanismo de acción relacionado entre las dos series de compuestos. Por lo tanto, los compuestos pueden ser eficaces para inhibir de forma eficaz la función de la proteína NS5A del VHC y se entiende que son tan eficaces en combinaciones como se describió anteriormente en el documento de solicitud de Patente PCT/US2006/022197 y en el documento de Patente del mismo solicitante WO/O4014852. Además, los compuestos son eficaces contra el genotipo 1b del VHC. También se debería entender que los compuestos de la presente divulgación pueden inhibir múltiples genotipos del VHC. La Tabla 2 muestra los valores EC50 de los compuestos representativos de la presente divulgación contra el genotipo 1b del VHC. Los intervalos son los siguientes: A = 1-10  $\mu\text{M}$ ; B = 100-999 nM; C = 1-99 nM; y D = 10-999 pM.

Tabla 2

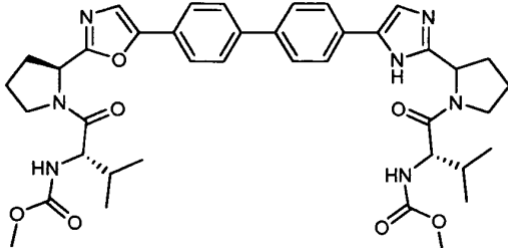
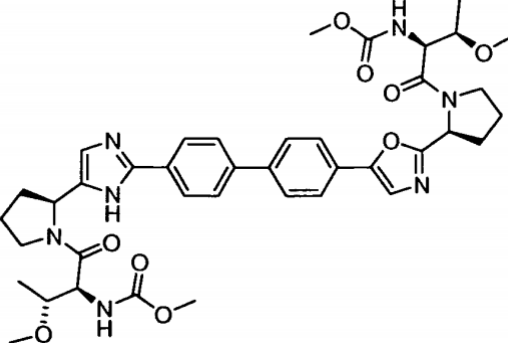
Número de Ejemplo	Estructura	Actividad
30		C

(continúa)

Número de Ejemplo	Estructura	Actividad
31		D
32		D
33		D
34		D
35		C
36		D



(continúa)

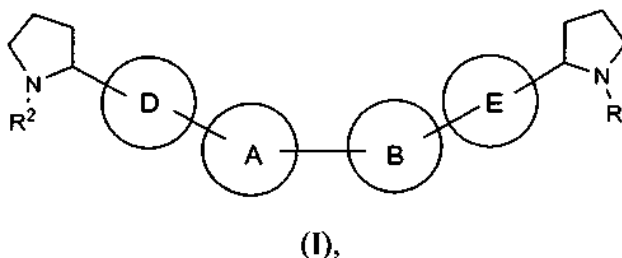
Número de Ejemplo	Estructura	Actividad
37		D
38		D

5 Los compuestos de la presente divulgación pueden inhibir el VHC a través de mecanismos adicionales a los de la inhibición de la proteína 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 la proteína NS5A.

Será evidente para un experto en la materia que la presente divulgación no se limita a los ejemplos ilustrativos precedentes, y que se puede realizar de otras formas específicas sin apartarse de los atributos esenciales de la misma. Es por lo tanto deseable que los ejemplos se consideren en todos los aspectos como ilustrativos y no como restrictivos, siendo hecha referencia a las reivindicaciones adjuntas, más que a los ejemplos precedentes.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

A y B son cada uno fenilo;

D y E son cada uno un anillo aromático de cinco miembros que contiene uno, dos, o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; a condición de que al menos uno de los grupos D y E sea distinto de imidazol;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> están seleccionados independientemente entre hidrógeno, R<sup>3</sup>-C(O)-; y

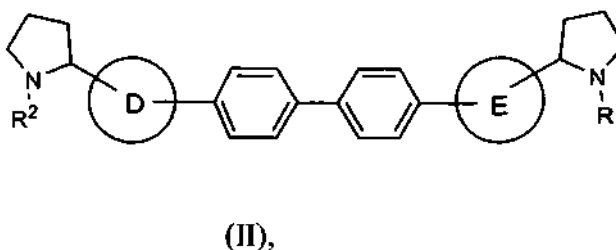
cada R<sup>3</sup> están seleccionados independientemente entre alcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilalquilo, arilo, arilalqueno, arilalcoxi, arilalquilo, ariloxialquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alqueno, (cicloalquil)alquilo, cicloalquiloxialquilo, haloalquilo, heterociclilo, heterociclilalqueno, heterociclilalcoxi, heterociclilalquilo, heterocicliloxialquilo, hidroxialquilo, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, (NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>)alqueno, (NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>)alquilo, y (NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>)carbonilo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que uno de los grupos D y E es imidazol.

3. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que al menos uno de los grupos D y E está seleccionado entre pirazol, triazol, y oxadiazol.

4. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>3</sup> está seleccionado entre alcoxi y arilalquilo.

5. Un compuesto de Fórmula (II)



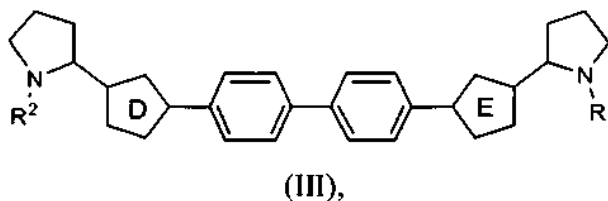
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

D y E son cada uno un anillo aromático de cinco miembros que contiene en uno, dos, o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; a condición de que al menos uno de los grupos D y E sea distinto de imidazol;

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> están seleccionados independientemente entre hidrógeno y R<sup>3</sup>-C(O)-; y

cada R<sup>3</sup> están seleccionados independientemente entre alcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilalquilo, arilo, arilalqueno, arilalcoxi, arilalquilo, ariloxialquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alqueno, (cicloalquil)alquilo, cicloalquiloxialquilo, haloalquilo, heterociclilo, heterociclilalqueno, heterociclilalcoxi, heterociclilalquilo, heterocicliloxialquilo, hidroxialquilo, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, (NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>)alqueno, (NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>)alquilo, y (NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>)carbonilo.

6. Un compuesto de Fórmula (III)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

5 D y E son cada uno un anillo aromático de cinco miembros que contiene uno, dos, o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; a condición de que al menos uno de los grupos D y E sea distinto de imidazol; y a condición de que tanto D como E estén cada uno sustituidos a través de los átomos de carbono;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> están seleccionados independientemente entre hidrógeno y R<sup>3</sup>-C(O)-; y

10 cada R<sup>3</sup> es seleccionado independientemente entre alcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilalquilo, arilo, arilalqueno, arilalcoxi, arilalquilo, ariloxialquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alqueno, (cicloalquil)alquilo, cicloalquiloxialquilo, haloalquilo, heterociclilo, heterociclienalqueno, heterociclienalcoxi, heterociclienalquilo, heterociclienaloxialquilo, 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.

7. El compuesto de la reivindicación 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

15 D y E es seleccionado independientemente entre imidazol, pirazol, triazol, y oxadiazol; a condición de que al menos uno de los grupos D y E sea distinto de imidazol; y a condición de que tanto D como E estén cada uno sustituidos a través de los átomos de carbono; y

R<sup>3</sup> es seleccionado entre alcoxi y arilalquilo.

8. Una composición que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 9. La composición de la reivindicación 8 que comprende de forma adicional uno o más compuestos adicionales que poseen actividad anti-VHC.

10. La composición de la reivindicación 9 en la que al menos uno de los compuestos adicionales es un interferón o una ribavirina.

25 11. La composición de la reivindicación 10 en la que el interferón es seleccionado entre interferón alfa 2B, interferón alfa pegilado, interferón de consenso, interferón alfa 2A, e interferón tau linfoblastoide.

12. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en un procedimiento para el tratamiento de una infección por el VHC.

30 13. El compuesto de la reivindicación 12 que comprende adicionalmente el uso de uno o más compuestos adicionales que poseen actividad anti-VHC antes de, después de, o de forma simultánea al compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. El compuesto de la reivindicación 13 en el que al menos uno de los compuestos adicionales es un interferón o una ribavirina.

15. El compuesto de la reivindicación 14 en el que el interferón es seleccionado entre interferón alfa 2B, interferón alfa pegilado, interferón de consenso, interferón alfa 2A, e interferón tau linfoblastoide.