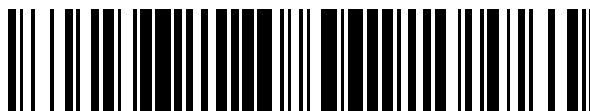


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 387 938**

51 Int. Cl.:
C07D 207/26 (2006.01)
C07D 207/38 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09075272 .6**
96 Fecha de presentación: **11.02.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **2098508**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.09.2009**

54 Título: **Procedimientos de preparación de derivados cíclicos que son moduladores de la actividad de receptores de quimiocinas**

30 Prioridad:
12.02.2003 US 446850 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
04.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.10.2012

73 Titular/es:
**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
ROUTE 206 AND PROVINCE LINE ROAD
PRINCETON, NJ 05843-4000, US**

72 Inventor/es:
**Cherney, Robert J.;
Carter, Percy;
Duncia, John V.;
Gardner, Daniel S. y
Santella, Joseph B.**

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 2 387 938 T3

DESCRIPCIÓN

Procedimientos de preparación de derivados cíclicos que son moduladores de la actividad de receptores de quimiocinas

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere, en general, a intermediarios descritos mediante la fórmula II, usados en la síntesis de moduladores de la actividad de receptores de quimiocinas, descritos mediante la fórmula I, cuyos moduladores son útiles como agentes para el tratamiento y la prevención de enfermedades inflamatorias, enfermedades alérgicas y autoinmunitarias y, en particular, asma, artritis reumatoide, aterosclerosis y esclerosis múltiple.

Antecedentes de la invención

- 10 Las quimiocinas son citocinas quimiotácticas de peso molecular 6-15 kDa que son liberadas por una amplia variedad de células para atraer y activar, entre otros tipos de células, macrófagos, linfocitos T y B, eosinófilos, basófilos y neutrófilos (revisado en: Luster, *New Eng. J. Med.* 1998, 338, 436-445 y Rollins, *Blood* 1997, 90, 909-928). Hay dos clases principales de quimiocinas, CXC y CC, dependiendo de si las dos primeras cisteínas en la secuencia de aminoácidos están separadas por un único aminoácido (CXC) o son adyacentes (CC). Las quimiocinas CXC, tales como interleucina-8 (IL-8), proteína 2 activadora de neutrófilos (NAP-2) y proteína de actividad estimuladora del crecimiento de melanoma (MGSA) son quimiotácticas principalmente para neutrófilos y linfocitos T, mientras que las quimiocinas CC, tales como RANTES, MIP-1 α , MIP-1 β , las proteínas quimiotácticas de monocito (MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4 y MCP-5) y las eotaxinas (-1 y -2) son quimiotácticas para, entre otros tipos de células, macrófagos, linfocitos T, eosinófilos, células dendríticas y basófilos. También existen las quimiocinas linfotactina-1, linfotactina-2 (ambas quimiocinas C) y fractalcina (una quimiocina CX₃C) que no se encuentra en ninguna de las subfamilias principales de quimiocinas.

- Las quimiocinas se unen a receptores de superficie de células específicas que pertenecen a la familia de las proteínas de siete dominios transmembrana acopladas a la proteína G (revisado en: Horuk, *Trends Pharm. Sci.* 1994, 15, 159-165) que se denominan "receptores de quimiocinas". Con la unión de sus ligandos relacionados, los receptores de quimiocinas transducen una señal intracelular mediante las proteínas G trómeras asociadas, produciéndose, entre otras respuestas, un rápido aumento en la concentración de calcio intracelular, cambios en la forma de la célula, aumento de la expresión de moléculas de adhesión celular, desgranulación y promoción de la migración de células. Hay al menos diez receptores de quimiocinas humanos que se unen o responden a quimiocinas CC con el siguiente patrón característico (revisado en Zlotnik y Oshie *Immunity* 2000, 12, 121): CCR-1 (o "CKR-1" o "CC-CKR-1") [MIP-1 α , MCP-3, MCP-4, RANTES] (Ben-Barruch y col., *Cell* 1993, 72, 415-425, y Luster, *New Eng. J. Med.* 1998, 338, 436-445); CCR-2A y CCR-2B (o "CKR-2A"/"CKR-2B" o "CC-CKR-2A"/"CC-CKR-2B") [MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4, MCP-5] (Charo y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1994, 91, 2752-2756, y Luster, *New Eng. J. Med.* 1998, 338, 436-445); CCR-3 (o "CKR-3" o "CC-CKR-3") [eotaxina-1, eotaxina-2, RANTES, MCP-3, MCP-4] (Combadiere y col., *J. Biol. Chem.* 1995, 270, 16491-16494, y Luster, *New Eng. J. Med.* 1998, 338, 436-445); CCR-4 (o "CKR-4" o "CC-CKR-4") [TARC, MDC] (Power y col., *J. Biol. Chem.* 1995, 270, 19495-19500, y Luster, *New Eng. J. Med.* 1998, 338, 436-445); CCR-5 (o "CKR-5" o "CC-CKR-5") [MIP-1 α , RANTES, MIP-1 β] (Sansón y col., *Biochemistry* 1996, 35, 3362-3367); CCR-6 (o "CKR-6" o "CC-CKR-6") [LARC] (Baba y col., *J. Biol. Chem.* 1997, 272, 14893-14898); CCR-7 (o "CKR-7" o "CC-CKR-7") [ELC] (Yoshie y col. *J. Leukoc. Biol.* 1997, 62, 634-644); CCR-8 (o "CKR-8" o "CC-CKR-8") [I-309] (Napolitano y col. *J. Immunol.* 1996, 157, 2759-2763); CCR-10 (o "CKR-10" o "CC-CKR-10") [MCP-1, MCP-3] (Bonini y col., *DNA and Cell Biol.* 1997, 16, 1249-1256); y CCR-11 [MCP-1, MCP-2 y MCP-4] (Schweickert y col., *J. Biol. Chem.* 2000, 275, 90550).

- Además de los receptores de quimiocinas de mamíferos, se ha mostrado que los citomegalovirus, los herpesvirus y los poxvirus de mamíferos expresan en células infectadas proteínas con las propiedades de unión de receptores de quimiocinas (revisado en: Wells y Schwartz, *Curr. Opin. Biotech.* 1997, 8, 741-748). Las quimiocinas CC humanas, tales como RANTES y MCP-3, pueden producir la rápida movilización del calcio mediante estos receptores viralmente codificados. La expresión de receptores puede ser permisiva para la infección permitiendo la subversión de la supervisión y la respuesta normal del sistema inmunitario a la infección. Adicionalmente, los receptores de quimiocinas humanos, tales como CXCR4, CCR2, CCR3, CCR5 y CCR8, pueden actuar de correceptores para la infección de células de mamíferos por microbios como con, por ejemplo, los virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

- Las quimiocinas y sus receptores relacionados participan como importantes mediadores de trastornos y enfermedades inflamatorias, infecciosos e inmunoreguladores que incluyen asma y enfermedades alérgicas, además de patologías autoinmunitarias tales como artritis reumatoide y aterosclerosis (revisado en: P. H. Carter, *Current Opinion in Chemical Biology* 2002, 6, 510; Trivedi y col., *Ann. Reports Med. Chem.* 2000, 35, 191; Saunders y Tarby, *Drug Disc. Today* 1999, 4, 80; Premack y Schall, *Nature Medicine* 1996, 2, 1174). Por ejemplo, la quimiocina quimioatrayente-1 de monocitos (MCP-1) y su receptor el receptor 2 de quimiocinas CC (CCR-2) desempeñan una función fundamental en la atracción de leucocitos a sitios de inflamación y posteriormente en la activación de estas células. Cuando la quimiocina MCP-1 se une a CCR-2, induce un rápido aumento en la

concentración de calcio intracelular, aumento de la expresión de moléculas de adhesión celular, desgranulación celular y la promoción de la migración de leucocitos. La demostración de la importancia de la interacción MCP-1/CCR-2 se ha proporcionado por experimentos con ratones genéticamente modificados. Los ratones MCP-1 *-/-* tenían números normales de leucocitos y macrófagos, pero no pudieron reclutar monocitos a sitios de inflamación después de varios tipos diferentes de exposición inmunitaria (Bao Lu y col., *J. Exp. Med.* 1998, 187, 601). Asimismo, los ratones de CCR-2 *-/-* no pudieron reclutar monocitos ni producir interferón- γ cuando se expusieron a diversos agentes exógenos; además, los leucocitos de ratones que carecen de CCR-2 no migraron en respuesta a MCP-1 (Landin Boring y col., *J. Clin. Invest.* 1997, 100, 2552), demostrándose así la especificidad de la interacción MCP-1/CCR-2. Otros dos grupos han informado independientemente de resultados equivalentes con diferentes cepas de ratones CCR-2 *-/-* (William A. Kuziel y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1997, 94, 12053, y Takao Kurihara y col., *J. Exp. Med.* 1997, 186, 1757). La viabilidad y la salud generalmente normal de los animales MCP-1 *-/-* y CCR-2 *-/-* es notable porque la interrupción de la interacción MCP-1/CCR-2 no induce crisis fisiológica. Considerados juntos, estos datos llevan a la conclusión de que las moléculas que bloquean las acciones de MCP-1 serían útiles en el tratamiento de varios trastornos inflamatorios y autoinmunitarios. Esta hipótesis se ha validado ahora en varios modelos de enfermedad en animales diferentes, como se describe más adelante.

Se sabe que la MCP-1 está regulada por incremento en pacientes con artritis reumatoide (Alisa Koch y col., *J. Clin. Invest.* 1992, 90, 772 - 779). Además, varios estudios han demostrado el posible valor terapéutico del antagonismo de la interacción MCP-1/CCR2 en el tratamiento de artritis reumatoide. Recientemente se mostró que una vacuna de ADN que codificaba MCP-1 mejoraba la poliartritis crónica inducida por adyuvantes en ratas (Sawsan Youssef y col., *J. Clin. Invest.* 2000, 106, 361). Asimismo, los síntomas de enfermedades inflamatorias podrían controlarse mediante la administración directa de anticuerpos para MCP-1 a ratas con artritis inducida por colágeno (Hiroomi Ogata y col., *J. Patol.* 1997, 182, 106), o artritis inducida por la pared de células estreptocócicas (Ralph C. Schimmer y col., *J. Immunol.* 1998, 160, 1466). Quizás más significativo, se mostró que un antagonista de péptido de MCP-1, MCP-1(9-76) prevenía tanto la aparición de la enfermedad como reducía los síntomas de enfermedad (dependiendo del tiempo de administración) en el modelo de ratón MRL-lpr de artritis (Jiang-Hong Gong y col., *J. Exp. Med.* 1997, 186, 131).

Se sabe que la MCP-1 está regulada por incremento en lesiones ateroscleróticas, y se ha mostrado que los niveles en circulación de MCP-1 se reducen mediante el tratamiento con agentes terapéuticos, desempeña una función en la progresión de la enfermedad (Abdolreza Rezaie-Majd y col., *Arterioscler. Thromb. Biol.* 2002, 22, 1194 - 1199). Cuatro estudios clave han demostrado el posible valor terapéutico del antagonismo de la interacción MCP-1/CCR2 en el tratamiento de aterosclerosis. Por ejemplo, cuando ratones MCP-1 *-/-* se aparearon con ratones deficientes en receptores de LDL, se observó una reducción del 83% en la deposición de lípido aórtico (Long Gu y col., *Mol. Cell* 1998, 2, 275). Similarmente, cuando la MCP-1 se amputó genéticamente de ratones que ya sobreexpresaban apolipoproteína B humana, los ratones resultantes se protegieron de la formación de lesión aterosclerótica respecto a los ratones de control MCP-1 *+/+* apoB (Jennifa Gosling y col., *J. Clin. Invest.* 1999, 103, 773). Asimismo, cuando los ratones de CCR-2 *-/-* se cruzaron con ratones apolipoproteína E *-/-*, se observó una disminución significativa en la incidencia de lesiones ateroscleróticas (Landin Boring y col., *Nature* 1998, 394, 894). Finalmente, cuando a los ratones apolipoproteína E *-/-* se les administra un gen que codifica un antagonista de péptido de CCR2, entonces el tamaño de la lesión disminuye y aumenta la estabilidad de placas (W. Ni y col., *Circulation* 2001, 103, 2096 - 2101).

Se sabe que la MCP-1 está regulada por incremento en esclerosis múltiple humana y se ha mostrado que la terapia eficaz con interferón b-1b reduce la expresión de MCP-1 en células mononucleares de la sangre periférica sugiriendo que la MCP-1 desempeña una función en la progresión de enfermedad (Carla Iarlori y col., *J. Neuroimmunol.* 2002, 123, 170 - 179). Otros estudios han demostrado el posible valor terapéutico del antagonismo de la interacción MCP-1/CCR-2 en el tratamiento de esclerosis múltiple; todos estos estudios se han demostrado en encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE), el modelo animal convencional para esclerosis múltiple. La administración de anticuerpos para MCP-1 a animales con EAE disminuyó significativamente la recaída de la enfermedad (K. J. Kennedy y col., *J. Neuroimmunol.* 1998, 92, 98). Además, dos informes recientes han mostrado ahora que los ratones CCR-2 *-/-* son resistentes a EAE (Brian T. Fife y col., *J. Exp. Med.* 2000, 192, 899; Leonid Izikson y col., *J. Exp. Med.* 2000, 192, 1075).

Se sabe que la MCP-1 está regulada por incremento en pacientes que desarrollan el síndrome de bronquiолitis obliterante después del trasplante de pulmón (Martine Reynaud-Gaubert y col., *J. de Heart and Lung Transplant.* 2002, 21, 721 - 730; John Belperio y col., *J. Clin. Invest.* 2001, 108, 547 - 556). En un modelo murino de síndrome de bronquiолitis obliterante, la administración de un anticuerpo para MCP-1 condujo a la atenuación de la obstrucción de las vías respiratorias; asimismo, ratones CCR2 *-/-* fueron resistentes a la obstrucción de las vías respiratorias en este mismo modelo (John Belperio y col., *J. Clin. Invest.* 2001, 108, 547 - 556). Estos datos sugieren que el antagonismo de MCP-1/CCR2 puede ser beneficioso en el tratamiento de rechazo de órganos tras trasplante.

Otros estudios han demostrado el posible valor terapéutico del antagonismo de la interacción MCP-1/CCR2 en el tratamiento de asma. El secuestro de MCP-1 con un anticuerpo neutralizante en ratones expuestos a ovalbúmina produjo una disminución marcada en la hiperreactividad e inflamación bronquiales (Jose-Angel Gonzalo y col., *J.*

Exp. Med. 1998, 188, 157). Demostró ser posible reducir la inflamación alérgica de las vías respiratorias en ratones expuestos a huevos de *Schistosoma mansoni* mediante la administración de anticuerpos para MCP-1 (Nicholas W. Lukacs y col., J. Immunol. 1997, 158, 4398). Coherentemente con esto, los ratones MCP-1 $-/-$ mostraron una respuesta reducida a la exposición a huevo de *Schistosoma mansoni* (Bao Lu y col., J. Exp. Med. 1998, 187, 601).

5 Otros estudios han demostrado el posible valor terapéutico del antagonismo de la interacción MCP-1/CCR2 en el tratamiento de enfermedad renal. La administración de anticuerpos para MCP-1 en un modelo murino de glomerulonefritis produjo una disminución marcada en la formación de medias lunas glomerulares y la deposición de colágeno de tipo I (Clare M. Lloyd y col., J. Exp. Med. 1997, 185, 1371). Además, ratones MCP-1 $-/-$ con nefritis por suero nefrotóxico inducida mostraron significativamente menos lesión tubular que sus homólogos MCP-1 $+/+$ (Gregory H. Tesch y col., J. Clin. Invest. 1999, 103, 73).

Un estudio ha demostrado el posible valor terapéutico del antagonismo de la interacción MCP-1/CCR2 en el tratamiento de lupus eritematoso sistémico. El cruce de ratones MCP-1 $-/-$ con ratones de MRL-FAS^{1pr} – estos últimos tienen una enfermedad autoinmunitaria mortal que es análoga al lupus eritematoso sistémico humano – produjo ratones que tenían menos enfermedad y una mayor supervivencia que los ratones MRL-FAS^{1pr} de tipo salvaje (Gregory H. Tesch y col., J. Exp. Med. 1999, 190, 1813).

Un estudio ha demostrado el posible valor terapéutico del antagonismo de la interacción MCP-1/CCR2 en el tratamiento de colitis. Los ratones CCR-2 $-/-$ se protegieron de los efectos de la colitis inducida por dextrano-sulfato de sodio (Pietro G. Andres y col., J. Immunol. 2000, 164, 6303).

20 Un estudio ha demostrado el posible valor terapéutico del antagonismo de la interacción MCP-1/CCR2 en el tratamiento de alveolitis. Cuando ratas con lesión pulmonar inducida por el inmunocomplejo IgA se trataron intravenosamente con anticuerpos producidos contra rata MCP-1 (JE), los síntomas de alveolitis se aliviaron parcialmente (Michael L. Jones y col., J. Immunol. 1992, 149, 2147).

Un estudio ha demostrado el posible valor terapéutico del antagonismo de la interacción MCP-1/CCR2 en el tratamiento de cáncer. Cuando ratones inmunodeficientes que tenían células de carcinoma de mama humano se trataron con un anticuerpo anti-MCP-1, se observaron la inhibición de las micrometástasis de pulmón y el aumento en la supervivencia (Rosalba Salcedo y col., Sangre 2000, 96, 34 - 40).

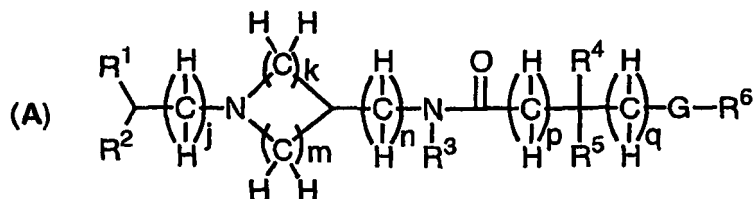
Un estudio ha demostrado el posible valor terapéutico del antagonismo de la interacción MCP-1/CCR2 en el tratamiento de reestenosis. Los ratones deficientes en CCR2 mostraron reducciones en el área de la íntima y en la relación íntima/medios (respecto a los compañeros de jaula de tipo salvaje) después de lesión de la arteria femoral (Mercede Roque y col., Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2002, 22, 554 - 559).

Otros estudios han proporcionado pruebas de que la MCP-1 está sobreexpresada en diversos estados de enfermedad no mencionados anteriormente. Estos informes proporcionan pruebas correlativas de que los antagonistas de MCP-1 podrían ser productos terapéuticos útiles para tales enfermedades. Dos informes describieron la sobreexpresión de MCP-1 en las células de epitelio intestinal y la mucosa intestinal de pacientes con enfermedad inflamatoria del intestino (H. C. Reinecker y col., Gastroenterology 1995, 108, 40, y Michael C. Grimm y col., J. Leukoc. Biol. 1996, 59, 804). Dos informes describen la sobreexpresión de MCP-1 en ratas con traumatismo cerebral inducido (J. S. King y col., J. Neuroimmunol. 1994, 56, 127, y Joan W. Berman y col., J. Immunol. 1996, 156, 3017). Otro estudio ha demostrado la sobreexpresión de MCP-1 en aloinjertos cardíacos de roedores sugiriendo una función para MCP-1 en la patogénesis de arteriosclerosis de trasplante (Mary E. Russell y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1993, 90, 6086). Se ha observado la sobreexpresión de MCP-1 en las células endoteliales de pulmón de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (Harry N. Antoniades y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1992, 89, 5371). Similarmente, se ha observado la sobreexpresión de MCP-1 en la piel de pacientes con psoriasis (M. Deleuran y col., J. Dermatol. Sci. 1996, 13, 228, y R. Gillitzer y col., J. Invest. Dermatol. 1993, 101, 127). Finalmente, un informe reciente ha mostrado que la MCP-1 está sobreexpresada en los cerebros y el líquido cefalorraquídeo de pacientes con demencia asociada a VIH-1 (Alfredo Garzino-Demo, documento WO 99/46991).

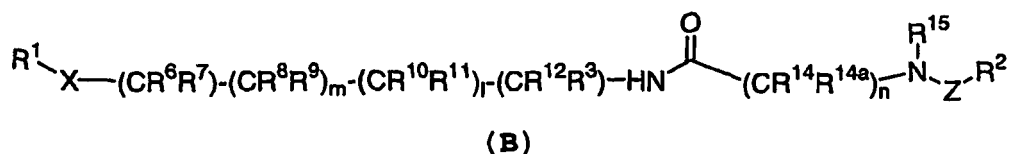
También debe observarse que la CCR-2 participa como correceptor para algunas cepas de VIH (B. J. Doranz y col., Cell 1996, 85, 1149). También se ha determinado que el uso de CCR-2 como un correceptor de VIH puede guardar relación con la progresión de enfermedad (Ruth I. Connor y col., J. Exp. Med. 1997, 185, 621). Este hallazgo es coherente con el reciente hallazgo de que la presencia de un mutante de CCR-2, CCR2-64I, guarda una relación positiva con la aparición retardada de VIH en la población humana (Michael W. Smith y col., Science 1997, 277, 959). Aunque la MCP-1 no participa en estos procedimientos, puede ser que los antagonistas de MCP-1 que actúan mediante la unión a CCR-2 puedan tener efectos terapéuticos beneficiosos en el retardo de la progresión de enfermedad a SIDA en pacientes infectados por VIH.

Recientemente, varios grupos han descrito el desarrollo de antagonistas de moléculas pequeñas de MCP-1 (revisado en: Bharat K. Trivedi y col., Ann. Reports Med. Chem. 2000, 35, 191). Trabajadores de Teijen y Combichem informaron del uso de aminos cíclicas (**A**) como antagonistas de MCP-1 (Tatsuki Shiota y col., documento WO 99/25686; Tatsuki Shiota y col., documento WO 00/69815) y MIP-1 α (Christine Tarby y Wilna Moree, documento WO 00/69820). Estos compuestos se diferencian de los de la presente invención (I) por el

requisito de la agrupación de amina cíclica central.

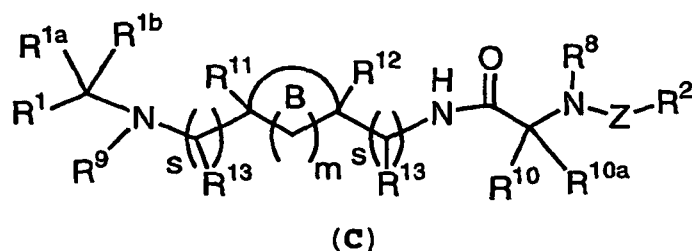


Trabajadores de Bristol-Myers Squibb han informado del uso de diaminas acíclicas (B) como antagonistas de MCP-1 (Percy Carter y Robert Cherney, documento WO-02/50019).



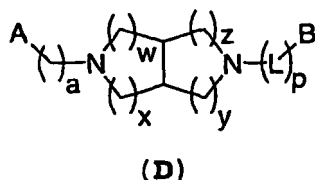
5

Trabajadores de Bristol-Myers Squibb han informado del uso de diaminas cíclicas (C) como antagonistas de MCP-1 (Robert Cherney, documento WO-02/060859).



10

Trabajadores de Pfizer han informado del uso de diaminas bicíclicas (D) como antagonistas de MCP-1 (Roberto Colon-Cruz y col., documento WO-02/070523).



15

20

Varios grupos distintos también han descrito el desarrollo de antagonistas de moléculas pequeñas de la interacción MCP-1/CCR-2. Hasta la fecha, las indolopiperidinas (Ian T. Forbes y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2000, 10, 1803), las espiropiperidinas (Tara Mirzadegan y col., J. Biol. Chem. 2000, 275, 25562), las aminas cuaternarias (Masanori Baba y col., Proc. Natl. Acad. Sci. 1999, 96, 5698), los indoles sustituidos en 2 (Alan Faull y Jason Kettle, documento WO 00/46196; Andrew John Barker y col., documento WO 99/07351; Andrew John Barker y col., documento WO 99/07678), los derivados de pirazolona (Janak Khimchand Padia y col., patente de EE.UU. 6.011.052, 2000), los bencimidazoles sustituidos en 2 (David Thomas Connor y col., documento WO 98/06703), las *N,N*-dialquilhomopiperazinas (T. Shiota y col., documento WO 97/44329), los pirroles bicíclicos (Andrew J. Barker y col., documento WO 99/40913 y Andrew J. Barker y col., documento WO 99/40914) y las 5-arilpentadienamidas (K. G. Carson y col., Cambridge Health Tech Institute Chemokine Symposium, McLean, VA, USA, 1999) se han informado todas como antagonistas de MCP-1.

25

Los anteriores compuestos de referencia se diferencian fácilmente estructuralmente a partir de la presente invención en virtud de diferencias sustanciales en la funcionalidad terminal, la funcionalidad de unión o la funcionalidad del núcleo. La técnica anterior no desvela ni sugiere la combinación única de fragmentos estructurales que se encarna en los novedosos compuestos descritos en este documento. Además, la técnica anterior no desvela ni sugiere que los compuestos de la presente invención sean antagonistas de MCP-1.

Debe observarse que la CCR-2 también es el receptor para las quimiocinas MCP-2, MCP-3, MCP-4 y MCP-5

(Luster, New Eng. J. Med. 1998, 338, 436-445). Debido a que los nuevos compuestos de fórmula (I) descritos en este documento antagonizan la MCP-1 mediante la unión al receptor de CCR-2, puede ser que estos compuestos de fórmula (I) también sean antagonistas eficaces de las acciones de MCP-2, MCP-3, MCP-4 y MCP-5 que están mediadas por CCR-2. Por consiguiente, cuando en este documento se hace referencia a "antagonismo de MCP-1," debe asumirse que esto es equivalente a "antagonismo de la estimulación de quimiocinas de CCR2-2."

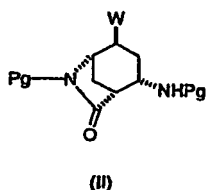
5

Resumen de la invención

Por consiguiente, la presente invención proporciona intermediarios descritos mediante la fórmula II, que son útiles en la síntesis de antagonistas o agonistas/antagonistas parciales de la actividad de receptores de MCP-1, descritos mediante la fórmula I.

10 Descripción detallada de realizaciones de la presente invención

De este modo, la presente invención se dirige a un compuesto de fórmula II

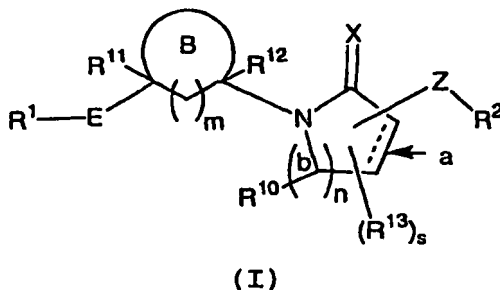


en la que

W se selecciona de H, I y Br; y

15 Pg, en cada aparición, se selecciona independientemente de un grupo protector de amina, como se define en la reivindicación 1.

Los compuestos de fórmula (II) son útiles como intermediarios en la síntesis de ciertos compuestos de fórmula (I):



20 o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

el anillo B es un grupo cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, en el que el grupo cicloalquilo está saturado o parcialmente insaturado; o un heterociclo de 3 a 7 átomos, en el que el heterociclo está saturado o parcialmente insaturado, conteniendo el heterociclo un heteroátomo seleccionado de -O, -S, -S(=O)-, -S(=O)₂-, y -N(R⁴)-, conteniendo el heterociclo opcionalmente -C(O)-; estando sustituido el anillo B con O-2 R⁵;

25

X se selecciona de O o S;

Z se selecciona de un enlace, -NR⁸C(O)-, -NR⁸C(S)-, -NR⁸C(O)NH-, -NR⁸C(S)NH-, -NR⁸SO₂-, -NR⁸SO₂NH-, -C(O)NR⁸-, -OC(O)NR⁸-, -NR⁸C(O)O-, -(CR¹⁵R¹⁵)_l-, -CR¹⁴=CR¹⁴-, -CR¹⁵R¹⁵C(O)-, -C(O)CR¹⁵R¹⁵-, CR¹⁵R¹⁵C(=N-OR¹⁶)-, -O-CR¹⁴R¹⁴-, -CR¹⁴R¹⁴-O-, -O-, -NR⁹-, -NR⁹-CR¹⁴R¹⁴-, -CR¹⁴R¹⁴-NR⁹-, -S(O)_p-, -S(O)_p-CR¹⁴R¹⁴-, -CR¹⁴R¹⁴-S(O)_p- y -S(O)_p-NR⁹-;

30

en la que ni Z ni R¹³ están conectados a un átomo de carbono marcado (b);

el enlace (a) es un enlace sencillo o doble;

alternativamente, cuando n es igual a 2, dos átomos marcados (b) pueden unirse por un doble enlace;

- E se selecciona de $-S(O)_pCHR^e$ -, $-CHR^eNR^e$ -, $-C(O)-NR^e$ -, $-NR^eC(O)NR^e$ -, $-SO_2-NR^e$ - y $-NR^eSO_2NR^e$ -;
- R^e se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₃;
- 5 R¹ se selecciona de un grupo arilo C₆₋₁₀ sustituido con 0-5 R⁶ y un sistema heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S sustituido con 0-3 R⁶;
- R² se selecciona de un grupo arilo C₆₋₁₀ sustituido con 0-5 R⁷ y un sistema heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S sustituido con 0-3 R⁷;
- 10 R⁴ se selecciona de H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₃₋₈, alquino C₃₋₈, alquino C₃₋₈, (CRR)_tOH, (CRR)_tSH, (CRR)_tOR^{4d}, (CRR)_tSR^{4d}, (CRR)_tNR^{4a}R^{4a}, (CRR)_qC(O)OH, (CRR)_rC(O)R^{4b}, (CRR)_rC(O)NR^{4a}R^{4a}, (CRR)_tOC(O)NR^{4a}R^{4a}, (CRR)_rNR^{4a}C(O)R^{4d}, (CRR)_tNR^{4a}C(O)OR^{4b}, (CRR)_rC(O)OR^{4d}, (CRR)_tOC(O)R^{4b}, (CRR)_rS(O)_pR^{4b}, (CRR)_rS(O)₂NR^{4a}R^{4a}, (CRR)_tNR^{4a}S(O)₂R^{4b}S(O)₂R^{4b}, haloalquilo C₁₋₆, un residuo (CHR)_r-carbocíclico C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^{4e}; y un sistema (CRR)_r-heterocíclico de 4-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S sustituido con 0-2 R^{4e};
- 15 R^{4a}, en cada aparición, se selecciona independientemente de H, metilo sustituido con 0-1 R^{4c}, alquilo C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^{4e}, alqueno C₃₋₈ sustituido con 0-3 R^{4e}, alquino C₃₋₈ sustituido con 0-3 R^{4e}, un residuo (CH₂)_r-carbocíclico C₃₋₆ sustituido con 0-4 R^{4e}; y un sistema (CRR)_r-heterocíclico de 4-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S sustituido con 0-2 R^{4e};
- 20 R^{4b}, en cada aparición, se selecciona de H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^{4e}, alqueno C₃₋₈ sustituido con 0-3 R^{4e}, alquino C₃₋₈ sustituido con 0-3 R^{4e} y un residuo (CH₂)_r-carbocíclico C₃₋₆ sustituido con 0-2 R^{4e}; y un sistema (CRR)_r-heterocíclico de 4-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S sustituido con 0-2 R^{4e};
- R^{4c}, se selecciona independientemente de $-C(O)R^{4b}$, $-C(O)OR^{4d}$, $-C(O)NR^{4f}R^{4f}$ y (CH₂)_r-fenilo;
- R^{4d}, en cada aparición, se selecciona de metilo, CF₃, alquilo C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^{4e}, alqueno C₃₋₈ sustituido con 0-3 R^{4e}, alquino C₃₋₈ sustituido con 0-3 R^{4e} y un residuo carbocíclico C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^{4e};
- 25 R^{4e}, en cada aparición, se selecciona de alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, (CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, (CF₂)₂CF₃, (CH₂)_rO-alquilo C₁₋₅, OH, SH, (CH₂)_rS-alquilo C₁₋₅, (CH₂)_rNR^{4f}R^{4f}, $-C(O)R^{4f}$, C(O)OR^{4f}, C(O)NR^{4h}R^{4h}, $-NR^{4h}C(O)NR^{4h}R^{4h}$, $-NR^{4h}C(O)OR^{4f}$ y (CH₂)_r-fenilo;
- R^{4f}, en cada aparición, se selecciona de H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ y fenilo;
- 30 R^{4h}, en cada aparición, se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₃₋₈, alquino C₃₋₈ y (CH₂)_r-carbocíclico C₃₋₁₀;
- R⁴ⁱ, en cada aparición, se selecciona de H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₃₋₈, alquino C₃₋₈ y un residuo (CH₂)_r-carbocíclico C₃₋₆;
- R^{4j}, en cada aparición se selecciona de CF₃, alquilo C₁₋₆, alqueno C₃₋₈, alquino C₃₋₈ y un residuo carbocíclico C₃₋₁₀;
- 35 R⁵, en cada aparición, se selecciona independientemente de H, =O, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, (CRR)_tOH, (CRR)_tSH, (CRR)_rOR^{5d}, (CRR)_rSR^{5d}, (CRR)_rNR^{5a}R^{5a}, (CRR)_rN(→O)R^{5a}R^{5a}, N₃, (CRR)_rC(O)OH, (CRR)_rC(O)R^{5b}, (CRR)_rC(O)NR^{5a}R^{5a}, (CRR)_rNR^{5a}C(O)R^{5b}, (CRR)_rOC(O)NR^{5a}R^{5a}, (CRR)_rNR^{5a}C(O)OR^{5d}, (CRR)_rNR^{5a}C(O)NR^{5a}R^{5a}, (CRR)_rNR^{5a}C(O)H, (CRR)_rC(O)OR^{5d}, (CRR)_rOC(O)R^{5b}, (CRR)_rS(O)_pR^{5b}, (CRR)_rS(O)₂NR^{5a}R^{5a}, (CRR)_rNR^{5a}S(O)₂R^{5b}, (CRR)_rNR^{5a}S(O)₂NR^{5a}R^{5a}, haloalquilo C₁₋₆, un residuo (CRR)_r-carbocíclico C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^{5c} y un sistema (CRR)_r-heterocíclico de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S sustituido con 0-2 R^{5c};
- 40 R^{5a}, en cada aparición, se selecciona independientemente de H, metilo sustituido con 0-1 R^{5g}, alquilo C₂₋₆ sustituido con 0-2 R^{5e}, alqueno C₃₋₈ sustituido con 0-2 R^{5e}, alquino C₃₋₈ sustituido con 0-2 R^{5e}, un residuo (CH₂)_r-carbocíclico C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R^{5e} y un sistema (CH₂)_r-heterocíclico de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S sustituido con 0-3 R^{5e};
- 45 R^{5b}, en cada aparición, se selecciona de alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^{5e}, alqueno C₃₋₈ sustituido con 0-2 R^{5e}, alquino C₃₋₈ sustituido con 0-2 R^{5e}, un residuo (CH₂)_r-carbocíclico C₃₋₆ sustituido con 0-2 R^{5e} y un sistema (CH₂)_r-heterocíclico de 5-6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S sustituido con 0-3 R^{5e};
- 50 R^{5c}, en cada aparición, se selecciona de alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, (CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆, Cl, Br,

I, F, (CF₂)_rCF₃, NO₂, CN, (CH₂)_rNR^{5f}R^{5f}, (CH₂)_rOH, (CH₂)_rO-alquilo C₁₋₄, (CH₂)_rS-alquilo C₁₋₄, (CH₂)_rC(O)OH, (CH₂)_rC(O)R^{5b}, (CH₂)_rC(O)NR^{5f}R^{5f}, (CH₂)_rOC(O)NR^{5f}R^{5f}, (CH₂)_rNR^{5f}C(O)R^{5b}, (CH₂)_rC(O)O-alquilo C₁₋₄, (CH₂)_rNR^{5f}C(O)O-alquilo C₁₋₄, (CH₂)_rOC(O)R^{5b}, (CH₂)_rC(=NR^{5f})NR^{5f}R^{5f}, (CH₂)_rS(O)_pR^{5b}, (CH₂)_rNHC(=NR^{5f})NR^{5f}R^{5f}, (CH₂)_rS(O)₂NR^{5f}R^{5f}, (CH₂)_rNR^{5f}S(O)₂R^{5b} y (CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-3 R^{5e};

5 R^{5d}, en cada aparición, se selecciona de metilo, CF₃, alquilo C₂₋₆ sustituido con 0-2 R^{5e}, alqueno C₃₋₈ sustituido con 0-2 R^{5e}, alquino C₃₋₈ sustituido con 0-2 R^{5e} y un residuo carbocíclico C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^{5e};

R^{5e}, en cada aparición, se selecciona de alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₆, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, (CF₂)_rCF₃, (CH₂)_rO-alquilo C₁₋₅, OH, SH, (CH₂)_rS-alquilo C₁₋₅, (CH₂)_rNR^{5f}R^{5f} y (CH₂)_r-fenilo;

R^{5f}, en cada aparición, se selecciona de H, alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆;

10 R^{5g} se selecciona independientemente de -C(O)R^{5b}, -C(O)OR^{5d}, -C(O)NR^{5f}R^{5f}, -CN y (CH₂)_r-fenilo;

R, en cada aparición, se selecciona de H, alquilo C₁₋₆ sustituido con R^{5e}, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, (CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆ y (CH₂)_r-fenilo sustituido con R^{5e};

15 R⁶, en cada aparición, se selecciona de alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, (CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆, Cl, Br, I, F, NO₂, CN, (CR'R')_rNR^{6a}R^{6a}, (CR'R')_rOH, (CR'R')_rO(CR'R')_rR^{6d}, (CR'R')_rSH, (CR'R')_rC(O)H, (CR'R')_rS(CR'R')_rR^{6d}, (CR'R')_rSC(O)(CR'R')_rR^{6b}, (CR'R')_rC(O)OH, (CR'R')_rC(O)(CR'R')_rR^{6b}, (CR'R')_rNR^{6a}R^{6a}, (CR'R')_rC(O)NR^{6a}R^{6a}, (CR'R')_rNR^{6f}C(O)(CR'R')_rR^{6b}, (CR'R')_rC(O)O(CR'R')_rR^{6d}, (CR'R')_rOC(O)(CR'R')_rR^{6b}, (CR'R')_rOC(O)NR^{6a}(CR'R')_rR^{6d}, (CR'R')_rNR^{6a}C(O)NR^{6a}(CR'R')_rR^{6d}, (CR'R')_rN^{6c}C(S)NR^{6a}(CR'R')_rR^{6d}, (CR'R')_rNR^{6f}C(O)O(CR'R')_rR^{6b}, (CR'R')_rC(=NR^{6f})NR^{6a}R^{6a}, (CR'R')_rNHC(=NR^{6f})NR^{6f}R^{6f}, (CR'R')_rS(O)_p(CR'R')_rR^{6b}, (CR'R')_rS(O)₂NR^{6a}R^{6a}, (CR'R')_rNR^{6f}S(O)₂NR^{6a}R^{6a}, (CR'R')_rNR^{6f}S(O)₂(CR'R')_rR^{6b}, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₈ sustituido con 0-3 R', alquino C₂₋₈ sustituido con 0-3 R', (CR'R')_r-fenilo sustituido con 0-3 R^{6e} y un sistema (CH₂)_r-heterocíclico de 5-6 miembros que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O y S sustituido con 0-2 R^{6e};

alternativamente, dos R⁶ en átomos adyacentes en R¹ pueden unirse para formar un acetal cíclico;

25 R^{6a}, en cada aparición, se selecciona de H, metilo sustituido con 0-1 R^{6g}, alquilo C₂₋₆ sustituido con 0-2 R^{6e}, alqueno C₃₋₈ sustituido con 0-2 R^{6e}, alquino C₃₋₈ sustituido con 0-2 R^{6e}, un residuo (CH₂)_r-carbocíclico C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R^{6e} y un sistema (CH₂)_r-heterocíclico de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S sustituido con 0-2 R^{6e};

30 R^{6b}, en cada aparición, se selecciona de H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^{6e}, alqueno C₃₋₈ sustituido con 0-2 R^{6e}, alquino C₃₋₈ sustituido con 0-2 R^{6e}, un residuo (CH₂)_r-carbocíclico C₃₋₆ sustituido con 0-3 R^{6e} y un sistema (CH₂)_r-heterocíclico de 5-6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S sustituido con 0-2 R^{6e};

35 R^{6d}, en cada aparición, se selecciona de alqueno C₃₋₈ sustituido con 0-2 R^{6e}, alquino C₃₋₈ sustituido con 0-2 R^{6e}, metilo, CF₃, alquilo C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^{6e}, haloalquilo C₂₋₄, un residuo (CH₂)_r-carbocíclico C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^{6e} y un sistema (CH₂)_r-heterocíclico de 5-6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S sustituido con 0-3 R^{6e};

R^{6e}, en cada aparición, se selecciona de alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, (CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, (CF₂)_rCF₃, (CH₂)_rO-alquilo C₁₋₅, OH, SH, (CH₂)_rS-alquilo C₁₋₅, (CH₂)_rNR^{6f}R^{6f} y (CH₂)_r-fenilo;

R^{6f}, en cada aparición, se selecciona de H, alquilo C₁₋₅ y cicloalquilo C₃₋₆ y fenilo;

R^{6g} se selecciona independientemente de -C(O)R^{6b}, -C(O)OR^{6d}, -C(O)NR^{6f}R^{6f} y (CH₂)_r-fenilo;

40 R⁷, en cada aparición, se selecciona de alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, (CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆, Cl, Br, I, F, NO₂, CN, (CR'R')_rNR^{7a}R^{7a}, (CR'R')_rOH, (CR'R')_rO(CR'R')_rR^{7d}, (CR'R')_rSH, (CR'R')_rC(O)H, (CR'R')_rS(CR'R')_rR^{7d}, (CR'R')_rC(O)OH, (CR'R')_rC(O)(CR'R')_rR^{7b}, (CR'R')_rC(O)NR^{7a}R^{7a}, (CR'R')_rNR^{7f}C(O)(CR'R')_rR^{7b}, (CR'R')_rC(O)O(CR'R')_rR^{7d}, (CR'R')_rOC(O)(CR'R')_rR^{7b}, (CR'R')_rOC(O)NR^{7a}(CR'R')_rR^{7a}, (CR'R')_rNR^{7a}C(O)NR^{7a}(CR'R')_rR^{7a}, (CR'R')_rN^{7c}C(O)O(CR'R')_rR^{7d}, (CR'R')_rC(=NR^{7f})NR^{7a}R^{7a}, (CR'R')_rNHC(=NR^{7f})NR^{7f}R^{7f}, (CR'R')_rS(O)_p(CR'R')_rR^{7b}, (CR'R')_rS(O)₂NR^{7a}R^{7a}, (CR'R')_rNR^{7a}S(O)₂NR^{7a}R^{7a}, (CR'R')_rNR^{7f}S(O)₂(CR'R')_rR^{7b}, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₈ sustituido con 0-3 R', alquino C₂₋₈ sustituido con 0-3 R', residuo (CR'R')_r-carbocíclico C₃₋₁₀ y (CR'R')_r-fenilo sustituido con 0-3 R^{7e};

alternativamente, dos R⁷ en átomos adyacentes en R² pueden unirse para formar un acetal cíclico;

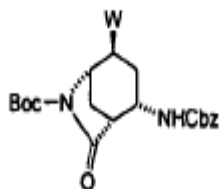
50 R^{7a}, en cada aparición, se selecciona independientemente de H, metilo sustituido con 0-1 R^{7g}, alquilo C₂₋₆ sustituido con 0-2 R^{7e}, alqueno C₃₋₈ sustituido con 0-2 R^{7e}, alquino C₃₋₈ sustituido con 0-2 R^{7e}, un residuo (CH₂)_r-carbocíclico C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R^{7e} y un sistema (CH₂)_r-heterocíclico de 5-10 miembros que

- contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S sustituido con 0-2 R^{7e};
- 5 R^{7b}, en cada aparición, se selecciona de alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^{7e}, alqueno C₃₋₈ sustituido con 0-2 R^{7e}, alquino C₃₋₈ sustituido con 0-2 R^{7e}, un residuo (CH₂)_r-carbocíclico C₃₋₆ sustituido con 0-3 R^{7e} y un sistema (CH₂)_r-heterocíclico de 5-6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S sustituido con 0-2 R^{7e};
- R^{7d}, en cada aparición, se selecciona de alqueno C₃₋₈ sustituido con 0-2 R^{7e}, alquino C₃₋₈ sustituido con 0-2 R^{7e}, metilo, CF₃, haloalquilo C₂₋₄, alquilo C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^{7e}, un residuo (CH₂)_r-carbocíclico C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^{7e} y un sistema (CH₂)_r-heterocíclico de 5-6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S sustituido con 0-3 R^{7e};
- 10 R^{7e}, en cada aparición, se selecciona de alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, (CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, (CF₂)_rCF₃, (CH₂)_rO-alquilo C₁₋₅, OH, SH, C(O)O-alquilo C₁₋₅, (CH₂)_rS-alquilo C₁₋₅, (CH₂)_rNR^{7f}R^{7f} y (CH₂)_r-fenilo;
- R^{7f}, en cada aparición, se selecciona de H, alquilo C₁₋₅ y cicloalquilo C₃₋₆ y fenilo;
- R^{7g} se selecciona independientemente de -C(O)R^{7b}-, -C(O)OR^{7d}-, -C(O)NR^{7f}R^{7f} y (CH₂)_r-fenilo;
- 15 R¹, en cada aparición, se selecciona de H, alquilo C₁₋₆ sustituido con R^{6e}, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, (CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆ y (CH₂)_r-fenilo sustituido con R^{6e};
- R⁸ se selecciona de H, alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₄;
- R⁹ se selecciona de H, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₄, -C(O)H y -C(O)-alquilo C₁₋₄;
- 20 R¹⁰ se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-1 R^{10b}, alternativamente, dos R¹⁰ forman =O;
- R^{10b}, en cada aparición, se selecciona independientemente de -OH, -SH, -NR^{10c}R^{10c}-, -C(O)NR^{10c}R^{10c} y -NHC(O)R^{10c};
- R^{10c} se selecciona de H, alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆;
- 25 R¹¹ se selecciona de H, alquilo C₁₋₄, (CHR)_qOH, (CHR)_qSH, (CHR)_qOR^{11d}, (CHR)_qS(O)_pR^{11d}, (CHR)_rC(O)R^{11b}, (CHR)_rNR^{11a}R^{11a}, (CHR)_rC(O)NR^{11a}R^{11a}, (CHR)_rC(O)NR^{11a}OR^{11d}, (CHR)_qNR^{11a}C(O)R^{11b}, (CHR)_qNR^{11a}C(O)OR^{11d}, (CHR)_qOC(O)NR^{11a}R^{11a}, (CHR)_rC(O)OR^{11d}, un residuo (CHR)_r-carbocíclico C₃₋₆ sustituido con 0-5 R^{11e} y un sistema (CHR)_r-heterocíclico de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S sustituido con 0-3 R^{11e};
- 30 R^{11a}, en cada aparición, se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄, alqueno C₃₋₄, alquino C₃₋₄, (CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆, un residuo (CH₂)_r-carbocíclico C₃₋₆ sustituido con 0-5 R^{11e} y un sistema (CH₂)_r-heterocíclico de 5-6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S sustituido con 0-3 R^{11e};
- 35 R^{11b}, en cada aparición, se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, un residuo (CH₂)_r-carbocíclico C₃₋₆ sustituido con 0-2 R^{11e} y un sistema (CH₂)_r-heterocíclico de 5-6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S sustituido con 0-3 R^{11e};
- R^{11d}, en cada aparición, se selecciona independientemente de H, metilo, -CF₃, alquilo C₂₋₄, alqueno C₃₋₆, alquino C₃₋₆, un residuo carbocíclico C₃₋₆ sustituido con 0-3 R^{11e} y un sistema (CH₂)_r-heterocíclico de 5-6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S sustituido con 0-3 R^{11e};
- 40 R^{11e}, en cada aparición, se selecciona de alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₆, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, (CF₂)_rCF₃, (CH₂)_rO-alquilo C₁₋₅, OH, -O-alquilo C₁₋₆, SH, (CH₂)_rS-alquilo C₁₋₅, (CH₂)_rNR^{11f}R^{11f} y (CH₂)_r-fenilo;
- R^{11f}, en cada aparición, se selecciona de H, alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆;
- 45 R¹² se selecciona de H, alquilo C₁₋₄, (CHR)_qOH, (CHR)_qSH, (CHR)_qOR^{12d}, (CHR)_qS(O)_pR^{12d}, (CHR)_rC(O)R^{12b}, (CHR)_rNR^{12a}R^{12a}, (CHR)_rC(O)NR^{12a}R^{12a}, (CHR)_rC(O)NR^{12a}OR^{12d}, (CHR)_qR^{12a}C(O)R^{12b}, (CHR)_qNR^{12a}C(O)OR^{12d}, (CHR)_qOC(O)NR^{12a}R^{12a}, (CHR)_rC(O)OR^{12d}, un residuo (CHR)_r-carbocíclico C₃₋₆ sustituido con 0-5 R^{12e} y un sistema (CHR)_r-heterocíclico de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S sustituido con 0-3 R^{12e};
- 50 R^{12a}, en cada aparición, se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄, alqueno C₃₋₄, alquino C₃₋₄, (CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆, un residuo (CH₂)_r-carbocíclico C₃₋₆ sustituido con 0-5 R^{12e} y un sistema (CH₂)_r-heterocíclico de 5-6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S sustituido con 0-

- 3 R^{12e};
- R^{12b}, en cada aparición, se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, un residuo (CH₂)_r-carbocíclico C₃₋₆ sustituido con 0-2 R^{12e} y un sistema (CH₂)_r-heterocíclico de 5-6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S sustituido con 0-3 R^{12e};
- 5 R^{12d}, en cada aparición, se selecciona independientemente de H, metilo, -CF₃, alquilo C₂₋₄, alqueno C₃₋₆, alquino C₃₋₆, un residuo carbocíclico C₃₋₆ sustituido con 0-3 R^{12e} y un sistema (CH₂)_r-heterocíclico de 5-6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S sustituido con 0-3 R^{12e};
- 10 R^{12e}, en cada aparición, se selecciona de alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₆, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, (CF₂)_rCF₃, (CH₂)_rO-alquilo C₁₋₅, OH, -O-alquilo C₃₋₆, SH, (CH₂)_rS-alquilo C₁₋₅, (CH₂)_rNR^{12f}R^{12f} y (CH₂)_r-fenilo;
- R^{12f}, en cada aparición, se selecciona de H, alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆;
- R¹³, en cada aparición, se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-1 R^{13b}, -OH, -NH₂, F, Cl, Br, I, -OR^{13a}, -N(R^{13a})₂ y alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R^{13b};
- R^{13a} se selecciona de H, alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆;
- 15 R^{13b}, en cada aparición, se selecciona independientemente de -OH, -SH, -NR^{13c}R^{13c}, -C(O)NR^{13c}R^{13c} y -NHC(O)R^{13c};
- R^{13c} se selecciona de H, alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆;
- R¹⁴, en cada aparición, se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₄;
- 20 alternativamente, dos R¹⁴, junto con el átomo de carbono al que están unidos, se unen para formar un anillo carbocíclico C₃₋₆;
- R¹⁵, en cada aparición, se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄, OH, NH₂, -O-alquilo C₁₋₄, NR^{15a}R^{15a}, C(O)NR^{15a}R^{15a}, NR^{15a}C(O)R^{15b}, NR^{15a}C(O)OR^{15d}, OC(O)NR^{15a}R^{15a} y (CHR)_rC(O)OR^{15d};
- alternativamente, dos R¹⁵, junto con el átomo o átomos de carbono a los que están unidos, se juntan para formar un anillo carbocíclico C₃₋₆;
- 25 R^{15a}, en cada aparición, se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₄;
- R^{15b}, en cada aparición, se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₄, alqueno C₃₋₆ y alquino C₃₋₆;
- R^{15d}, en cada aparición, se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₄, alqueno C₃₋₆ y alquino C₃₋₆;
- R¹⁶ se selecciona de alquilo C₁₋₄;
- l se selecciona de 1, 2 y 3;
- 30 n se selecciona de 0, 1, 2 y 3;
- m se selecciona de 0 y 1;
- p, en cada aparición, se selecciona independientemente de 0, 1 y 2;
- q, en cada aparición, se selecciona independientemente de 1, 2, 3 y 4;
- r, en cada aparición, se selecciona independientemente de 0, 1, 2, 3 y 4;
- 35 t, en cada aparición, se selecciona independientemente de 2, 3 y 4;
- s se selecciona de 0 y 1.

Compuestos preferentes de fórmula (II), que son útiles como intermediarios en la preparación de compuestos de fórmula (I), son aquellos

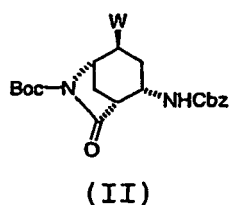
5



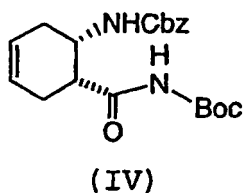
en los que

10 W es H o I;

Compuestos de fórmula (II),



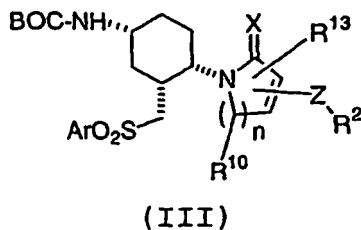
en los que W es H o I; pueden ser preparados por un procedimiento que comprende convertir un compuesto de fórmula (IV)



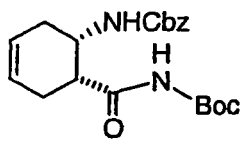
15

en un compuesto de fórmula (II) usando un electrófilo y base.

Un compuesto de fórmula (III),



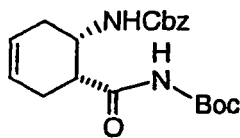
20 en la que X, Z, R², R¹³ y n son como se describen anteriormente, pueden ser preparados por un procedimiento que comprende convertir un compuesto de fórmula (IV)



(IV)

en un compuesto de fórmula (II) usando un electrófilo y base.

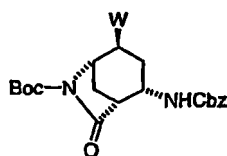
Compuestos de fórmula (I) pueden ser preparados por un procedimiento que comprende convertir un compuesto de fórmula (IV)



(IV)

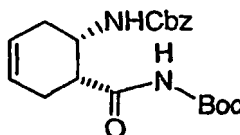
5

en un compuesto de fórmula (II) usando un electrófilo y base



(II) .

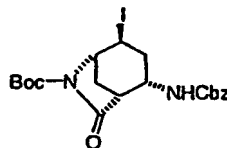
Preferiblemente, el procedimiento de preparación de compuestos de fórmula (I) comprende convertir un compuesto de fórmula (IV)



(IV)

10

en un compuesto de fórmula (II) usando un electrófilo y base, siendo la base butil-litio y el electrófilo es yodo



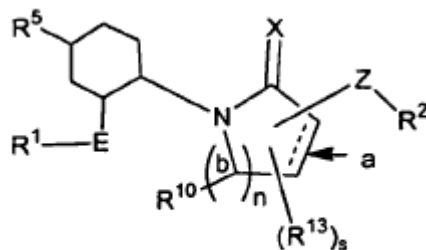
(II) .

Compuestos preferentes de fórmula (II) son aquellos en los que

W se selecciona de H, I y Br; y

15 Pg, en cada aparición, se selecciona independientemente de benciloxycarbonilo (Cbz) y terc-butiloxycarbonilo (Boc).

Los compuestos de fórmula (II) son particularmente útiles en un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (Ia),



(Ia)

o sal o estereoisómero del mismo; en la que

E se selecciona de $-S(O)_pCHR^e$ -, $-CHR^eNR^e$ -, $-C(O)-NR^e$ -, $-NR^eC(O)NR^e$ -, $-SO_2-NR^e$ - y $-NR^eSO_2NR^e$ -;

R^e se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-3} ;

X se selecciona de O o S;

Z se selecciona de un enlace, $-NR^8C(O)-$, $-NR^8C(-S)-$, $-NR^8C(O)NH-$, $-NR^8C(S)NH-$, $-NR^8SO_2-$, $-NR^8SO_2NH-$, $-C(O)NR^8-$, $-OC(O)NR^8-$, $-NR^8C(O)O-$, $-(CR^{15}R^{15})-$, $-CR^{14}=CR^{14}-$, $-CR^{15}R^{15}C(O)-$, $-C(O)CR^{15}R^{15}-$, $CR^{15}R^{15}C(=N-OR^{16})-$, $-O-CR^{14}R^{14}-$, $-CR^{14}R^{14}-O-$, $-O-$, $-NR^9-$, $-NR^9-CR^{14}R^{14}-$, $-CR^{14}R^{14}-NR^9-$, $-S(O)_p-$, $-S(O)_p-CR^{14}R^{14}-$, $-CR^{14}R^{14}-S(O)_p-$ y $-S(O)_p-NR^9-$;

en la que ni Z ni R^{13} están conectados a un átomo de carbono marcado (b);

el enlace (a) es un enlace sencillo o doble;

alternativamente, cuando n es igual a 2, dos átomos marcados (b) pueden unirse por un doble enlace;

R^1 se selecciona de un grupo arilo C_{6-10} sustituido con 0-5 R^6 y un sistema heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S sustituido con 0-3 R^6 ;

R^2 se selecciona de un grupo arilo C_{6-10} sustituido con 0-5 R^7 y un sistema heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S sustituido con 0-3 R^7 ;

R^5 , en cada aparición, se selecciona independientemente de H, $(CRR)_rOH$, $(CRR)_rSH$, $(CRR)_rOR^{5d}$, $(CRR)_rSR^{5d}$, $(CRR)_rNR^{5a}R^{5a}$, $(CRR)_rN(\rightarrow O)R^{5a}R^{5a}$, $(CRR)_rNR^{5a}C(O)R^{5b}$, $(CRR)_rOC(O)NR^{5a}R^{5a}$, $(CRR)_rNR^{5a}C(O)OR^{5d}$, $(CRR)_rNR^{5a}C(O)NR^{5a}R^{5a}$, $(CRR)_rNR^{5a}C(O)H$, $(CRR)_rOC(O)R^{5b}$, $(CRR)_rS(O)_pR^{5b}$, $(CRR)_rS(O)_2NR^{5a}R^{5a}$, $(CRR)_rNR^{5a}S(O)_2R^{5b}$, $(CRR)_rNR^{5a}S(O)_2NR^{5a}R^{5a}$, y un sistema $(CRR)_r$ -heterocíclico de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S sustituido con 0-2 R^{5c} ;

R^{5a} , en cada aparición, se selecciona independientemente de H, metilo sustituido con 0-1 R^{5g} , alquilo C_{2-6} sustituido con 0-2 R^{5e} , alquenilo C_{3-8} sustituido con 0-2 R^{5e} , alquinilo C_{3-8} sustituido con 0-2 R^{5e} , un residuo $(CH_2)_r$ -carbocíclico C_{3-10} sustituido con 0-5 R^{5e} y un sistema $(CH_2)_r$ -heterocíclico de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S sustituido con 0-3 R^{5e} ;

R^{5b} , en cada aparición, se selecciona de alquilo C_{1-6} sustituido con 0-3 R^{5e} , alquenilo C_{3-8} sustituido con 0-2 R^{5e} , alquinilo C_{3-8} sustituido con 0-2 R^{5e} , un residuo $(CH_2)_r$ -carbocíclico C_{3-6} sustituido con 0-2 R^{5e} y un sistema $(CH_2)_r$ -heterocíclico de 5-6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S sustituido con 0-3 R^{5e} ;

R^{5c} , en cada aparición, se selecciona de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , $(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-6} , Cl, Br, I, F, $(CF_2)_rCF_3$, NO_2 , CN, $(CH_2)_rNR^{5f}R^{5f}$, $(CH_2)_rOH$, $(CH_2)_rO$ -alquilo C_{1-4} , $(CH_2)_rS$ -alquilo C_{1-4} , $(CH_2)_rC(O)OH$, $(CH_2)_rC(O)R^{5b}$, $(CH_2)_rC(O)NR^{5f}R^{5f}$, $(CH_2)_rOC(O)NR^{5f}R^{5f}$, $(CH_2)_rNR^{5f}C(O)R^{5b}$, $(CH_2)_rC(O)O$ -alquilo C_{1-4} , $(CH_2)_rNR^{5f}C(O)O$ -alquilo C_{1-4} , $(CH_2)_rOC(O)R^{5b}$, $(CH_2)_rC(=NR^{5f})NR^{5f}R^{5f}$, $(CH_2)_rS(O)_pR^{5b}$, $(CH_2)_rNHC(=NR^{5f})NR^{5f}R^{5f}$, $(CH_2)_rS(O)_2NR^{5f}R^{5f}$, $(CH_2)_rNR^{5f}S(O)_2R^{5b}$ y $(CH_2)_r$ -fenilo sustituido con 0-3 R^{5e} ;

R^{5d} , en cada aparición, se selecciona de metilo, CF_3 , alquilo C_{2-6} sustituido con 0-2 R^{5e} , alquenilo C_{3-8} sustituido con 0-2 R^{5e} , alquinilo C_{3-8} sustituido con 0-2 R^{5e} y un residuo carbocíclico C_{3-10} sustituido con 0-3 R^{5e} ;

- R^{5e} , en cada aparición, se selecciona de alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-8} , alquino C_{2-8} , cicloalquilo C_{3-6} , Cl, F, Br, I, CN, NO_2 , $(CF_2)_rCF_3$, $(CH_2)_rO$ -alquilo C_{1-5} , OH, SH, $(CH_2)_rS$ -alquilo C_{1-5} , $(CH_2)_rNR^{5f}R^{5f}$ y $(CH_2)_r$ -fenilo;
- R^{5f} , en cada aparición, se selecciona de H, alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-6} ;
- R^{5g} se selecciona independientemente de $-C(O)R^{5b}$, $-C(O)OR^{5d}$, $-C(O)NR^{5f}R^{5f}$, $-CN$ y $(CH_2)_r$ -fenilo;
- 5 R , en cada aparición, se selecciona de H, alquilo C_{1-6} sustituido con R^{5e} , alqueno C_{2-8} , alquino C_{2-8} , $(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-6} y $(CH_2)_r$ -fenilo sustituido con R^{5e} ;
- R^6 , en cada aparición, se selecciona de alquilo C_{1-8} , alqueno C_{2-8} , alquino C_{2-8} , $(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-6} , Cl, Br, I, F, NO_2 , CN, $(CR'R')_rNR^{6a}R^{6a}$, $(CR'R')_rOH$, $(CR'R')_rO(CR'R')_rR^{6d}$, $(CR'R')_rSH$, $(CR'R')_rC(O)H$, $(CR'R')_rS(CR'R')_rR^{6d}$, $(CR'R')_rSC(O)(CR'R')_rR^{6b}$, $(CR'R')_rC(O)OH$, $(CR'R')_rC(O)(CR'R')_rR^{6b}$, $(CR'R')_rNR^{6a}R^{6a}$, $(CR'R')_rC(O)NR^{6a}R^{6a}$, $(CR'R')_rNR^{6f}C(O)(CR'R')_rR^{6b}$, $(CR'R')_rC(O)O(CR'R')_rR^{6d}$, $(CR'R')_rOC(O)(CR'R')_rR^{6b}$, $(CR'R')_rOC(O)NR^{6a}R^{6a}$, $(CR'R')_rR^{6d}$, $(CR'R')_rNR^{6a}C(O)NR^{6a}(CR'R')_rR^{6d}$, $(CR'R')_rNR^{6a}C(S)NR^{6a}(CR'R')_rR^{6d}$, $(CR'R')_rNR^{6f}C(O)O(CR'R')_rR^{6b}$, $(CR'R')_rC(=NR^{6f})NR^{6a}R^{6a}$, $(CR'R')_rNHC(=NR^{6f})NR^{6f}R^{6f}$, $(CR'R')_rS(O)_p(CR'R')_rR^{6b}$, $(CR'R')_rS(O)_2NR^{6a}R^{6a}$, $(CR'R')_rNR^{6f}S(O)_2NR^{6a}R^{6a}$, $(CR'R')_rNR^{6f}S(O)_2(CR'R')_rR^{6b}$, haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-8} sustituido con 0-3 R' , alquino C_{2-8} sustituido con 0-3 R' , $(CR'R')_r$ -fenilo sustituido con 0-3 R^{6e} y un sistema $(CH_2)_r$ -heterocíclico de 5-6 miembros que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O y S sustituido con 0-2 R^{6e} ;

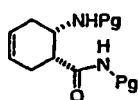
alternativamente, dos R^6 en átomos adyacentes en R^1 pueden unirse para formar un acetal cíclico;

- 20 R^{6a} , en cada aparición, se selecciona de H, metilo sustituido con 0-1 R^{6g} , alquilo C_{2-6} sustituido con 0-2 R^{6e} , alqueno C_{3-8} sustituido con 0-2 R^{6e} , alquino C_{3-8} sustituido con 0-2 R^{6e} , un residuo $(CH_2)_r$ -carbocíclico C_{3-10} sustituido con 0-5 R^{6e} y un sistema $(CH_2)_r$ -heterocíclico de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S sustituido con 0-2 R^{6e} ;
- 25 R^{6b} , en cada aparición, se selecciona de H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^{6e} , alqueno C_{3-8} sustituido con 0-2 R^{6e} , alquino C_{3-8} sustituido con 0-2 R^{6e} , un residuo $(CH_2)_r$ -carbocíclico C_{3-6} sustituido con 0-3 R^{6e} y un sistema $(CH_2)_r$ -heterocíclico de 5-6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S sustituido con 0-2 R^{6e} ;
- R^{6d} , en cada aparición, se selecciona de alqueno C_{3-8} sustituido con 0-2 R^{6e} , alquino C_{3-8} sustituido con 0-2 R^{6e} , metilo, CF_3 , alquilo C_{2-6} sustituido con 0-3 R^{6e} , haloalquilo C_{2-4} , un residuo $(CH_2)_r$ -carbocíclico C_{3-10} sustituido con 0-3 R^{6e} y un sistema $(CH_2)_r$ -heterocíclico de 5-6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S sustituido con 0-3 R^{6e} ;
- 30 R^{6e} , en cada aparición, se selecciona de alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-8} , alquino C_{2-8} , $(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-6} , Cl, F, Br, I, CN, NO_2 , $(CF_2)_rCF_3$, $(CH_2)_rO$ -alquilo C_{1-5} , OH, SH, $(CH_2)_rS$ -alquilo C_{1-5} , $(CH_2)_rNR^{6f}R^{6f}$ y $(CH_2)_r$ -fenilo;
- R^{6f} , en cada aparición, se selecciona de H, alquilo C_{1-5} y cicloalquilo C_{3-6} y fenilo;
- R^{6g} se selecciona independientemente de $-C(O)R^{6b}$, $-C(O)OR^{6d}$, $-C(O)NR^{6f}R^{6f}$ y $(CH_2)_r$ -fenilo;
- 35 R^7 , en cada aparición, se selecciona de alquilo C_{1-8} , alqueno C_{2-8} , alquino C_{2-8} , $(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-6} , Cl, Br, I, F, NO_2 , CN, $(CR'R')_rNR^{7a}R^{7a}$, $(CR'R')_rOH$, $(CR'R')_rO(CR'R')_rR^{7d}$, $(CR'R')_rSH$, $(CR'R')_rC(O)H$, $(CR'R')_rS(CR'R')_rR^{7d}$, $(CR'R')_rC(O)OH$, $(CR'R')_rC(O)(CR'R')_rR^{7b}$, $(CR'R')_rC(O)NR^{7a}R^{7a}$, $(CR'R')_rNR^{7f}C(O)(CR'R')_rR^{7b}$, $(CR'R')_rC(O)O(CR'R')_rR^{7d}$, $(CR'R')_rOC(O)(CR'R')_rR^{7b}$, $(CR'R')_rOC(O)NR^{7a}R^{7a}$, $(CR'R')_rNR^{7a}C(O)NR^{7a}(CR'R')_rR^{7a}$, $(CR'R')_rNR^{7f}C(O)O(CR'R')_rR^{7d}$, $(CR'R')_rC(=NR^{7f})NR^{7a}R^{7a}$, $(CR'R')_rNHC(=NR^{7f})NR^{7f}R^{7f}$, $(CR'R')_rS(O)_p(CR'R')_rR^{7b}$, $(CR'R')_rS(O)_2NR^{7a}R^{7a}$, $(CR'R')_rNR^{7a}S(O)_2NR^{7a}R^{7a}$, $(CR'R')_rNR^{7f}S(O)_2(CR'R')_rR^{7b}$, haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-8} sustituido con 0-3 R' , alquino C_{2-8} sustituido con 0-3 R' , residuo $(CR'R')_r$ -carbocíclico C_{3-10} y $(CR'R')_r$ -fenilo sustituido con 0-3 R^{7e} ;

alternativamente, dos R^7 en átomos adyacentes en R^2 pueden unirse para formar un acetal cíclico;

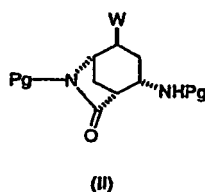
- 45 R^{7a} , en cada aparición, se selecciona independientemente de H, metilo sustituido con 0-1 R^{7g} , alquilo C_{2-6} sustituido con 0-2 R^{7e} , alqueno C_{3-8} sustituido con 0-2 R^{7e} , alquino C_{3-8} sustituido con 0-2 R^{7e} , un residuo $(CH_2)_r$ -carbocíclico C_{3-10} sustituido con 0-5 R^{7e} y un sistema $(CH_2)_r$ -heterocíclico de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S sustituido con 0-2 R^{7e} ;
- 50 R^{7b} , en cada aparición, se selecciona de alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^{7e} , alqueno C_{3-8} sustituido con 0-2 R^{7e} , alquino C_{3-8} sustituido con 0-2 R^{7e} , un residuo $(CH_2)_r$ -carbocíclico C_{3-6} sustituido con 0-3 R^{7e} y un sistema $(CH_2)_r$ -heterocíclico de 5-6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S sustituido con 0-2 R^{7e} ;
- R^{7d} , en cada aparición, se selecciona de alqueno C_{3-8} sustituido con 0-2 R^{7e} , alquino C_{3-8} sustituido con 0-2

- R^{7e} , metilo, CF_3 , haloalquilo C_{2-4} , alquilo C_{2-6} sustituido con 0-3 R^{7e} , un residuo $(CH_2)_r$ -carbocíclico C_{3-10} sustituido con 0-3 R^{7e} y un sistema $(CH_2)_r$ -heterocíclico de 5-6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S sustituido con 0-3 R^{7e} ;
- 5 R^{7e} , en cada aparición, se selecciona de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , $(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-6} , Cl, F, Br, I, CN, NO_2 , $(CF_2)_rCF_3$, $(CH_2)_rO$ -alquilo C_{1-5} , OH, SH, $C(O)O$ -alquilo C_{1-5} , $(CH_2)_rS$ -alquilo C_{1-5} , $(CH_2)_rNR^{7f}R^{7f}$ y $(CH_2)_r$ -fenilo;
- R^{7f} , en cada aparición, se selecciona de H, alquilo C_{1-5} y cicloalquilo C_{3-6} y fenilo;
- R^{7g} se selecciona independientemente de $-C(O)R^{7b}$, $-C(O)OR^{7d}$, $-C(O)NR^{7f}R^{7f}$ y $(CH_2)_r$ -fenilo;
- 10 R^1 , en cada aparición, se selecciona de H, alquilo C_{1-6} sustituido con R^{6e} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , $(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-6} y $(CH_2)_r$ -fenilo sustituido con R^{6e} ;
- R^8 se selecciona de H, alquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-4} ;
- R^9 se selecciona de H, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-4} , $-C(O)H$ y $-C(O)$ -alquilo C_{1-4} ;
- R^{10} se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-1 R^{10b} , alternativamente, dos R^{10} forman $=O$;
- 15 R^{10b} , en cada aparición, se selecciona independientemente de $-OH$, $-SH$, $-NR^{10c}R^{10c}$, $-C(O)NR^{10c}R^{10c}$ y $-NHC(O)R^{10c}$;
- R^{10c} se selecciona de H, alquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6} ;
- R^{14} , en cada aparición, se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-4} ;
- 20 alternativamente, dos R^{14} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, se juntan para formar un anillo carbocíclico C_{3-6} ;
- R^{15} , en cada aparición, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4} , OH, NH_2 , $-O$ -alquilo C_{1-4} , $NR^{15a}R^{15a}$, $C(O)NR^{15a}R^{15a}$, $NR^{15a}C(O)R^{15b}$, $NR^{15a}C(O)OR^{15d}$, $OC(O)NR^{15a}R^{15a}$ y $(CHR)_2C(O)OR^{15d}$;
- alternativamente, dos R^{15} , junto con el átomo o átomos de carbono a los que están unidos, se juntan para formar un anillo carbocíclico C_{3-6} ;
- 25 R^{15a} , en cada aparición, se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-4} ;
- R^{15b} , en cada aparición, se selecciona independientemente de alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{3-6} y alquinilo C_{3-6} ;
- R^{15d} , en cada aparición, se selecciona independientemente de alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{3-6} y alquinilo C_{3-6} ;
- R^{16} se selecciona de alquilo C_{1-4} ;
- l se selecciona de 1, 2 y 3;
- 30 n se selecciona de 0, 1, 2 y 3;
- p, en cada aparición, se selecciona independientemente de 0, 1 y 2;
- q, en cada aparición, se selecciona independientemente de 1, 2, 3 y 4;
- r, en cada aparición, se selecciona independientemente de 0, 1, 2, 3 y 4;
- s se selecciona de 0 y 1; y
- 35 t, en cada aparición, se selecciona independientemente de 2, 3 y 4;
- comprendiendo los pasos hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV,



(IV)

con un electrófilo y base dando un compuesto de fórmula II;

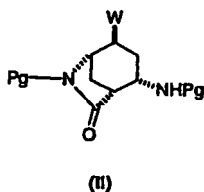


en la que

W se selecciona de H, I y Br;

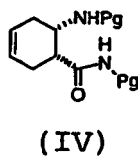
- 5 Pg, en cada aparición, se selecciona independientemente de un grupo protector de amina; hacer reaccionar un compuesto de fórmula II dando el compuesto de fórmula (Ia).

Compuestos de fórmula (II)



pueden ser preparados por un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV)

10



- 15 con un electrófilo y una base,

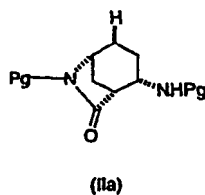
en la que

W se selecciona de I y Br;

Pg, en cada aparición, se selecciona independientemente de un grupo protector de amina como se define en la reivindicación 1.

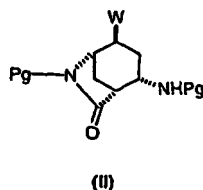
- 20 Preferiblemente el electrófilo se selecciona de yodo, bromo, N-bromosuccinimida y N-yodosuccinimida; y la base se selecciona de n-butil-litio, diisopropilamida de litio (LDA), hidruro de sodio, bis(trimetilsilil)amida de litio, bis(trimetilsilil)amida de potasio, bis(trimetilsilil)-amida de sodio y Li-Al(O-tButil)₄.

Compuestos de fórmula (IIa)



- 25 pueden ser preparados por un procedimiento que comprende la reducción de un compuesto de fórmula (II) con un

agente reductor;



en la que W se selecciona de I y Br y

5 Pg, en cada aparición, se selecciona independientemente de un grupo protector de amina, como se define en la reivindicación 1.

Preferiblemente el agente reductor se selecciona de tris-(trimetilsilil)silano, metal de cinc, hidruro de tributilestaño y AIBN.

Definiciones

10 Los compuestos descritos en este documento pueden tener centros asimétricos. Los compuestos de la presente invención que contienen un átomo asimétricamente sustituido pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Es muy conocido en la técnica cómo para preparar formas ópticamente activas, tal como mediante resolución de formas racémicas o mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos. Muchos isómeros geométricos de olefinas, dobles enlaces C=N, también pueden estar presentes en los compuestos descritos en este documento, y todos los isómeros estables están contemplados en la presente invención. Los isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de la presente invención se describen y pueden aislarse como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Se desean todas las formas quirales, diaestereoméricas, racémicas y todas las formas geométricas de isómeros de una estructura, a menos que se indique específicamente la estereoquímica específica o la forma isomérica.

20 Se contempla que los procedimientos de la presente invención van a llevarse a la práctica en al menos una escala de multigramos, escala de kilogramos, escala de multikilogramos o escala industrial. La escala de multigramos, como se usa en este documento, es preferentemente la escala en la que al menos un material de partida está presente en 10 gramos o más, más preferentemente al menos 50 gramos o más, incluso más preferentemente al menos 100 gramos o más. Una escala de kilogramos, como se usa en este documento, pretende significar la escala en la que se usa más de un kilogramo de al menos un material de partida. La escala industrial como se usa en este documento pretende significar una escala que es distinta de una escala de laboratorio y que es suficiente proporcionar suficiente producto para tanto pruebas clínicas como distribución a los consumidores.

30 Los disolventes de éter adecuados incluyen dimetoximetano, tetrahydrofurano, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, furano, éter dietílico, éter dimetílico de etilenglicol, éter dietílico de dietilenglicol, éter dimetílico de dietilenglicol, éter dietílico de dietilenglicol, éter dimetílico de trietilenglicol o éter t-butilmetílico. Los disolventes de hidrocarburo adecuados incluyen benceno, ciclohexano, pentano, hexano, tolueno, cicloheptano, metilciclohexano, heptano, etilbenceno, m-, o-, o p-xileno, octano, indano, nonano o naftaleno.

35 Como se usa en este documento, el término "grupo protector de amina" (o "protector de N") se refiere a cualquier grupo conocido en la técnica de la síntesis orgánica para la protección de grupos amina. Como se usa en este documento, el término "reactivo de grupo protector de amina" se refiere a cualquier reactivo conocido en la técnica de la síntesis orgánica para la protección de grupos amina que puede hacerse reaccionar con una amina proporcionando una amina protegida con un grupo protector de amina. El "grupo protector de amina" debe ser compatible con otras condiciones de reacción. Tales grupos protectores de amina incluyen los enumerados en Greene y Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" John Wiley & Sons, Nueva York (1991) y "The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology, vol. 3, Academic Press, Nueva York (1981). Ejemplos de grupos protectores de amina incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: 1) tipos de acilo tales como formilo, trifluoroacetilo y p-toluenosulfonilo; 2) tipos de carbamato aromático tales como benciloxicarbonilo (Cbz) y benciloxicarbonilos sustituidos, 1-(p-bifenil)-1-metiletoxicarbonilo y 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc); 3) tipos de carbamato alifático tales como *terc*-butiloxicarbonilo (Boc), etoxicarbonilo, diisopropilmetoxicarbonilo y aliloxicarbonilo; y 4) tipos de carbamato de alquilo cíclico tales como ciclopentiloxicarbonilo y adamantiloxicarbonilo.

45 Los grupos protectores de amina pueden incluir los siguientes: 2,7-di-t-butil-[9-(10,10-dioxo-10,10,10,10-tetrahidrotioxantil)]metiloxicarbonilo; 2-trimetilsililetiloxicarbonilo; 2-feniletiloxicarbonilo; 1,1-dimetil-2,2-dibromoetiloxicarbonilo; 1-metil-1-(4-bifenil)etiloxicarbonilo; benciloxicarbonilo; p-nitrobenciloxicarbonilo; 2-(p-toluenosulfonil)etiloxicarbonilo; m-cloro-p-aciloxibenciloxicarbonilo; 5-benzoisoxazolilmetiloxicarbonilo; p-

(dihidroxiboril)benciloxicarbonilo; m-nitrofeniloxicarbonilo; o-nitrobenciloxicarbonilo; 3,5-dimetoxibenciloxicarbonilo; 3,4-dimetoxi-6-nitrobenciloxicarbonilo; N'-p-toluenosulfonilaminocarbonilo; t-amiloxicarbonilo; p-deciloxicarbonilo; diisopropilmetiloxicarbonilo; 2,2-dimetoxicarbonilviniloxicarbonilo; di(2-piridil)metiloxicarbonilo; o 2-furanilmetiloxicarbonilo.

- 5 Un agente reductor selectivo adecuado es un reactivo o combinación de reactivos que reducirá selectivamente el grupo W en el compuesto de fórmula (II) a un hidrógeno sin alterar el carácter de los otros sustituyentes. Los agentes reductores selectivos adecuados incluyen, pero no se limitan a, tris-(trimetilsilil)silano, metal de cinc, hidruro de tributilestaño y versiones catalíticas, véase Gregory Fu, *Org. Syn.* (2002), 78, 239-248, y AIBN (2,2'-azobisisobutironitrilo).
- 10 Un enantiómero de un compuesto de fórmula I puede mostrar una actividad superior en comparación con el otro. Por tanto, todas las estereoquímicas se consideran que son una parte de la presente invención. Cuando se requiera, la separación del material racémico puede lograrse mediante HPLC usando una columna quiral o mediante una resolución usando un agente de resolución tal como cloruro canfónico como en Steven D. Young y col., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1995, 2602-2605.
- 15 El término "sustituido", como se usa en este documento, significa que uno o más hidrógenos en el átomo o anillo designado están sustituidos con una selección del grupo indicado, siempre que no se supere la valencia normal del átomo o átomo de anillo designado y que la sustitución produzca un compuesto estable. Cuando un sustituyente es ceto (es decir, =O), entonces se sustituyen 2 hidrógenos en el átomo.
- 20 Cuando cualquier variable (por ejemplo R¹⁰) se produce más de una vez en cualquier constituyente o fórmula para un compuesto, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Por tanto, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 0-2 R¹⁰, entonces dicho grupo puede estar opcionalmente sustituido con hasta dos grupos R¹⁰ y R¹⁰ en cada aparición se selecciona independientemente de la definición de R¹⁰. Por tanto, las combinaciones de sustituyentes y/o variables sólo son permisibles si tales combinaciones producen compuestos estables.
- 25 Cuando se muestra que un enlace a un sustituyente cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces tal sustituyente puede unirse a cualquier átomo en el anillo. Cuando se enumera un sustituyente sin indicar el átomo mediante el cual tal sustituyente está unido al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces tal sustituyente puede unirse mediante un átomo cualquiera en tal sustituyente. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables sólo son permisibles si tales combinaciones producen compuestos estables.
- 30 Como se usa en este documento, "alquilo C₁₋₈" pretende incluir grupos alifáticos de hidrocarburo saturado tanto ramificados como de cadena lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono, cuyos ejemplos incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo y hexilo. Alquilo C₁₋₈, pretende incluir grupos alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇ y C₈. "Alqueno" pretende incluir cadenas de hidrocarburo de o una configuración lineal o ramificada y uno o más enlaces carbono-carbono insaturados que pueden producirse en cualquier punto estable a lo largo de la cadena, tal como etenilo, propenilo. "Alquino" pretende incluir cadenas de hidrocarburo de o una configuración lineal o ramificada y uno o más enlaces triples carbono-carbono insaturados que pueden producirse en cualquier punto estable a lo largo de la cadena, tal como etinilo, propinilo. "Cicloalquilo C₃₋₆" pretende incluir grupos de anillo saturados que tienen el número especificado de átomos de carbono en el anillo que incluyen sistemas de anillo mono, bi o policíclicos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo en el caso de cicloalquilo C₇. Cicloalquilo C₃₋₆ pretende incluir grupos cicloalquilo C₃, C₄, C₅ y C₆.
- 35 "Halo" o "halógeno" como se usa en este documento se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo; y "haloalquilo" pretende incluir grupos alifáticos de hidrocarburo saturado tanto ramificado como de cadena lineal, por ejemplo CF₃, que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituidos con 1 o más halógenos (por ejemplo -C_vF_w en la que v = 1 a 3 y w = 1 a (2v+1)).
- 40 Como se usa en este documento, el término "cetal cíclico de 5-6 miembros" pretende significar 1,3-dioxolano 2,2-disustituido o 1,3-dioxano 2,2-disustituido y sus derivados.
- 45 Como se usa en este documento, "carbociclo" o "residuo carbocíclico" pretende significar cualquier residuo estable monocíclico o bicíclico de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros o bicíclico o tricíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12 ó 13 miembros, cualquiera de los cuales puede estar saturado, parcialmente insaturado o aromático. Ejemplos de tales carbociclos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo, ciclooctilo; [3.3.0]bicyclooctano, [4.3.0]bicyclononano, [4.4.0]bicyclodecano (decalina), [2.2.2]bicyclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo o tetrahidronaftilo (tetralina).
- 50 Como se usa en este documento, el término "heterociclo" o "sistema heterocíclico" pretende significar un anillo heterocíclico estable monocíclico o bicíclico de 5, 6 ó 7 miembros o bicíclico de 7, 8, 9 ó 10 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o insaturado (aromático), y que está constituido por átomos de carbono y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que está constituido por N, NH, O y S y que incluye
- 55

5 cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriormente definidos está condensado a un anillo de benceno. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente. El anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo lateral en cualquier heteroátomo o átomo de carbono dando como resultado una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en este documento pueden estar sustituidos en el carbono o en un átomo de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Si se observa específicamente, un nitrógeno en el heterociclo puede estar opcionalmente cuaternizado. Se prefiere que cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo supere 1, entonces estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Como se usa en este documento, el término "sistema heterocíclico aromático" o "heteroarilo" pretende significar un anillo aromático heterocíclico estable monocíclico o bicíclico de 5 a 7 miembros o bicíclico de 7 a 10 miembros que está constituido por átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que está constituido por N, O y S y es de naturaleza aromática.

15 Ejemplos de heterociclos incluyen, 1H-indazol, 2-pirrolidonilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, 2H-pirrolilo, 1H-indolilo, 4-piperidonilo, 4aH-carbazol, 4H-quinolizínulo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazonilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, β-carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolínulo, imidazolilo, indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizínulo, indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo (bencimidazolilo), isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilperimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenarsazinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, pteridinilo, purínulo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizínulo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, carbolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, tetrazolilo y xantenilo. En otro aspecto de la invención, los heterociclos incluyen, piridinilo, tiofenilo, furanilo, indazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzotiafenilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, imidazolilo, indolilo, isoindolilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pirrazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazinilo y pirimidinilo. También están incluidos anillos condensados y espirocompuestos que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

25 Ejemplos de heteroarilos son 1H-indazol, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, indolilo, 4aH-carbazol, 4H-quinolizínulo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazonilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, β-carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolínulo, imidazolilo, indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizínulo, indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo (bencimidazolilo), isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilperimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenarsazinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, pteridinilo, purínulo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizínulo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, tetrazolilo y xantenilo. En otro aspecto de la invención, ejemplos de heteroarilo son indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazonilo, cinolinilo, furanilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, tiazolilo, tienilo y tetrazolilo.

30 Como se usa en este documento, el término "acetal cíclico" o el término cuando dos variables "se juntan para formar un acetal cíclico" pretende significar el sustituyente -O-CH₂-O-.

Síntesis

35 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse en varias rutas muy conocidas para un experto en la materia de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse usando los procedimientos descritos a continuación, junto con procedimientos de síntesis conocidos en la técnica de la química orgánica de síntesis, o variaciones de los mismos como se aprecia por aquellos expertos en la materia. Los procedimientos preferidos incluyen aquellos descritos más adelante.

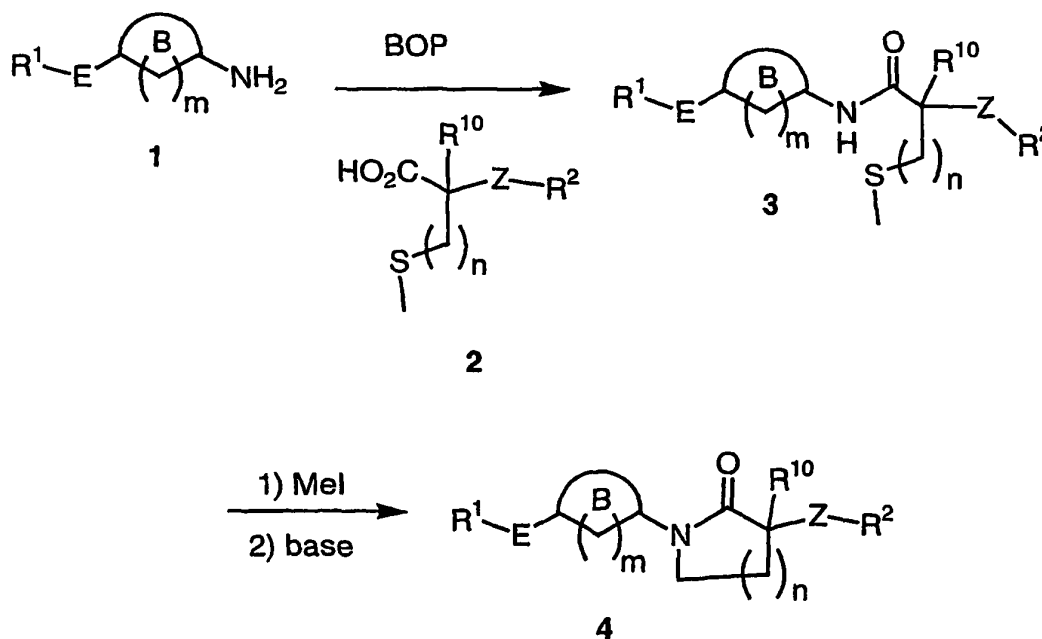
60 Los compuestos novedosos de esta invención pueden prepararse usando las reacciones y técnicas descritas en esta sección. Las reacciones se realizan en disolventes apropiados para los reactivos y los materiales empleados y

son adecuados para las transformaciones que se efectúan. Por tanto, en la descripción de los procedimientos de síntesis descritos más adelante debe entenderse que todas las condiciones de reacción propuestas, que incluyen la elección del disolvente, atmósfera de reacción, temperatura de reacción, duración del experimento y procedimientos de tratamiento final, se eligen para que sean las condiciones habituales para esa reacción, que deben ser fácilmente reconocidas por un experto en la materia. Un experto en la materia de la síntesis orgánica entiende que la funcionalidad presente en diversas porciones de la molécula debe ser compatible con los reactivos y reacciones propuestos. Tales restricciones a los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán rápidamente evidentes para un experto en la materia y entonces deben usarse procedimientos alternativos. Esto requerirá algunas veces un juicio para modificar el orden de las etapas de síntesis o para seleccionar un esquema de procedimiento particular respecto a otro con el fin de obtener un compuesto deseado de la invención. También se reconocerá que otra consideración importante en la planificación de cualquier ruta de síntesis en este campo es la elección acertada del grupo protector usado para la protección de los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en esta invención. Una recopilación fidedigna que describe las muchas alternativas para el médico cualificado es Greene y Wuts (*Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley and Sons, 1999).

Una serie de compuestos de fórmula 4 puede sintetizarse como se muestra en el Esquema 1. Están disponibles muchas aminas cíclicas 1 (Cherney, R. J. documentos PCT 02/060859 y PCT 03/075853; y en la solicitud de patente de EE.UU. n° 60/362.604 presentada el 8 de marzo de 2002) y pueden acoplarse a un ácido 2. La amida 3 resultante puede ciclarse (Freidinger y col. *J. Org. Chem.* 1982, 47, 104) mediante el tioéter activado dando la lactama 4 deseada.

20

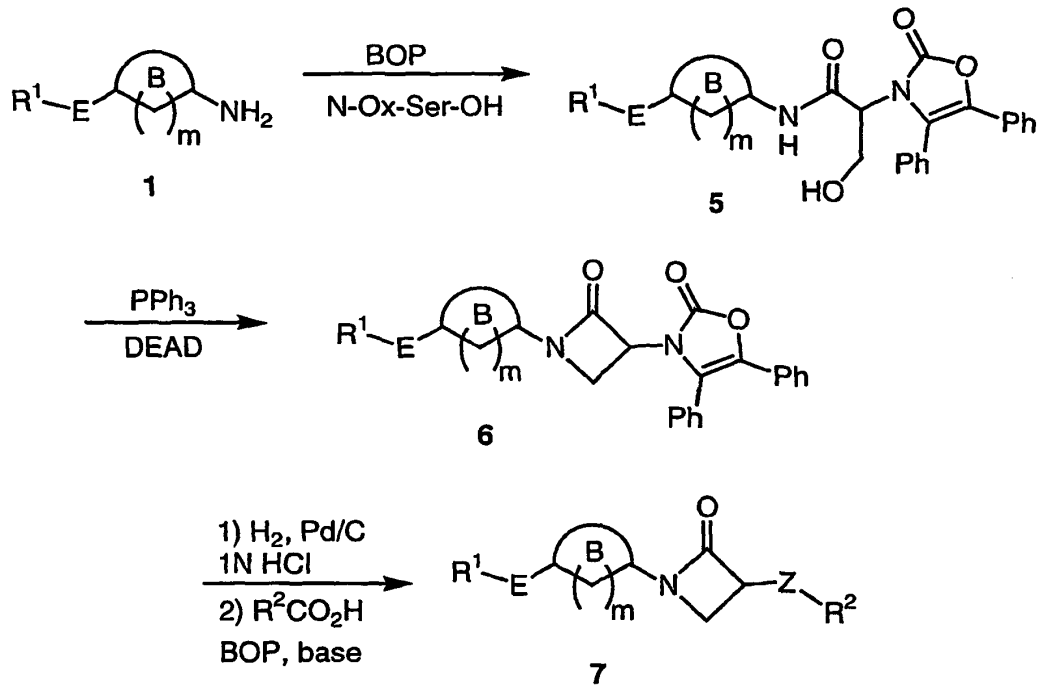
Esquema 1



Una serie de compuestos de fórmula 7 puede sintetizarse como se muestra en el Esquema 2. La amina cíclica 1 puede acoplarse a un carboxilato apropiado proporcionando la amida 5. Este material puede ciclarse en condiciones de Mitsunobu proporcionando la β-lactama 6 (Townsend y col. *J. Amer. Chem. Soc.* 1990, 112, 760). El grupo protector puede eliminarse y puede instalarse un grupo apropiado (mediante acoplamiento u otra metodología) para liberar el objetivo 7 deseado.

30

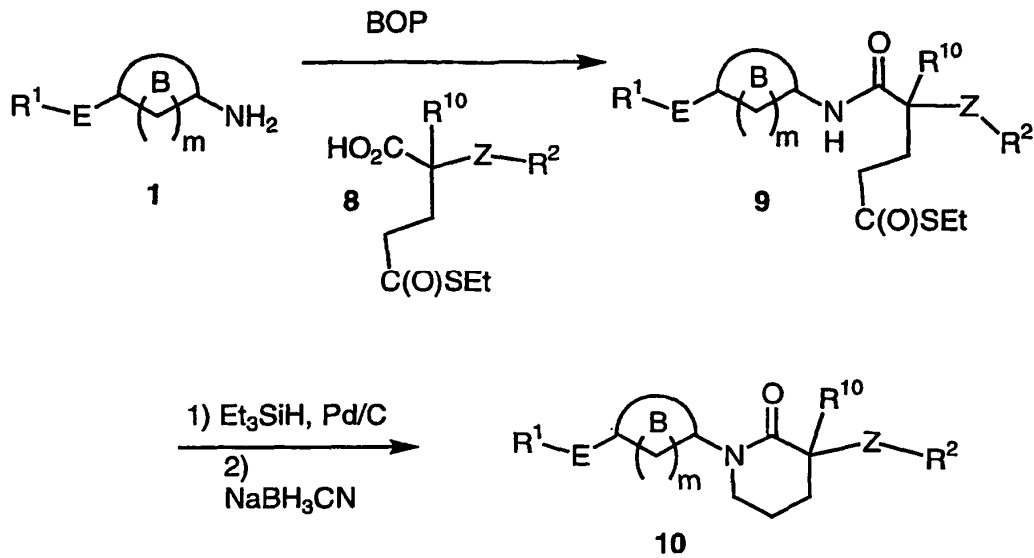
Esquema 2



Una serie de compuestos de fórmula 10 puede sintetizarse mediante los procedimientos mostrados en el Esquema 3. La amina 1 puede acoplarse a un carboxilato 8 apropiado. La amida 9 resultante puede ciclarse mediante el aldehído proporcionando el objetivo 10.

5

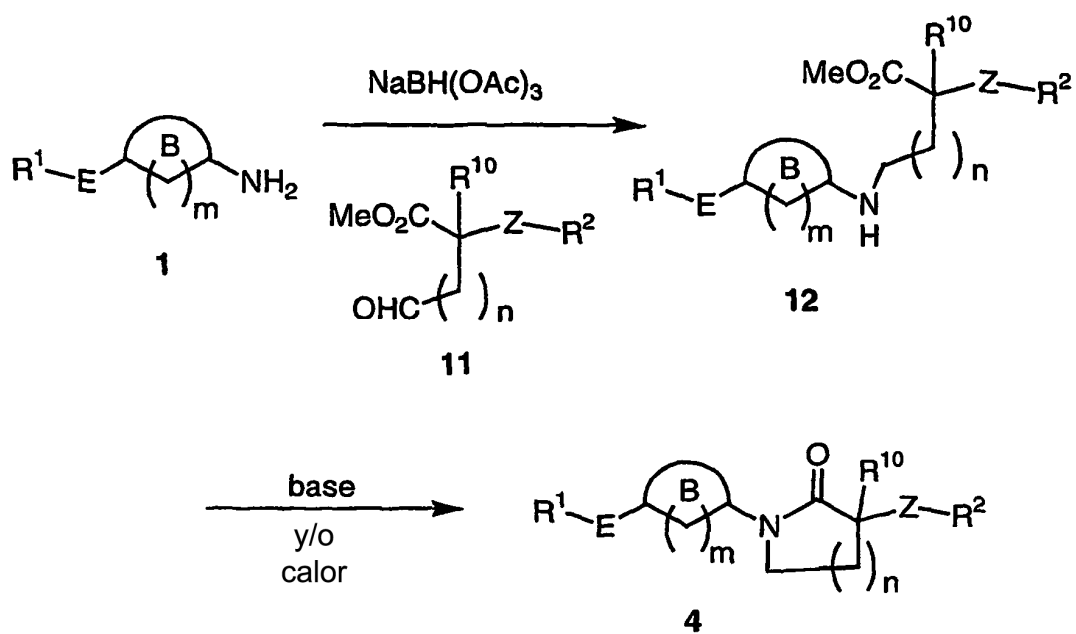
Esquema 3



También puede sintetizarse una serie de compuestos de fórmula 4 como se muestra en el Esquema 4. La amina 1 puede convertirse en 12 mediante una aminación reductora. La amina secundaria 12 puede ciclarse bajo con una variedad de condiciones dando el objetivo 4.

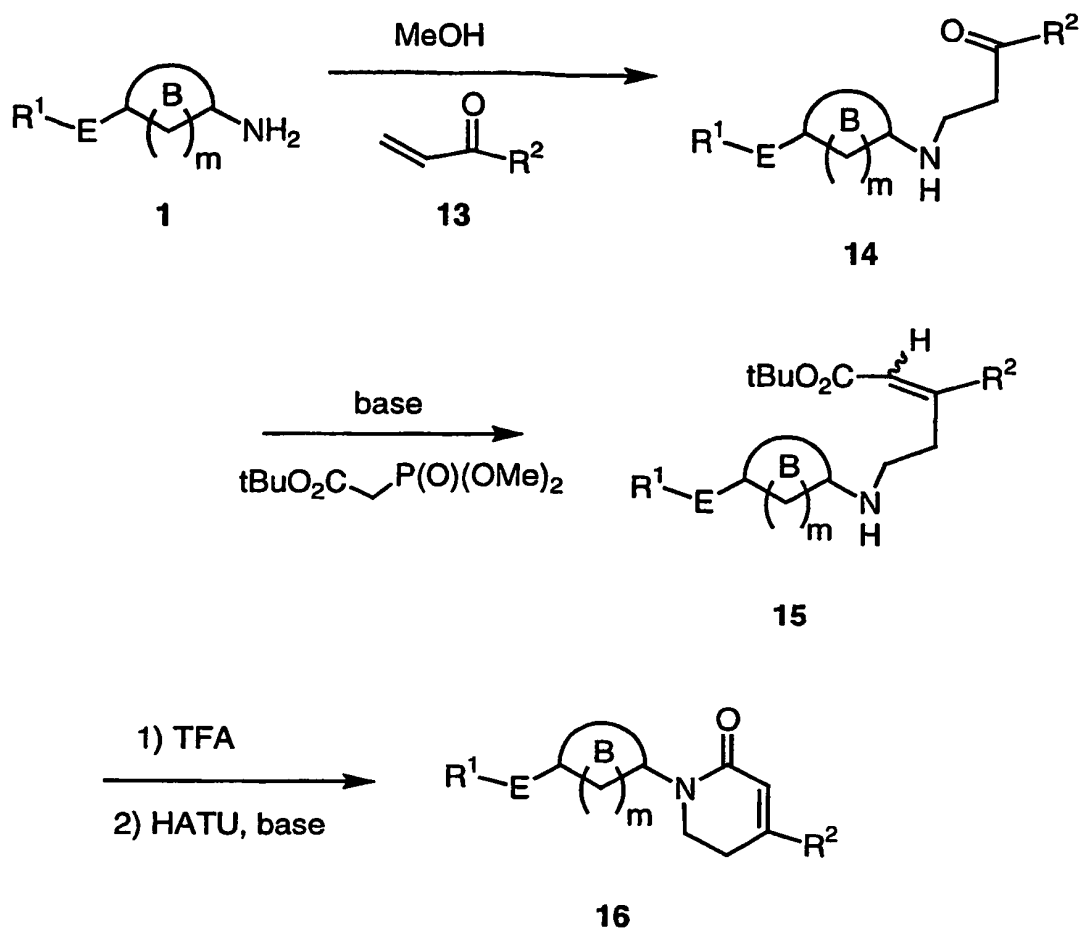
10

Esquema 4



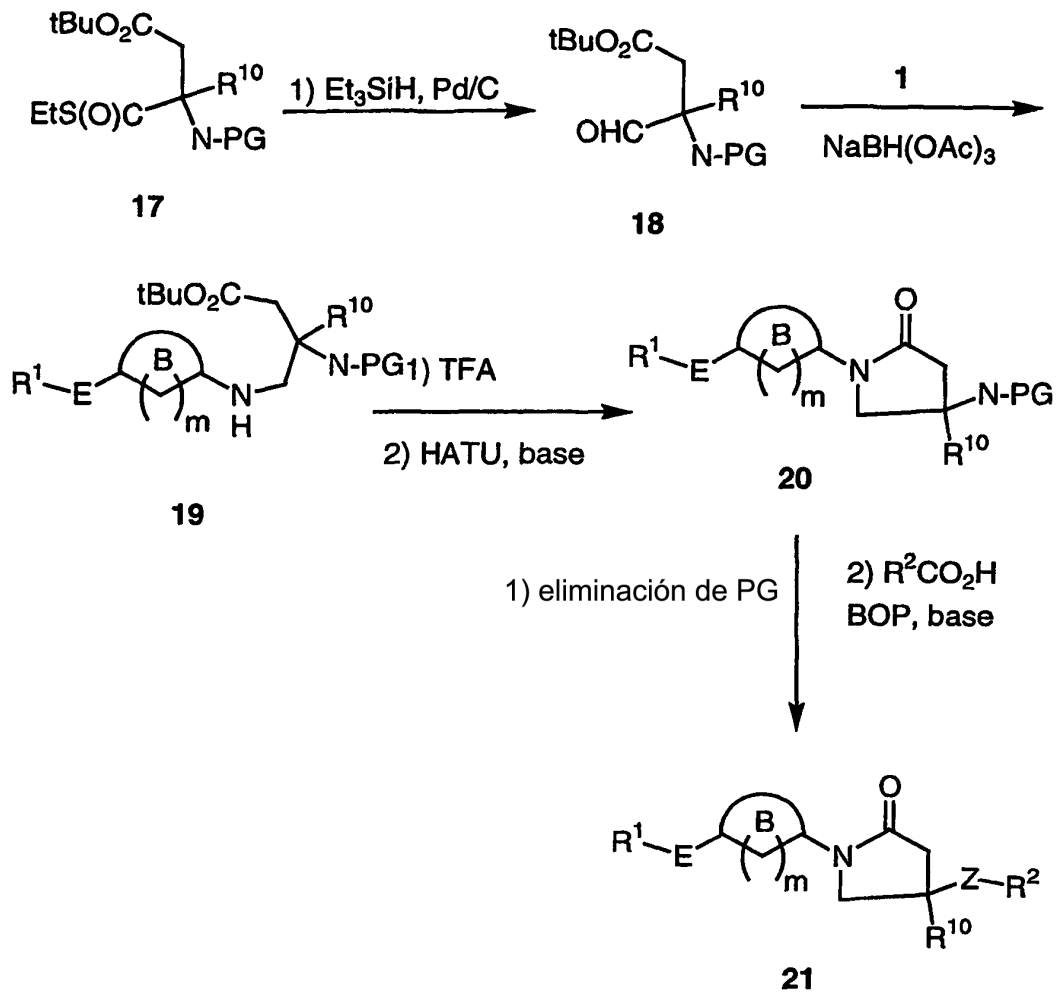
Una serie de compuestos de fórmula **16** puede sintetizarse como se muestra en el Esquema 5. La amina **1** puede convertirse en **14** mediante una reacción de Michael. El tratamiento de **14** con un fosfonato y base proporciona **15**. Este material puede ciclarse mediante el carboxilato dando **16**.

Esquema 5



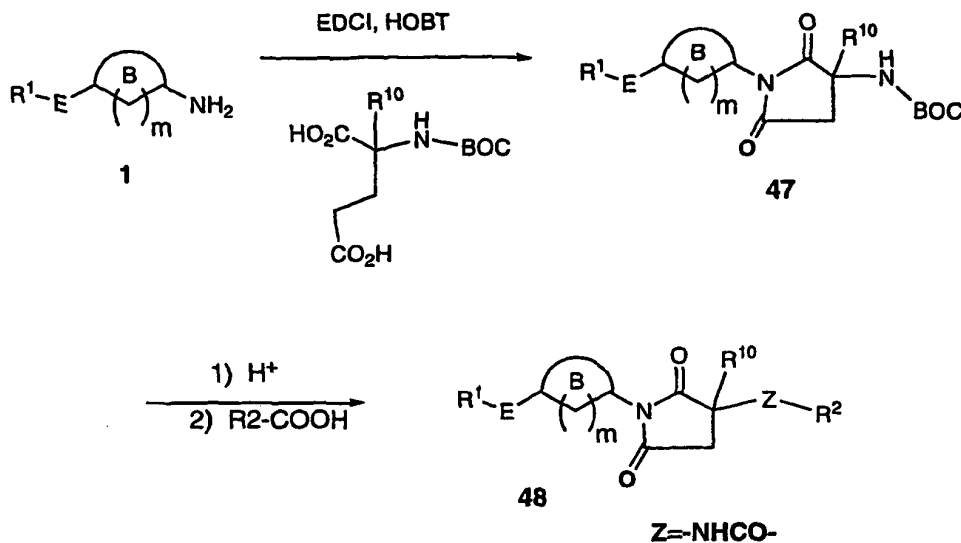
Una serie de compuestos de fórmula **21** puede sintetizarse como se muestra en el Esquema 6. El tioéster **17** apropiado puede convertirse en el aldehído **18**. La aminación reductora de **1** con **18** da la amina secundaria **19**. Este material puede ciclarse mediante el carboxilato dando **20**. El grupo protector puede eliminarse y un grupo R^2 apropiado puede acoplarse proporcionando el objetivo **21**.

Esquema 6



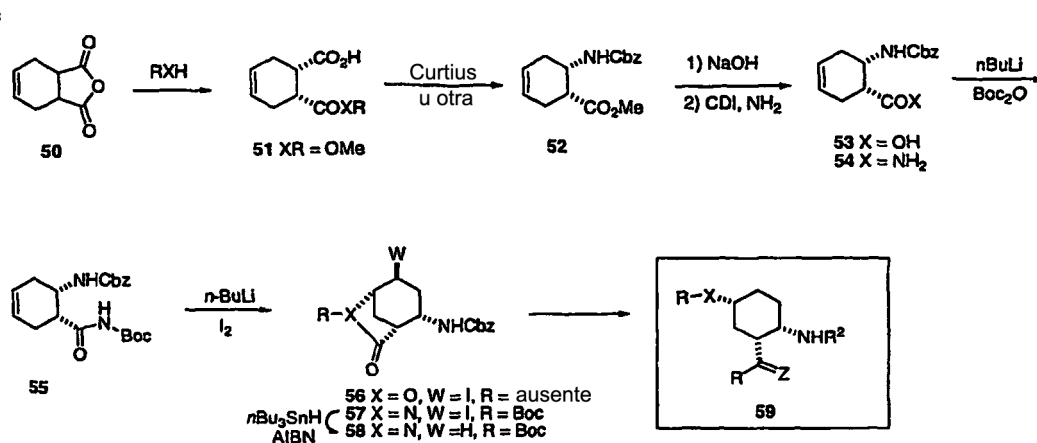
5 Los compuestos que contienen un ligador de succinimida pueden sintetizarse mediante los procedimientos mostrados en el Esquema 9. La amina 1 se acopla a un derivado de 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 113 114 115 116 117 118 119 120 121 122 123 124 125 126 127 128 129 130 131 132 133 134 135 136 137 138 139 140 141 142 143 144 145 146 147 148 149 150 151 152 153 154 155 156 157 158 159 160 161 162 163 164 165 166 167 168 169 170 171 172 173 174 175 176 177 178 179 180 181 182 183 184 185 186 187 188 189 190 191 192 193 194 195 196 197 198 199 200 201 202 203 204 205 206 207 208 209 210 211 212 213 214 215 216 217 218 219 220 221 222 223 224 225 226 227 228 229 230 231 232 233 234 235 236 237 238 239 240 241 242 243 244 245 246 247 248 249 250 251 252 253 254 255 256 257 258 259 260 261 262 263 264 265 266 267 268 269 270 271 272 273 274 275 276 277 278 279 280 281 282 283 284 285 286 287 288 289 290 291 292 293 294 295 296 297 298 299 300 301 302 303 304 305 306 307 308 309 310 311 312 313 314 315 316 317 318 319 320 321 322 323 324 325 326 327 328 329 330 331 332 333 334 335 336 337 338 339 340 341 342 343 344 345 346 347 348 349 350 351 352 353 354 355 356 357 358 359 360 361 362 363 364 365 366 367 368 369 370 371 372 373 374 375 376 377 378 379 380 381 382 383 384 385 386 387 388 389 390 391 392 393 394 395 396 397 398 399 400 401 402 403 404 405 406 407 408 409 410 411 412 413 414 415 416 417 418 419 420 421 422 423 424 425 426 427 428 429 430 431 432 433 434 435 436 437 438 439 440 441 442 443 444 445 446 447 448 449 450 451 452 453 454 455 456 457 458 459 460 461 462 463 464 465 466 467 468 469 470 471 472 473 474 475 476 477 478 479 480 481 482 483 484 485 486 487 488 489 490 491 492 493 494 495 496 497 498 499 500 501 502 503 504 505 506 507 508 509 510 511 512 513 514 515 516 517 518 519 520 521 522 523 524 525 526 527 528 529 530 531 532 533 534 535 536 537 538 539 540 541 542 543 544 545 546 547 548 549 550 551 552 553 554 555 556 557 558 559 560 561 562 563 564 565 566 567 568 569 570 571 572 573 574 575 576 577 578 579 580 581 582 583 584 585 586 587 588 589 590 591 592 593 594 595 596 597 598 599 600 601 602 603 604 605 606 607 608 609 610 611 612 613 614 615 616 617 618 619 620 621 622 623 624 625 626 627 628 629 630 631 632 633 634 635 636 637 638 639 640 641 642 643 644 645 646 647 648 649 650 651 652 653 654 655 656 657 658 659 660 661 662 663 664 665 666 667 668 669 670 671 672 673 674 675 676 677 678 679 680 681 682 683 684 685 686 687 688 689 690 691 692 693 694 695 696 697 698 699 700 701 702 703 704 705 706 707 708 709 710 711 712 713 714 715 716 717 718 719 720 721 722 723 724 725 726 727 728 729 730 731 732 733 734 735 736 737 738 739 740 741 742 743 744 745 746 747 748 749 750 751 752 753 754 755 756 757 758 759 760 761 762 763 764 765 766 767 768 769 770 771 772 773 774 775 776 777 778 779 780 781 782 783 784 785 786 787 788 789 790 791 792 793 794 795 796 797 798 799 800 801 802 803 804 805 806 807 808 809 810 811 812 813 814 815 816 817 818 819 820 821 822 823 824 825 826 827 828 829 830 831 832 833 834 835 836 837 838 839 840 841 842 843 844 845 846 847 848 849 850 851 852 853 854 855 856 857 858 859 860 861 862 863 864 865 866 867 868 869 870 871 872 873 874 875 876 877 878 879 880 881 882 883 884 885 886 887 888 889 890 891 892 893 894 895 896 897 898 899 900 901 902 903 904 905 906 907 908 909 910 911 912 913 914 915 916 917 918 919 920 921 922 923 924 925 926 927 928 929 930 931 932 933 934 935 936 937 938 939 940 941 942 943 944 945 946 947 948 949 950 951 952 953 954 955 956 957 958 959 960 961 962 963 964 965 966 967 968 969 970 971 972 973 974 975 976 977 978 979 980 981 982 983 984 985 986 987 988 989 990 991 992 993 994 995 996 997 998 999 1000

Esquema 9



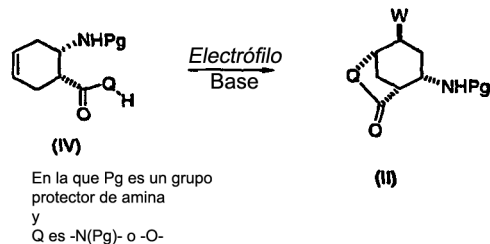
Se han descrito muchos anillos de núcleo 1 (véase Cherney, documento PTC WO/03075853 y otros anteriormente). Otros pueden sintetizarse a partir de aperturas de anhídridos o los aminoésteres (52) o ésteres de ácido (51) correspondientes como se muestra en el Esquema 10. Como se describe (véase Bolm y col. J. Org. Chem. 2000, 65, 6984), el anhídrido 50 puede abrirse dando el éster de ácido 51. Una reacción de Curtius, u otra transposición, en el carboxilato de 51 puede proporcionar el carbamato 52. La hidrólisis del éster da el ácido 53 que puede convertirse en la amida primaria 54. Esta amida primaria 54 puede convertirse en una etapa en el bicíclico 57 (mediante el producto intermedio 55) o transformarse en una etapa diferenciada en carbamato de acilo 55 y ciclarse usando muchos electrófilos y bases diferentes (véase Taguchi y col. J. Org. Chem. 1997, 62, 7330) dando el bicíclico 57. El carboxilato 53 también puede someterse a ciclados dando la lactona 56. Estos compuestos (56, 57, 58) sirven de productos intermedios versátiles porque pueden abrirse de muchas formas dando anillos sustituidos 59. Entonces, estos anillos sustituidos 59 pueden incorporarse en los Esquemas 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 9 actuando de compuesto 1.

Esquema 10



Más generalmente, los compuestos 55-58 pueden prepararse como se describe en el Esquema 10a. Los compuestos de fórmula (IV), en la que un grupo protector de amina es como se describe anteriormente, se convierten en compuestos de fórmula (II) mediante un electrófilo y base en un disolvente adecuado.

Esquema 10a



5 Los disolventes adecuados para la reacción son generalmente los disolventes de éter o disolventes de hidrocarburo no reactivos que se describen anteriormente, o mezclas de los mismos. En particular, los disolventes se seleccionan de THF, tolueno y mezclas de los mismos. También puede usarse disolventes no reactivos adicionales tales como otros disolventes aromáticos (por ejemplo benceno, anisol o quinolina).

10 Los electrófilos adecuados para la reacción incluyen yodo, bromo, N-bromosuccinimida, N-yodosuccinimida, N-(fenilseleno)ftalimida y cloruro de bencenosulfenilo. Las bases adecuadas para la reacción incluyen alquil-litio tal como n-butil-litio, diisopropilamida de litio (LDA), hidruro de sodio, bis(trimetilsilil)amida de litio, bis(trimetilsilil)amida de potasio, bis(trimetilsilil)amida de sodio, Li-Al(O-tButil)₄.

La reacción puede realizarse a temperaturas de aproximadamente -22°C a aproximadamente temperatura ambiente y alternativamente de aproximadamente 0°C a aproximadamente temperatura ambiente.

El grupo protector de amina incluye todos los definidos anteriormente y cada uno puede seleccionarse independientemente para permitir la eliminación diferencial de los grupos protectores de la amina.

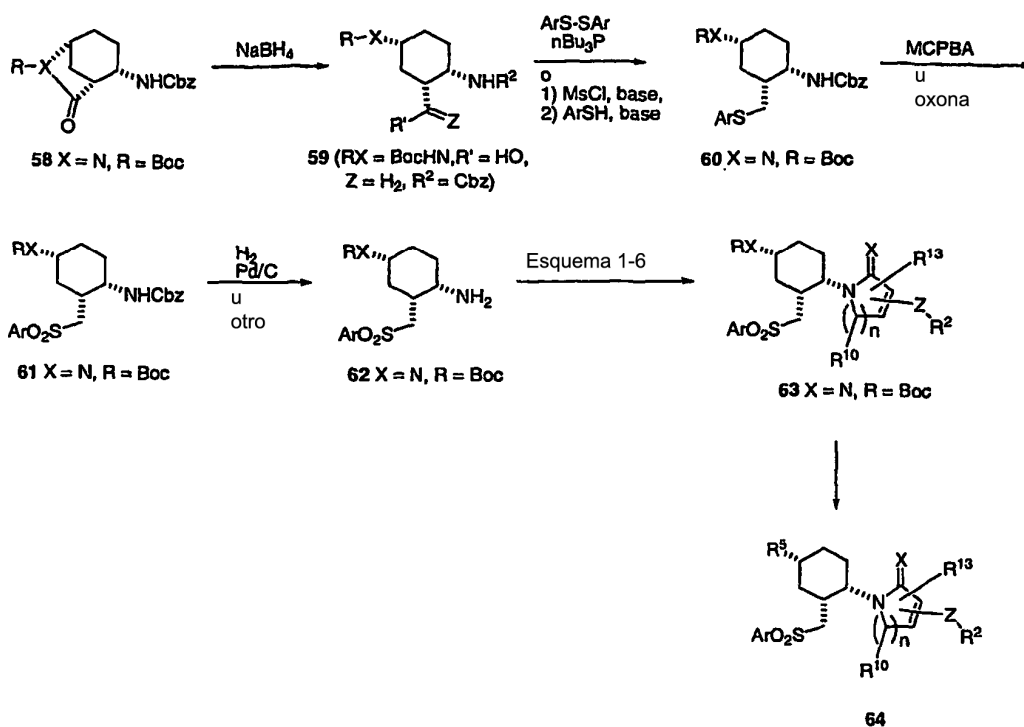
15 El Esquema 11 muestra cómo compuestos similares a **59** pueden convertirse en los compuestos finales de interés. Un compuesto similar a **58** puede abrirse reductoramente dando el compuesto **59** (RX = BocHN, R¹ = HO, Z = H₂, R² = Cbz). El tratamiento de **59** con condiciones similares a Mitsunobu (ArSSAr y nBu₃P, en la que Ar puede ser cualquiera de los sustituyentes descritos por R¹ en las reivindicaciones) o condiciones de sustitución da el compuesto **60**. Este puede oxidarse de varias formas dando la sulfona **61**. La eliminación del carbamato de bencilo da la amina primaria **62**. Ésta puede incorporarse en uno de los esquemas 1-6 proporcionando **63**. Entonces, el carbamato de Boc puede eliminarse y la amina primaria puede sustituirse en una variedad de formas dando el compuesto final **64** deseado.

25

30

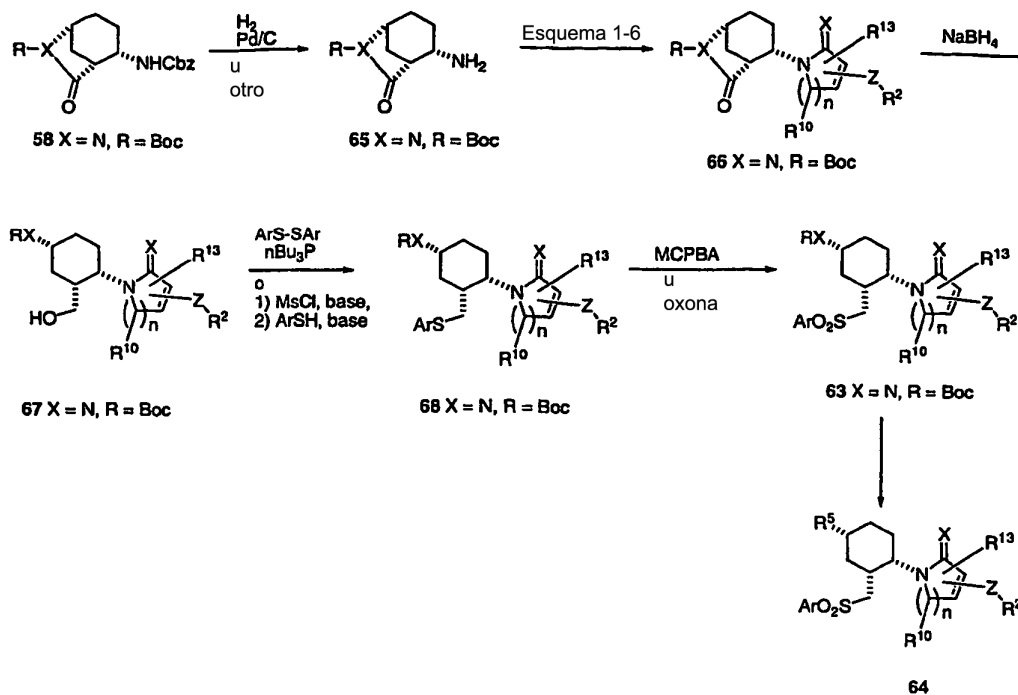
35

Esquema 11



De un modo similar, el Esquema 12 muestra cómo un compuesto similar a **58** puede convertirse en un compuesto final de interés cambiando el orden del Esquema 11. El carbamato de bencilo de **58** puede eliminarse dando la amina primaria **65**. Ésta puede incorporarse en uno de los Esquemas 1-6 proporcionando **66**. La apertura reactiva de **66** da **67**. El tratamiento de **67** con condiciones similares a Mitsunobu (ArSSAr y nBu₃P) o condiciones de sustitución da el compuesto **68**, que puede oxidarse al mismo compuesto **63** como anteriormente.

Esquema 12



Las variables descritas en los esquemas son las mismas que las descritas en las reivindicaciones.

Cuando se requiera, la separación del material racémico puede lograrse mediante HPLC usando una columna quiral o mediante una resolución usando un agente de resolución tal como cloruro canfónico como en Steven D. Young y col., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1995, 2602-2605.

- 5 Otras características de la invención serán evidentes en el transcurso de las siguientes descripciones de realizaciones a modo de ejemplo que se facilitan para ilustración de la invención.

Ejemplos

10 Las abreviaturas usadas en los ejemplos se definen del siguiente modo: "1 x" para una vez, "2 x" para dos veces, "3 x" para tres veces, "°C" para grados Celsius, "g" para gramo o gramos, "mg" para miligramo o miligramos, "ml" para mililitro o mililitros, "H" para protón, "h" para hora u horas, "M" para molar, "min" para minuto o minutos, "MHz" para megahercio, "EM" para espectroscopía de masas, "RMN" para espectroscopía de resonancia magnética nuclear, "ta" para temperatura ambiente, "CCF" para cromatografía en capa fina, "EtOAc" para acetato de etilo, "v/v" para relación de volumen respecto a volumen, "ac" para disoluciones acuosas. "R" y "S" son designaciones estereoquímicas familiares para aquellos expertos en la materia. Los nombres de compuestos se proporcionan por el programa ChemDraw Ultra (6.0).

Ejemplo 3 (referencia)

N-[(3S)-1-[(1S,2R,4R)-4-(Isopropil-metil-amino)-2-(tolueno-4-sulfonilmetil)-ciclohexil]-2-oxo-pirrolidin-3-il]-3-trifluorometil-benzamida

20 (3a) Se disolvió 1,4-ciclohexanodiona-monoetilacetil (25 g) en THF y se enfrió hasta -78°C. Se añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amida de litio 1 M (160 ml) en THF. Después de 30 min, se añadió gota a gota cianoforniato de etilo (15,9 ml). Después de 60 min, la disolución se vertió en EtOAc y agua que contenía hielo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera antes de secarse y concentrarse. Este bruto se filtró a través de un tapón de sílice dando el éster etílico de ácido 8-oxo-1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-7-carboxílico (32,4 g). EM hallada: (M + H)⁺ = 228,9

25 (3b) El derivado anterior (3a) (36,5 g) se disolvió en tolueno (500 ml) antes de la adición de (S)-metilbencilamina (23 ml) y triflato de iterbio (III) (0,37 g). Esta mezcla se agitó a reflujo durante 3 h. Después de enfriarse hasta ta durante la noche, el disolvente se eliminó dando un aceite dorado. Este aceite se disolvió en acetonitrilo (420 ml) antes de la adición de ácido acético (100 ml) y NaBH(OAc)₃ (67,8 g). La mezcla se agitó durante 5 días a ta. El disolvente se eliminó antes de redisolverse en CH₂Cl₂. Después de enfriarse en un baño de hielo, se añadió NaOH 1 N (pH = 8). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró. La cromatografía ultrarrápida del residuo resultante dio éster etílico de ácido 8(S)-(1(S)-fenil-etilamino)-1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-7(R)-carboxílico (26,2 g): RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, 300 MHz) 1,31 (m, 6H), 1,46 (m, 1H), 1,6-1,84 (m, 4H), 2,1 (t, 1H), 2,85 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,93 (m, 4H), 4,19 (q, 2H), 7,2-7,4 (m, 5H).

35 (3c) El derivado anterior (3b) (16,3 g) se disolvió en Et₂O (160 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió gota a gota hidruro de litio y aluminio 1 M en THF (117,3 ml). Después de la adición, la disolución se agitó durante 2 h a 0°C. La reacción se inactivó con agua (4,4 ml) y luego NaOH 1 N (17,6 ml). Los sólidos se separaron por filtración a través de una almohadilla de celite. El filtrado se concentró dando un aceite. Este material se disolvió en MeOH (20 ml) antes de la adición de 20% de Pd(OH)₂ (3 g). Esta disolución se colocó en un aparato de Parr a 50 psi (345 kPa). La disolución se mezcló durante la noche. El paladio se separó por filtración y la disolución se concentró. El aceite resultante se disolvió en THF (160 ml) y agua (20 ml) antes de la adición de trietilamina (8,8 ml). Después de enfriarse hasta 0°C, se añadió dicarbonato de dibencilo (18,2 g). La disolución se calentó hasta ta y se agitó durante la noche. Se añadió acetato de etilo junto con salmuera. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró. La cromatografía ultrarrápida del residuo resultante dio éster bencilico de ácido (7R,8S)-(7-hidroxi-metil-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-carbámico (9,8 g). EM hallada: (M + H)⁺ = 322,2.

45 (3d) Una parte (100 mg) del derivado anterior (3c) se disolvió en THF (10 ml) antes de la adición de tri-n-butilfosfina (0,86 ml). Se añadió disulfuro de 4-bromo-fenilo (233 mg) y la disolución se agitó en un baño de aceite a 75°C. Después de 5 h, la reacción se enfrió hasta ta y la cromatografía ultrarrápida dio éster bencilico de ácido (7R,8S)-[7-(4-bromo-fenilsulfanilmetil)-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il]-carbámico (137 mg). RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, 300 MHz) 1,39 (t, 1H), 1,5-1,9 (m, 9H), 2,05 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 3,0 (dd, 1H), 3,93 (m, 4H), 4,08 (m, 1H), 4,9 (d a, 1H), 5,1 (s, 2H), 7,17 (d, 2H), 7,36 (m, 7H).

55 (3e) Una parte (2,5 g) del derivado anterior (3d) se disolvió en CH₂Cl₂ (100 ml) y se enfrió hasta 0°C antes de la adición *m*-CPBA al 65% (3,1 g). Después de 2 h, la disolución se lavó con disolución saturada de NaHCO₃, disolución de salmuera, se secó, se filtró y se concentró. La cromatografía ultrarrápida del residuo resultante dio éster bencilico de ácido (7R,8S)-[7-(4-bromo-bencenosulfonilmetil)-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il]-carbámico (2,59 g). EM hallada: (M + H)⁺ = 525,9.

Ejemplo 52 (referencia)**Trifluoroacetato de 1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(fenilsulfonilmetil)ciclohexil)-3-(naftalen-1-ilamino)pirrolidin-2-ona**

(52a) Se disolvió trifluoroacetato de (1S*,2R*,4R*)-4-azido-2-bencenosulfonilmetil-ciclohexilamina (véase 37c) (2,5 g, 6,3 mmol) en DMF (15 ml) antes de la adición de reactivo BOP (3,4 g) y N-Boc-L-Met-OH (1,9 g). Después de enfriarse hasta 0°C, se añadió NMM (2,6 ml). La mezcla resultante se calentó hasta ta y se agitó durante la noche. La disolución se diluyó con EtOAc y se lavó sucesivamente con salmuera y NaHCO₃ sat. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. La cromatografía ultrarrápida del residuo resultante dio (S)-1-((1S*,2R*,4R*)-4-azido-2-(fenilsulfonilmetil)ciclohexilamino)-4-(metiltio)-1-oxobutan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (2,8 g) como una mezcla de diaestereómeros. EM hallada: (M + H)⁺ = 526,2.

(52b) El derivado anterior (52a) se disolvió en MeI (30 ml). Después de agitar durante la noche a ta, la disolución se concentró y se secó. El material resultante se disolvió en DMF (30 ml) antes de la adición de Cs₂CO₃ (3,5 g). Después de agitar 3 h, la disolución se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. La cromatografía ultrarrápida (1:2 hasta 2:1 de EtOAc/hexano) del residuo resultante proporcionó el diaestereómero inferior (S)-1-((1S,2R,4R)-4-azido-2-(fenilsulfonilmetil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (600 mg). EM hallada: (M + H)⁺ = 478,3.

Ejemplo 61**Trifluoroacetato de N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(fenilsulfonilmetil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-3,5-bis(trifluorometil)benzamida**

(61a) Se disolvió ácido (1S,2R)-cis-2-metoxicarbonil-ciclohex-4-eno-1-carboxílico (66,0 g, véase Bolm y col. J. Org. Chem. 2000, 65, 6984-6991) en acetona seca (815 ml) antes de la adición de trietilamina (43,4 g). Esta disolución se enfrió hasta 0°C y se añadió cloroformiato de etilo (46,7 g). La disolución resultante se agitó 1 h antes de añadirse NaN₃ (35,0 g). Se eliminó el baño de enfriamiento y la reacción se calentó hasta ta durante la noche. Todo el material sólido se eliminó mediante filtración, y la disolución se concentró parcialmente. Se añadió agua lentamente y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con éter. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera antes de secarse, se filtraron y se concentraron. El aceite resultante (66,1 g) se disolvió en benceno (800 ml) y se calentó a un reflujo suave. Después de 4 h, la disolución se enfrió de nuevo hasta ta. Se añadieron alcohol bencílico (37,5 g) y *p*-TsOH (1,5 g) y la disolución se calentó de nuevo a un reflujo suave durante la noche. Después de enfriarse hasta ta, la reacción se lavó con NaHCO₃ y salmuera, se secó, se filtró y se concentró dando éster metílico de ácido (1R,6S)-6-benciloxicarbonilamino-ciclohex-3-enocarboxílico (97,7 g). EM hallada: (M + H)⁺ = 290,2.

(61b) Una muestra de éster metílico de ácido (1R,6S)-6-benciloxicarbonilamino-ciclohex-3-enocarboxílico (91,4 g) se disolvió en MeOH (500 ml) antes de la adición gota a gota de NaOH (25,3 g) en agua (95 ml). Después de 3 h, la disolución se concentró parcialmente y se añadió una mezcla de Et₂O/agua. La fase acuosa se separó y se acidificó (pH ~ 2) con HCl concentrado. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera antes de secarse, se filtraron y se concentraron dando ácido (1R,6S)-6-benciloxicarbonilamino-ciclohex-3-enocarboxílico (72,7 g). EM hallada: (M + H)⁺ = 276,2.

(61c) Una muestra de ácido (1R,6S)-6-benciloxicarbonilamino-ciclohex-3-enocarboxílico (72 g) se disolvió en CH₂Cl₂ (750 ml) antes de la adición de CDI (50,9 g). Después de 2,5 h, se añadió agua y la disolución se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron. El material resultante se disolvió en CH₂Cl₂ y se burbujeó gas amoniaco a través de la disolución durante 1,5 h. Después de agitar durante la noche, la mayoría del disolvente se eliminó y se añadió Et₂O. El producto precipitó como un sólido blanco y se recogió dando éster bencílico de ácido (1R,6S)-6-carbamoilciclohex-3-enil)carbámico (61,5 g). EM hallada: (M+H)⁺ = 275,3.

(61d) Una muestra de éster bencílico de ácido (1R,6S)-6-carbamoilciclohex-3-enil)carbámico (30,7 g) se disolvió en THF (1100 ml) y NMP (220 ml). A -78°C, se añadió gota a gota *n*-BuLi 2,3 M (96,3 ml). Después de 2 h, se añadió gota a gota una disolución de Boc₂O (24,4 g) en THF (40 ml). Esta disolución se agitó 1,2 h antes de inactivarse con una disolución saturada de NH₄Cl. Se añadieron agua y Et₂O. Entonces, la fase orgánica se filtró, se lavó con agua, salmuera, se secó, se filtró y se concentró. La cromatografía ultrarrápida del residuo resultante dio éster bencílico de ácido (1R,6S)-(6-*terc*-butoxicarbonilaminocarbonil-ciclohex-3-enil)-carbámico (29,2 g). EM hallada: (M + Na)⁺ = 397,4.

(61e) Una muestra de éster bencílico de ácido (1R,6S)-(6-*terc*-butoxicarbonil-aminocarbonilciclohex-3-enil)carbámico (29,0 g) se disolvió en THF (1290 ml). Ésta se enfrió en un baño de hielo/salmuera antes de la adición de *n*-BuLi (1,5 ml, 2,4M). Después de 30 min, se añadió yodo (59,0 g) en una única parte. El baño se eliminó y la reacción se calentó hasta ta durante la noche. La disolución resultante se inactivó con disolución saturada de tiosulfato. Se añadieron agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó, se filtró y se concentró. La suspensión resultante se diluyó con Et₂O y el éster *terc*-butílico de ácido (1R,2S,4S,5R)-

2-benciloxicarbonil-amino-4-yodo-7-oxo-6-aza-biciclo[3.2.1]octano-6-carboxílico (22,8 g) se recogió por filtración a vacío. EM hallada: $(M - C_5H_8O_2 + H)^+ = 401,1$.

5 (61f) Una muestra de éster *terc*-butílico de ácido (1*R*,2*S*,4*S*,5*R*)-2-benciloxicarbonilamino-4-yodo-7-oxo-6-aza-biciclo[3.2.1]octano-6-carboxílico (43,3 g) se disolvió en benceno (580 ml) antes de la adición de Bu₃SnH (27,8 g) y AIBN (0,7 g). La mezcla resultante se calentó a un reflujo suave durante 3 h. Después de enfriarse, el disolvente se eliminó y se añadió hexano. El sólido blanco resultante se recogió por filtración a vacío dando éster *terc*-butílico de ácido (1*R*,2*S*,5*R*)-2-benciloxicarbonilamino-7-oxo-6-aza-biciclo[3.2.1]octano-6-carboxílico (29,5 g). EM hallada: $(M + Na)^+ = 397,4$.

10 (61g) Una disolución de éster *terc*-butílico de ácido (1*R*,2*S*,5*R*)-2-benciloxicarbonilamino-7-oxo-6-aza-biciclo[3.2.1]octano-6-carboxílico (10,21 g, 27,3 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml) se trató con agua (40 ml) y luego con borohidruro de sodio (5,16 g, 136 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se trató con bicarbonato sódico acuoso saturado y se agitó hasta que disminuyó el burbujeo. La mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con cloruro sódico acuoso saturado, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. El residuo se recrystalizó en acetato de etilo-hexano proporcionando éster *terc*-butílico de ácido (1*R*,3*R*,4*S*)-(4-benciloxicarbonilamino-3-hidroximetilciclohexil)carbámico como un sólido blanco (6,8 g); se obtuvo producto adicional (2,1 g) por cromatografía ultrarrápida del residuo de la concentración de las aguas de lavado eluyendo con 40%, luego 50% de acetato de etilo-hexano. EM hallada: $(M + H)^+ = 379,28$.

20 (61h) Una disolución de éster *terc*-butílico de ácido (1*R*,3*R*,4*S*)-(4-benciloxicarbonilamino-3-hidroximetilciclohexil)carbámico (3,49 g, 9,22 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) se trató con disulfuro de difenilo (4,03 g, 18,4 mmol) y tri-*n*-butilfosfina (4,6 ml, 18,4 mmol) y la disolución se calentó a reflujo durante 17 h. La mezcla se enfrió y se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con 10%, luego 20% de acetato de etilo-hexano, proporcionando éster bencilico de ácido (1*S*,2*R*,4*R*)-(4-*terc*-butoxicarbonilamino-2-fenil-sulfonilmetilciclohexil)-carbámico (4,37 g) como un sólido vítreo blanco. EM hallada: $(M + H)^+ = 471,65$.

30 (61i) Una disolución de éster bencilico de ácido (1*S*,2*R*,4*R*)-(4-*terc*-butoxicarbonilamino-2-fenilsulfonilmetilciclohexil)carbámico (4,37 g, 9,22 mmol) en 2-propanol (100 ml) se trató con una disolución de oxona (11,34 g, 18,44 mmol) en agua (60 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, luego se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron con agua, luego con salmuera, luego se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío proporcionando éster bencilico de ácido (1*S*,2*R*,4*R*)-(2-benceno-sulfonilmetil-4-*terc*-butoxicarbonilaminociclohexil)-carbámico (4,77 g) como un sólido vítreo blanco, se usó sin más purificación. EM hallada: $(M + H)^+ = 503,6$.

35 (61j) Una mezcla de éster bencilico de ácido (1*S*,2*R*,4*R*)-(2-benceno-sulfonilmetil-4-*terc*-butoxicarbonilaminociclohexil)carbámico (2,96 g, 5,9 mmol) y 20% de hidróxido de paladio sobre carbón (catalizador de Pearlman, 2,0 g) en metanol (100 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 16,5 h. La mezcla se filtró a través de Celite y los sólidos se lavaron con metanol. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se disolvió en diclorometano. La disolución se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío proporcionando éster *terc*-butílico de ácido (1*R*,3*R*,4*S*)-(4-amino-3-bencenosulfonilmetilciclohexil)-carbámico (2,02 g) como un sólido vítreo blanco, se usó sin más purificación. EM hallada: $(M + H)^+ = 369,62$.

(61k) Este material (61j) se incorporó en las etapas 52a a 52b (sustituyendo N-Boc-L-Met-OH por N-Cbz-L-Met-OH) dando (1*R*,3*R*,4*S*)-4-((*S*)-2-oxo-3-(2-fenilacetamido)pirrolidin-1-il)-3-(fenilsulfonilmetil)ciclohexilcarbamato de *terc*-butilo. EM hallada: $(M + H)^+ = 586,6$.

45 (61l) Una parte del material anterior (61k) (2,0 g) se disolvió en CH₂Cl₂ (5 ml) y se enfrió hasta 0°C antes de la adición de TFA (7 ml). Después de calentarse la reacción hasta ta durante 1 h, se concentró y se secó. Este material, acetona (993 mg) y ácido acético (1 ml) en 1,2-dicloroetano (15 ml) se agitó durante 3 min, luego se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (1,4 g). Después de agitar durante 20 h, se añadió MeOH (10 ml) seguido de formaldehído acuoso al 37% (2 ml) y se añadió cianoborohidruro de sodio (427 mg). La mezcla se agitó 3 h y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (200 ml), se lavó con NaHCO₃ saturado, se secó sobre Mg₂SO₄, se filtró y se evaporó proporcionando N-((*S*)-1-((1*S*,2*R*,4*R*)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(fenilsulfonilmetil)-ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-2-fenilacetamida (2,7 g). EM hallada: $(M + H)^+ = 542,2$.

55 (61m) Una parte del material anterior (61l) (300 mg) se disolvió en HBr al 33% (peso)/AcOH (3 ml). Después de 30 min, se añadió Et₂O (20 ml) y en la disolución precipitó un sólido blanco. Este sólido se recogió dando dihidrogenobromuro de (S)-3-amino-1-((1*S*,2*R*,4*R*)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(fenilsulfonilmetil)ciclohexil)pirrolidin-2-ona (300 mg). EM hallada: $(M + H)^+ = 408,2$.

(61n) El material anterior (61m) se disolvió en EtOAc (8 ml) antes de la adición de disolución saturada de Na₂CO₃ (3 ml). La fase orgánica se secó (Na₂CO₃), se filtró y se concentró proporcionando la base libre (S)-3-

amino-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(fenilsulfonilmetil)ciclohexil)pirrolidin-2-ona (210 mg). EM hallada: $(M + H)^+ = 408,2$.

(61o) Una parte del material anterior (61n) (30 mg) se disolvió en DMF (1 ml) antes de la adición de NMM (29,3 mg) y ácido 3,5-ditrufluorometilbenzoico (16,2 mg). Después de enfriarse hasta 0°C, se añadió reactivo BOP (38 mg). La mezcla resultante se calentó hasta t_a y se agitó durante la noche. La disolución se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ sat. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. La purificación por HPLC de fase inversa (elución en gradiente, agua/acetonitrilo/TFA) del residuo resultante proporcionó el compuesto del título (X,0 mg). EM hallada: $(M + H)^+ = 648$.

Ejemplo 85 (referencia)

10 Trifluoroacetato de N-((S)-1-((1S,2R,4R)-2-((4-clorofenilsulfonil)metil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-3-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida

(85a) Se hidrogenó una parte del compuesto (61 g) (500 mg) y 10% de Pd/C (112 mg) en MeOH (150 ml) a 40 psi (276 kPa) en un agitador de Parr durante 4 h. La mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas, se aclaró con MeOH, luego se evaporó a sequedad dando (1R,3R,4S)-4-amino-3-(hidroximetil)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo como un aceite incoloro (348 mg). EM ESI *m/z* 245 [C₁₂H₂₄N₂O₃ + H]⁺.

(85b) A una parte del anterior (85a) (4,14 g) en CH₂Cl₂ (169 ml) se añadió bicarbonato sódico (1,53 g), seguido por la adición de TrocCl (2,48 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se diluyó con CH₂Cl₂ (800 ml), se lavó con NaHCO₃ sat. (3 x 150 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar éster 2,2,2-tricloroetílico de ácido (1S,2R,4R)-4-*tert*-butoxicarbonilamino-2-hidroximetilciclohexil)carbámico (7,14 g) como un sólido blanco. EM ESI *m/z* 319 [C₁₅H₂₅Cl₃N₂O₅ - Boc + H]⁺.

(85c) Una mezcla de 85b (7,14 g), disulfuro de bis(*p*-clorofenilo) (9,76 g, 34 mmol) y tri-*n*-butilfosfina (26 ml, 187 mmol) en THF (426 ml) se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 75°C durante 16 h. El disolvente se eliminó a vacío, el residuo se diluyó con MeCN (800 ml), se lavó con hexanos (4 x 200 ml), se concentró y la cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 0-50% de éter/hexanos) proporcionó éster *tert*-butílico de ácido (1R,3R,4S)-[3-(4-clorofenilsulfonilmetil)-4-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)-ciclohexil]carbámico (6,73 g) como un sólido blanco: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,30-7,18 (m, 4H), 5,06 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,78 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 4,69 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 4,46 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,20-4,09 (m, 1H), 3,42 (s a, 1H), 2,94 (dd, *J* = 13,4, 7,2 Hz, 1H), 2,69 (dd, *J* = 13,4, 7,2 Hz, 1H), 2,22-2,08 (m, 1H), 2,05-1,78 (m, 3H), 1,68-1,38 (m, 10H), 1,34-0,82 (m, 2H).

(85d) Una disolución de 85c (6,73 g) en CH₂Cl₂ (41 ml) se enfrió hasta 0°C; se añadió en partes ácido 3-cloroperoxi-benzoico (70%, 6,38 g, 25,8 mmol). La mezcla se agitó durante 4 h, luego se diluyó con CH₂Cl₂ (800 ml), se lavó con NaHCO₃ sat. (3 x 150 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró dando éster *tert*-butílico de ácido (1R,3R,4S)-[3-(4-clorobencenosulfonilmetil)-4-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)ciclohexil]carbámico (7,13 g) como un sólido blanquecino. EM ESI *m/z* 478 [C₂₁H₂₈Cl₄N₂O₆S - Boc + H]⁺.

(85e) A una disolución de 85d (1,00 g) en THF (16 ml) se añadió ácido acético glacial (33 ml), seguido de polvo de cinc activado (3,00 g). La mezcla se agitó durante 8 h, luego se diluyó con EtOAc (500 ml), se lavó con Na₂CO₃ sat. (3 x 150 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía CombiFlash (gel de sílice, MeOH/CH₂Cl₂) dando (1R,3R,4S)-4-amino-3-((4-clorofenilsulfonil)metil)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo (561 mg) como un sólido amarillo. EM ESI *m/z* 403 [C₁₈H₂₇ClN₂O₄S + H]⁺.

(85f) A una disolución de 85e (561 mg) y *N*-Cbz-L-metionina (591 mg) en DMF (9,3 ml) enfriada hasta 0°C se añadió *N*-metilmorfolina (458 μl) y reactivo BOP (925 mg). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, luego se diluyó con EtOAc (500 ml), se lavó con NaHCO₃ sat. (3 x 150 ml), NH₄Cl (3 x 150 ml), LiCl acuoso al 5% (3 x 150 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró dando éster *tert*-butílico de ácido (1R,3R,4S)-[4-(2-benciloxicarbonilamino-4-metilsulfanilbutirilamino)-3-(4-clorobencenosulfonilmetil)ciclohexil]carbámico (953 mg) bruto como un sólido amarillo. EM ESI *m/z* 668 [C₃₁H₄₂ClN₃O₇S₂ + H]⁺.

(85g) Una mezcla de 85f (6,42 g, 9,60 mmol) y yodometano (70 ml) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió cloruro de metileno (200 ml) y el yodometano se destiló azeotrópicamente a vacío, repitiéndose 6-8 veces. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (200 ml), se concentró a ¼ de volumen a vacío y el sólido blanco resultante se filtró (2,47 g, subproducto de sal de sulfonio). El filtrado se concentró proporcionando un sólido amarillo (6,80 g), que se usó sin más purificación. Este sólido amarillo (6,80 g), carbonato de cesio (5,47 g, 16,8 mmol) y DMF (129 ml) se agitaron 6 h a temperatura ambiente. Se añadió más carbonato de cesio (5,47 g, 16,8 mmol) y la reacción se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc (1 l), se lavó con agua (3 x 600 ml), LiCl acuoso al 5% (3 x 600 ml) y salmuera (450 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 50-100% de EtOAc/hexanos)

dando éster bencílico de ácido (1S,2R,4R)-{1-[4-*terc*-butoxicarbonilamino-2-(4-clorobencenosulfonilmetil)ciclohexil]-2-oxopirrolidin-3-il}carbámico (3,21 g) como un sólido blanco. EM ESI m/z 620 [C₃₀H₃₅ClIN₃O₇S + H]⁺.

5 (85h) El compuesto 85 g se incorporó en el etapa 62b dando (S)-1-((1S,2R,4R)-4-amino-2-((4-clorofenilsulfonil)metil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,46 (s, 3H), 7,90-7,60 (m, 4H), 7,55-7,42 (m, 2H), 7,40-7,29 (m, 3H), 5,65 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,34-4,09 (m, 2H), 3,86-3,64 (m, 1H), 3,60-3,20 (m, 4H), 2,77-2,30 (m, 3H), 2,20-1,70 (m, 6H).

10 (85i) Una mezcla de 85h (875 mg, 1,38 mmol), acetona (3,03 ml, 41,4 mmol) y ácido acético (159 µl, 2,76 mmol) en 1,2-dicloroetano (30 ml) se agitó durante 3 min, luego se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (585 mg, 2,76 mmol). Después de agitar la mezcla durante 3 h se añadieron más acetona (4 ml), ácido acético (0,4 ml) y triacetoxiborohidruro de sodio (300 mg, 1,42 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción durante la noche, el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se disolvió en MeOH (30 ml); se añadieron formaldehído acuoso al 37% (6 ml) y cianoborohidruro de sodio (130 mg, 2,07 mmol). La mezcla se agitó 8 h. El disolvente se eliminó a vacío; el residuo se recogió en CH₂Cl₂ (300 ml), se lavó con NaHCO₃ sat. (3 × 100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío proporcionando (S)-1-((1S,2R,4R)-2-((4-clorofenilsulfonil)metil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo (707 mg) como un sólido amarillo. EM ESI m/z 576 [C₂₉H₃₈ClN₃O₅S + H]⁺.

20 (85j) Una mezcla de 85i (536 mg) y HBr al 33% en HOAc (15 ml) se agitó 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se trituró con éter (3 × 50 ml) y el residuo se disolvió en MeOH (50 ml). El disolvente se evaporó a vacío proporcionando dihidrogenobromuro de (S)-3-amino-1-((1S,2R,4R)-2-((4-clorofenilsulfonil)metil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)pirrolidin-2-ona (436 mg) como un sólido de color tostado que se usó sin más purificación en la siguiente etapa. EM ESI m/z 442 [C₂₁H₃₂ClN₃O₃S + H]⁺.

25 (85k) A una disolución de 85j bruto (92 mg) y ácido 3-fluoro-5-(trifluorometil)benzoico (48 mg) en DMF (1,01 ml) enfriada hasta 0°C se añadió *N*-metilmorfolina (50 µl) y reactivo BOP (101 mg). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (500 ml), se lavó con NaHCO₃ sat. (3 × 150 ml), NH₄Cl (3 × 150 ml), LiCl acuoso al 5% (3 × 150 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC semipreparativa dando el compuesto del título (71,2 mg) como una sal de TFA después de la liofilización en MeCN/H₂O. EM ESI m/z 632 [C₂₉H₃₄ClF₄N₃O₄S + H]⁺.

Ejemplo 97

30 **Trifluoroacetato de N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-((4-isopropilfenilsulfonil)metil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida**

35 (97a) El compuesto de la etapa 61f (4,0 g) se disolvió en MeOH (30 ml) antes de la adición de 10% de Pd/C (600 mg). Se añadió un globo de hidrógeno y la mezcla se agitó durante 3 h. El Pd/C se separó por filtración y el disolvente se concentró dando 2-amino-7-oxo-6-aza-biciclo[3.2.1]octano-6-carboxilato de (1R,2S,5R)-*terc*-butilo (2,5 g). EM hallada: (M + H)⁺ = 241,1.

(97b) Este material (97a) se incorporó en las etapas 52a a 52b (sustituyendo *N*-Boc-L-Met-OH por *N*-Cbz-L-Met-OH) dando 2-((S)-3-(benciloxicarbonil)-2-oxopirrolidin-1-il)-7-oxo-6-aza-biciclo[3.2.1]octano-6-carboxilato de (1R,2S,5R)-*terc*-butilo. EM hallada: (M + H)⁺ = 458,3.

40 (97c) Se hidrogenó una mezcla de 97b (1,20 g) y 10% de Pd/C (558 mg) en MeOH (200 ml) a 1 atm (98 kPa) durante 4 h. La mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas con MeOH, se lavó y se evaporó a sequedad dando 2-((S)-3-amino-2-oxopirrolidin-1-il)-7-oxo-6-aza-biciclo[3.2.1]octano-6-carboxilato de (1R,2S,5R)-*terc*-butilo (779 mg) como un sólido amarillo que se usó sin más purificación en la siguiente etapa: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 4,40-4,15 (m, 2H), 3,68 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 3,53-3,40 (m, 2H), 3,28-3,12 (m, 1H), 2,70-2,60 (m, 1H), 2,46-2,10 (m, 6H), 1,96-1,60 (m, 5H), 1,54 (s, 9H).

45 (97d) A una mezcla de 97c (779 mg), ácido 3-(trifluorometil)benzoico (687 mg) y DMF (12 ml) enfriada hasta 0°C se añadió *N*-metilmorfolina (793 µl, 7,23 mmol) y reactivo BOP (1,60 g, 3,61 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (800 ml), se lavó con NaHCO₃ sat. (3 × 150 ml), NH₄Cl (3 × 150 ml), LiCl acuoso al 5% (3 × 150 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 0-15% de MeOH/CH₂Cl₂) dando 7-oxo-2-((S)-2-oxo-3-(3-(trifluorometil)benzamido)pirrolidin-1-il)-6-aza-biciclo[3.2.1]octano-6-carboxilato de (1R,2S,5R)-*terc*-butilo (1,20 g) como un sólido blanco. EM ESI m/z 496 [C₂₄H₂₈F₃N₃O₅S + H]⁺.

55 (97e) A una disolución de 97d (1,20 g, 2,42 mmol) en THF (18,6 ml) y agua (3,6 ml) se añadió en partes borohidruro de sodio (460 mg, 12,1 mmol). Después de agitar la mezcla durante tres horas, se añadió NaHCO₃ sat. (50 ml) y la mezcla se agitó durante 15 min adicionales. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (500 ml), se lavó con NaHCO₃ sat. (3 × 150 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró dando (1R,3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-((S)-2-oxo-3-(3-(trifluorometil)benzamido)pirrolidin-1-il)ciclohexilcarbamato de *terc*-

butilo (1,12 g) como un sólido blanco. EM ESI m/z 500 $[C_{24}H_{32}F_3N_3O_5 + H]^+$.

5 (97f) Una mezcla de 97e (100 mg), bis(*p*-1,2-bis(4-isopropilfenil)disulfano (121 mg) y tri-*n*-butilfosfina (0,3 ml) en THF (5 ml) se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 75°C durante 16 h. El disolvente se eliminó a vacío, el residuo se diluyó con MeCN (500 ml), se lavó con hexanos (4 x 200 ml), se concentró y la CCF preparativa proporcionó (1R,3R,4S)-3-((4-isopropilfeniltio)metil)-4-((S)-2-oxo-3-(3-(trifluorometil)benzamido)pirrolidin-1-il)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo (79,7 mg) como una mezcla de isómeros. EM ESI m/z 634 $[C_{24}H_{32}F_3N_3O_5 + H]^+$.

10 (97 g) El compuesto de antes (97f) se incorporó en el etapa 3e dando (1R,3R,4S)-3-((4-isopropilfenilsulfonil)metil)-4-((S)-2-oxo-3-(3-(trifluorometil)benzamido)pirrolidin-1-il)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo: RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,10-7,76 (m, 4H), 7,75-7,62 (m, 1H), 7,61-7,30 (m, 3H), 4,90-4,04 (m, 2H), 3,87-3,20 (m, 4H), 3,13-2,86 (m, 1H), 2,80-2,42 (m, 1H), 2,36-1,50 (m, 25H), 0,99-0,75 (m, 4H); RMN ^{19}F (282 MHz, $CDCl_3$) δ -63,1, -63,2.

(97h) El compuesto de antes (97 g) se incorporó en la etapa 611 dando el compuesto del título después de HPLC. EM hallada: $(M + H)^+ = 622,3$.

15 Ejemplo 100

Trifluoroacetato de 3-cloro-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(tosilmetil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)benzamida

(100a) El compuesto 97b se incorporó en la etapa 97e dando éster bencílico de ácido (1S,2R,4R)-{1-[4-*tert*-butoxicarbonilamino-2-(hidroximetil)ciclohexil]-2-oxo-pirrolidin-3-il}carbámico. EM hallada: $(M + H)^+ = 462$.

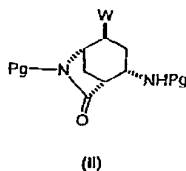
20 (100b) El compuesto 100a se incorporó en la etapa 97f (con 1,2-*dipara*-tolildisulfano en lugar de bis(*p*-1,2-bis(4-isopropilfenil)disulfano) y luego la etapa 97 g dando éster bencílico de ácido (1S,2R,4R)-{1-[4-*tert*-butoxicarbonilamino-2-(4-metilbencenosulfonilmetil)ciclohexil]-2-oxopirrolidin-3-il}carbámico. EM hallada: $(M + H)^+ = 600$.

25 (100c) El compuesto 100b se introdujo en las etapas 85h-85j dando dihidrogenobromuro de (S)-3-amino-1-((1S,2R,4R)-2-((4-metilfenilsulfonil)metil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)pirrolidin-2-ona. EM hallada: $(M + H)^+ = 584$.

(100d) El compuesto 100c se introdujo en la etapa 85k (con ácido 3-clorobenzoico en lugar de ácido 3-fluoro-5-trifluorometil-benzoico) dando el compuesto del título. EM hallada: $(M + H)^+ = 560,2$.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (II):



en la que

5 W se selecciona de H, I y Br;

Pg, en cada aparición, se selecciona independientemente de un grupo protector de amina, seleccionado del grupo que consiste en:

2,7-di-t-butil-[9-(10,10-dioxo-10,10,10,10-tetrahidrotioxantil)]metiloxicarbonilo;

2-trimetilsililetiloxicarbonilo;

10 2-feniletiloxicarbonilo;

1,1-dimetil-2,2-dibromoetiloxicarbonilo;

1-metil-1-(4-bifenilil)etiloxicarbonilo;

benciloxicarbonilo;

p-nitrobenciloxicarbonilo;

15 2-(p-toluenosulfonyl)etiloxicarbonilo;

m-cloro-p-aciloxibenciloxicarbonilo;

5-benzoisoxazolimetiloxicarbonilo;

p-(dihidroxiboril)benciloxicarbonilo;

m-nitrofeniloxicarbonilo;

20 o-nitrobenciloxicarbonilo;

3,5-dimetoxibenciloxicarbonilo;

3,4-dimetoxi-6-nitrobenciloxicarbonilo;

N'-p-toluenosulfonylamino-carbonilo;

t-amiloxicarbonilo;

25 p-deciloxibenciloxicarbonilo;

diisopropilmetiloxicarbonilo;

2,2-dimetoxicarbonilviniloxicarbonilo;

di(2-piridil)metiloxicarbonilo;

2-furanilmetiloxicarbonilo y

30 tert-butiloxicarbonilo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

W se selecciona de H, I y Br; y

Pg, en cada aparición, se selecciona independientemente de benciloxicarbonilo (Cbz) y terc-butiloxicarbonilo (Boc).