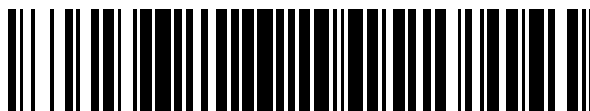


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 600**

51 Int. Cl.:

**C07D 403/14** (2006.01)

**C07D 405/14** (2006.01)

**C07D 417/14** (2006.01)

**A61P 31/00** (2006.01)

**A61K 31/41** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08768910 .5**

96 Fecha de presentación: **13.02.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2242752**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.10.2010**

54 Título: **Imidazoli bifenil imidazoles como inhibidores del virus de la hepatitis C**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

**28.11.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

**28.11.2012**

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)  
Route 206 and Province Line Road P.O. Box 4000  
Princeton, NJ 08543-4000, US**

72 Inventor/es:

**BACHAND, CAROL; BELEMA, MAKONEN;  
DEON, DANIEL H.; GOOD, ANDREW C.;  
GOODRICH, JASON; JAMES, CLINT A.;  
JAMES, CLINT A.; LAVOIE, RICO;  
LOPEZ, OMAR D.; MARTEL, ALAIN;  
MEANWELL, NICHOLAS A.; NGUYEN, VAN N.;  
ROMINE, JEFFREY LEE;  
RUEDIGER, EDWARD H.;  
SNYDER, LAWRENCE B.;  
ST. LAURENT, DENIS R.;  
YANG, FUKANG; LANGLEY, DAVID R.;  
WANG, GAN y  
HAMANN, LAWRENCE G.**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 391 600 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Imidazoli bifenil imidazoles como inhibidores del virus de la hepatitis C

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

El VHC es un patógeno humano importante, que se calcula que infecta a unos 170 millones de personas en todo el mundo, aproximadamente 5 veces el número de personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1. Una fracción sustancial de estos individuos infectados por el VHC desarrolla enfermedad hepática progresiva grave, incluyendo cirrosis y carcinoma hepatocelular.

Actualmente, la terapia más eficaz contra el VHC emplea una combinación de interferón-alfa y ribavirina, que conduce a una eficacia sostenida en el 40 % de los pacientes. Resultados clínicos recientes demuestran que, como monoterapia, el interferón-alfa pegilado es superior al interferón-alfa sin modificar. Sin embargo, incluso con regímenes terapéuticos experimentales que implican combinaciones de interferón-alfa pegilado y ribavirina, una fracción sustancial de pacientes no tienen una reducción sostenida de la carga viral. Por lo tanto, hay una necesidad clara e importante para desarrollar terapias eficaces para el tratamiento de la infección por el VHC.

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

Dentro de la secuencia de nucleótidos y de aminoácidos codificada por el genoma del VHC se encuentra una heterogeneidad considerable. Se han caracterizado al menos 6 genotipos principales y se han descrito más de 50 subtipos. Los genotipos principales del VHC difieren en su distribución en todo el mundo, y la importancia clínica de la heterogeneidad genética del VHC queda por aclarar a pesar de numerosos estudios sobre el posible efecto de los genotipos sobre la patogénesis y la terapia.

La única hebra del genoma de ARN del VHC tiene aproximadamente 9.500 nucleótidos de longitud y tiene una sola fase de lectura abierta (ORF, Open Reading Frame) que codifica una sola poliproteína grande de aproximadamente 3.000 aminoácidos. En las células infectadas, esta poliproteína se escinde en sitios múltiples por proteasas celulares y virales para producir las proteínas no estructurales (NS) y estructurales. En el caso del VHC, la generación de proteínas maduras no estructurales (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, y NS5B) se efectúa por dos proteasas virales. Se cree que la primera es una metaloproteasa y escinde en la unión de NS2-NS3; la segunda es una serina proteasa contenida dentro de la región N-terminal de NS3 (denominada también proteasa NS3) y media todas las escisiones posteriores cadena debajo de NS3, tanto en cis, en el sitio de escisión NS3-NS4A, como en trans, para los restantes sitios NS4A-NS4B, NS4B-NS5A, NS5A-NS5B. La proteína NS4A parece desempeñar funciones múltiples, actuando como un cofactor para la proteasa NS3 y posiblemente ayudando en la localización de membrana de NS3 y otros componentes de replicasa viral. La formación del complejo de la proteína NS3 con NS4A parece necesaria para los sucesos de procesamiento, mejorando la eficacia proteolítica en todos los sitios. La proteína NS3 también presenta actividades nucleósido trifosfatasa y ARN helicasa. La NS5B (denominada también polimerasa del VHC) es una ARN polimerasa dependiente de ARN que está implicada en la replicación del VHC.

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

El documento WO 2004/005264 desvela compuestos de imidazol que son útiles contra infecciones ocasionadas por el virus de la hepatitis C y enfermedades asociadas con los mismas.

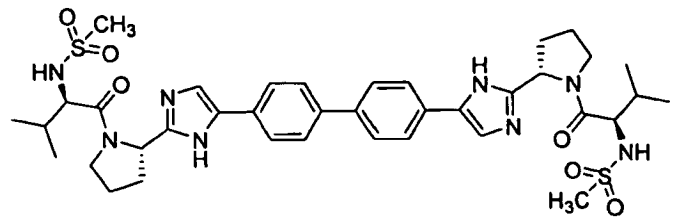
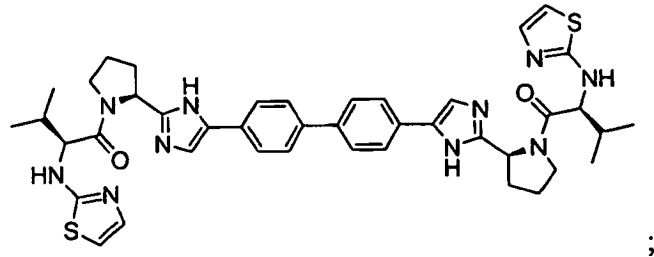
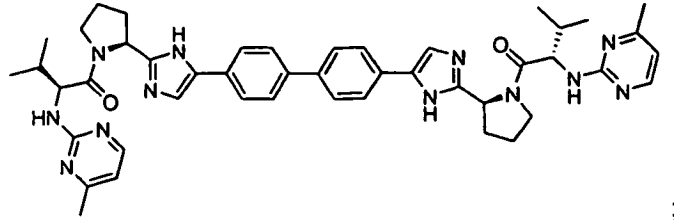
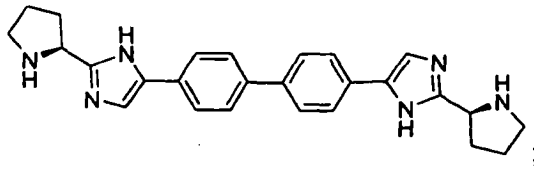
El documento *Journal für Praktische Chemie*, vol. 22, N° 3/4, 140-152 (1963) desvela la síntesis de 4(5), 4'(5')-diimidazoles con puentes aromáticos.

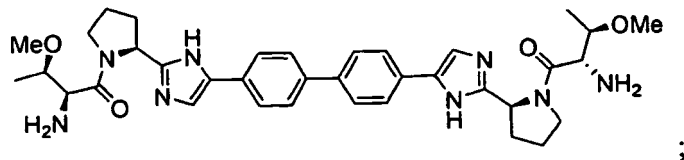
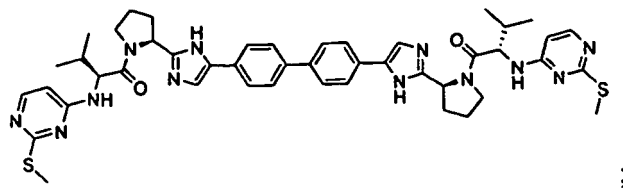
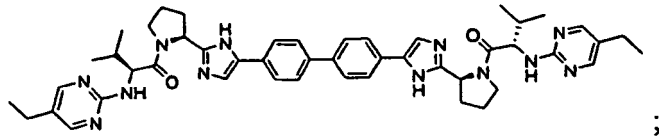
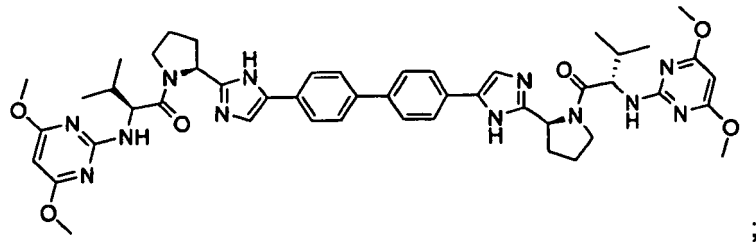
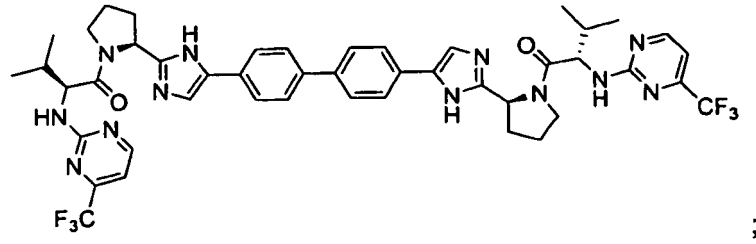
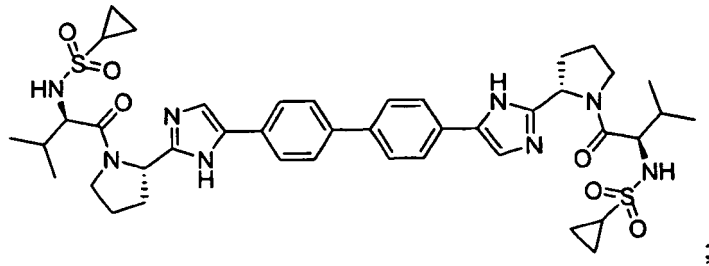
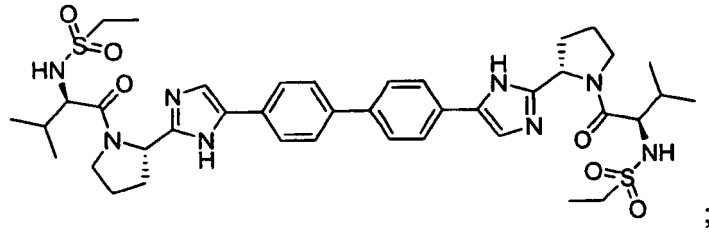
La invención proporciona un compuesto seleccionado entre

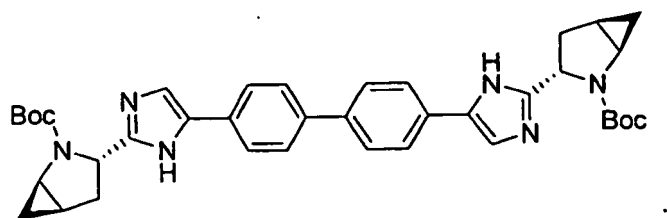
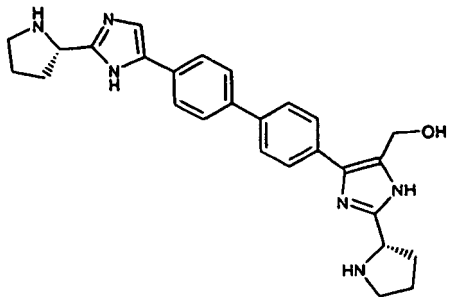
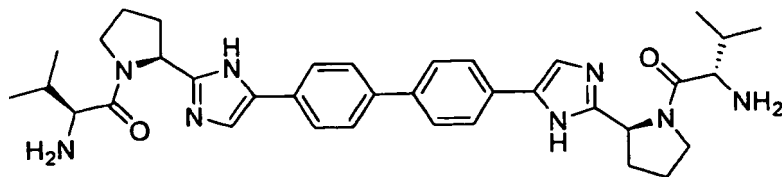
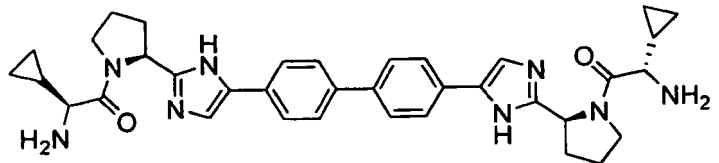
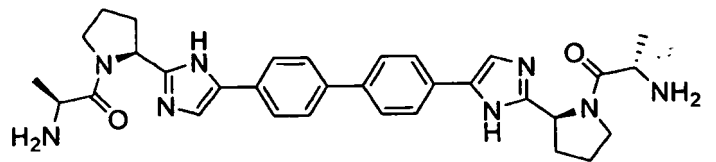
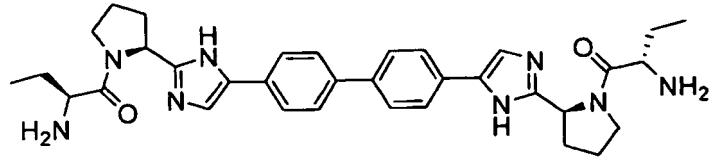
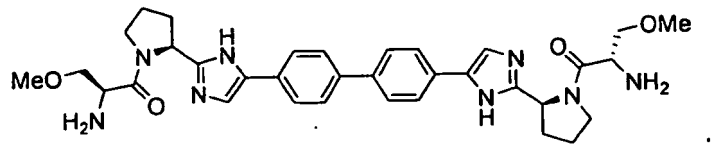
((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-(4'-(2-((1R,3S,5R)-2-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-azabicyclo[3,1,0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3,1,0]hex-2-il)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metilo; (4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-4,2-diil(1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3,1,0]hexano-3,2-diil((2S)-1-oxo-1,2-butanodiil)))biscarbamato de dimetilo; (2-((1R,3S,5R)-3-(4-(4'-(2-((1R,3S,5R)-2-(((metoxicarbonil)amino)acetil)-2-azabicyclo[3,1,0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3,1,0]hex-2-il)-2-oxoetil) carbamato de metilo; (4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-4,2-diil(1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3,1,0]hexano-3,2-diil((1S)-1-ciclopropil-2-oxo-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetilo;

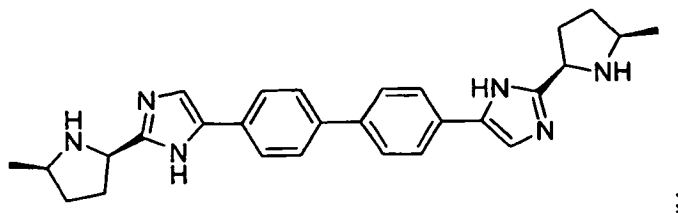
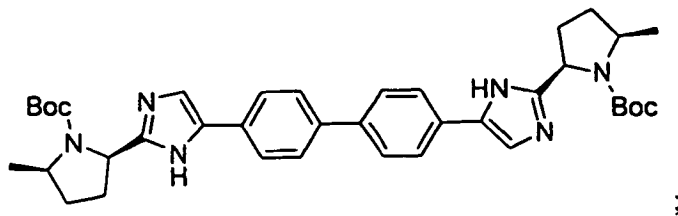
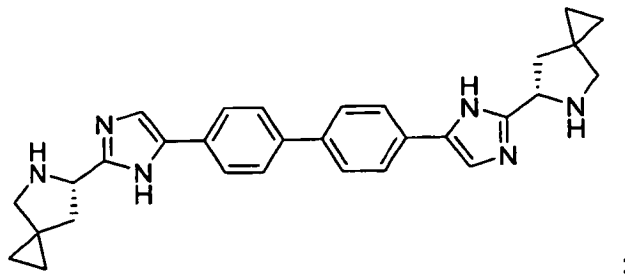
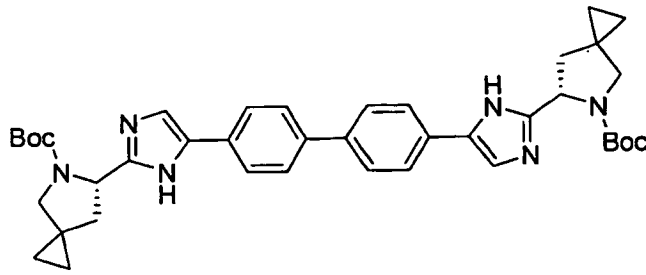
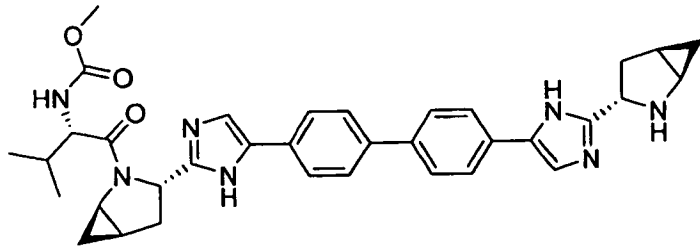
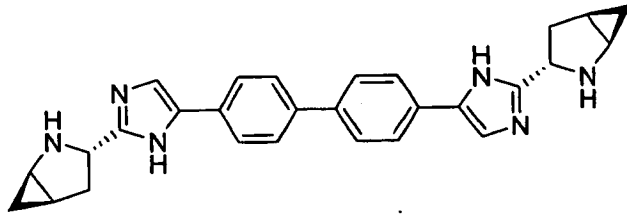
((1R)-1-(((1R,3S,SR)-3-(4-(4'-(2-((1R,3S,SR)-2-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3,1,0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3,1,0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;  
 (4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-4,2-diil(1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3,1,0]hexano-3,2-diil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetilo;  
 5 ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(4'-(2-((1R,3S,5R)-2-acetil-2-azabicyclo[3,1,0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3,1,0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;  
 ((1S)-2-metil-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(4'-(2-((1R,3S,5R)-2-(5-((3aS,4S,6aR)-2-oxohexahidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)pentanoil)-2-azabicyclo[3,1,0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3,1,0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;  
 10 N-((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(4'-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-acetamido-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3,1,0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3,1,0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)acetamida;  
 ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(4'-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3,1,0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3,1,0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de terc-butilo;  
 15 (2S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(4'-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-amino-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3,1,0]hex-3-il)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3,1,0]hex-2-il)-3-metil-1-oxo-2-butanamina;  
 N-((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(4'-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((ciclopropilcarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3,1,0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3,1,0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)ciclopropano carbamato;  
 20 ((1R)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(4'-(2-((1R,3S,5R)-2-((2R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3,1,0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3,1,0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de terc-butilo;  
 N-((1R)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(4'-(2-((1R,3S,5R)-2-((2R)-2-acetarnido-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3,1,0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3,1,0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)acetamida;  
 25 N,N'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-4,2-diil(1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3,1,0]hexano-3,2-diil(2S)-3-metil-1-oxo-1,2-butanodiil))di(2-pirimidinamina);  
 ((1S)-1-(((6S)-6-(4-(4'-(2-((6S)-5-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-5-azaespiro[2,4]hept-6-il)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-5-azaespiro[2,4]hept-5-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;  
 30 ((1S)-1-(((2S,5S)-2-(4-(4'-(2-((2S,5S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-5-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-5-metil-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;  
 (2-((6S)-6-(4-(4'-(2-((6S)-5-((metoxicarbonil)amino)acetil)-5-azaespiro[2,4]hept-6-il)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-5-azaespiro[2,4]hept-5-il)-2-oxoetil)carbamato de metilo;  
 ((1S)-2-((6S)-6-(4-(4'-(2-((6S)-5-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-5-azaespiro[2,4]hept-6-il)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-5-azaespiro[2,4]hept-5-il)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metilo;  
 35 (4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-4,2-diil(6S)-5-azaespiro[2,4]heptano-6,5-diil((2S)-1-oxo-1,2-butanodiil)))biscarbamato de dimetilo;  
 ((1R)-1-(((6S)-6-(4-(4'-(2-((6S)-5-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-5-azaespiro[2,4]hept-6-il)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-5-azaespiro[2,4]hept-5-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;  
 40 (4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-4,2-diil(6S)-5-azaespiro[2,4]heptano-6,5-diil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetilo;  
 ((1R)-1-(((2S,SS)-2-(4-(4'-(2-((2S,5S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-5-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-5-metil-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;  
 (4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-4,2-diil((2S,5S)-5-metil-2,1-pirrolidinadiil)((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetilo;  
 45 (4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-4,2-diil((2S,5S)-5-metil-2,1-pirrolidinadiil)((2S)-1-oxo-1,2-butanodiil)))biscarbamato de dimetilo;  
 (2-((2S,5S)-2-(4-(4'-(2-((2S,5S)-1-(((metoxicarbonil)amino)acetil)-5-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-5-metil-1-pirrolidinil)-2-oxoetil)carbamato de metilo;  
 50 (2-((2S,5S)-2-(4-(4'-(2-((2S,5S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-metilpropanoil)-5-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-5-metil-1-pirrolidinil)-1,1-dimetil-2-oxoetil)carbamato de metilo;  
 ((1S)-2-((2S,5S)-2-(4-(4'-(2-((2S,5S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-5-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-5-metil-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metilo;  
 4,4'-(4,4'-bifenildiil)bis(2-((2S,5S)-5-metil-1-(3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol);  
 55 4,4'-(4,4'-bifenildiil)bis(2-((2S,5S)-5-metil-1-(fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol);  
 (2R,2'R)-1,1'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-4,2-diil((2S,5S)-5-metil-2,1-pirrolidinadiil)))bis(3-metil-1-oxo-2-butanol);  
 (2S,2'S)-1,1'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-4,2-diil((2S,5S)-5-metil-2,1-pirrolidinadiil)))bis(3-metil-1-oxo-2-butanol);  
 2-((2S,5S)-1-acetil-5-metil-2-pirrolidinil)-4-(4'-(2-((2S,5S)-1-acetil-5-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol;  
 60 (2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(terc-butoxicarbonil)-2-pirrolidinil)-4-(1,3-dioxan-2-ilmetil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinacarboxilato de terc-butilo;  
 (2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(terc-butoxicarbonil)-2-pirrolidinil)-4-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinacarboxilato de terc-butilo;  
 (2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(terc-butoxicarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-5-(2-metoxi-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinacarboxilato de terc-butilo;  
 65 (2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(terc-butoxicarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-5-propil-1H-imidazol-2-il)-1-

pirrolidincarboxilato de terc-butilo;  
 2-((2S)-1-(terc-butoxicarbonil)-2-pirrolidinil)-5-(4'-(2-((2S)-1-(terc-butoxicarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo;  
 (2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(terc-butoxicarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-3'-fluoro-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-4,4-difluoro-1-pirrolidinacarboxilato de terc-butilo;  
 5 2-((2S)-4,4-difluoro-2-pirrolidinil)-4-(3'-fluoro-4'-(2-((2S)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol;  
 (1R)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-5-metil-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dietil-2-oxo-1-feniletanamina;  
 1-((1R)-2-((2S)-2-(4-(4'-(4-metil-2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)piperidina;  
 10 ((1R)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-5-metil-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo;  
 ((1S)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-4-metil-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metilo;  
 15 ((1S)-1-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-5-metil-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;  
 ((1S,2R)-2-metoxi-1-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-threonil)-2-pirrolidinil)-4-metil-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metilo;  
 (1R,1'R)-2,2'-(4,4'-bifenildiilbis((4-metil-1H-imidazol-5,2-diil)(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina);  
 20 (1R,1'R)-2,2'-(4,4'-bifenildiilbis((4-metil-1H-imidazol-5,2-diil)(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(N,N-dietil-2-oxo-1-feniletanamina);  
 1,1'-(4,4'-bifenildiilbis((4-metil-1H-imidazol-5,2-diil)(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))  
 dipiperidina;  
 25 (4,4'-bifenildiilbis((4-metil-1H-imidazol-5,2-diil)(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetilo;  
 ((1S)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-5-metil-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metilo;  
 ((1S)-1-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-4-metil-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-5-metil-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;  
 30 ((1S,2R)-2-metoxi-1-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-threonil)-2-pirrolidinil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-5-metil-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metilo;  
 ((1S)-1-((2S)-2-(4-(1,3-dioxan-2-ilmetil)-5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;  
 35 ((1S,2R)-1-((2S)-2-(4-(2,2-dimetoxietil)-5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-threonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metoxipropil)carbamato de metilo;  
 ((1S)-1-((2S)-2-(4-(2,2-dimetoxietil)-5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;  
 (2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-threonil)-2-pirrolidinil)-4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-threonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-5-il)acetato de metilo;  
 40 (2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-valil)-2-pirrolidinil)-4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-5-il)acetato de metilo;  
 ((1S)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-4-propil-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metilo;  
 45 (1R)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-5-propil-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dietil-2-oxo-1-feniletanamina;  
 ((1S)-1-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-5-propil-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;  
 ((1S)-1-((2S)-4,4-difluoro-2-(4-(3'-fluoro-4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;  
 50 (1R)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-4,4-difluoro-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-3-fluoro-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dietil-2-oxo-1-feniletanamina;  
 ((1S)-1-((2S)-2-(4-(hidroximetil)-5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;  
 55 ((1S)-2-((2S)-2-(4-(4'-(4-(hidroximetil)-2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metilo;  
 (N,N'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-4,2-diil)(2S)-2,1-pirrolidinadiil((2S)-3-metil-1-oxo-1,2-butanodiil)))di(2-pirimidinamina);  
 N,N'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-4,2-diil)(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1S)-1-ciclopropil-2-oxo-2,1-etanodiil)))di(2-pirimidinamina);  
 60 N,N'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-4,2-diil)(2S)-2,1-pirrolidinadiil((2S)-1-oxo-1,2-propanodiil)))di(2-pirimidinamina);  
 N,N'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-4,2-diil)(2S)-2,1-pirrolidinadiil((2S)-1-oxo-1,2-butanodiil)))di(2-pirimidinamina);  
 N,N'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-4,2-diil)(2S)-2,1-pirrolidinadiil((2S)-3-metoxi-1-oxo-1,2-propanodiil)))di(2-pirimidinamina); y  
 65 N,N'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-4,2-diil)(2S)-2,1-pirrolidinadiil((2S,3R)-3-metoxi-1-oxo-1,2-butanodiil)))di(2-pirimidinamina);

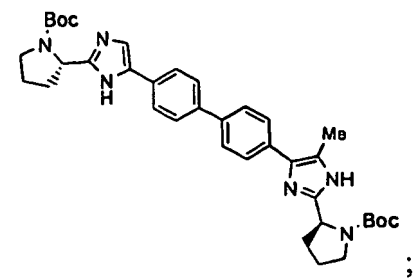
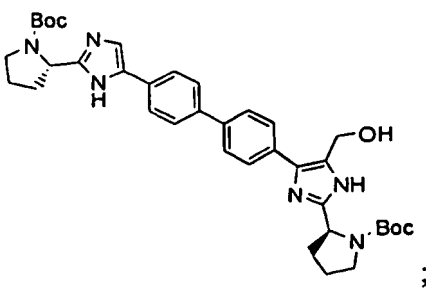
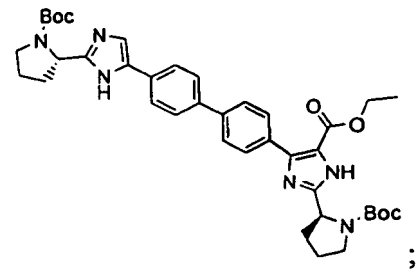
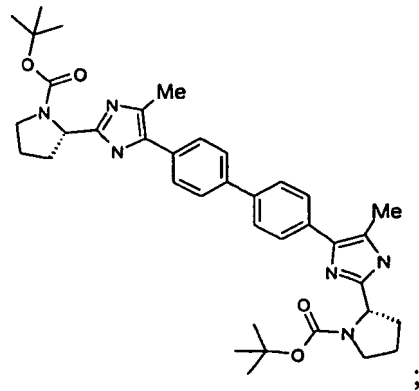
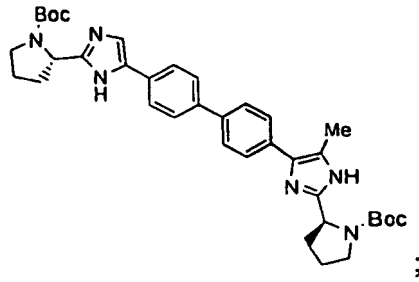


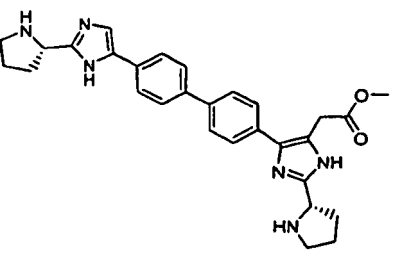
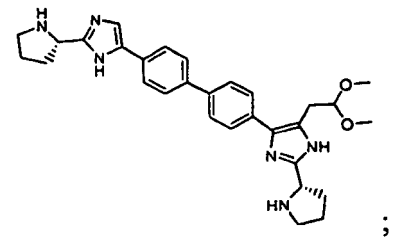
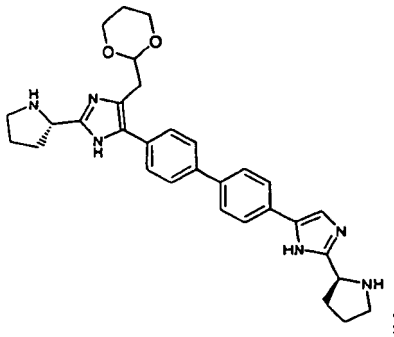
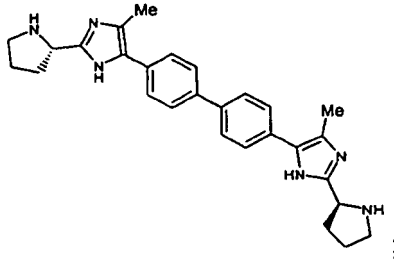
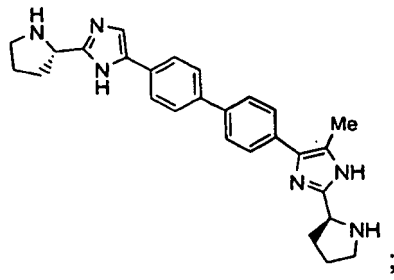


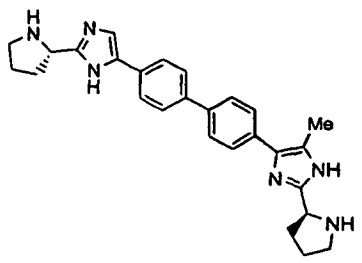
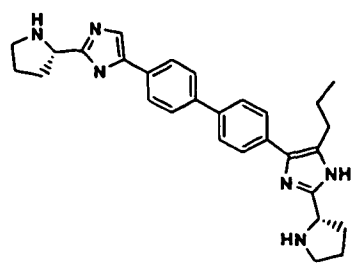




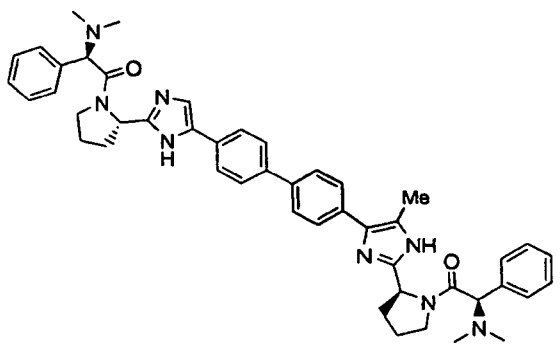








y



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 En una realización la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de dihidrocloruro.

La presente divulgación proporciona adicionalmente una composición que comprende un compuesto de la invención, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

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

- 15 En una realización adicional la composición comprende adicionalmente uno o dos compuestos adicionales que tienen actividad anti-VHC en la que al menos uno de los compuestos adicionales se selecciona de interleucina 2, interleucina 6, interleucina 12, un compuesto que potencia el desarrollo de una respuesta de linfocito T auxiliar de tipo 1, ARN de interferencia, ARN antisentido, Imiquimod, ribavirina, un inhibidor de la inosina 5'-monofosfato deshidrogenasa, amantadina y rimantadina.

- 20 En una realización adicional la composición comprende adicionalmente uno o dos compuestos adicionales que tienen actividad anti-VHC en la que al menos uno de los compuestos adicionales es eficaz para inhibir la función de una diana seleccionada de metaloproteasa del VHC, serina proteasa del VHC, polimerasa del VHC, helicasa del VHC, proteína NS4B del VHC, entrada del VHC, ensamblaje del VHC, salida del VHC, proteína NS5A del VHC e IMPDH para el tratamiento de una infección por VHC.

La presente divulgación proporciona adicionalmente un compuesto para su uso en un procedimiento de tratamiento de una infección por VHC en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

5 En una primera realización el procedimiento comprende adicionalmente administrar uno o dos compuestos adicionales que tienen actividad anti-VHC, antes que, después que, o simultáneamente con, el compuesto de la invención, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. En una segunda realización al menos uno de los compuestos adicionales es un interferón o una ribavirina. En una tercera realización el interferón se selecciona de interferón alfa 2B, interferón alfa pegilado, interferón consenso, interferón alfa 2A e interferón tau linfoblastoide.

10 En una cuarta realización el procedimiento comprende adicionalmente administrar uno o dos compuestos adicionales que tienen actividad anti-VHC antes que, después que, o simultáneamente con, el compuesto de la invención, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que al menos uno de los compuestos adicionales se selecciona de interleucina 2, interleucina 6, interleucina 12, un compuesto que potencia el desarrollo de una respuesta de linfocito T auxiliar de tipo 1, ARN de interferencia, ARN antisentido, Imiquimod, ribavirina, un inhibidor de la inosina 5'-monofosfato deshidrogenasa, amantadina y rimantadina.

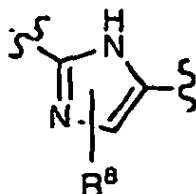
15 En una quinta realización el procedimiento comprende adicionalmente administrar uno o dos compuestos adicionales que tienen actividad anti-VHC antes que, después que, o simultáneamente con, el compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que al menos uno de los compuestos adicionales es eficaz para inhibir la función de una diana seleccionada de metaloproteasa del VHC, serina proteasa del VHC, polimerasa del VHC, helicasa del VHC, proteína NS4B del VHC, entrada del VHC, ensamblaje del VHC, salida del VHC, proteína NS5A del VHC e IMPDH para el tratamiento de infección por VHC.

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

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

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

25 La descripción de la presente divulgación en el presente documento debe considerarse en congruencia con las leyes y principios de la química de enlaces. En algunos casos puede ser necesario eliminar un átomo de hidrógeno para incorporar un sustituyente en cualquier localización determinada. Por ejemplo, en la siguiente estructura indicada a continuación



30  $R^B$  puede unirse a cualquiera de los átomos de carbono en el anillo imidazol o, como alternativa,  $R^B$  puede ocupar el sitio del átomo de hidrógeno en el anillo de nitrógeno para formar un imidazol N-sustituido.

Debe entenderse que los compuestos incluidos en la presente divulgación son aquellos que son adecuadamente estables para su uso como un agente farmacéutico.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, los siguientes términos tienen los significados que se indican a continuación:

35 Como se usa en el presente documento, las formas en singular "un", "uno", "el" y "la" incluyen referencias en plural a menos que el contexto dictamine claramente otra cosa.

40 En los compuestos de la presente divulgación existen centros asimétricos. Estos centros se indican mediante los símbolos "R" o "S", dependiendo de la configuración de los sustituyentes alrededor del átomo de carbono quiral. Los estereoisómeros individuales de los compuestos pueden prepararse sintéticamente a partir de materiales de partida disponibles en el mercado que contienen centros quirales o mediante la preparación de mezclas de productos enantioméricos seguido de separación tal como conversión en una mezcla de diaestereoisómeros seguido de separación o recristalización, técnicas cromatográficas o separación directa de enantiómeros sobre columnas cromatográficas quirales. Los compuestos de partida de estereoquímica particular se encuentran disponibles en el mercado o pueden fabricarse y determinarse por técnicas conocidas en la materia.

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

La expresión “compuestos de la presente divulgación”, y expresiones equivalentes, se refieren a incluir dichos compuestos y enantiómeros, diaestereómeros y sales de los mismos, farmacéuticamente aceptables. De manera similar, las referencias a productos intermedios se refieren a incluir sus sales cuando el contexto así lo permita.

5 Los compuestos de la presente divulgación pueden existir como sales farmacéuticamente aceptables. La expresión “sal farmacéuticamente aceptable”, como se usa en el presente documento, representa sales o formas zwitteriónicas de los compuestos de la presente divulgación que son solubles o dispersables en agua o aceite, que son, dentro del ámbito del buen criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de los pacientes, sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación en relación con una proporción de beneficio/riesgo razonable, y que son eficaces para el uso deseado. Las sales pueden prepararse durante el  
10 aislamiento y purificación final de los compuestos o por separado haciendo reaccionar un átomo de nitrógeno adecuado con un ácido adecuado. Las sales de adición de ácidos representativas incluyen acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, benzenosulfonato, bisulfato, butirato, camforato, camforsulfonato; digluconato, dihidrobromuro, dihidrocloruro, dihidroyoduro, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, formato, fumarato, hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, metilenosulfonato,  
15 metanosulfonato, naftilenosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tricloroacetato, trifluoroacetato, fosfato, glutamato, bicarbonato, para-tolueno-sulfonato y undecanoato. Los ejemplos de ácidos que pueden emplearse para formar sales de adición farmacéuticamente aceptables que incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico y ácidos orgánicos tales como ácido oxálico, maleico, succínico y críptico.

20 Las sales de adición de bases pueden prepararse durante el aislamiento y purificación final de los compuestos haciendo reaccionar un grupo carboxi con una base adecuada tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico o con amoníaco o una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Los cationes de sales farmacéuticamente aceptables incluyen litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio así como cationes de amina cuaternaria no tóxicos tales como amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina,  
25 trietilamina, dietilamina, etilamina, tributilamina, piridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, dicitclohexilamina, procaína, dibencilamina, N,N-dibencilfenetilamina y N,N'-dibenciletilendiamina. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de bases incluyen etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina y piperazina.

30 Cuando es posible que, para su uso en terapia, como producto químico en bruto, puedan administrarse cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de la invención, así como sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, es posible presentar el principio activo como una composición farmacéutica. Por consiguiente, la divulgación proporciona adicionalmente composiciones farmacéuticas, que incluyen cantidades terapéuticamente eficaces de los compuestos de la invención, o sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz”,  
35 como se usa en el presente documento, se refiere a la cantidad total de cada componente activo que es suficiente para mostrar un beneficio significativo al paciente, por ejemplo, una reducción en la carga viral. Cuando se aplica a un principio activo individual, administrado en solitario, la expresión se refiere a este principio en solitario. Cuando se aplica a una combinación, la expresión se refiere a cantidades combinadas de los principios activos que dan como resultado el efecto terapéutico, tanto si se administran en combinación, en serie o simultáneamente. Los compuestos de la invención, y sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, son como se ha descrito anteriormente. El vehículo (o vehículos), diluyente (o diluyentes) o excipiente (o excipientes) deben ser aceptables en cuanto a ser compatibles con los otros principios de la formulación y no perjudiciales para su receptor. De acuerdo con otro aspecto de la presente divulgación también se proporciona un proceso para la preparación de una formulación farmacéutica que incluye mezclar un compuesto de la invención, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, con uno o más  
45 vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. La expresión “farmacéuticamente aceptable”, como se usa en el presente documento, se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del ámbito del buen criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de los pacientes sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación en relación con una proporción de beneficio/riesgo razonable y que son eficaces para el uso deseado.

50 Las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse en formas de dosis unitaria que contienen una cantidad predeterminada del principio activo por dosis unitaria. En una monoterapia para la prevención y el tratamiento de una enfermedad mediada por el VHC son típicos niveles de dosificación de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 250 miligramos por kilogramo (“mg/kg”) de peso corporal al día, preferentemente entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día, de los compuestos de la presente descripción. Típicamente, las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación se administrarán de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 veces al día, o como alternativa, como una infusión continua. Tal administración puede usarse como una terapia crónica o aguda. La cantidad de principio activo que puede combinarse con los materiales vehículo para producir una sola forma de dosificación variará dependiendo de la afección que vaya a tratarse, de la gravedad de la afección, del tiempo de administración, de la vía de administración, de la velocidad de excreción del compuesto empleado, de la duración del tratamiento y de la edad, sexo, peso y estado del paciente. Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis o subdosis diaria, como se ha indicado anteriormente en el presente documento, o una fracción de la misma apropiada de las mismas de un principio activo. El tratamiento puede iniciarse con pequeñas dosis sustancialmente menores que la dosis óptima del

compuesto. Después de esto, en circunstancias, la dosificación aumenta mediante pequeños incrementos hasta conseguir el efecto óptimo. En general, es más deseable administrar el compuesto a un nivel de concentración que generalmente consiga resultados antivirales eficaces sin causar ningún efecto secundario perjudicial o dañino.

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

10 Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para la administración mediante cualquier vía apropiada, por ejemplo por la vía oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal (incluyendo inyecciones o infusiones subcutáneas, intercutáneas, intramusculares, intraarticulares, intrasinoviales, intraesternales, intratecales, intralesionales, intravenosas o intradérmicas). Tales formulaciones pueden prepararse mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica de la farmacia, por ejemplo, asociando el principio activo con el vehículo (o vehículos) o excipiente (o excipientes). Se prefiere la administración oral o la administración por inyección.

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

20 Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente farmacológico activo puede combinarse con un vehículo oral, inerte, no tóxico, farmacéuticamente aceptable, tal como etanol, glicerol, agua y similar. Los polvos se preparan triturando el compuesto a un tamaño adecuadamente fino y mezclando con un vehículo farmacéutico triturado de manera similar, tal como un hidrato de carbono comestible, como por ejemplo, almidón o manitol. También pueden estar presentes un agente aromatizante, conservante, dispersante y colorante.

25 Las cápsulas se fabrican preparando una mezcla en polvo, como se ha descrito anteriormente, y rellenando carcavas formadas de gelatina. Antes de la operación de relleno, a la mezcla en polvo también pueden añadirse emolientes y lubricantes, tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio o estearato de calcio, o polietilenglicol sólido. También puede añadirse un agente disgregante o solubilizante tal como agar-agar, carbonato cálcico o carbonato sódico para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingiere la cápsula.

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

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

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

Los compuestos de la invención, y sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, también pueden administrarse en forma de sistemas de administración liposomal, tales como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden formarse a partir de una diversidad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

5 Los compuestos de la invención, y sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, también pueden administrarse mediante el uso de anticuerpos monoclonales como vehículos individuales en lo que se acoplan las moléculas del compuesto. Los compuestos también pueden acoplarse con polímeros solubles como vehículos farmacológicos direccionables. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidafenol, polihidroxietilaspirtamidafenol, o polietileno xipolisina sustituidos con restos de palmitoilo. Adicionalmente, los compuestos pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de hidrogeles en bloque reticulados o amfipáticos.

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

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

20 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración rectal pueden presentarse como supositorios o como enemas.

25 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración nasal, en las que el vehículo es un sólido, incluyen un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 20 a 500 micrómetros que se administra en la manera en la que se toma el rapé, es decir, por inhalación rápida a través de las fosas nasales desde un envase que contiene el polvo que se sujeta cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas en las que el vehículo es un líquido, para la administración como una pulverización nasal o gotas nasales, incluye soluciones acuosas u oleaginosas del principio activo.

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

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

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

40 Debe entenderse que además de los principios particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo los que son adecuados para administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

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

45 La expresión "tratamiento" se refiere a: (i) prevenir una enfermedad, trastorno o afección que se produce en un paciente que puede estar predispuesto a la enfermedad, trastorno y/o afección pero al cual aún no se le ha diagnosticado que la tiene; (ii) inhibir la enfermedad, trastorno o afección, es decir, detener su desarrollo; y (iii) aliviar la enfermedad, trastorno o afección, es decir, causar la regresión de la enfermedad, trastorno y/o afección.

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

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

Tabla 1

<i>Nombre de la marca</i>	<i>Clase Fisiológica</i>	<i>Tipo de Inhibidor o Diana</i>	<i>Compañía proveedora</i>
NIM811		Inhibidor de ciclofilina	Novartis
Zadaxin		Inmunomodulador	Sciclone
Suvus		Azul de metileno	Bioenvision
Actilon (CPG 10101)		Agonista de TLR9	Coley
Batabulin (T67)	Anticancer	Inhibidor de $\beta$ -tubulina	Tularik Inc., South San Francisco, CA
ISIS 14803	Antiviral	Antisentido	ISIS Pharmaceutica Is Inc, Carlsbad, CA/Elan Pharmaceutica s Inc., New York, NY
Summetrel	Antiviral	Antiviral	Endo Pharmaceutica Is Holdings Inc., Chadds Ford, PA
GS-9132 (ACH-806)	Antiviral	Inhibidor de VHC	Achillion/Gilead
Compuestos de Pirazolopirimidina y sales del document WO-2005047288 26 de mayo del 2005	Antiviral	Inhibidores de VHC	Arrow Therapeutics Ltd.
Levovirin	Antiviral	Inhibidor de IMPDH	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Merimepodib (VX-497)	Antiviral	Inhibidor de IMPDH	Vertex Pharmaceutica Is Inc., Cambridge, MA
XTL-6865 (XTL-002)	Antiviral	Anticuerpo monoclonal	XTL Biopharmaceutica Is Ltd, Rehovot, Israel
Telaprevir (VX-950, LY-570310)	Antiviral	Inhibidor de serina proteasa de NS3	Vertex Pharmaceutica Is Inc., Cambridge, MA/Eli Lilly and Co. Inc., Indianapolis, ION
HCV-796	Antiviral	Inhibidor de replicasa de NS5B	Wyeth/Viropharma
NM-283	Antiviral	Inhibidor de replicasa de NS5B	Idenix/Novartis
GL-59728	Antiviral	Inhibidor de replicasa de NS5B	Gene Labs/Novartis
GL-60667	Antiviral	Inhibidor de replicasa de NS5B	Gene Labs/Novartis
2'C MeA	Antiviral	Inhibidor de replicasa de NS5B	Gilead
PSI6130	Antiviral	Inhibidor de replicasa de NS5B	Roche
R1626	Antiviral	Inhibidor de replicasa de NS5B	Roche
2'C Metil adenosina	Antiviral	Inhibidor de replicasa de NS5B	Merck
JTK-003	Antiviral	Inhibidor de RdRp	Japan Tobacco Inc., Tokio, Japón
Levovirin	Antiviral	Ribavirina	ICN Pharmaceutica Is, Costa Mesa, CA
Ribavirina	Antiviral	Ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Viramidina	Antiviral	Profármaco de Ribavirina	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Heptazyme	Antiviral	Ribozima	Ribozyme Pharmaceutica Is Inc., Boulder, CO
BILN-2061	Antiviral	Inhibidor de serina proteasa	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Alemania



(continuación)

Nombre de la marca	Clase Fisiológica	Tipo de Inhibidor o Diana	Compañía proveedora
SCH 503034	Antiviral	Inhibidor de serina proteasa	Schering Plough
Zadazim	Inmunomodulador	Inmunomodulador	SciClone Pharmaceutica Is Inc., San Mateo, CA
Ceplene	Inmunomodulador	Inmunomodulador	Maxim Pharmaceutica Is Inc., San Diego, CA
CellCept	Inmunosupresor	Inmunosupresor de IgG del VHC	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
Civacir	Inmunosupresor	Inmunosupresor de IgG del VHC	Nabi Biopharmaceutics Inc., Boca Ratón, FL
Albuferon - a	Interferón	albúmina IFN- $\alpha$ 2b	Human Genome Sciences Inc., Rockville, MD
Infergen A	Interferón	IFN alfacon-1	InterMune Pharmaceutica Is Inc., Brisbane, CA
Omega IFN	Interferón	IFN- $\omega$	Intarcia Therapeutics
IFN- $\beta$ y EMZ701	Interferón	IFN- $\beta$ y EMZ701	Transition Therapeutics Inc., Ontario, Canada
Rebif	Interferón	IFN- $\beta$ 1a	Serono, Ginebra, Suiza
Roferon A	Interferón	IFN- $\alpha$ 2a	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
Intron A	Interferón	IFN- $\alpha$ 2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Intron A and Zadaxin	Interferón	IFN- $\alpha$ 2b/ $\alpha$ 1-timosina	RegeneRx Biopharmaceutics Inc., Bethesda, MD/ SciClone Pharmaceutica Is Inc, San Mateo, CA
Rebetron	Interferón	IFN- $\alpha$ 2b/ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Actimmune	Interferón	INF- $\gamma$	InterMune Inc., Brisbane, CA
Interferón- $\beta$	Interferón	Interferón- $\beta$ -1a	Serono
Multiferon	Interferón	IFN de larga duración	Viragen/Valentis
Wellferon	Interferón	IFN- $\alpha$ 1 linfoblastoide	GlaxoSmithKline plc, Uxbridge, RU
Omniferon	Interferón	IFN- $\alpha$ natural	Viragen Inc., Plantation, FL
Pegasys	Interferón	IFN- $\alpha$ 2a PEGilado	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
Pegasys y Ceplene	Interferón	IFN- $\alpha$ 2aPEGilado / Inmunomodulador	Maxim Pharmaceutica Is Inc., San Diego, CA
Pegasys y Ribavirina	Interferón	IFN- $\alpha$ 2a PEGilado/ribavirina	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
PEG-Intron	interferón	IFN- $\alpha$ 2b PEGilado	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
PEG-Intrón / Ribavirina	interferón	IFN- $\alpha$ 2b PEGilado /ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
IP-501	Protección hepática	Antifibrótico	Indevus Pharmaceutica Is Inc., Lexington, MA
IDN-6556	Protección hepática	Inhibidor de caspasas	Idun Pharmaceutica Is Inc., San Diego, CA
ITMN-191 (R-7227)	Antiviral	Inhibidor de serina proteasas	InterMune Pharmaceutica Is Inc., Brisbane, CA
GL-59728	Antiviral	Inhibidor de replicasa de NS5B	Genelabs
ANA-971	Antiviral	Agonista de TLR-7	Anadys

Los compuestos de la presente divulgación también pueden usarse como reactivos para laboratorio. Los compuestos pueden ser útiles proporcionando herramientas de investigación para diseñar ensayos de replicación viral, validación de sistemas de ensayo en animales y estudios de biología estructural para mejorar adicionalmente el conocimiento de los mecanismos de las enfermedades causadas por el VHC. Adicionalmente los compuestos de la presente divulgación son útiles estableciendo o determinado el sitio de unión de otros compuestos antivirales, por ejemplo, por inhibición competitiva.

Los compuestos de la presente divulgación también pueden usarse para tratar o prevenir la contaminación viral de materiales y por lo tanto reducir el riesgo de infección viral del personal de laboratorio o médico o pacientes que entran

en contacto con dichos materiales, por ejemplo, sangre, tejidos, instrumentos y prendas quirúrgicos, instrumentos y prendas de laboratorio, y aparatos y materiales de extracción o transfusión de sangre.

La presente divulgación pretende incluir compuestos de la invención cuando se preparan por procesos sintéticos o por procesos metabólicos incluyendo los que tienen lugar en el organismo de un ser humano o de un animal (*in vivo*) o procesos que tienen lugar *in vitro*.

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

Las abreviaturas usadas en la presente solicitud, incluyendo particularmente en los esquemas ilustrativos y ejemplos, se conocen bien por los expertos en la materia.

#### Condiciones de análisis de los compuestos

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

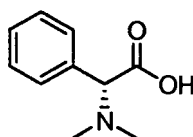
Condición 1  
 Columna = Phenomenex-Luna 3,0 x 50 mm S10  
 % de B inicial = 0  
 % de B final = 100  
 Tiempo de gradiente = 2 min  
 Tiempo de parada = 3 min  
 Caudal = 4 ml/min  
 Longitud de onda = 220 nm  
 Disolvente A = TFA al 0,1% en metanol al 10%/H<sub>2</sub>O al 90%  
 Disolvente B = TFA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

Condición 2  
 Columna = Phenomenex-Luna 4,6X50 mm S 10  
 % de B inicial = 0  
 % de B final = 100  
 Tiempo de gradiente = 2 min  
 Tiempo de parada = 3 min  
 Caudal = 5 ml/min  
 Longitud de onda = 220 nm  
 Disolvente A = TFA al 0,1% en metanol al 10%/H<sub>2</sub>O al 90%  
 Disolvente B = TFA al 0,1% en metanol al 90%/H<sub>2</sub>O al 10%

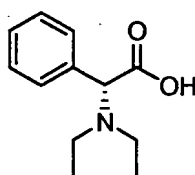
Condición 3  
 Columna = HPLC XTERRA C18 3,0 x 50 mm S7  
 % de B inicial = 0  
 % de B final = 100  
 Tiempo de gradiente = 3 min  
 Tiempo de parada = 4 min  
 Caudal = 4 ml/min  
 Longitud de onda = 220 nm  
 Disolvente A = TFA al 0,1% en metanol al 10%/H<sub>2</sub>O al 90%  
 Disolvente B = TFA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

**Condición M1**

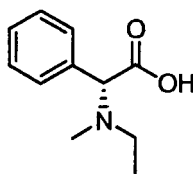
Columna	Luna 4,6 x 50 mm S 10
% de B inicial	= 0
% de B final	= 100
Tiempo de gradiente	= 3 min
Tiempo de parada	= 4 min
Caudal	= 4 ml/min
Disolvente A:	= H <sub>2</sub> O al 95%:CH <sub>3</sub> CN al 5%, acetato de amonio 10 mm
Disolvente B:	= H <sub>2</sub> O al 5%:CH <sub>3</sub> CN al 95%; acetato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

*Síntesis de caps comunes***Cap-1**

Una suspensión de Pd al 10%/C (2,0 g) en metanol (10 ml) se añadió a una mezcla de (R)-2-fenilglicina (10 g, 66,2 mmol), formaldehído (33 ml de 37% en peso en agua), HCl 1 N (30 ml) y metanol (30 ml) y se expuso a H<sub>2</sub> (0,41 MPa (60 psi)) durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el filtrado se concentró al vacío. El material en bruto resultante se recrystalizó en isopropanol para proporcionar la sal HCl de *Cap-1* en forma de una aguja de color blanco (4,0 g). Rotación óptica: -117,1° [c = 9,95 mg/ml en H<sub>2</sub>O; λ = 589 nm]. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 7,43-7,34 (m, 5H), 4,14 (s, 1H), 2,43 (s, 6H); CL (Cond. 1): TR = 0,25; CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub> 180,10; encontrado 180,17; HRMS: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub> 180,1025; encontrado 180,1017.

**Cap-2**

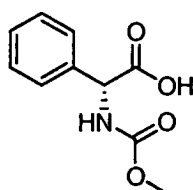
Se añadió en porciones NaBH<sub>3</sub>CN (6,22 g, 94 mmol) durante unos pocos minutos a una mezcla enfriada (hielo/agua) de (R)-2-Fenilglicina (6,02 g, 39,8 mmol) y MeOH (100 ml), y se agitó durante 5 min. Se añadió gota a gota acetaldehído (10 ml) durante 10 min y se continuó agitando a la misma temperatura fría durante 45 min y a temperatura ambiente durante ~6,5 h. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo con un baño de hielo-agua, se trató con agua (3 ml) y después se inactivó con una adición gota a gota de HCl concentrado durante ~45 min hasta que el pH de la mezcla fue ~1,5 - 2,0. El baño de refrigeración se retiró y se continuó agitando mientras se añadía HCl concentrado para mantener el pH de la mezcla en torno a 1,5-2,0. La mezcla de reacción se agitó durante una noche, se filtró para eliminar la suspensión de color blanco y el filtrado se concentró al vacío. El material en bruto se recrystalizó en etanol para proporcionar la sal HCl de *Cap-2* en forma de un sólido de color blanco brillante en dos cultivos (cultivo-1: 4,16 g; cultivo-2: 2,19 g). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): 10,44 (1,00, s a, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,51 (m, 3H), 5,30 (s, 1H), 3,15 (m a, 2H), 2,98 (m a, 2H), 1,20 (s a ap., 6H). Cultivo-1: [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> -102,21° (c = 0,357, H<sub>2</sub>O); cultivo-2: [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> -99,7° (c = 0,357, H<sub>2</sub>O). CL (Cond. 1): TR = 0,43 min; CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub>: 208,13; encontrado 208,26

**Cap-3**

Se añadieron secuencialmente acetaldehído (5,0 ml, 89,1 mmol) y una suspensión de Pd al 10%/C (720 mg) en metanol/H<sub>2</sub>O (4 ml/1 ml) a una mezcla enfriada (~15 °C) de (R)-2-fenilglicina (3,096 g, 20,48 mmol), HCl 1 N (30 ml) y

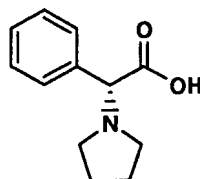
metanol (40 ml). El baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de globo de H<sub>2</sub> durante 17 horas. Se añadió una cantidad adicional de acetaldehído (10 ml, 178,2 mmol) y la agitación se continuó en una atmósfera de H<sub>2</sub> durante 24 horas [Nota: el suministro de H<sub>2</sub> se rellenó según se necesitó a lo largo de la reacción]. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el filtrado se concentró al vacío. El material en bruto resultante se recristalizó en isopropanol para proporcionar la sal HCl del ácido (R)-2-(etilamino)-2-fenilacético en forma de un sólido de color blanco brillante (2,846 g). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): 8 14,15 (s a, 1H), 9,55 (s a, 2H), 7,55-7,48 (m, 5H), 2,88 (m a, 1H), 2,73 (m a, 1H), 1,20 (t ap., J = 7,2, 3H). CL (Cond. 1): TR = 0,39 min; >95% de índice de homogeneidad; CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub>: 180,10; encontrado 180,18.

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

*Cap-4*

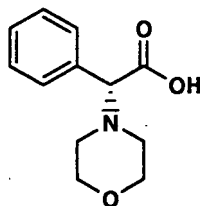
Se añadió gota a gota ClCO<sub>2</sub>Me (3,2 ml, 41,4 mmol) a una semisolución enfriada (hielo/agua) en THF (410 ml) de 2-amino-2-fenilacetato de (R)-terc-butilo/HCl (9,877 g, 40,52 mmol) y diisopropiletilamina (14,2 ml, 81,52 mmol) durante 6 min y se agitó a una temperatura similar durante 5,5 horas.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

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

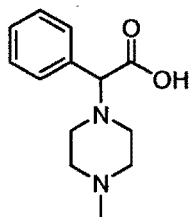
*Cap-5*

Una mezcla de (R)-2-fenilglicina (1,0 g, 6,62 mmol), 1,4-dibromobutano (1,57 g, 7,27 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,10 g, 19,8 mmol) en etanol (40 ml) se calentó a 100 °C durante 21 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en etanol, se acidificó con HCl 1 N a pH 3-4 y el componente volátil se eliminó al vacío. El material en bruto resultante se purificó por una HPLC de fase inversa (agua/metanol/TFA) para proporcionar la sal TFA de *Cap-5* en forma de una espuma semi-viscosa de color blanco (1,0 g). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5, 500 MHz) δ 10,68 (s a, 1H), 7,51 (m, 5H), 5,23 (s, 1H), 3,34 (s a ap., 2H), 3,05 (s a ap.,

2H), 1,95 (s a ap., 4H); TR = 0,30 min (Cond. 1); >98% de índice de homogeneidad; CL/EM: Anál. calc. para  $[M+H]^+$   $C_{12}H_{16}NO_2$ : 206,12; encontrado 206,25.

**Cap-6**

5 La sal TFA de *Cap-6* se sintetizó a partir de (R)-2-fenilglicina y 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)etano usando el procedimiento de preparación de *Cap-5*. RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  = 2,5, 500 MHz)  $\delta$  12,20 (s a, 1H), 7,50 (m, 5H), 4,92 (s, 1H), 3,78 (s a ap., 4H), 3,08 (s a ap., 2H), 2,81 (s a ap., 2H); TR = 0,32 min (Cond. 1); >98%; CL/EM: Anál. calc. para  $[M+H]^+$   $C_{12}H_{16}NO_3$ : 222,11; encontrado 222,20; HRMS: Anál. calc. para  $[M+H]^+$   $C_{12}H_{16}NO_3$ : 222,1130; encontrado 222,1121.

**Cap-7**

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

10 Una solución en  $CH_2Cl_2$  (200 ml) de cloruro de p-toluenosulfonilo (8,65 g, 45,4 mmol) se añadió gota a gota a una solución enfriada (-5 °C) en  $CH_2Cl_2$  (200 ml) de 2-hidroxi-2-fenilacetato de (S)-bencilo (10,0 g, 41,3 mmol), trietilamina (5,75 ml, 41,3 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,504 g, 4,13 mmol), mientras se mantenía la temperatura entre -5 °C y 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 9 horas y después se almacenó en un congelador (-25 °C) durante 14 horas. Después, se dejó descongelar a temperatura ambiente y se lavó con agua (200 ml), HCl 1 N (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó ( $MgSO_4$ ), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 2-fenil-2-(tosiloxi)acetato de bencilo en forma de un aceite viscoso que solidificó después de un periodo de reposo (16,5 g). La integridad quiral del producto no se comprobó y dicho producto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  = 2,5, 500 MHz)  $\delta$  7,78 (d, J = 8,6, 2H), 7,43-7,29 (m, 10H), 7,20 (m, 2H), 6,12 (s, 1H), 5,16 (d, J = 12,5, 1H), 5,10 (d, J = 12,5, 1H), 2,39 (s, 3H). TR = 3,00 (Cond. 3); >90% de índice de homogeneidad; CL/EM: Anál. calc. para  $[M+H]^+$   $C_{22}H_{20}NaO_5S$ : 419,09; encontrado 419,04.

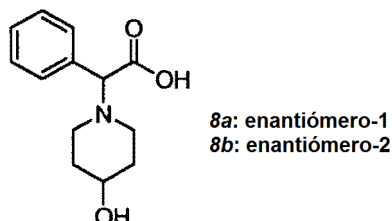
25 Una solución en THF (75 ml) de 2-fenil-2-(tosiloxi)acetato de bencilo (6,0 g, 15,1 mmol), 1-metilpiperazina (3,36 ml, 30,3 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (13,2 ml, 75,8 mmol) se calentó a 65 °C durante 7 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el componente volátil se eliminó al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó ( $MgSO_4$ ), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo) para proporcionar 2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-fenilacetato de bencilo en forma de un aceite viscoso de color pardo anaranjado (4,56 g). El análisis por HPLC quiral (Chiralcel OD-H) indicó que la muestra era una mezcla de enantiómeros en una proporción de 38,2 a 58,7. La separación de los enantiómeros se efectuó como se indica a continuación: el producto se disolvió en 120 ml de etanol/heptano (1:1) y se inyectó (5 ml/inyección) en una columna de HPLC quiral (Chiralcel OJ, DI de 5 cm x L de 50 cm, 20  $\mu m$ ) eluyendo con 85:15 de Heptano/etanol a 75 ml/min, y supervisado a 220 nm. El enantiómero-1 (1,474 g) y el enantiómero-2 (2,2149 g) se recuperaron en forma de un aceite viscoso. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$  = 7,26, 500 MHz) 7,44-7,40 (m, 2H), 7,33-7,24 (m, 6H), 7,21-7,16 (m, 2H), 5,13 (d, J = 12,5, 1H), 5,08 (d, J = 12,5, 1H), 4,02 (s, 1H), 2,65-2,38 (s a ap., 8H), 2,25 (s, 3H). TR = 2,10 (Cond. 3); >98% de índice de homogeneidad; CL/EM: Anál. calc. para  $[M+H]^+$   $C_{20}H_{25}N_2O_2$ : 325,19; encontrado 325,20.

35 Una solución en metanol (10 ml) de cualquier enantiómero de 2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-fenilacetato de bencilo (1,0 g, 3,1 mmol) se añadió a una suspensión de Pd al 10%/C (120 mg) en metanol (5,0 ml). La mezcla de reacción se expuso a un globo de hidrógeno, bajo una cuidadosa supervisión, durante <50 min. Inmediatamente después de que se completara la reacción, el catalizador se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar *Cap-7*, contaminado con ácido fenilacético en forma de una espuma de color castaño (867,6 mg; la masa está por encima del rendimiento teórico). El producto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  = 2,5, 500 MHz) 7,44-7,37 (m, 2H), 7,37-7,24 (m, 3H), 3,92 (s, 1H), 2,63-2,48 (s a ap., 2H), 2,48-2,32 (m, 6H), 2,19 (s, 3H); TR = 0,31 (Cond. 2); >90% de índice de homogeneidad; CL/EM: Anál. calc. para

$[M+H]^+$   $C_{13}H_{19}N_2O_2$ : 235,14; encontrado 235,15; HRMS: Anál. calc. para  $[M+H]^+$   $C_{13}H_{19}N_2O_2$ : 235,1447; encontrado 235,1440.

La síntesis de *Cap-8* y *Cap-9* se realizó de acuerdo con la síntesis: de *Cap-7* usando aminas adecuadas para la etapa de desplazamiento de  $SN_2$  (es decir, 4-hidroxipiperidina para *Cap-8* y (S)-3-fluoropirrolidina para *Cap-9*) y condiciones modificadas para la separación de los intermedios estereoisoméricos respectivos, como se describe a continuación.

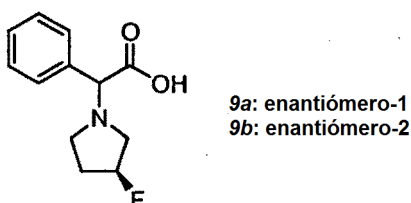
5

*Cap-8*

La separación enantiomérica del 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-fenilacetato de bencilo intermedio se efectuó empleando las siguientes condiciones: el compuesto (500 mg) se disolvió en etanol/heptano (5 ml/45 ml). La solución resultante se inyectó (5 ml/inyección) en una columna de HPLC quiral (Chiracel OJ, DI de 2 cm x L de 25 cm, 10  $\mu$ m) eluyendo con 80:20 de heptano/etanol a 10 ml/min, supervisado a 220 nm, para proporcionar 186,3 mg del enantiómero-1 y 209,1 mg del enantiómero-2 en forma de aceites viscosos de color amarillo claro. Estos ésteres de bencilo se hidrogenolizaron de acuerdo con la preparación de *Cap-7* para proporcionar *Cap-8*: RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  = 2,5, 500 MHz) 7,40 (d, J = 7, 2H), 7,28-7,20 (m, 3H), 3,78 (s 1H), 3,46 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,42 (m, 2H). TR = 0,28 (Cond.2); >98% de índice de homogeneidad; CL/EM: Anál. calc. para  $[M+H]^+$   $C_{13}H_{18}NO_3$ ; 236,13; encontrado 236,07; HRMS: Calc. para  $[M+H]^+$   $C_{13}H_{18}NO_3$ : 236,1287; encontrado 236,1283.

10

15

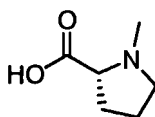
*Cap-9*

La separación diastereomérica del 2-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-2-fenilacetato de bencilo intermedio se efectuó empleando las siguientes condiciones: el éster (220 mg) se separó en una columna de HPLC quiral (Chiracel OJ-H, DI de 0,46 cm x L de 25 cm, 5  $\mu$ m) eluyendo con  $CO_2$  al 95%/metanol al 5% con TFA al 0,1%, a una presión de 0,1 MPa (10 bar), caudal 70 ml/min y una temperatura de 35 °C. El producto de elución de HPLC para los estereoisómeros respectivos se concentró y el residuo se disolvió en  $CH_2Cl_2$  (20 ml) y se lavó con un medio acuoso (10 ml de agua + 1 ml de una solución saturada de  $NaHCO_3$ ). La fase orgánica se secó ( $MgSO_4$ ), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 92,5 mg de la fracción-1 y 59,6 mg de la fracción-2. Estos ésteres de bencilo se hidrogenolizaron de acuerdo con la preparación de *Cap-7* para preparar los *Caps* 9a y 9b. *Cap-9a* (diastereómero-1; la muestra es una sal de TFA como resultado de la purificación en una HPLC de fase inversa usando un disolvente de  $H_2O$ /metanol/TFA): RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  = 2,5, 400 MHz) 7,55-7,48 (m, 5H), 5,38 (d de m, J = 53,7, 1H), 5,09 (s a, 1H), 3,84-2,82 (m a, 4H), 2,31-2,09 (m, 2H). TR = 0,42 (Cond. 1); >95% de índice de homogeneidad; CL/EM: Anál. calc. para  $[M+H]^+$   $C_{12}H_{15}FNO_2$ : 224,11; encontrado 224,14; *Cap-9b* (diastereómero-2): RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  = 2,5, 400 MHz) 7,43-7,21 (m, 5H), 5,19 (d de m, J = 55,9, 1H), 3,97 (s, 1H), 2,95-2,43 (m, 4H), 2,19-1,78 (m, 2H). TR = 0,44 (Cond. 1); CL/EM: Anál. calc. para  $[M+H]^+$   $C_{12}H_{15}FNO_2$ : 224,11; encontrado 224,14.

20

25

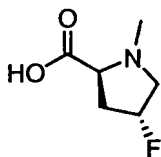
30

*Cap-10*

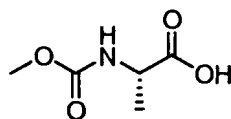
A una solución de D-prolina (2,0 g, 17 mmol) y formaldehído (2,0 ml de 37% en peso en  $H_2O$ ) en metanol (15 ml) se le añadió una suspensión de Pd al 10%/C (500 mg) en metanol (5 ml). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 23 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y se concentró al vacío para proporcionar *Cap-10* en forma de un sólido de color blanquecino (2,15 g). RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  = 2,5, 500 MHz) 3,42 (m, 1H), 3,37 (dd, J = 9,4, 6,1, 1H), 2,85-2,78 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,21-2,13 (m, 1H), 1,93-1,84 (m, 2H), 1,75-1,66 (m,

35

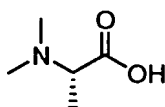
1H). TR = 0,28 (Cond. 2); >98% de índice de homogeneidad; CL/EM: Anál. calc. para  $[M+H]^+$   $C_6H_{12}NO_2$ :130,09; encontrado 129,96.

*Cap-11*

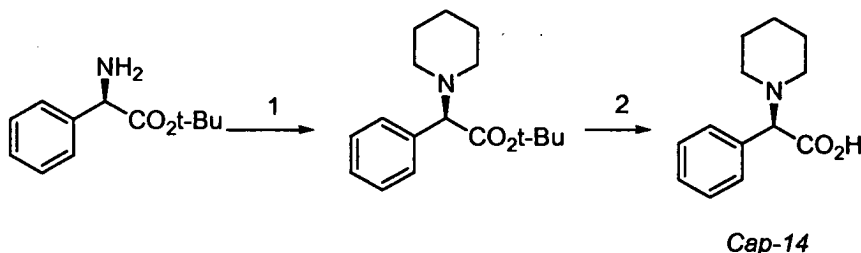
5 Una mezcla de ácido (2S,4R)-4-fluoropirrolidin-2-carboxílico (0,50 g, 3,8 mmol), formaldehído (0,5 ml de 37% en peso en  $H_2O$ ), HCl 12 N (0,25 ml) y Pd al 10%/C (50 mg) en metanol (20 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 19 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se recristalizó en isopropanol para proporcionar la sal HCl de *Cap-11* en forma de un sólido de color blanco (337,7 mg). RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  = 2,5, 500 MHz) 5,39 (d m, J = 53,7, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,90 (ddd, J = 31,5, 13,5, 4,5, 1H), 3,33 (dd, J = 25,6, 13,4, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,60-2,51 (m, 1H), 2,39-2,26 (m, 1H). TR = 0,28 (Cond. 2); >98% de índice de homogeneidad; CL/EM: Anál. calc. para  $[M+H]^+$   $C_6H_{11}FNO_2$ : 148,08; encontrado 148,06.

*Cap-12*

15 Se disolvió L-alanina (2,0 g, 22,5 mmol) en una solución acuosa al 10% de carbonato sódico (50 ml) y se le añadió una solución en THF (50 ml) de cloroformiato de metilo (4,0 ml). La mezcla de reacción se agitó en condiciones ambientales durante 4,5 horas y se concentró al vacío. El sólido de color blanco resultante se disolvió en agua y se acidificó con HCl 1 N a un pH ~2-3. Las soluciones resultantes se extrajeron con acetato de etilo (3 x 100 ml) y la fase orgánica combinada se secó ( $Na_2SO_4$ ), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un aceite incoloro (2,58 g). Se purificaron 500 mg de este material por una HPLC de fase inversa ( $H_2O$ /metanol/TFA) para proporcionar 150 mg de *Cap-12* en forma de un aceite incoloro. RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  = 2,5, 500 MHz) 7,44 (d, J = 7,3, 0,8H), 7,10 (s a, 0,2H), 3,97 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 1,25 (d, J = 7,3, 3H).

*Cap-13*

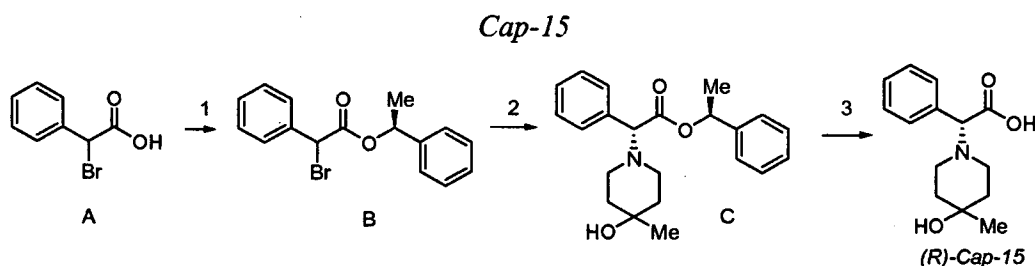
20 Una mezcla de L-alanina (2,5 g, 28 mmol), formaldehído (8,4 g, 37% en peso), HCl 1 N (30 ml) y Pd al 10%/C (500 mg) en metanol (30 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno (0,34 MPa (50 psi)) durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar la sal HCl de *Cap-13* en forma de un aceite que se solidificó después de un periodo de reposo al vacío (4,4 g; la masa está por encima del rendimiento teórico). El producto se usó sin purificación adicional. RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  = 2,5, 500 MHz)  $\delta$  12,1 (s a, 1H), 4,06 (c, J = 7,4, 1H), 2,76 (s, 6H), 1,46 (d, J = 7,3, 3H).

*Cap-14*

30 Etapa 1: Una mezcla de terc-butil éster de (R)-(-)-D-fenilglicina (3,00 g, 12,3 mmol),  $NaBH_3CN$  (0,773 g, 12,3 mmol), KOH (0,690 g, 12,3 mmol) y ácido acético (0,352 ml, 6,15 mmol) se agitó en metanol a 0 °C. A esta mezcla se le añadió gota a gota dialdehído glutárico (2,23 ml, 12,3 mmol) durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó según se

dejaba calentar a temperatura ambiente y se continuó agitando a la misma temperatura durante 16 horas. Posteriormente, el disolvente se eliminó y el residuo se repartió con NaOH acuoso al 10% y acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró a sequedad para proporcionar un aceite transparente. Este material se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (Primesphere C-18, 30 x 100mm;  $\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O-TFA}$  al 0,1%) para dar el éster intermedio (2,70 g, 56%) en forma de un aceite transparente. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,53-7,44 (m, 3H), 7,40-7,37 (m, 2H), 3,87 (d,  $J = 10,9$  Hz, 1H), 3,59 (d,  $J = 10,9$  Hz, 1H), 2,99 (t,  $J = 11,2$  Hz, 1H), 2,59 (t,  $J = 11,4$  Hz, 1H), 2,07-2,02 (m, 2H), 1,82 (d,  $J = 1,82$  Hz, 3H), 1,40 (s, 9H). CL/EM: Anál. calc. para  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ : 275; encontrado: 276 (M+H) $^+$ .

Etapa 2: A una solución agitada del éster intermedio (1,12 g, 2,88 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió TFA (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y después se concentró a sequedad para dar un aceite de color amarillo claro. El aceite se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (Primesphere C-18, 30 x 100 mm;  $\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O-TFA}$  al 0,1%). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a sequedad al vacío. Después, el residuo se disolvió en una cantidad mínima de metanol y se aplicó a cartuchos de extracción LP de MCX (2 x 6 g). Los cartuchos se enjuagaron con metanol (40 ml) y después el compuesto deseado se eluyó usando amoníaco 2 M en metanol (50 ml). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron y el residuo se recogió en agua. La liofilización de esta solución proporcionó el compuesto del título (0,492 g, 78%) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,50 (s, 5H), 5,13 (s, 1H), 3,09 (s a, 2H), 2,92-2,89 (m, 2H), 1,74 (m, 4H), 1,48 (s a, 2H). CL/EM: Anál. calc. para  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ : 219; encontrado: 220 (M+H) $^+$ .

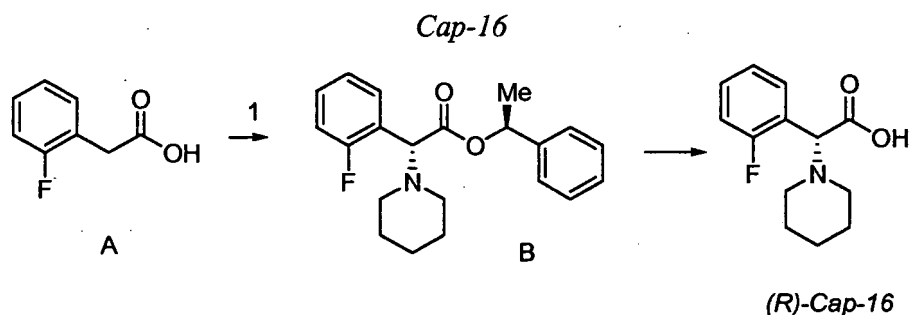


Etapa 1; 2-Bromo-2-fenilacetato de (S)-1-feniletilo: A una mezcla de ácido  $\alpha$ -bromofenilacético (10,75 g, 0,050 mol), (S)-(-)-1-feniletanol (7,94 g, 0,065 mol) y DMAP (0,61 g, 5,0 mmol) en diclorometano seco (100 ml) se le añadió EDCI sólido (12,46 g, 0,065 mol) todo de una vez. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de Ar durante 18 horas y después se diluyó con acetato de etilo, se lavó ( $\text{H}_2\text{O} \times 2$  y salmuera), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró para dar un aceite de color amarillo pálido. La cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ / hexano-acetato de etilo, 4:1) de este aceite proporcionó el compuesto del título (11,64 g, 73%) en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,53-7,17 (m, 10H), 5,95 (c,  $J = 6,6$  Hz, 0,5H), 5,94 (c,  $J = 6,6$  Hz, 0,5H), 5,41 (s, 0,5H), 5,39 (s, 0,5H), 1,58 (d,  $J = 6,6$  Hz, 1,5H), 1,51 (d,  $J = 6,6$  Hz, 1,5H).

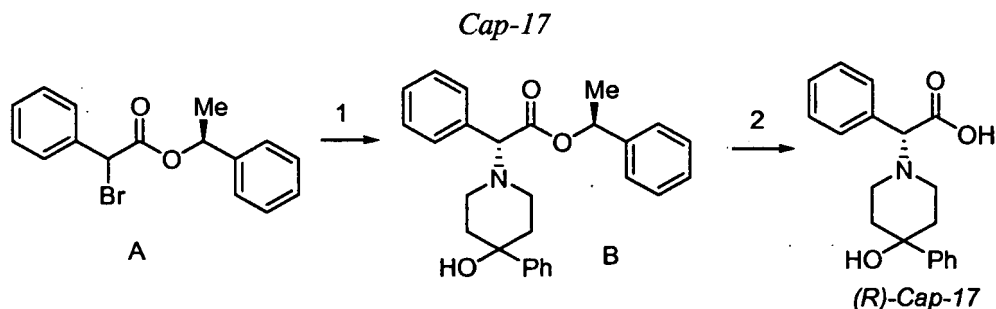
Etapa 2; (R)-2-(4-Hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)-2-fenilacetato de (S)-1-feniletilo: A una solución de 2-bromo-2-fenilacetato de (S)-1-feniletilo (0,464 g, 1,45 mmol) en THF (8 ml) se le añadió trietilamina (0,61 ml, 4,35 mmol), seguido de yoduro de tetrabutilamonio (0,215 g, 0,58 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y después se añadió una solución de 4-metil-4-hidroxipiperidina (0,251 g, 2,18 mmol) en THF (2 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después se calentó a 55-60  $^\circ\text{C}$  (temperatura de baño de aceite) durante 4 horas. Después, la mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo (30 ml), se lavó ( $\text{H}_2\text{O} \times 2$  y salmuera), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-60%-hexano) para proporcionar en primer lugar el isómero (S,R) del compuesto del título (0,306 g, 60%) en forma de un sólido de color blanco y después el isómero (S,S) correspondientes (0,120 g, 23%), también en forma de un sólido de color blanco. Isómero (S,R): RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,51-7,45 (m, 2H), 7,41-7,25 (m, 8H), 5,85 (c,  $J = 6,6$  Hz, 1H), 4,05 (s, 1H), 2,56-2,45 (m, 2H), 2,41-2,29 (m, 2H), 1,71-1,49 (m, 4H), 1,38 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3H), 1,18 (s, 3H). CLEM: Anál. calc. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_3$ : 353; encontrado: 354 (M+H) $^+$ . Isómero (S,S): RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,41-7,30 (m, 5H), 7,20-7,14 (m, 3H), 7,06-7,00 (m, 2H), 5,85 (c,  $J = 6,6$  Hz, 1H), 4,06 (s, 1H), 2,70-2,60 (m, 1H), 2,51 (dt,  $J = 6,6, 3,3$  Hz, 1H), 2,44-2,31 (m, 2H), 1,75-1,65 (m, 1H), 1,65-1,54 (m, 3H), 1:50 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 1,20 (s, 3H). CLEM: Anál. calc. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_3$ : 353; encontrado: 354 (M+H) $^+$ .

Etapa 3; Ácido (R)-2-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)-2-fenilacético: A una solución de (R)-2-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)-2-fenilacetato de (S)-1-feniletilo (0,185 g, 0,52 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Posteriormente, los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (Primesphere C-18, 20 x 100 mm;  $\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O-TFA}$  al 0,1%) para dar el compuesto del título (en forma de sal de TFA) en forma de un sólido de color azulado pálido (0,128 g, 98%). CLEM: Anál. calc. para  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ : 249; encontrado: 250 (M+H) $^+$ .





- 5 Etapa 1; 2-(2-Fluorofenil)acetato de (S)-1-feniletilo: Una mezcla de ácido 2-fluorofenilacético (5,45 g, 35,4 mmol), (S)-1-feniletanol (5,62 g, 46,0 mmol), EDCI (8,82 g, 46,0 mmol) y DMAP (0,561 g, 4,60 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después, el disolvente se concentró y el residuo se repartió con H<sub>2</sub>O-acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron (H<sub>2</sub>O y salmuera), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Biotage/acetato de etilo al 0-20%-hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (8,38 g, 92%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,32 - 7,23 (m, 7H), 7,10-7,04 (m, 2), 5,85 (c, J = 6,5 Hz, 1H), 3,71 (s, 2H), 1,48 (d, J = 6,5 Hz, 3H).
- 10 Etapa 2; 2-(2-Fluorofenil)-2-(piperidin-1-il)acetato de (R)-((S)-1-feniletilo): A una solución de 2-(2-fluorofenil)acetato de (S)-1-feniletilo (5,00 g, 19,4 mmol) en THF (1200 ml) a 0 °C se le añadió DBU (6,19 g, 40,7 mmol) y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente mientras se agitaba durante 30 minutos. Después, la solución se enfrió a -78 °C, se añadió una solución de CBr<sub>4</sub> (13,5 g, 40,7 mmol) en THF (100 ml) y la mezcla se dejó calentar a -10 °C y se agitó a esta temperatura durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl ac. saturado y las fases se separaron.
- 15 La fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2 x) y las fases orgánicas combinadas se lavaron (H<sub>2</sub>O y salmuera), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío. Al residuo se le añadió piperidina (5,73 ml, 58,1 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después, los volátiles se concentraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Biotage/éter dietílico al 0-30%-hexano) para proporcionar una mezcla pura de diastereómeros (proporción 2:1 según RMN <sup>1</sup>H) en forma de un aceite de color amarillo (2,07 g, 31%), junto con material de partida sin reaccionar (2,53 g, 51%). La cromatografía adicional de la mezcla diastereomérica (Biotage/éter dietílico al 0-10%-tolueno) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,737 g, 11%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,52 (ddd, J = 9,4, 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,33 - 7,40 (m, 1), 7,23 - 7,23 (m, 4H), 7,02- 7,23 (m, 4H), 5,86 (c, J = 6,6 Hz, 1H), 4,45 (s, 1H), 2,39-2,45 (m, 4H), 1,52- 1,58 (m, 4H), 1,40- 1,42 (m, 1H), 1,38 (d, J = 6,6 Hz, 3H). CLEM: Anál. calc. para C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>FNO<sub>2</sub>: 341; encontrado: 342 (M+H)<sup>+</sup>.
- 25 Etapa 3; Ácido (R)-2-(2-fluorofenil)-2-(piperidin-1-il)acético: Una mezcla de 2-(2-fluorofenil)-2-(piperidin-1-il)acetato de (R)-((S)-1-feniletilo) (0,737 g, 2,16 mmol) y Pd(OH)<sub>2</sub> al 20%/C (0,070 g) en etanol (30 ml) se hidrogenó a temperatura ambiente y a presión atmosférica (globo de H<sub>2</sub>) durante 2 horas. Después, la solución se purgó con Ar, se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y se concentró al vacío. Esto proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,503 g, 98%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,65 (ddd, J = 9,1, 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,47-7,53 (m, 1H), 7,21-7,30 (m, 2H), 3,07-3,13 (m, 4H), 1,84 (s a, 4H), 1,62 (s a, 2H). CLEM: Anál. calc. para C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>FNO<sub>2</sub>: 237; encontrado: 238 (M+H)<sup>+</sup>.
- 30

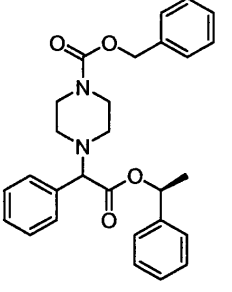
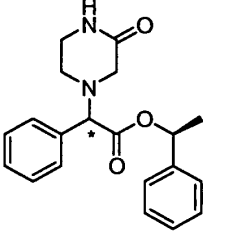
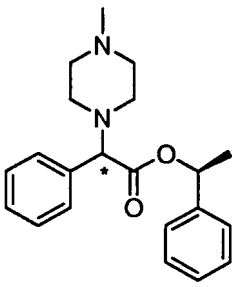


- 35 Etapa 1; (R)-2-(4-Hidroxi-4-fenilpiperidin-1-il)-2-fenilacetato de (S)-1-feniletilo: A una solución de 2-bromo-2-fenilacetato de (S)-1-feniletilo (1,50 g, 4,70 mmol) en THF (25 ml) se le añadió trietilamina (1,31 ml, 9,42 mmol), seguido de yoduro de tetrabutilamonio (0,347 g, 0,94 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y después se añadió una solución de 4-fenil-4-hidroxipiperidina (1,00 g, 5,64 mmol) en THF (5 ml). La mezcla se agitó durante 16 horas y después se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó (H<sub>2</sub>O x 2 y salmuera), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (acetato de etilo al 0-60%-hexano) para proporcionar una mezcla aproximadamente 2:1 de diastereómeros, como se consideró

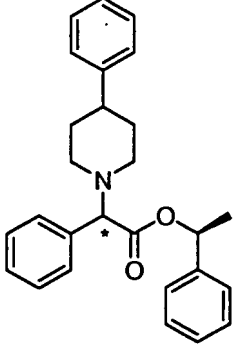
5 por RMN <sup>1</sup>H. La separación de estos isómeros se realizó usando cromatografía de fluidos supercríticos (Chiralcel OJ-H, 30 x 250 mm; etanol al 20% en CO<sub>2</sub> a 35 °C), para dar en primer lugar el isómero (R) del compuesto del título (0,534 g, 27%) en forma de un aceite de color amarillo y después el isómero (S) correspondiente (0,271 g, 14%), también en forma de un aceite de color amarillo. Isómero (S,R): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,55-7,47 (m, 4H), 7,44-7,25 (m, 10H), 7,25-7,17 (m, 1H), 5,88 (c, J = 6,6 Hz, 1H), 4,12 (s, 1H), 2,82-2,72 (m, 1H), 2,64 (dt, J = 11,1, 2,5 Hz, 1H), 2,58-2,52 (m, 1H), 2,40 (dt, J = 11,1, 2,5 Hz, 1H), 2,20 (dt, J = 12,1, 4,6 Hz, 1H), 2,10 (dt, J = 12,1, 4,6 Hz, 1H), 1,72-1,57 (m, 2H), 1,53 (d, J = 6,5 Hz, 3H). CLEM: Anál. calc. para C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub>:415; encontrado: 416 (M+H)<sup>+</sup>; Isómero (S,S): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,55-7,48 (m, 2H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,38-7,30 (m, 5H), 7,25-7,13 (m, 4H), 7,08-7,00 (m, 2H), 5,88 (c, J = 6,6 Hz, 1H), 4,12 (s, 1H), 2,95-2,85 (m, 1H), 2,68 (dt, J = 11,1, 2,5 Hz, 1H), 2,57-2,52 (m, 1H), 2,42 (dt, J = 11,1, 2,5 Hz, 1H), 2,25 (dt, J = 12,1, 4,6 Hz, 1H), 2,12 (dt, J = 12,1, 4,6 Hz, 1H), 1,73 (dd, J = 13,6, 3,0 Hz, 1H), 1,64 (dd, J = 13,6, 3,0 Hz, 1H), 1,40 (d, J = 6,6 Hz, 3H). CLEM: Anál. calc. para C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub>: 415; encontrado: 416 (M+H)<sup>+</sup>.

10

Los siguientes ésteres se prepararon de una manera similar, utilizando la etapa 1 en la síntesis de *Cap-17*.

Intermedio-17a		<p>Diastereómero 1: RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,36 (d, J = 6,41 Hz, 3H) 2,23 - 2,51 (m, 4H) 3,35 (s, 4H) 4,25 (s, 1H) 5,05 (s, 2H) 5,82 (d, J = 6,71 Hz, 1H) 7,15 - 7,52 (m, 15H).</p> <p>CLEM: Anál. Calc. para: C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 458,55; Encontrado: 459,44 (M+H)<sup>+</sup>,</p>
		<p>Diastereómero 2: RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,45 (d, J = 6,71 Hz, 3H) 2,27 - 2,44 (m, 4H) 3,39 (s, 4H) 4,23 (s, 1H) 5,06 (s, 2H) 5,83 (d, J = 6,71 Hz, 1H) 7,12 (dd, J = 6,41, 3,05 Hz, 2H) 7,19 - 7,27 (m, 3H) 7,27 - 7,44 (m, 10H).</p> <p>CLEM: Anál. Calc. para: C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 458,55; Encontrado: 459,44 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
Intermedio-17b		<p>Diastereómero 1: TR = 11,76 min (Cond. II); CLEM: Anál. Calc. para: C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 338,4 Encontrado: 339,39 (M+H)<sup>+</sup>; Diastereómero 2: TR = 10,05 min (Cond. II); CLEM: Anál. Calc. para: C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 338,4; Encontrado: 339,39 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
Intermedio -17c		<p>Diastereómero 1: T<sub>r</sub> = 4,55 min (Cond. I); CLEM: Anál. Calc. para: C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 338,44 Encontrado: 339,45 (M+H)<sup>+</sup>; Diastereómero 2: T<sub>r</sub> = 6,00 min (Cond. I); CLEM: Anál. Calc. para: C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 338,44 Encontrado: 339,45 (M+H)<sup>+</sup>.</p>

(continuación)

Intermedio-17d		<p>Diastereómero 1: TR = 7,19 min (Cond. I); CLEM: Anal. Calc. para: C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>2</sub> 399,52 Encontrado: 400,48 (M+H)<sup>+</sup>; Diastereómero 2: TR = 9,76 min (Cond. I); CLEM: Anal. Calc. para: C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>2</sub> 399,52 Encontrado: 400,48 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
----------------	---	--

Condiciones de SFC quiral para determinar el tiempo de retención para los intermedios 17b-17d

Condición 1

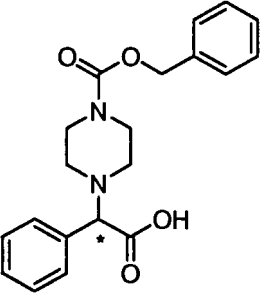
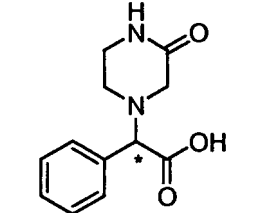
- 5 Columna: Chiralpak AD-H Column, 4,6 x 250 mm, 5 μm  
 Disolventes: CO<sub>2</sub> al 90% - metanol al 10% con DEA al 0,1%  
 Temp.: 35 °C  
 Presión: 15 MPa (150 bar)  
 Caudal: 2,0 ml/min.  
 UV supervisado a 220 nm  
 10 Inyección: 1,0 mg/3 ml de metanol

Condición 2

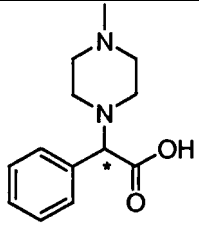
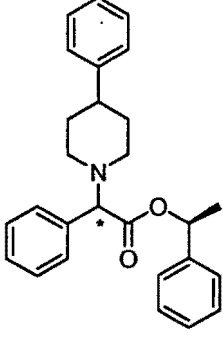
- 15 Columna: Chiralcel OD-H Column, 4,6 x 250 mm, 5 μm  
 Disolventes: CO<sub>2</sub> al 90% - metanol al 10% con DEA al 0,1%  
 Temp: 35 °C  
 Presión: 15 MPa (150 bar)  
 Caudal: 2,0 ml/min.  
 UV supervisado a 220 nm  
 Inyección: 1,0 mg/ml de metanol

- 20 **Cap-17. Etapa 2;** Ácido (R)-2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidin-1-il)-2-fenilacético: A una solución de (R)-2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidin-1-il)-2-fenilacetato de (S)-1-feniletilo (0,350 g, 0,84 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Posteriormente, los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (Primesphere C-18, 20 x 100mm; CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O-TFA al 0,1%) para dar el compuesto del título (en forma de sal de TFA) en forma de un sólido de color blanco (0,230 g, 88%). CLEM: Anál. calc. para C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>: 311; encontrado: 312 (M+H)<sup>+</sup>.

- 25 Los siguientes ácidos carboxílicos se prepararon de una manera similar:

Cap-17a		<p>TR = 2,21 (Cond. 11); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,20 - 2,35 (m, 2H) 2,34 - 2,47 (m, 2H) 3,37 (s, 4H) 3,71 (s, 1H) 5,06 (s, 2H) 7,06 - 7,53 (m, 10H).        CLEM: Anal. Calc. para: C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 354,40; Encontrado: 355,38 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
Cap-17b		<p>TR = 0,27 (Cond. III); CLEM: Anal. Calc. para: C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 234,25; Encontrado: 235,22 (M+H)<sup>+</sup>.</p>

(continuación)

Cap-17c		TR = 0,48 (Cond. II); CLEM: Anal. Calc. para: C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 234,29; Encontrado: 235,31 (M+H) <sup>+</sup> .
Cap-17d		TR = 2,21 (Cond. I); CLEM: Anal. Calc. para: C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>2</sub> 295,38; Encontrado: 296,33 (M+H) <sup>+</sup> .

Condiciones de CLEM para determinar tiempo de retención para Caps 17a-17d

**Condición 1**

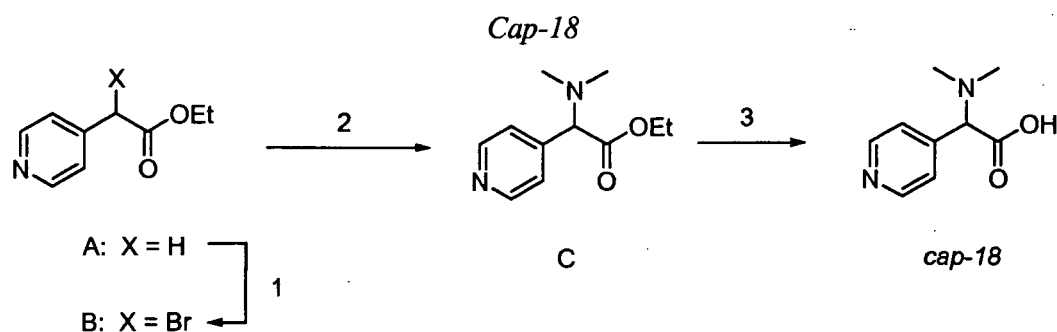
- 5 Columna: Phenomenex-Luna 4,6 x 50 mm S10  
 % de B inicial = 0  
 % de B final = 100  
 Tiempo de Gradiente = 4 min  
 Caudal = 4 ml/min  
 Longitud de onda = 220
- 10 Disolvente A = metanol al 10% - H<sub>2</sub>O al 90% - TFA al 0,1%  
 Disolvente B = metanol al 90% - H<sub>2</sub>O al 10% - TFA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

**Condición 2**

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

**Condición 3**

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



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

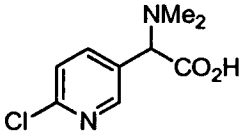
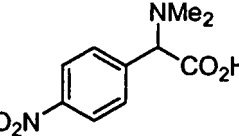
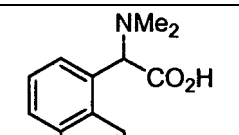
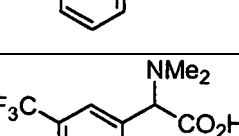
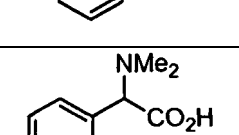
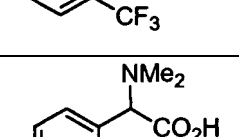
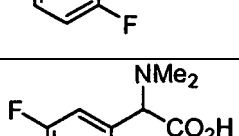
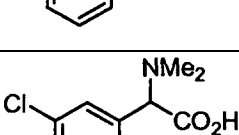
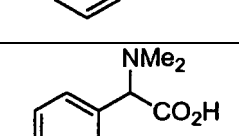
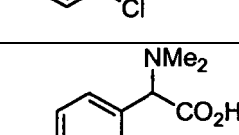
Etapa 2; 2-(4-Piridil)-2-(N,N-dimetilamino)acetato de (R,S)-etilo: A una solución de 2-(4-piridil)-2-bromoacetato de (R,S)-etilo (1,40 g, 8,48 mmol) en DMF (10 ml) a temperatura ambiente se le añadió dimetilamina (2 M en THF, 8,5 ml, 17,0 mmol). Después de que se completara la reacción (según se consideró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

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

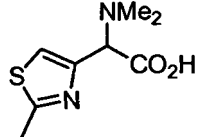
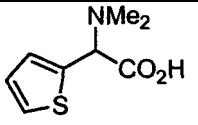
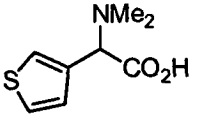
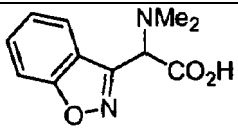
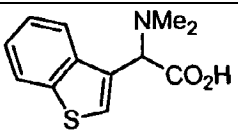
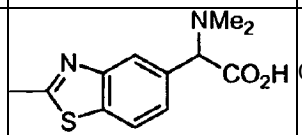
Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 4;

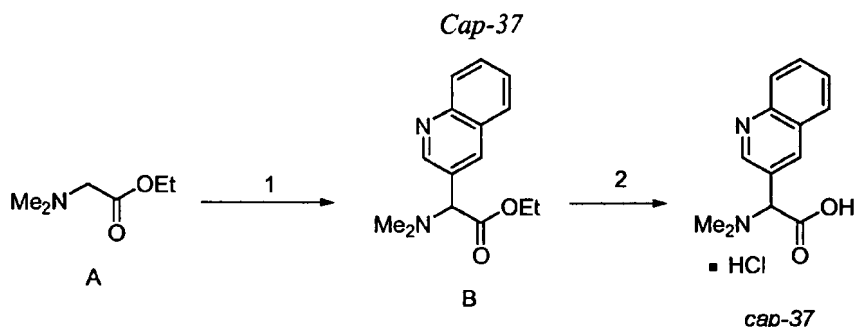
Cap-19		CLEM: Anál. calc. para C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> : 180; encontrado: 181 (M+H) <sup>+</sup> .
Cap-20		CLEM: sin ionización. RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,55 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,84 (t ap., J = 5,3 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,37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

(continuación)

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

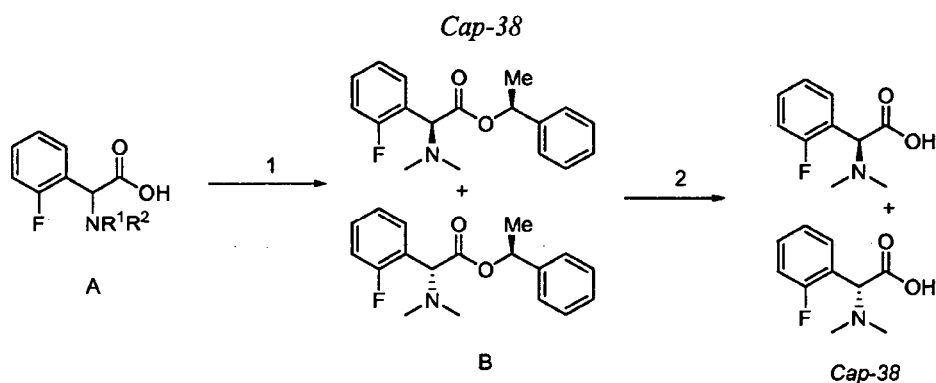
(continuación)

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



- 5 Etapa 1; 2-(Quinolin-3-il)-2-(N,N-dimetilamino)-acetato de (R,S)-etilo: Una mezcla de N,N-dimetilaminoacetato de etilo (0,462 g, 3,54 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1,90 g, 8,95 mmol), Pd(t-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (0,090 g, 0,176 mmol) y tolueno (10 ml) se desgasificó con una corriente de burbujas de Ar durante 15 minutos. Después, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 12 horas, después de lo cual se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en H<sub>2</sub>O. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x) y las fases orgánicas combinadas se lavaron (H<sub>2</sub>O y salmuera), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó en primer lugar por HPLC preparativa de fase inversa (Primesphere C-18, 30 x 100 mm; CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O-NH<sub>4</sub>OAc 5 mM) y después por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>/hexano-acetato de etilo, 1:1) para proporcionar el compuesto del título (0,128 g, 17%) en forma de un aceite de color naranja. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,90 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,03-8,01 (m, 2H), 7,77 (ddd, J = 8,3, 6,8, 1,5 Hz, 1H), 7,62 (ddd, J = 8,3, 6,8, 1,5 Hz, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,13 (m, 2H), 2,22 (s, 6H), 1,15 (t, J = 7,0 Hz, 3H). CLEM: Anál. calc. para C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 258; encontrado: 259 (M+H)<sup>+</sup>.
- 10
- 15

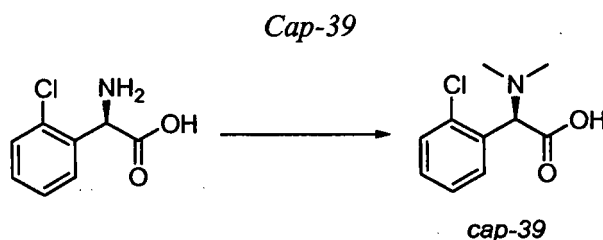
- Etapa 2; Ácido (R,S) 2-(quinolin-3-il)-2-(N,N-dimetilamino)acético: Una mezcla de 2-(quinolin-3-il)-2-(N,N-dimetilamino)acetato de (R,S)-etilo (0,122 g, 0,472 mmol) y HCl 6 M (3 ml) se calentó a 100 °C durante 12 horas. El disolvente se retiró al vacío para proporcionar el diclorhidrato del compuesto del título (0,169 g, > 100%) en forma de una espuma de color amarillo claro. El material sin purificar se usó en etapas posteriores sin purificación adicional. CLEM: Anál. calc. para C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 230; encontrado: 231 (M+H)<sup>+</sup>.
- 20



Etapa 1; 2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acetato de (R)-((S)-1-feniletilo) y 2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acetato de (S)-((S)-1-feniletilo): A una mezcla de ácido (R,S)-2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acético (2,60 g, 13,19 mmol), DMAP (0,209 g, 1,71 mmol) y (S)-1-feniletanol (2,09 g, 17,15 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 ml) se le añadió EDCI (3,29 g, 17,1 mmol) y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Después, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se repartió con acetato de etilo- $\text{H}_2\text{O}$ . Las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2 x) y las fases orgánicas combinadas se lavaron ( $\text{H}_2\text{O}$  y salmuera), se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Biotage/éter dietílico al 0-50%-hexano). Después, la mezcla diastereomérica pura resultante se separó por HPLC preparativa de fase inversa (Primesphere C-18, 30 x 100 mm;  $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-\text{TFA}$  al 0,1%) para dar en primer lugar (R)-2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acetato de (S)-1-feniletilo (0,501 g, 13%) y después (S)-2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)-acetato de (S)-1-feniletilo (0,727 g, 18%), ambos en formas de sus sales TFA. Isómero (S,R): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,65 - 7,70 (m, 1H), 7,55-7,60 (ddd, J = 9,4, 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,36-7,41 (m, 2H), 7,28-7,34 (m, 5H), 6,04 (c, J = 6,5 Hz, 1H), 5,60 (s, 1H), 2,84 (s, 6H), 1,43 (d, J = 6,5 Hz, 3H). CLEM: Anál. calc. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{FNO}_2$ : 301; encontrado: 302 (M+H) $^+$ ; Isómero (S,S): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,58-7,63 (m, 1H), 7,18-7,31 (m, 6H), 7,00 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 2H), 6,02 (c, J = 6,5 Hz, 1H), 5,60 (s, 1H), 2,88 (s, 6H), 1,54 (d, J = 6,5 Hz, 3H). CLEM: Anál. calc. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{FNO}_2$ : 301; encontrado: 302 (M+H) $^+$ .

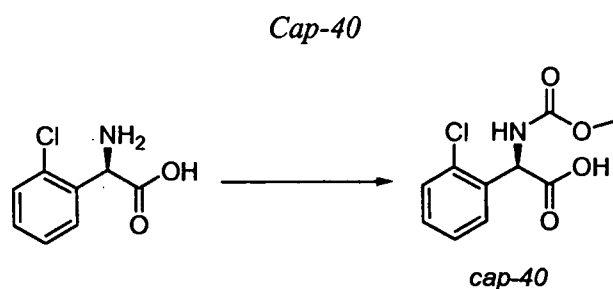
Etapa 2; Ácido (R)-2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acético: Una mezcla de 2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acetato de (R)-((S)-1-feniletilo), sal TFA (1,25 g, 3,01 mmol) y  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  al 20%/C (0,125 g) en etanol (30 ml) se hidrogenó a temperatura ambiente y presión atmosférica (globo de  $\text{H}_2$ ) durante 4 horas. Después, la solución se purgó con Ar, se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y se concentró al vacío. Esto dio el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,503 g, 98%). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,53-7,63 (m, 2H), 7,33-7,38 (m, 2H), 5,36 (s, 1H), 2,86 (s, 6H). CLEM: Anál. calc. para  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{FNO}_2$ : 197; encontrado: 198 (M+H) $^+$ .

El isómero S pudo obtenerse a partir de 2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acetato de (S)-((S)-1-feniletilo), sal TFA de una manera similar.

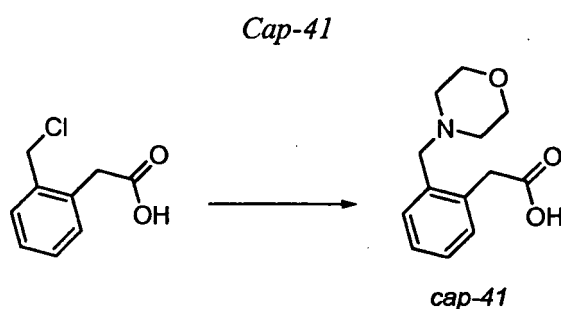


Una mezcla de (R)-2-(2-clorofenil)glicina (0,300 g, 1,62 mmol), formaldehído (solución acuosa al 35%, 0,80 ml, 3,23 mmol) y  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  al 20%/C (0,050 g) se hidrogenó a temperatura ambiente y presión atmosférica (globo de  $\text{H}_2$ ) durante 4 horas. Después, la solución se purgó con Ar, se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (Primesphere C-18, 30 x 100 mm;  $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-\text{TFA}$  al 0,1%) para dar la sal TFA del compuesto del título ácido (R)-2-(dimetilamino)-2-(2-clorofenil)acético en forma de un aceite incoloro (0,290 g, 55%). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,59-7,65 (m, 2H), 7,45-7,53 (m, 2H), 5,40 (s, 1H), 2,87 (s, 6H). CLEM: Anál. calc. para  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{ClNO}_2$ : 213, 215; encontrado: 214, 216 (M+H) $^+$ .





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



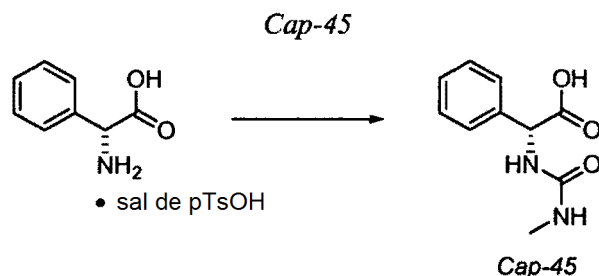
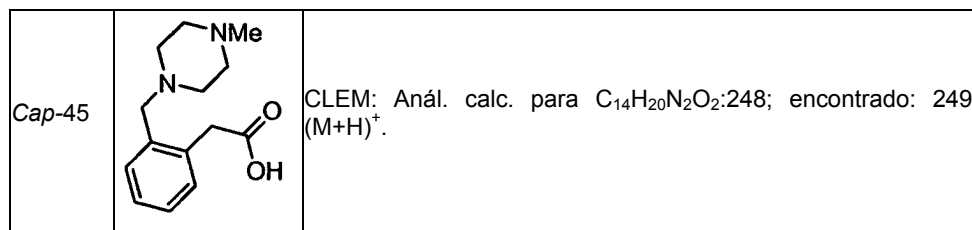
10 A una suspensión de ácido 2-(2-(clorometil)fenil)acético (2,00 g, 10,8 mmol) en THF (20 ml) se le añadió morfolina (1,89 g, 21,7 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con H<sub>2</sub>O (2 x).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

15

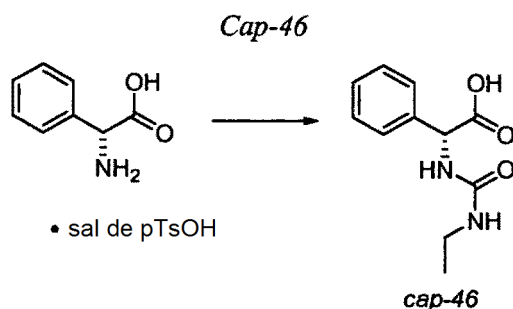
Los siguientes ejemplos se prepararon de manera similar usando el procedimiento descrito para *Cap-41*:

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

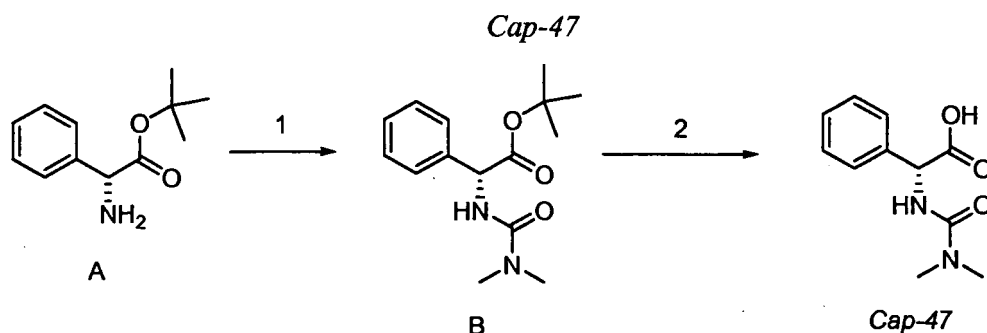
(continuación)



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

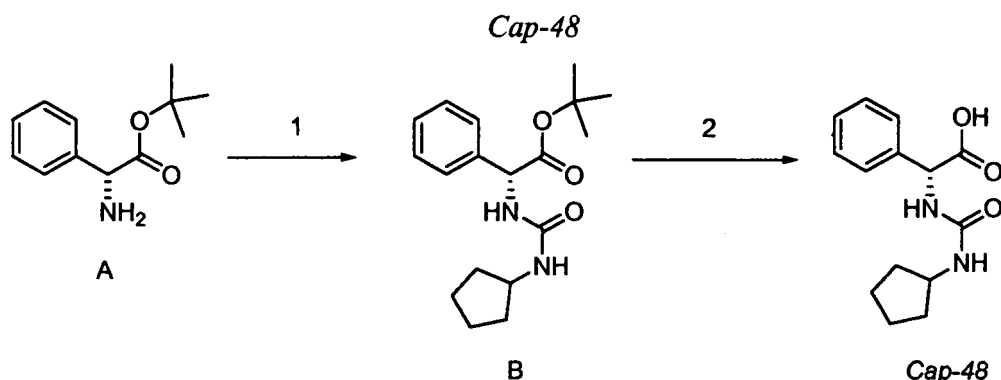


- 15 El producto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para *Cap-45*. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>) δ ppm 0,96 (t, J = 7,17 Hz, 3H) 2,94 - 3,05 (m, 2H) 5,17 (d, J = 7,93 Hz, 1H) 6,05 (t, J = 5,19 Hz, 1H) 6,60 (d, J = 7,63 Hz, 1H) 7,26 - 7,38 (m, 5H) 12,68 (s, 1H). CLEM: Anál. calc. para C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 222,10, encontrado 209,121 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC XTERRA C-18 3,0 x 506 mm, B del 0 al 100% de 2 minutos, tiempo de parada 1 minuto, A = agua al 90%, metanol al 10%, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> al 0,2%, B = agua al 10%, metanol al 90%, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> al 0,2%, TR = 0,87 min, 90% de índice de homogeneidad.
- 20



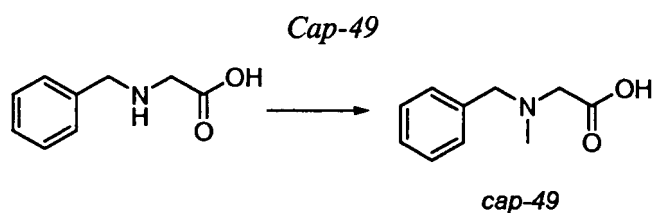
Etapa 1; 2-(3,3-Dimetilureido)-2-fenilacetato de (R)-terc-butilo: A una solución agitada de 2-amino-2-fenilacetato de (R)-terc-butilo (1,0 g, 4,10 mmol) y base de Hunig (1,79 ml, 10,25 mmol) en DMF (40 ml) se le añadió gota a gota cloruro de dimetilcarbamoilo (0,38 ml, 4,18 mmol) durante 10 minutos. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, la reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O, HCl ac. 1 N y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. Se obtuvo 2-(3,3-dimetilureido)-2-fenilacetato de (R)-terc-butilo en forma de un sólido de color blanco (0,86 g; 75%) y se usó sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,33 (s, 9H) 2,82 (s, 6H) 5,17 (d, J = 7,63 Hz, 1H) 6,55 (d, J = 7,32 Hz, 1H) 7,24 - 7,41 (m, 5H). CLEM: Anál. calc. para C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 278,16 encontrado 279,23 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC Phenomenex LUNA C-18 4,6 x 50 mm, B del 0 al 100% durante 4 minutos, tiempo de parada 1 minuto, A = agua al 90%, metanol al 10%, TFA al 0,1%, B = agua al 10%, metanol al 90%, TFA al 0,1%, TR = 2,26 min, 97% de índice de homogeneidad.

Etapa 2; Ácido (R)-2-(3,3-dimetilureido)-2-fenilacético: A una solución agitada de 2-(3,3-dimetilureido)-2-fenilacetato de ((R)-terc-butilo (0,86 g, 3,10 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (250 ml) se le añadió gota a gota TFA (15 ml) y la solución resultante se agitó a ta durante 3 h. Después, el compuesto deseado se precipitó de la solución con una mezcla de EtOAc:Hexanos (5:20), se retiró por filtración a presión reducida y se secó a presión reducida. Se aisló ácido (R)-2-(3,3-dimetilureido)-2-fenilacético en forma de un sólido de color blanco (0,59 g, 86%) y se usó sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,82 (s, 6H) 5,22 (d, J = 7,32 Hz, 1H) 6,58 (d, J = 7,32 Hz, 1H) 7,28 (t, J = 7,17 Hz, 1H) 7,33 (t, J = 7,32 Hz, 2H) 7,38 - 7,43 (m, 2H) 12,65 (s, 1H). CLEM: Anál. calc. para C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 222,24; encontrado: 223,21 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC XTERRA C-18 3,0 x 50 mm, B del 0 al 100% durante 2 minutos, tiempo de parada 1 minuto, A = agua al 90%, metanol al 10%, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> al 0,2%, B = agua al 10%, metanol al 90%, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> al 0,2%, TR = 0,75 min, 93% de índice de homogeneidad.

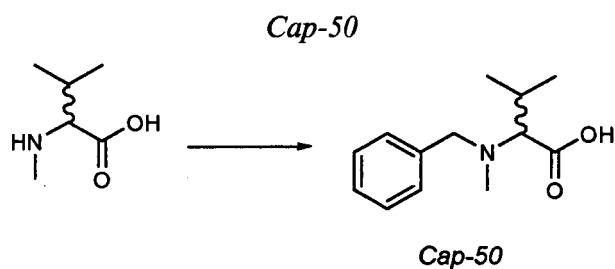


Etapa 1; 2-(3-Ciclopentilureido)-2-fenilacetato de (R)-terc-butilo: A una solución agitada de clorhidrato del ácido (R)-2-amino-2-fenilacético (1,0 g, 4,10 mmol) y base de Hunig (1,0 ml, 6,15 mmol) en DMF (15 ml) se le añadió gota a gota isocianato de ciclopentilo (0,46 ml, 4,10 mmol) y durante 10 minutos.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

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

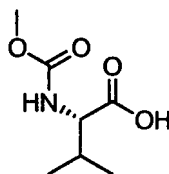


A una solución agitada de ácido 2-(bencilamino)acético (2,0 g, 12,1 mmol) en ácido fórmico (91 ml) se le añadió formaldehído (6,94 ml, 93,2 mmol). Después de cinco horas a 70 °C, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida a 20 ml y un sólido de color blanco se precipitó. Después de la filtración, los licores madre se recogieron y se concentraron adicionalmente a presión reducida, proporcionando el producto en bruto. La purificación por HPLC preparativa de fase inversa (Xterra 30 x 100 mm, detección a 220 nm, caudal 35 ml/min, B del 0 al 35% durante 8 min; A = agua al 90%, metanol al 10%, TFA al 0,1%, B = agua al 10%, metanol al 90%, TFA al 0,1%) proporcionó el compuesto del título, ácido 2-(bencil(metil)-amino)acético, en forma de su sal TFA (723 mg, 33%) en forma de una cera incolora. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,75 (s, 3H) 4,04 (s, 2H) 4,34 (s, 2H) 7,29 - 7,68 (m, 5H). CLEM: Anal. Calc. para: C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> 179,22; Encontrado: 180,20 (M+H)<sup>+</sup>.



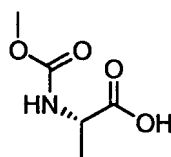
A una solución agitada de ácido 3-metil-2-(metilamino)butanoico (0,50 g, 3,81 mmol) en agua (30 ml) se le añadieron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,63 g, 19,1 mmol) y cloruro de bencilo (1,32 g, 11,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se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

*Cap-51*



Se añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,83 g, 17,2 mmol) a una solución en NaOH (33 ml de 1 M/H<sub>2</sub>O, 33 mmol) de L-valina (3,9 g, 33,29 mmol) y la solución resultante se enfrió con un baño de hielo-agua. Se añadió gota a gota cloroformiato de metilo (2,8 ml, 36,1 mmol) durante 15 min, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,25 h. La mezcla de reacción se lavó con éter (50 ml, 3 x), la fase acuosa se enfrió con un baño de hielo-agua, se acidificó con HCl concentrado a una región de pH de 1-2 y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml, 3 x). La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar *Cap-51* en forma de un sólido de color blanco (6 g). RMN <sup>1</sup>H para el rotámero dominante (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): 12,54 (s, 1H), 7,3 (d, J = 8,6, 1H), 3,84 (dd, J = 8,4, 6,0, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,03 (m, 1H), 0,87 (m, 6H). HRMS: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>4</sub>: 176,0923; encontrado 176,0922

Cap-52

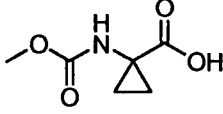
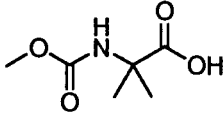
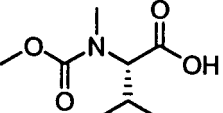
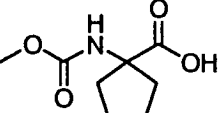
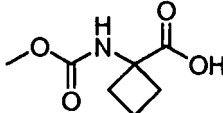


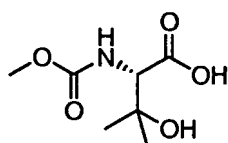
5 *Cap-52* se sintetizó a partir de L-alanina de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de *Cap-51*. Con propósitos de caracterización, una porción del material en bruto se purificó por una HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O/MeOH/TFA) para proporcionar *Cap-52* en forma de un aceite viscoso e incoloro. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): 12,49 (s a, 1H), 7,43 (d, J = 7,3, 0,88H), 7,09 (s a ap., 0,12H), 3,97 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 1,25 (d, J = 7,3, 3H).

*Cap-53 a -64* se prepararon a partir de los materiales de partida adecuados de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de *Cap-51*, con modificaciones indicadas, si hubo alguna.

Cap	Estructura	Datos
<i>Cap-53a</i> : (R) <i>Cap-53b</i> : (S)		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 12,51 (s a, 1H), 7,4 (d, J = 7,9, 0,9H), 7,06 (s ap., 0,1H), 3,86-3,82 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 1,75-1,67 (m, 1H), 1,62-1,54 (m, 1H), 0,88 (d, J = 7,3, 3H). TR = 0,77 minutos (Cond. 2); CL/EM: Anál. calc. para [M+Na] <sup>+</sup> C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> NNaO <sub>4</sub> : 184,06; encontrado 184,07, HRMS Calc. para [M+Na] <sup>+</sup> C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> NNaO <sub>4</sub> : 184,0586; encontrado 184,0592.
<i>Cap-54a</i> : (R) <i>Cap-54b</i> : (S)		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 12,48 (s, 1H), 7,58 (d, J = 7,6, 0,9H), 7,25 (s ap., 0,1H), 3,52 (s, 3H), 3,36-3,33 (m, 1H), 1,10-1,01 (m, 1H), 0,54-0,49 (m, 1H), 0,46-0,40 (m, 1H), 0,39-0,35 (m, 1H), 0,31-0,21 (m, 1H). HRMS Calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>7</sub> H <sub>12</sub> NO <sub>4</sub> : 174,0766; encontrado 174,0771
<i>Cap-55</i>		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 12,62 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,2, 0,9H), 7,07 (s ap., 0,1H), 5,80-5,72 (m, 1H), 5,10 (d, J = 17,1, 1H), 5,04 (d, J = 10,4, 1H), 4,01-3,96 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,47-2,42 (m, 1H), 2,35-2,29 (m, 1H).
<i>Cap-56</i>		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 12,75 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,3, 0,9H), 6,96 (s ap., 0,1H), 4,20-4,16 (m, 1H), 3,60-3,55 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,24 (s, 3H).
<i>Cap-57</i>		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 12,50 (s, 1H), 8,02 (d, J = 7,7, 0,08H), 7,40 (d, J = 7,9, 0,76H), 7,19 (d, J = 8,2, 0,07H), 7,07 (d, J = 6,7, 0,09H), 4,21-4,12 (m, 0,08H), 4,06-3,97 (m, 0,07H), 3,96-3,80 (m, 0,85H), 3,53 (s, 3H), 1,69-1,51 (m, 2H), 1,39-1,26 (m, 2H), 0,85 (t, J = 7,4, 3H). CL (Cond. 2): TR = 1,39 CL/EM: Anál. calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>7</sub> H <sub>14</sub> NO <sub>4</sub> : 176,09; encontrado 176,06.
<i>Cap-58</i>		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 12,63 (s a, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,31 (d, J = 8,2, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,33-4,29 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,54 (dd, J = 15,5, 5,4, 1H), 2,43 (dd, J = 15,6, 8,0, 1H). TR = 0,16 min (Cond. 2); CL/EM: Anál. calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> : 191,07; encontrado 191,14.
<i>Cap-59a</i> : (R) <i>Cap-59b</i> : (S)		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 12,49 (s a, 1H), 7,40 (d, J = 7,3, 0,89H), 7,04 (s a, 0,11H), 4,00-3,95 (m, 3H), 1,24 (d, J = 7,3, 3H), 1,15 (t, J = 7,2, 3H). HRMS: Anál. calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> NO <sub>4</sub> : 162,0766; encontrado 162,0771.

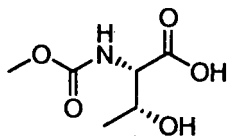
(Continuación)

Cap	Estructura	Datos
Cap-60		El material en bruto se purificó con una HPLC de fase inversa (H <sub>2</sub> O/MeOH/TFA) para proporcionar un aceite viscoso e incoloro que se cristalizó para dar un sólido de color blanco después de exposición a alto vacío. RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 12,38 (s a, 1H), 7,74 (s, 0,82H), 7,48 (s, 0,18H), 3,54/3,51 (dos s, 3H), 1,30 (m, 2H), 0,98 (m, 2H). HRMS: Anál. calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> NO <sub>4</sub> : 160,0610; encontrado 160,0604.
Cap-61		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 12,27 (s a, 1H), 7,40 (s a, 1H), 3,50 (s, 3H), 1,32 (s, 6H). HRMS: Anál. calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> NO <sub>4</sub> : 162,0766; encontrado 162,0765.
Cap-62		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 12,74 (s a, 1H), 4,21 (d, J = 10,3, 0,6H), 4,05 (d, J = 10,0, 0,4H), 3,62/3,60 (dos singletes, 3H), 3,0 (s, 3H), 2,14-2,05 (m, 1H), 0,95 (d, J = 6,3, 3H), 0,81 (d, J = 6,6, 3H). CL/EM: Anál. calc. para [M-H] <sup>-</sup> C <sub>8</sub> H <sub>14</sub> NO <sub>4</sub> : 188,09; encontrado 188,05.
Cap-63		[Nota: la reacción se dejó correr durante más tiempo que el que se ha indicado para el procedimiento general]. RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , δ = 2,5 ppm, 400 MHz): 12,21 (s a, 1H), 7,42 (s a, 1 H), 3,50 (s, 3H), 2,02-1,85(m,4H), 1,66-1,58 (m, 4H). CL/EM: Anál. calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>8</sub> H <sub>14</sub> NO <sub>4</sub> : 188,09; encontrado 188,19.
Cap-64		[Nota: la reacción se dejó correr durante más tiempo que el que se ha indicado para el procedimiento general]. RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , δ = 2,5 ppm, 400 MHz): 12,35 (s a, 1H), 7,77 (s, 0,82H), 7,56/7,52 (solapamiento s a, 0,18H), 3,50 (s, 3H), 2,47-2,40 (m, 2H), 2,14-2,07 (m, 2H), 1,93-1,82 (m, 2H).

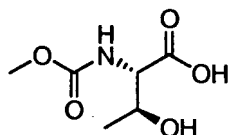
**Cap-65**

- 5 Se añadió gota a gota cloroformiato de metilo (0,65 ml, 8,39 mmol) durante 5 min a una mezcla enfriada (hielo-agua) de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,449 g, 4,23 mmol), NaOH (8,2 ml de 1M/H<sub>2</sub>O, 8,2 mmol) y ácido (S)-3-hidroxi-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (1,04 g, 7,81 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 45 min y después el baño de refrigeración se retiró y la agitación se continuó durante 3,75 h más. La mezcla de reacción se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y la fase acuosa se enfrió con un baño de hielo-agua y se acidificó con HCl concentrado a una región de pH de 1-2. El componente volátil se eliminó al vacío y el residuo se recogió en una mezcla 2:1 de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml), se filtró y el filtrado se sometió a evaporación rotatoria para proporcionar Cap-65 en forma de una espuma semiviscosa de color blanco (1,236 g). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 6,94 (d, J = 8,5, 0,9 H), 6,53 (s a, 0,1H), 3,89 (d, J = 8,8, 1H), 2,94 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,13 (s, 3H).
- 10

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

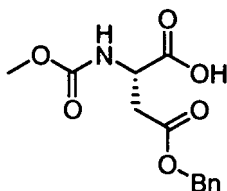
*Cap-66*

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

*Cap-67*

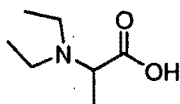
5

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

*Cap-68*

10 Se añadió gota a gota cloroformiato de metilo (0,38 ml, 4,9 mmol) a una mezcla de NaOH 1 N (ac.) (9,0 ml, 9,0 mmol), NaHCO<sub>3</sub> 1 M (ac.) (9,0 ml, 9,0 mol), β-bencil éster del L-ácido aspártico (1,0 g, 4,5 mmol) y Dioxano (9 ml). La mezcla de reacción se agitó en condiciones ambientales durante 3 h y después se lavó con acetato de etilo (50 ml, 3 x). La fase acuosa se acidificó con HCl 12 N a un pH ~1-2 y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar

15 *Cap-68* en forma de un aceite de color amarillo claro (1,37 g; la masa es el rendimiento teórico anterior y el producto se usó sin purificación adicional). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 12,88 (s a, 1H), 7,55 (d, J = 8,5, 1H), 7,40-7,32 (m, 5H), 5,13 (d, J = 12,8, 1H), 5,10 (d, J = 12,9, 1H), 4,42-4,38 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,87 (dd, J = 16,2, 5,5, 1H), 2,71 (dd, J = 16,2, 8,3, 1H). CL (Cond. 2): TR = 1,90 min; CL/EM: Anal. Calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>6</sub>: 282,10; encontrado 282,12.

*Cap-69a y -69b*

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

20

Se añadió en lotes NaCNBH<sub>3</sub> (2,416 g, 36,5 mmol) a una solución enfriada (~15 °C) en agua (17 ml)/MeOH (10 ml) de alanina (1,338 g, 15,0 mmol). Unos pocos minutos después, se añadió gota a gota acetaldehído (4,0 ml, 71,3 mmol) durante 4 min, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó en condiciones ambientales durante 6 h. Se añadió más cantidad de acetaldehído (4,0 ml) y la reacción se agitó durante 2 h. Se añadió lentamente HCl

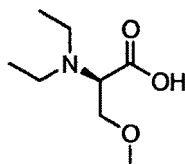
25 concentrado a la mezcla de reacción hasta que el pH alcanzó ~1,5, y la mezcla resultante se calentó durante 1 h a 40 °C. La mayoría del componente volátil se eliminó al vacío y el residuo se purificó con una resina de intercambio iónico Dowex® 50WX8-100 (la columna se lavó con agua y el compuesto se eluyó con NH<sub>4</sub>OH diluido, preparado mezclando 18 ml de NH<sub>4</sub>OH y 282 ml de agua) para proporcionar *Cap-69* (2,0 g) en forma de un sólido higroscópico blando de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 3,44 (c, J = 7,1, 1H), 2,99-2,90 (m, 2H), 2,89-2,80 (m,

30 2H), 1,23 (d, J = 7,1, 3H), 1,13 (t, J = 7,3, 6H).

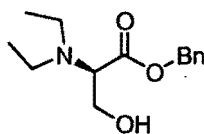
Cap-70 a -74 se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de Cap-69 empleando los materiales de partida adecuados.

Cap-70a: (R) Cap-70b: (S)		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , δ = 2,5ppm, 400 MHz): δ 3,42 (c, J = 7,1, 1H), 2,68-2,60 (m, 4H), 1,53-1,44 (m, 4H), 1,19 (d, J = 7,3, 3H), 0,85 (t, J = 7,5, 6H). CL/EM: Anál. calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>9</sub> H <sub>20</sub> NO <sub>2</sub> : 174,15; encontrado 174,13.
Cap-71a: (R) Cap-71b: (S)		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 3,18-3,14 (m, 1H), 2,84-2,77 (m, 2H), 2,76-2,68 (m, 2H), 1,69-1,54 (m, 2H), 1,05 (t, J = 7,2, 6H), 0,91 (t, J = 7,3, 3H). CL/EM: Anál. calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>8</sub> H <sub>18</sub> NO <sub>2</sub> : 160,13; encontrado 160,06.
Cap-72		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 2,77-2,66 (m, 3H), 2,39-2,31 (m, 2H), 1,94-1,85 (m, 1H), 0,98 (t, J = 7,1, 6H), 0,91 (d, J = 6,5, 3H), 0,85 (d, J = 6,5, 3H). CL/EM: Anál. calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>9</sub> H <sub>20</sub> NO <sub>2</sub> : 174,15; encontrado 174,15.
Cap-73		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 9,5 (s a, 1H), 3,77 (dd, J = 10,8, 4,1, 1H), 3,69-3,61 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,99-2,88 (m, 4H), 1,13 (t, J = 7,2, 6H).
Cap-74		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 7,54 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,81 (t, J = 6,6, k, 1H), 2,82-2,71 (m, 4H), 2,63 (dd, J = 15,6, 7,0, 1H), 2,36 (dd, J = 15,4, 6,3, 1H), 1,09 (t, J = 7,2, 6H). TR = 0,125 minutos (Cond. 2); CL/EM: Anál. calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> : 189,12; encontrado 189,13.
Cap-74x		CL/EM: Anál. calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>10</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>2</sub> : 188,17; encontrado 188,21

Cap-75



Cap-75, etapa a



- 5 Se añadió NaBH<sub>3</sub>CN (1,6 g, 25,5 mmol) a una solución enfriada (baño de hielo/agua) en agua (25 ml)/metanol (15 ml) de H-D-Ser-OBzl HCl (2,0 g, 8,6 mmol). Se añadió gota a gota acetaldehído (1,5 ml, 12,5 mmol) durante 5 min, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó en condiciones ambientales durante 2 h. La reacción se detuvo cuidadosamente con HCl 12 N y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua y se purificó en una HPLC de fase inversa (MeOH/H<sub>2</sub>O/TFA para proporcionar la sal TFA de 2-(diethylamino)-3-hidroxiopropanoato de (R)-bencilo
- 10 en forma de un aceite viscoso e incoloro (1,9 g). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 9,73 (s a, 1H), 7,52-7,36

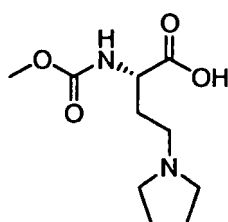


(m, 5H), 5,32 (d, J = 12,2, 1H), 5,27 (d, J = 12,5, 1H), 4,54-4,32 (m, 1H), 4,05-3,97 (m, 2H), 3,43-3,21 (m, 4H), 1,23 (t, J = 7,2, 6H). CL/EM (Cond. 2): TR = 1,38 min; CL/EM: Anál. calc. para  $[M+H]^+$  C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>3</sub>: 252,16; encontrado 252,19.

#### Cap-75

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

#### Cap-76

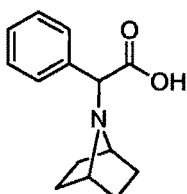


15 Se añadió en lotes NaCNBH<sub>3</sub> (1,60 g, 24,2 mmol) a una solución enfriada (~15 °C) en agua/MeOH (cada uno 12 ml) de ácido (S)-4-amino-2-(terc-butoxicarbonilamino)butanoico (2,17 g, 9,94 mmol). Unos pocos minutos después, se añadió gota a gota acetaldehído (2,7 ml, 48,1 mmol) durante 2 min, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó en condiciones ambientales durante 3,5 h. Se añadió más cantidad de acetaldehído (2,7 ml, 48,1 mmol) y la reacción se agitó durante 20,5 h. La mayoría del componente de MeOH se eliminó al vacío y la mezcla restante se trató con HCl concentrado hasta que su pH alcanzó ~1,0 y después se calentó durante 2 h a 40 °C. El componente volátil se eliminó al vacío y el residuo se trató con HCl 4 M/dioxano (20 ml) y se agitó en condiciones ambientales durante 7,5 h.

20 El componente volátil se eliminó al vacío y el residuo se purificó con resina de intercambio iónico Dowex® 50WX8-100 (la columna se lavó con agua y el compuesto se eluyó con NH<sub>4</sub>OH diluido, preparado a partir de 18 ml de NH<sub>4</sub>OH y 282 ml de agua) para proporcionar el ácido (S)-2-amino-4-(dietilamino)butanoico intermedio en forma de un sólido de color blanquecino (1,73 g).

25 Se añadió gota a gota cloroformiato de metilo (0,36 ml, 4,65 mmol) durante 11 min a una mezcla de solución enfriada (hielo-agua) de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,243 g, 2,29 mmol), NaOH (4,6 ml de 1 M/H<sub>2</sub>O, 4,6 mmol) y el producto anterior (802,4 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 55 min y después el baño de refrigeración se retiró y la agitación se continuó durante 5,25 h más. La mezcla de reacción se diluyó con un volumen igual de agua y se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml, 2 x) y la fase acuosa se enfrió con un baño de hielo-agua y se acidificó con HCl concentrado a una región de pH de 2. Después, el componente volátil se eliminó al vacío y el material en bruto se hizo base libre con resina MCX (6,0 g; la columna se lavó con agua una muestra se eluyó con NH<sub>3</sub> 2,0 M/MeOH) para proporcionar *Cap-76* impuro en forma de un sólido de color blanquecino (704 mg). RMN <sup>1</sup>H (MeOH-d<sub>4</sub>, δ = 3,29 ppm, 400 MHz): δ 3,99 (dd, J = 7,5, 4,7, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,25-3,06 (m, 6H), 2,18-2,09 (m, 1H), 2,04-1,96 (m, 1H), 1,28 (t, J = 7,3, 6H). CL/EM: Anál. calc. para  $[M+H]^+$  C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 233,15; encontrado 233,24.

#### Cap-77a y -77b



*Cap-77a*: enantiómero-1

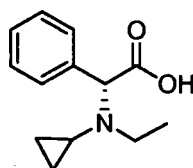
*Cap-77b*: enantiómero-2

35 La síntesis de *Cap-77* se realizó de acuerdo con el procedimiento descrito para *Cap-7* usando 7-azabicyclo [2,2,1]heptano para la etapa de desplazamiento S<sub>N</sub>2 y efectuando la separación enantiomérica del 2-(7-azabicyclo[2,2,1]heptan-7-il)-2-fenilacetato de bencilo intermedio usando la siguiente condición: el intermedio (303,7 mg) se disolvió en etanol y la solución resultante se inyectó en una columna de HPLC quiral (Chiracel AD-H columna, 30 x 250 mm, 5 µm) eluyendo con CO<sub>2</sub> al 90%-EtOH al 10% a 70 ml/min y una temperatura de 35 °C para proporcionar 124,5 mg del enantiómero-1 y 133,8 mg del enantiómero-2. Estos ésteres de bencilo se hidrogenizaron de acuerdo con la preparación de *Cap-7* para proporcionar *Cap-77*: RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 7,55

40

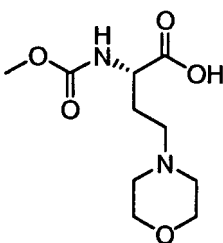
(m, 2H), 7,38-7,30 (m, 3H), 4,16 (s, 1H), 3,54 (s a ap., 2H), 2,08-1,88 (m, 4 H), 1,57-1,46 (m, 4H). CL (Cond. 1): TR = 0,67 min; CL/EM: Anál. calc. para  $[M+H]^+$   $C_{14}H_{18}BrNO_2$ : 232,13; encontrado 232,18. HRMS: Anál. calc. para  $[M+H]^+$   $C_{14}H_{18}BrNO_2$ : 232,1338; encontrado 232,1340.

### Cap-78



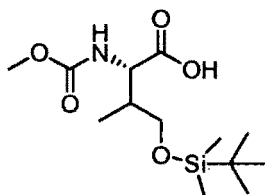
- 5 Se añadió  $NaCNBH_3$  (0,5828 g, 9,27 mmol) a una mezcla de la sal HCl de ácido (R)-2-(etilamino)-2-fenilalético (un intermedio en la síntesis de *Cap-3*; 0,9923 mg, 4,60 mmol) y (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (1,640 g, 9,40 mmol) en MeOH (10 ml) y la mezcla semi-heterogénea se calentó a 50 °C con un baño de aceite durante 20 h. Se añadieron más (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (150 mg, 0,86 mmol) y  $NaCNBH_3$  (52 mg, 0,827 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante 3,5 h más. Y después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se acidificó a una región de pH de ~2
- 10 con HCl concentrado, la mezcla se filtró y el filtrado se sometió a evaporación rotatoria. El material en bruto resultante se recogió en i-PrOH (6 ml), se calentó para realizar la disolución y la parte no disuelta se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío. Aproximadamente 1/3 del material en bruto resultante se purificó con una HPLC de fase inversa ( $H_2O/MeOH/TFA$ ) para proporcionar la sal TFA de *Cap-78* en forma de un aceite viscoso e incoloro (353 mg). RMN  $^1H$  (DMSO-  $d_6$ ,  $\delta$  = 2,5 ppm, 400 MHz; después de intercambio de  $D_2O$ ):  $\delta$  7,56-7,49 (m, 5H), 5,35 (s, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,06 (s a ap., 1H), 2,66 (m, 1H), 1,26 (t, J = 7,3, 3H), 0,92 (m, 1H), 0,83-0,44 (m, 3H). CL (Cond. 1): TR = 0,64 min; CL/EM: Anál. calc. para  $[M+H]^+$   $C_{13}H_{18}NO_2$ : 220,13; encontrado 220,21, HRMS: Anál. calc. para  $[M+H]^+$   $C_{13}H_{18}NO_2$ : 220,1338; encontrado 220,1343.
- 15

### Cap-79



- 20 Se burbujeó ozono a través de una solución enfriada (-78 °C) en  $CH_2Cl_2$  (5,0 ml) de *Cap-55* (369 mg, 2,13 mmol) durante aproximadamente 50 min hasta que la mezcla de reacción alcanzó un tinte de color azul. Se añadió  $Me_2S$  (10 gotas de pipeta) y la mezcla de reacción se agitó durante 35 min. El baño a -78 °C se reemplazó por un baño a -10 °C, la agitación se continuó durante 30 min más y después el componente volátil se eliminó al vacío para proporcionar un aceite viscoso e incoloro.
- 25 Se añadió  $NaBH_3CN$  (149 mg, 2,25 mmol) a una solución en MeOH (5,0 ml) del material en bruto anterior y morfolina (500  $\mu$ l, 5,72 mmol) y la mezcla se agitó en condiciones ambientales durante 4 h. Se enfrió a temperatura de hielo-agua y se trató con HCl concentrado para llevar su pH a ~2,0 y después se agitó durante 2,5 h. El componente volátil se eliminó al vacío y el residuo se purificó con una combinación de resina MCX (lavado de MeOH; elusión de  $NH_3$  2,0 N/MeOH) y una HPLC de fase inversa ( $H_2O/MeOH/TFA$ ) para proporcionar *Cap-79* que contenía una cantidad desconocida de morfolina.
- 30 Para consumir el contaminante de morfolina, el material anterior se disolvió en  $CH_2Cl_2$  (1,5 ml), se trató con  $Et_3N$  (0,27 ml, 1,94 mmol) seguido de anhídrido acético (0,10 ml, 1,06 mmol) y se agitó en condiciones ambientales durante 18 h. Se añadieron THF (1,0 ml) y  $H_2O$  (0,5 ml) y la agitación se continuó durante 1,5 h. El componente volátil se eliminó al vacío y el residuo resultante se pasó a través de resina MCX (lavado de MeOH; elusión de  $NH_3$  2,0 N/MeOH) para proporcionar *Cap-79* impuro en forma de un aceite de color pardo viscoso que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 35

## Cap-80a y -80b



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

Se añadió gota a gota  $\text{SOCl}_2$  (6,60 ml, 90,5 mmol) durante 15 min a una mezcla enfriada (hielo-agua) de ácido (S)-3-amino-4-(benciloxi)-4-oxobutanoico (10,04 g, 44,98 mmol) y MeOH (300 ml), el baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó en condiciones ambientales durante 29 h. La mayoría del componente volátil se eliminó al vacío y el residuo se repartió cuidadosamente entre EtOAc (150 ml) y una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . La fase acuosa se extrajo con EtOAc (150 ml, 2 x) y la fase orgánica combinada se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 4-metil-2-aminosuccinato de (S)-1-bencilo en forma de un aceite incoloro (9,706 g). RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  = 2,5 ppm, 400 MHz):  $\delta$  7,40-7,32 (m, 5H), 5,11 (s, 2H), 3,72 (t ap., J = 6,6, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,68 (dd, J = 15,9, 6,3, 1H), 2,58 (dd, J = 15,9, 6,8, 1H), 1,96 (s, 2H). CL (Cond. 1): TR = 0,90 min; CL/EM: Anál. calc. para  $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_4$ : 238,11; encontrado 238,22.

Se añadió  $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$  (6,06 g, 18,3 mmol) durante 1 min a una solución en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (80 ml) de 4-metil-2-aminosuccinato de (S)-1-bencilo (4,50 g, 19,0 mmol), 9-bromo-9-fenil-9H-fluoreno (6,44 g, 20,0 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (3,0 ml, 21,5 mmol) y la mezcla heterogénea se agitó en condiciones ambientales durante 48 h. La mezcla se filtró y el filtrado se trató con  $\text{MgSO}_4$ , se filtró de nuevo y el filtrado final se concentró. El material en bruto resultante se sometió a purificación Biotage (350 g gel de sílice, elusión de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) para proporcionar 4-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)succinato de (S)-1-bencilo en forma de un aceite incoloro altamente viscoso (7,93 g). RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  = 2,5 ppm, 400 MHz):  $\delta$  7,82 (m, 2H), 7,39-7,13 (m, 16H), 4,71 (d, J = 12,4, 1H), 4,51 (d, J = 12,6, 1H), 3,78 (d, J = 9,1, NH), 3,50 (s, 3H), 2,99 (m, 1H), 2,50-2,41 (m, 2H, solapado parcialmente con disolvente). CL (Cond. 1): TR = 2,16 min; CL/EM: Anál. calc. para  $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{NO}_4$ : 478,20; encontrado 478,19.

Se añadió gota a gota LiHMDS (9,2 ml de 1,0 M/THF, 9,2 mmol) durante 10 min a una solución enfriada (-78 °C) en THF (50 ml) de 4-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)succinato de (S)-1-bencilo (3,907 g, 8,18 mmol) y se agitó durante ~1 h. Se añadió gota a gota MeI (0,57 ml, 9,2 mmol) durante 8 min a la mezcla y se continuó agitando durante 16,5 h mientras se dejaba que el baño de refrigeración se descongelara a temperatura ambiente. Después de inactivación con una solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5 ml), la mayoría del componente orgánico se eliminó al vacío y el residuo se repartió entre  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml) y agua (40 ml). La fase orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró al vacío y el material en bruto resultante se purificó con Biotage (gel de sílice de 350 g; EtOAc al 25%/hexanos) para proporcionar 3,65 g de una mezcla diastereomérica 2S/3S y 2S/3R de 4-metil-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)succinato de 1-bencilo en una proporción de ~1,0:0,65 (RMN  $^1\text{H}$ ). La estereoquímica del isómero dominante no se determinó en este momento y la mezcla se sometió a la siguiente etapa sin separación. Datos de RMN  $^1\text{H}$  parciales (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  = 2,5 ppm, 400 MHz): diastereómero principal,  $\delta$  4,39 (d, J = 12,3, 1H de  $\text{CH}_2$ ), 3,33 (s, 3H, solapado con señal de  $\text{H}_2\text{O}$ ), 3,50 (d, J = 10,9, NH), 1,13 (d, J = 7,1, 3H); diastereómero secundario,  $\delta$  4,27 (d, J = 12,3, 1H de  $\text{CH}_2$ ), 3,76 (d, J = 10,9, NH), 3,64 (s, 3H), 0,77 (d, J = 7,0, 3H). CL (Cond. 1): TR = 2,19 min; CL/EM: Anál. calc. para  $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{NO}_4$ : 492,22; encontrado 492,15.

Se añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (20,57 ml de 1,0 M en hexanos, 20,57 mmol) durante 10 min a una solución enfriada (-78 °C) en THF (120 ml) de 4-metil-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)succinato de (2S)-1-bencilo (3,37 g, 6,86 mmol) preparada anteriormente y se agitó a -78 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se retiró del baño de refrigeración, se vertió rápidamente con agitación en  $\text{H}_3\text{PO}_4$  ~1 M/ $\text{H}_2\text{O}$  (250 ml) y la mezcla se extrajo con éter (100 ml, 2 x). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) se filtró y se concentró al vacío. Una malla de gel de sílice del material en bruto se preparó y se sometió a cromatografía (EtOAc al 25%/hexanos; elusión gravitatoria) para proporcionar 1,1 g de 4-hidroxi-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2S,3S)-bencilo; contaminado con alcohol bencilico, en forma de un aceite viscoso e incoloro y 4-hidroxi-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2S,3R)-bencilo que contenía el estereoisómero (2S,3R) como una impureza. La última muestra se sometió de nuevo a las mismas condiciones de purificación por cromatografía en columna para proporcionar 750 mg de material purificado en forma de una espuma de color blanco. [Nota: el isómero (2S,3S) antes que el isómero (2S,3R) en las condiciones anteriores]. isómero (2S,3S): RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  = 2,5 ppm, 400 MHz): 7,81 (m, 2H), 7,39-7,08 (m, 16H), 4,67 (d, J = 12,3, 1H), 4,43 (d, J = 12,4, 1H), 4,21 (t ap., J = 5,2, OH), 3,22 (d, J = 10,1, NH), 3,17 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), ~2,5 (m, 1H, solapado con la señal de disolvente), 1,58 (m, 1H), 0,88 (d, J = 6,8, 3H). CL (Cond. 1): TR = 2,00 min; CL/EM: Anál. calc. para  $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{NO}_3$ : 464,45; encontrado 464,22, isómero (2S,3R): RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  = 2,5 ppm, 400 MHz): 7,81 (d, J = 7,5, 2H), 7,39-7,10 (m, 16H), 4,63 (d, J = 12,1, 1H), 4,50 (t ap., J = 4,9, 1H), 4,32 (d, J = 12,1, 1H), 3,59-3,53 (m, 2H), 3,23 (m, 1H), 2,44 (dd, J = 9,0, 8,3, 1H), 1,70 (m, 1H), 0,57 (d, J = 6,8, 3H). CL (Cond. 1): TR = 1,92 min; CL/EM: Anál. Calc. para  $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{NO}_3$ : 464,45; encontrado 464,52.

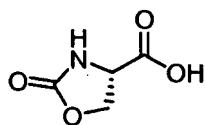
Los asignamientos estereoquímicos relativos de los productos de reducción DIBAL se fabricaron en base a estudios NOE realizados en derivados de lactona preparados a partir cada isómero empleando el siguiente protocolo: se añadió LiHMDS (50  $\mu$ l de 1,0 M/THF, 0,05 mmol) a una solución enfriada (hielo-agua)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

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

Un globo de hidrógeno se fijó a una mezcla de 4-(terc-butildimetilsililoxi)-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2S,3S)-bencilo (836 mg, 1,447 mmol) y Pd al 10%/C (213 mg) en EtOAc (16 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante ~21 h, en las que el globo se recargó con H<sub>2</sub> según fue necesario. La mezcla de reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas (Celite-545®) y el lecho se lavó con EtOAc (200 ml), EtOAc/MeOH (mezcla 1:1, 200 ml) y MeOH (750 ml). La fase orgánica combinada se concentró, se preparó una malla de gel de sílice a partir del material en bruto resultante y se sometió a cromatografía ultrarrápida (mezcla 8:2:1 de EtOAc/i-PrOH/H<sub>2</sub>O) para proporcionar ácido (2S,3S)-2-amino-4-(terc-butildimetilsililoxi)-3-metilbutanoico en forma de un sólido esponjoso de color blanco (325 mg). Se elaboró 4-(terc-butildimetilsililoxi)-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2S,3R)-bencilo de una manera similar a ácido (2S,3R)-2-amino-4-(terc-butildimetilsililoxi)-3-metilbutanoico. Isómero (2S,3S)-aminoácido: RMN <sup>1</sup>H (Metanol-d<sub>4</sub>,  $\delta$  = 3,29 ppm, 400 MHz), 3,76 (dd, J = 10,5, 5,2, 1H), 3,73 (d, J = 3,0, 1H), 3,67 (dd, J = 10,5, 7,0, 1H), 2,37 (m, 1H), 0,97 (d, J = 7,0, 3H), 0,92 (s, 9H), 0,10 (s, 6H). CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>11</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>3</sub>Si: 248,17; encontrado 248,44. Isómero (2S,3R)-aminoácido: RMN <sup>1</sup>H (Metanol-d<sub>4</sub>,  $\delta$  = 3,29 ppm, 400 MHz), 3,76-3,75 (m, 2H), 3,60 (d, J = 4,1, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,06 (d, J = 7,3, 3H), 0,91 (s, 9H), 0,09 (s, 6H). Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>11</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>3</sub>Si: 248,17; encontrado 248,44.

Se añadieron agua (1 ml) y NaOH (0,18 ml de 1,0 M/H<sub>2</sub>O, 0,18 mmol) a una mezcla de ácido (2S,3S)-2-amino-4-(terc-butildimetilsililoxi)-3-metilbutanoico (41,9 mg, 0,169 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (11,9 mg, 0,112 mmol) y se sometieron a ultrasonidos durante aproximadamente 1 min para efectuar la disolución de los reactivos. Después, la mezcla se enfrió con un baño de hielo-agua, se añadió cloroformiato de metilo (0,02 ml, 0,259 mmol) durante 30 s, se continuó agitando vigorosamente a una temperatura similar durante 40 min y después a temperatura ambiente durante 2,7 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 ml), se enfrió con un baño de hielo-agua y se trató gota a gota con una solución acuosa 1,0 N de HCl (~0,23 ml). La mezcla se diluyó adicionalmente con agua (10 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml, 2 x). La fase orgánica combinada se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar Cap-80a en forma de un sólido de color blanquecino. Se elaboró ácido (2S,3R)-2-amino-4-(terc-butildimetilsililoxi)-3-metil-butanoico de una manera similar a Cap-80b. Cap-80a: RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  = 2,5 ppm, 400 MHz), 12,57 (s a, 1H), 7,64 (d, J = 8,3, 0,3H), 7,19 (d, J = 8,8, 0,7H), 4,44 (dd, J = 8,1, 4,6, 0,3H), 4,23 (dd, J = 8,7, 4,4, 0,7H), 3,56/3,53 (dos singletes, 3H), 3,48-3,40 (m, 2H), 2,22-2,10 (m, 1H), 0,85 (s, 9H), ~0,84 (d, 0,9H, solapado con señal de t-Bu), 0,79 (d, J = 7, 2, 1H), 0,02/0,01/0,00 (tres singletes solapados, 6H). CL/EM: Anál. calc. para [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>13</sub>H<sub>27</sub>NNaO<sub>5</sub>Si: 328,16; encontrado 328,46, Cap-80b: RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  = 7,24 ppm, 400 MHz), 6,00 (d a, J = 6,8, 1H), 4,36 (dd, J = 7,1, 3,1, 1H), 3,87 (dd,

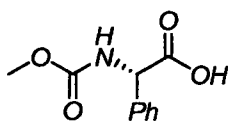
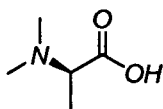
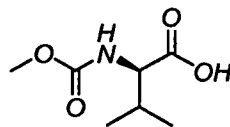
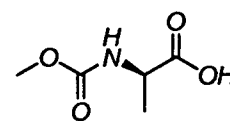
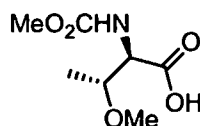
J = 10,5, 3,0, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,58 (dd, J = 10,6, 4,8, 1H), 2,35 (m, 1H), 1,03 (d, J = 7,1, 3H), 0,90 (s, 9H), 0,08 (s, 6H). CL/EM: Anál. calc. para  $[M+Na]^+$   $C_{13}H_{27}NNaO_5Si$ : 328,16; encontrado 328,53. Los productos en bruto se utilizaron sin purificación adicional.

**Cap-81**

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

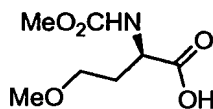
Cap-82 a Cap-85.

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

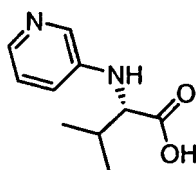
**Cap-82****Cap-83****Cap-84****Cap-85****Cap-86**

10 A una mezcla de O-metil-L-treonina (3,0 g, 22,55 mmol), NaOH (0,902 g, 22,55 mmol) en  $H_2O$  (15 ml) se le añadió gota a gota  $ClCO_2Me$  (1,74 ml, 22,55 mmol) a 0 °C. La mezcla se dejó en agitación durante 12 h y se acidificó a pH 1 usando HCl 1 N. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y (2 x 250 ml) y MeOH al 10% en  $CH_2Cl_2$  (250 ml) y las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío para proporcionar un aceite incoloro (4,18 g, 97%) que fue de pureza suficiente para su uso en etapas posteriores. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  4,19 (s, 1H), 3,92-3,97 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 1,17 (d, J = 7,7 Hz, 3H). CLEM: Anál. calc. para  $C_7H_{13}NO_5$ : 191; encontrado: 190 (M-H) $^-$ .

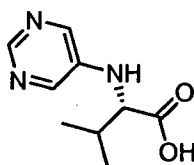
15

**Cap-87**

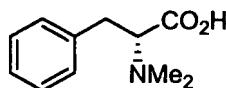
20 A una mezcla de L-homoserina (2,0 g, 9,79 mmol),  $Na_2CO_3$  (2,08 g, 19,59 mmol) en  $H_2O$  (15 ml) se le añadió gota a gota  $ClCO_2Me$  (0,76 ml, 9,79 mmol) a 0 °C. La mezcla se dejó en agitación durante 48 h y se acidificó a pH 1 usando HCl 1 N. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y (2 x 250 ml) y las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío para proporcionar un aceite incoloro (0,719 g, 28%) que fue de pureza suficiente para su uso en etapas posteriores. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  4,23 (dd, J = 4,5, 9,1 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,43-3,49 (m, 2H), 2,08-2,14 (m, 1H), 1,82 - 1,89 (m, 1H). CLEM: Anál. calc. para  $C_7H_{13}NO_5$ : 191; encontrado: 192 (M+H) $^+$ .

*Cap-88*

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

*Cap-89*

Una mezcla de L-valina (1,0 g, 8,54 mmol), 5-bromopirimidina (4,03 g, 17,0 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,40 g, 17,4 mmol) y Cul (179 mg, 0,94 mmol) en DMSO (10 ml) se calentó a 100 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se vertió en H<sub>2</sub>O (aprox. 150 ml) y se lavó con EtOAc (x 2). Las fases orgánicas se extrajeron con una pequeña cantidad de H<sub>2</sub>O y las fases ac. combinadas se acidificaron a aprox. pH 2 con HCl 6 N. El volumen se redujo a aproximadamente un tercio y se añadieron 20 g de resina de intercambio catiónico (Strata). La suspensión se dejó en reposo durante 20 min y se cargó en una capa de resina de intercambio catiónico (Strata) (aprox. 25 g). El lecho se lavó con H<sub>2</sub>O (200 ml), MeOH (200 ml) y después NH<sub>3</sub> (3 M en MeOH, 2 x 200 ml). Las fracciones apropiadas se concentraron al vacío y el residuo (aprox. 1,1 g) se disolvió en H<sub>2</sub>O, se congeló y se liofilizó. El compuesto del título obtuvo en forma de una espuma (1,02 g, 62%). El análisis RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) mostró que la mezcla contenía valina y la pureza no pudo estimarse. El material se usó como tal en reacciones posteriores. CLEM: Anál. calc. para C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 195; encontrado: 196 (M+H)<sup>+</sup>.

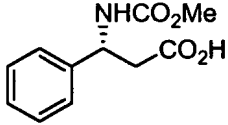
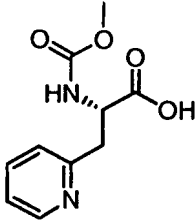
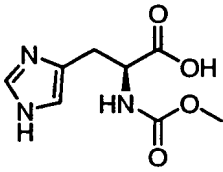
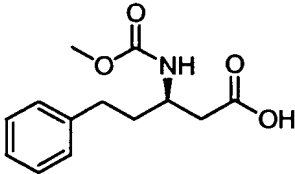
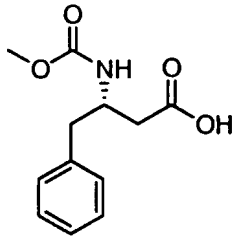
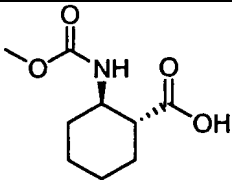
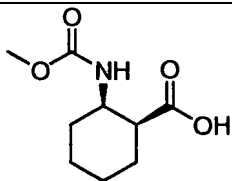
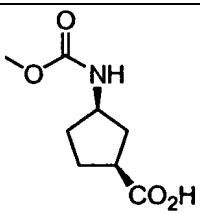
*Cap-90*

*Cap-90* se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de *Cap-1*. El material en bruto se usó como tal en etapas posteriores. CLEM: Anál. calc. para C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>: 193; encontrado: 192 (M-H).

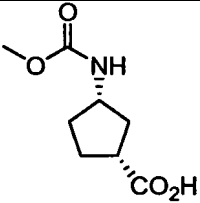
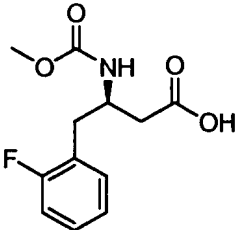
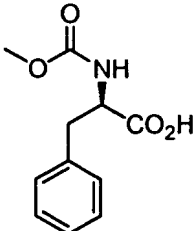
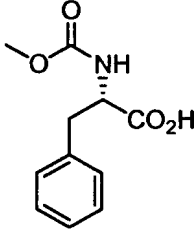
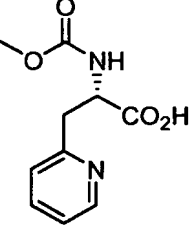
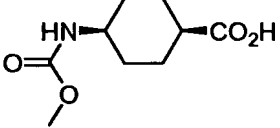
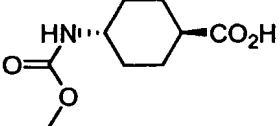

Los siguientes *caps* se prepararon de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 51:

<i>Cap</i>	Estructura	CLEM
<i>Cap-91</i>		CLEM: Anál. calc. para C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub> : 223; encontrado: 222 (M-H).

(continuación)

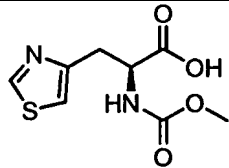
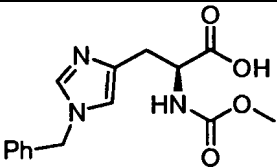
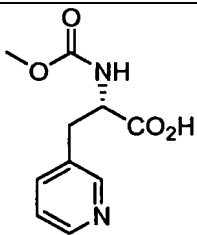
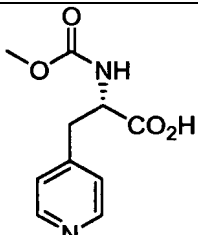
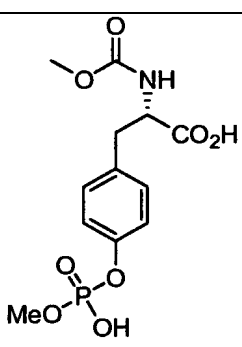
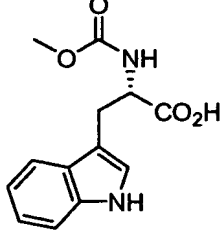
Cap	Estructura	CLEM
Cap-92		CLEM: Anál. calc. para C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub> : 223; encontrado: 222 (M-H) <sup>-</sup> .
Cap-93		CLEM: Anál. calc. para C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> : 224; encontrado: 225 (M+H) <sup>+</sup> .
Cap-94		CLEM: Anál. calc. para C <sub>8</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> : 213; encontrado: 214 (M+H) <sup>+</sup> .
Cap-95		CLEM: Anál. calc. para C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub> : 251; encontrado: 250 (M-H) <sup>-</sup> .
Cap-96		CLEM: Anál. calc. para C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub> : 237; encontrado: 236 (M-H) <sup>-</sup> .
Cap-97		CLEM: Anál. calc. para C <sub>9</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub> : 201; encontrado: 200 (M-H) <sup>-</sup> .
Cap-98		CLEM: Anál. calc. para C <sub>9</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub> : 201; encontrado: 202 (M+H) <sup>+</sup> .
Cap-99		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 3,88 - 3,94 (m, 1H), 3,60, 3,61 (s, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,20 (m 1H), 1,82 -1,94 (m, 3H), 1,45 - 1,71 (m, 2H).

(continuación)

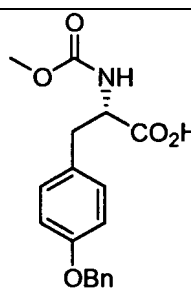
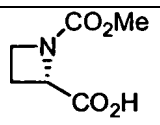
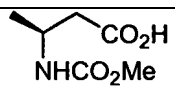
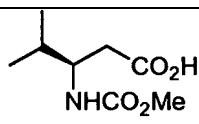
Cap	Estructura	CLEM
Cap-99a		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 3,88 - 3,94 (m, 1H), 3,60, 3,61 (s, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,20 (m 1H), 1,82 - 1,94 (m, 3H), 1,45 - 1,71 (m, 2H).
Cap-100		CLEM: Anál. calc. para C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> NO <sub>4</sub> F: 255; encontrado: 256 (M+H) <sup>+</sup> .
Cap-101		CLEM: Anál. calc. para C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub> : 223; encontrado: 222 (M-H) <sup>-</sup> .
Cap-102		CLEM: Anál. calc. para C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub> : 223; encontrado: 222 (M-H) <sup>-</sup> .
Cap-103		CLEM: Anál. calc. para C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> : 224; encontrado: 225 (M+H) <sup>+</sup> .
Cap-104		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 3,60 (s, 3H), 3,50 - 3,53 (m, 1H), 2,66 - 2,69 and 2,44 - 2,49 (m, 1H), 1,91 - 2,01 (m, 2H), 1,62 - 1,74 (m, 4H), 1,51 - 1,62 (m, 2H).
Cap-105		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 3,60 (s, 3H), 3,33-3,35 (m, 1H, parcialmente oscurecido por disolvente), 2,37-2,41 y 2,16-2,23 (m, 1H), 1,94-2,01 (m, 4H), 1,43 - 1,53 (m, 2H), 1,17 - 1,29 (m, 2H).
Cap-106		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 3,16 (c, J = 7,3 Hz, 4H), 2,38 - 2,41 (m, 1H), 2,28 - 2,31 (m, 2H), 1,79 - 1,89 (m, 2H), 1,74 (ap., ddd J = 3,5, 12,5, 15,9 Hz, 2H), 1,46 (dt ap. J = 4,0, 12,9 Hz, 2H), 1,26 (t, J = 7,3 Hz, 6H).



(continuación)

Cap	Estructura	CLEM
Cap-107		CLEM: Anál. calc. para C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S: 230; encontrado: 231 (M+H) <sup>+</sup> .
Cap-108		CLEM: Anál. calc. para C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> : 303; encontrado: 304 (M+H) <sup>+</sup> .
Cap-109		CLEM: Anál. calc. para C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> : 224; encontrado: 225 (M+H) <sup>+</sup> .
Cap-110		CLEM: Anál. calc. para C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> : 224; encontrado: 225 (M+H) <sup>+</sup> .
Cap-111		CLEM: Anál. calc. para C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> NO <sub>8</sub> P: 333; encontrado: 334 (M+H) <sup>+</sup> .
Cap-112		CLEM: Anál. calc. para C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> : 262; encontrado: 263 (M+H) <sup>+</sup> .

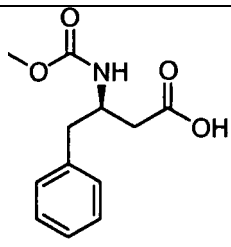
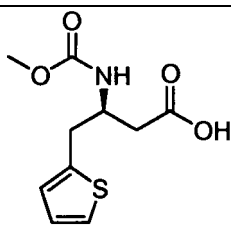
(continuación)

Cap	Estructura	CLEM
Cap-113		CLEM: Anál. calc. para C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>5</sub> : 329; encontrado: 330 (M+H) <sup>+</sup> .
Cap-114		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 4,82 - 4,84 (m, 1H), 4,00 -4,05 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,56 (s, a, 2H)
Cap-115		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 5,13 (s, a, 1H), 4,13 (s, a, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,61 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 1,28 (d, J = 9,1 Hz, 3H).
Cap-116		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 5,10 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,74 - 3,83 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,54-2,61 (m, 2H), 1,88 (sept., J = 7,0 Hz, 1H), 0,95 (d, J = 7,0 Hz, 6H).

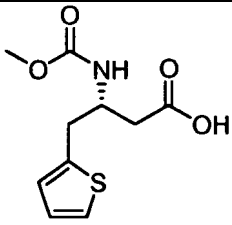
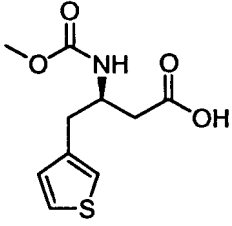
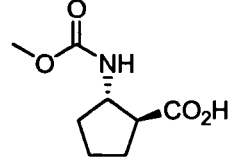
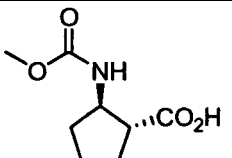
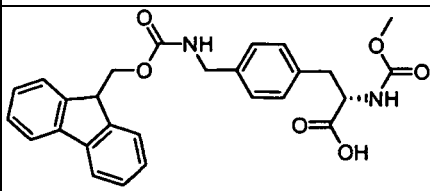
## Cap-117 a Cap-123

Para la preparación de caps Cap-117 a Cap-123 los Boc aminoácidos estaban disponibles en el mercado y se desprotegeron por tratamiento con TFA al 25% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Después de que la reacción se completara según se juzgó por CLEM, los disolventes se eliminaron al vacío y la sal TFA correspondiente del aminoácido carboxílico con cloroformiato de metilo de acuerdo con el procedimiento para Cap-51.

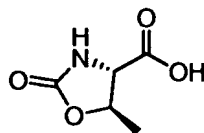
5

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

(continuación)

Cap	Estructura	CLEM
Cap-119		CLEM: Anál. calc. para C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub> S: 243; encontrado: 244 (M+H) <sup>+</sup> .
Cap-120		CLEM: Anál. calc. para C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub> S: 243; encontrado: 244 (M+H) <sup>+</sup> .
Cap-121		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 4,06 - 4,16 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,43 (s, 1H), 2,82 and 2,66 (s, a, 1H), 1,86-2,10 (m, 3H), 1,64 - 1,76 (m, 2H), 1,44 -1,53 (m, 1H).
Cap-122		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 5,28 y 5,12 (s, a, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,64-2,74 (m, 1H), 1,86 - 2,12 (m, 3H), 1,67-1,74 (m, 2H), 1,39 - 1,54 (m, 1H).
Cap-123		CLEM: Anál. calc. para C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> : 474; encontrado: 475 (M+H) <sup>+</sup> .

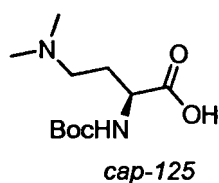
Preparación de Cap-124. Ácido (4S,5R)-5-metil-2-oxooxazolidin-4-carboxílico



cap-124

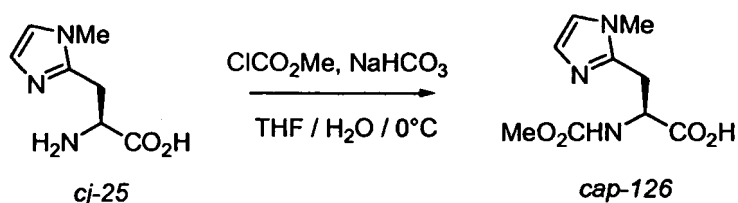
- 5 La sal clorhidrato del éster terc-butilico de L-treonina se carbamoiló de acuerdo con el procedimiento para Cap- 51. La mezcla de reacción en bruto se acidificó con HCl 1 N a pH ~1 y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío para dar un producto incoloro que se solidificó después de un periodo de reposo. La fase acuosa se concentró al vacío y la mezcla resultante de producto y sales inorgánicas se trituró con EtOAc-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH (1:1:0,1) y después la fase orgánica se concentró al vacío para dar un aceite incoloro que se demostró por CLEM que era el producto deseado. Ambos cultivos se combinaron para dar 0,52 g de un sólido. RMN <sup>1</sup>H
- 10 (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 4,60 (m, 1H), 4,04 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 1,49 (d, J = 6,3 Hz, 3H). CLEM: Anál. calc. para C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>4</sub>: 145; encontrado: 146 (M+H)<sup>+</sup>.

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



*Cap-125* se preparó de acuerdo con el procedimiento para la preparación de *Cap-1*. El producto en bruto se usó como tal en reacciones posteriores. CLEM: Anál. calc. para  $C_{11}H_{22}N_2O_4$ : 246; encontrado: 247 (M+H)<sup>+</sup>.

5 Preparación de ácido (S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propanoico (*Cap-126*).

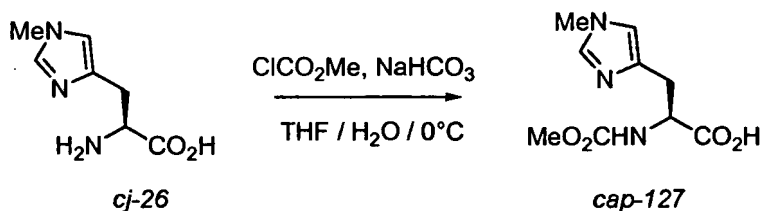


Este procedimiento es una modificación del que se usó para preparar *Cap-51*. A una suspensión de ácido (S)-2-amino-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propanoico (0,80 g, 4,70 mmol) en THF (10 ml) y H<sub>2</sub>O (10 ml) a 0 °C se le añadió NaHCO<sub>3</sub> (0,88 g, 10,5 mmol). La mezcla resultante se trató con ClCO<sub>2</sub>Me (0,40 ml, 5,20 mmol) y la mezcla se dejó en agitación a 0 °C. Después de agitar durante aprox. 2 h, el análisis CLEM no mostró material de partida restante. La reacción se acidificó a pH 2 con HCl 6 N.

Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se suspendió en 20 ml de MeOH al 20% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La mezcla se filtró y se concentró para dar una espuma de color amarillo claro (1,21 g.). Lo análisis CLEM y RMN <sup>1</sup>H mostraron que el material era una mezcla 9:1 del éster metílico y el producto deseado. Este material se recogió en THF (10 ml) y H<sub>2</sub>O (10 ml), se enfrió a 0 °C y se añadió LiOH (249,1 mg, 10,4 mmol). Después de agitar durante aprox. 1 h, el análisis CLEM no mostró éster restante. Por lo tanto, la mezcla se acidificó con HCl 6 N y los disolventes se eliminaron al vacío. Los análisis CLEM y RMN <sup>1</sup>H confirmaron la ausencia del éster. El compuesto del título se obtuvo en forma de su sal de HCl contaminado con sales inorgánicas (1,91 g, >100%). El compuesto se usó como tal en etapas posteriores sin purificación adicional.

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

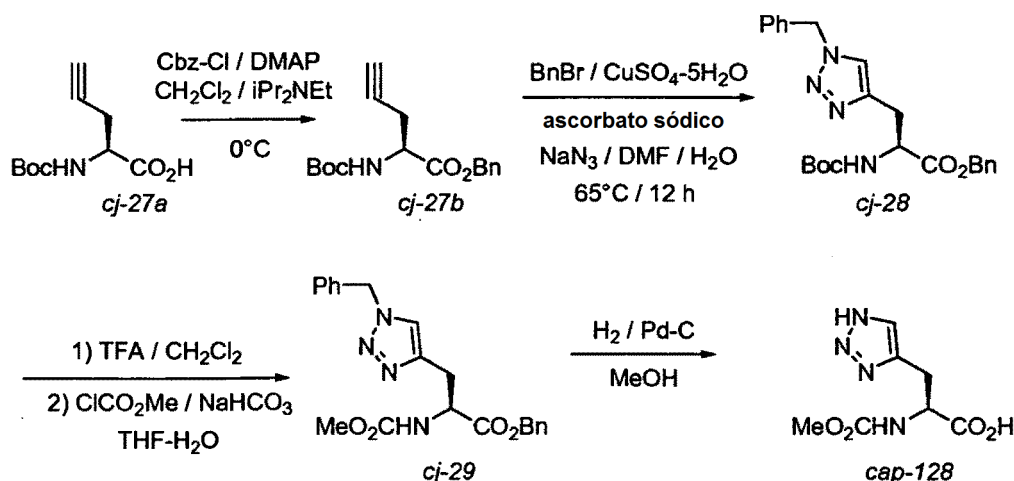
Preparación de ácido (S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)propanoico (*Cap-127*).



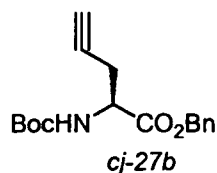
25 *Cap-127* se preparó de acuerdo con el procedimiento para *Cap-126* anterior, partiendo de ácido (S)-2-amino-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)propanoico (1,11 g, 6,56 mmol), NaHCO<sub>3</sub> (1,21 g, 14,4 mmol) y ClCO<sub>2</sub>Me (0,56 ml, 7,28 mmol). El compuesto del título se obtuvo en forma de su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

CLEM: Anál. calc. para  $C_{17}H_{15}NO_2$ : 392; encontrado: 393 (M+H)<sup>+</sup>.

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

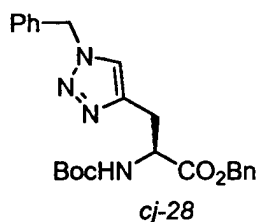


Etapla 1. Preparación de 2-(terc-butoxicarbonilamino)pent-4-inoato de (S)-bencilo (*cj-27b*).



- 5 A una solución de *cj-27a* (1,01 g, 4,74 mmol), DMAP (58 mg, 0,475 mmol) e iPr<sub>2</sub>NEt (1,7 ml, 9,8 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) a 0 °C se le añadió Cbz-Cl (0,68 ml, 4,83 mmol). La solución se dejó en agitación durante 4 h a 0 °C, se lavó (KHSO<sub>4</sub> 1 N y salmuera), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó cromatografía en columna ultrarrápida (TLC, 6:1 de hex:EtOAc) para dar el compuesto del título (1,30 g, 91%) en forma de un aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,35 (s, 5H), 5,35 (d, a, J = 8,1 Hz, 1H), 5,23 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 5,17 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 4,48 - 4,53 (m, 1H), 2,6 - 2,81 (m, 2H), 2,00 (t, J = 2,5 Hz, 1H), 1,44 (s, 9H). CLEM: Anál. calc. para C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>: 303; encontrado: 304 (M+H)<sup>+</sup>.
- 10

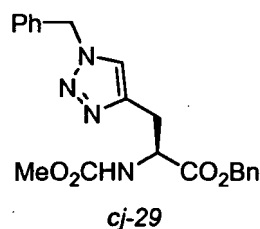
Etapla 2. Preparación de 3-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoato de (S)-bencilo (*cj-28*).



- 15 A una mezcla de 2-(terc-butoxicarbonilamino)pent-4-inoato de (S)-bencilo (0,50 g, 1,65 mmol), ascorbato sódico (0,036 g, 0,18 mmol), CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (0,022 g, 0,09 mmol) y NaN<sub>3</sub> (0,13 g, 2,1 mmol) en DMF-H<sub>2</sub>O (5 ml, 4:1) a ta se le añadió BnBr (0,24 ml, 2,02 mmol) y la mezcla se calentó a 65 °C. Después de 5h, el análisis CLEM indicó baja conversión. Se añadió una porción adicional de NaN<sub>3</sub> (100 mg) y se continuó calentando durante 12 h. La reacción se vertió en EtOAc y H<sub>2</sub>O y se agitó. Las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo 3 x con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron (H<sub>2</sub>O x 3 y salmuera), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por (Biotage, 40+M MeOH al 0-5% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; TLC MeOH al 3% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) ultrarrápida para proporcionar un aceite de color amarillo claro que solidificó después de un periodo de reposo (748,3 mg, 104%). La RMN fue coherente con el producto deseado pero sugirió la presencia de DMF. El material se usó como tal sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,84 (s, 1H), 7,27 -7,32 (m, 10H), 5,54 (s, 2H), 5,07 (s, 2H), 4,25 (m, 1H), 3,16 (dd, J = 1,0, 5,3 Hz, 1H), 3,06 (dd, J = 5,3, 14,7 Hz), 2,96 (dd, J = 9,1, 14,7 Hz, 1H), 1,31 (s, 9H).
- 20
- 25

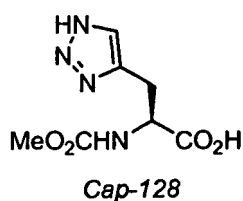
CLEM: Anál. calc. para C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: 436; encontrado: 437 (M+H)<sup>+</sup>.

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



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

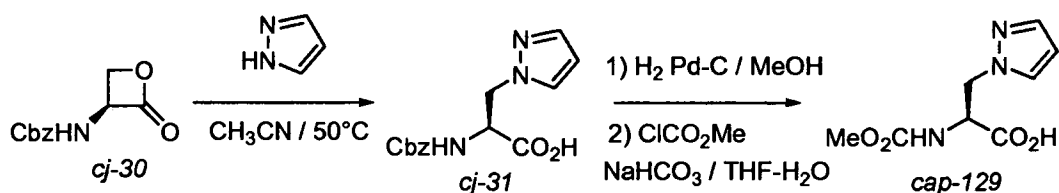
15 Etapa 3. Preparación de ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propanoico (*Cap-128*).



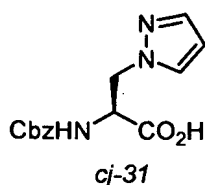
20 Se hidrogenó 3-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(metoxicarbonilamino)propanoato de (S)-bencilo (502 mg, 1,11 mmol) en presencia de Pd-C (82 mg) en MeOH (5 ml) a presión atmosférica durante 12 h. La mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y se concentró al vacío. Se obtuvo ácido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

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

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



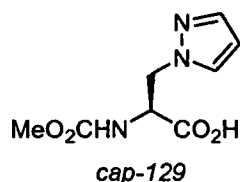
Etapa 1. Preparación de ácido (S)-2-(benciloxycarbonilamino)-3-(1H-pirazol-1-il)propanoico (cj-31).



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

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

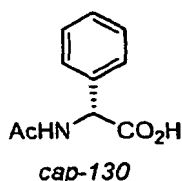
10 Etapa 2. Preparación de ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-(1H-pirazol-1-il)propanoico (*Cap-129*).



Se hidrogenó ácido (S)-2-(benciloxycarbonilamino)-3-(1H-pirazol-1-il)propanoico (0,20 g, 0,70 mmol) en presencia de Pd-C (45 mg) en MeOH (5 ml) a presión atmosférica durante 2 h. El producto pareció ser insoluble en MeOH, por tanto, la mezcla de rxn se diluyó con 5 ml de H<sub>2</sub>O y unas gotas de HCl 6 N. La solución homogénea se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el MeOH se eliminó al vacío. La solución restante se congeló y liofilizó para dar una espuma de color amarillo (188,9 mg). Este material se suspendió en THF-H<sub>2</sub>O (1:1, 10 ml) y después se enfrió a 0 °C. A la mezcla en frío se le añadió cuidadosamente (desprendimiento de CO<sub>2</sub>) NaHCO<sub>3</sub> (146,0 mg, 1,74 mmol). Después de que cesara el desprendimiento de gas (aprox. 15 min), se añadió gota a gota ClCO<sub>2</sub>Me (0,06 ml, 0,78 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 2 h y se acidificó a pH-2 con HCl 6 N y se vertió en EtOAc. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 5).

Las fases orgánicas combinadas se lavaron (salmuera), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (117,8 mg, 79%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,04 (s, 1H), 7,63 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,19 (t ap., J = 2,0 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 3,0, 12,9 Hz, 1H), 4,29 - 4,41 (m, 2H), 3,48 (s, 3H). CLEM: Anál. calc. para C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 213; encontrado: 214 (M+H)<sup>+</sup>.

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



*Cap-130* se preparó por acilación de análogos de (R)-fenilglicina disponibles en el mercado por el procedimiento proporcionado en: Calmes, M.; Daunis, J.; Jacquier, R.; Verducci, J. Tetrahedron, 1987, 43(10), 2285.

### Ejemplos

30 La presente divulgación se describirá ahora en conexión con ciertas realizaciones que no pretenden limitar su alcance. Por lo tanto, lo siguientes ejemplos, que incluyen realizaciones específicas, ilustrarán una práctica de la presente invención, entendiéndose que los ejemplos son con propósitos de ilustración de ciertas realizaciones y se presentan para proporcionar lo que se cree que es la descripción más útil y fácilmente comprensible de sus procedimiento y aspectos conceptuales.

35 Los porcentajes de solución expresan una relación peso a volumen, y las proporciones de solución expresan una relación volumen a volumen, a menos que se indique otra cosa. Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se registraron en un espectrómetro Bruker a 300, 400 o 500 MHz; los desplazamientos químicos (δ) se indican en partes por millón. La cromatografía ultrarrápida se realizó sobre gel de sílice (SiO<sub>2</sub>) de acuerdo con la técnica de cromatografía ultrarrápida de Still (J. Org. Chem. 1978, 43, 2923).

40 La valoración de la pureza y los análisis de masas de alta resolución se realizaron en un sistema de CL Shimadzu acoplado con un sistema de EM Waters Micromass ZQ. Debe apreciarse que los tiempos de retención pueden variar ligeramente entre las máquinas. Las condiciones de CL empleadas en la determinación del tiempo de retención (TR) fueron:

## ES 2 391 600 T3

### *Condición 1*

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

% de B inicial = 0

% de B final = 100

Tiempo de  
gradiente = 2 min

Tiempo de  
parada = 3 min

Caudal = 4 ml/min

Longitud de  
onda = 220 nm

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

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

### *Condición 2*

Columna = Phenomenex-Luna 4,6 x 50 mm S 10

% de B inicial = 0

% de B final = 100

Tiempo de  
gradiente = 2 min

Tiempo de  
parada = 3 min

Caudal = 5 ml/min

Longitud de  
onda = 220 nm

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

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

### *Condición 3*

Columna = HPLC XTERRA C18 3,0 x 50 mm S7

% de B inicial = 0

% de B final = 100

Tiempo de  
gradiente = 3 min

Tiempo de  
parada = 4 min

### *Condición 3*

Caudal = 4 ml/min

Longitud de  
onda = 220 nm

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

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

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

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

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

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

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

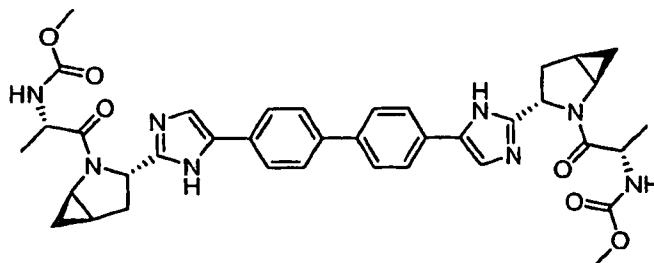
- 15 Procedimiento F: CLEM-Luna C-18 3,0 x 50 mm, gradiente de B del 0 al 100% durante 7,0 minutos, tiempo de parada



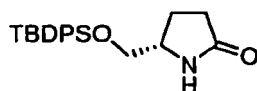
1 minuto, A = acetonitrilo al 5%, agua al 95%, acetato amónico 10 mm, B = acetonitrilo al 95%, agua al 5%, acetato amónico 10 mm.

*Ejemplo M132*

5 *((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-(4'-((1R,3S,SR)-2-(N(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-azabicyclo[3,1,0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3,1,0]hex-2-il)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metilo*

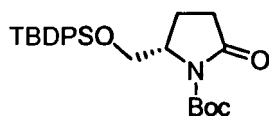


*Ejemplo M132. Etapa a*



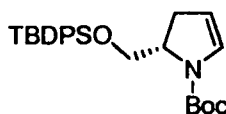
10 A una solución de (S)-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona (10 g, 87 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) se le añadieron terc-butilclorodifenilsilano (25,6 g, 93 mmol), trietilamina (12,1 ml, 87 mmol) y DMAP (1,06 g, 8,7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, se trató con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) y se lavó con agua (50 ml). La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó con una cromatografía ultrarrápida (30 a 100% de EtOAc/hexanos) para proporcionar el éter M132a en forma de un aceite incoloro (22,7 g, 74% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,50, 400 MHz): 7,69 (s a, 1H), 7,64-7,61 (m, 4H), 7,50-7,42 (m, 6H), 3,67-3,62 (m, 1H), 3,58-3,51 (m, 2H), 2,24-2,04 (m, 3H), 1,89-1,78 (m, 1H), 1,00 (s, 9H).

*Ejemplo M132. Etapa b*



20 Se añadió lentamente dicarbonato de di-terc-butilo (28,0 g, 128 mmol) a una solución enfriada (hielo/agua) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (120 ml) de éter M132a (22,7 g, 64,2 mmol), trietilamina (8,95 ml, 64,2 mmol) y DMAP (7,84 g, 64,2 mmol). Al final de la adición, el baño de refrigeración se retiró y la agitación se continuó en condiciones ambientales durante 20 horas. El componente volátil se eliminó al vacío y el material en bruto se sometió a una cromatografía ultrarrápida (20 a 50% de EtOAc/hexanos) para proporcionar el carbamato M132b en forma de un sólido de color blanquecino (29 g, 99% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,50, 400 MHz): 7,61-7,54 (m, 4H), 7,50-7,38 (m, 6H), 4,19-4,16 (m, 1H), 3,90 (dd, J = 10,4, 3,6, 1H), 3,68 (dd, J = 10,4, 2,1, 1H), 2,68-2,58 (m, 1H), 2,40-2,33 (m, 1H), 2,22-2,12 (m, 1H), 2,01-1,96 (m, 1H), 1,35 (s, 9H), 0,97 (s, 9H).

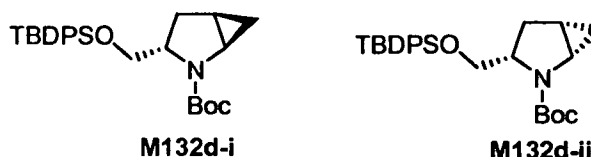
*Ejemplo M132. Etapa c*



30 Un matraz de tres bocas equipado con un termómetro y a entrada de nitrógeno se cargó con carbamato M132b (10,054 g, 22,16 mmol) y tolueno (36 ml) y se redujo en un baño de refrigeración a -55 °C. Cuando la temperatura interna de la mezcla la mezcla alcanzó ~ -50 °C, se añadió gota a gota Superhidruro (23 ml de 1,0 M en THF, 23,00 mmol) durante 30 minutos mientras se mantenía la temperatura interna entre -50 y -45 °C, y se agitó durante 35 minutos mientras se mantenía la temperatura entre -50 y -45 °C. Se añadió gota a gota base de Hunig (16,5 ml, 94 mmol) durante 10 minutos. Después, se añadió en un lote DMAP (34 mg, 0,278 mmol), seguido de la adición de

anhídrido trifluoroacético (3,6 ml, 25,5 mmol) durante 15 minutos, mientras se mantenía la temperatura interna entre -50 y -45 °C. El baño se retiró 10 minutos después y la mezcla de reacción se agitó durante 14 horas mientras se dejaba que se descongelara a temperatura ambiente. Después, se diluyó con tolueno (15 ml), se enfrió con un baño de hielo-agua y se trató lentamente con agua (55 ml) durante 5 minutos. Al final de la adición, las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (50 ml, 2 x) y después se concentró al vacío. El material en bruto se purificó con una cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 5%/hexanos) para proporcionar carbamato M132c en forma de un aceite viscoso e incoloro (7,947 g, 82%). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,50,400 MHz): 7,62-7,58 (m, 4H), 7,49-7,40 (m, 6H), 6,47 (m a, 1H), 5,07-5,01 (m a, 1H), 4,18 (m a, 1H), 3,89 (m a, 0,48H), 3,69 (m a, 1,52 H), 2,90-2,60 (m a, 2H), 1,40/1,26 (dos solapamientos s, 9H), 0,98 (s, 9H).

10 *Ejemplo M132. Etapa d*



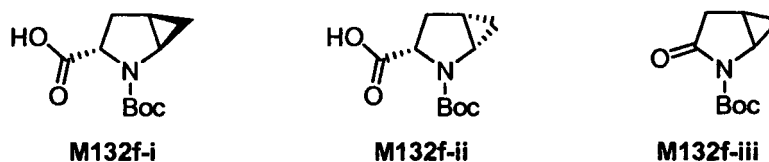
Se añadió gota a gota dietilzinc (19 ml de ~1,1 M en tolueno, 20,90 mmol) durante 15 minutos a una solución enfriada (-30 °C) en tolueno (27 ml) de carbamato M132c (3,94 g, 9,0 mmol). Después, se añadió gota a gota cloroyodometano (97%, estabilizado sobre cobre; 3 ml, 41,2 mmol) durante 10 minutos y se agitó mientras se mantenía la temperatura del baño aproximadamente -25 °C durante 1 hora y a -21 °C durante 18,5 horas. Después, la reacción se abrió al aire y se detuvo mediante adición lenta de una solución saturada al 50% de NaHCO<sub>3</sub> (40 ml) y después se retiró del baño de refrigeración y se agitó en condiciones ambientales durante 20 minutos. Se filtró a través de un papel de filtro y la torta de color blanco se lavó con 50 ml de tolueno. La fase orgánica del filtrado se separó y se lavó con agua (40 ml, 2 x), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto resultante se purificó con un sistema Biotage (gel de sílice de 350 g; la muestra se cargó con EtOAc al 7%/hexanos; eluyendo con EtOAc al 7-20%/hexanos) para proporcionar metanopirrolidina M132d en forma de un aceite viscoso e incoloro, principalmente en forma del isómero trans (3,691 g, 90,7%). [Nota: la proporción exacta de trans/cis no se había determinado aún en esta etapa]. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,50, 400 MHz) de M132d-i: 7,62-7,60 (m, 4H), 7,49-7,40 (m, 6H), 3,76 (m a, 1H), 3,67 (m a, 2H), 3,11-3,07 (m, 1H), 2,23 (m a, 1H), 2,03 (m a, 1H), 1,56-1,50 (m, 1H), 1,33 (s a, 9H), 1,00 (s, 9H), 0,80-0,75 (m, 1H), 0,30 (m a, 1H).

25 *Ejemplo M132, Etapa e*



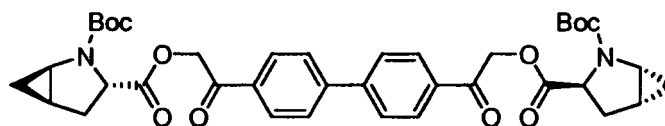
Se añadió gota a gota TBAF (7,27 ml de 1,0 M en THF, 7,27 mmol) durante 5 minutos a una solución en THF (30 ml) del éter M132d (3,13 g, 6,93 mmol) y la mezcla se agitó en condiciones ambientales durante 4,75 horas. Después de que se tratara con una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (5 ml), la mayoría del componente volátil se eliminó al vacío y el residuo se repartió entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (70 ml) y una solución saturada al 50% de NH<sub>4</sub>Cl (30 ml). La fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml) y la fase orgánica combinada se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, se concentró al vacío y después se expuso a alto vacío durante una noche. El material en bruto resultante se purificó con a Biotage (40-50% EtOAc/hexanos) para proporcionar el alcohol M132e en forma de un aceite incoloro, principalmente en forma del isómero trans, contaminado con trazas de impurezas menores de R<sub>f</sub> (1,39 g, 94%). [Nota: la proporción exacta de trans/cis aún no se había determinado en esta etapa]. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,50, 400 MHz) de M132e-i: 4,70 (t ap., J = 5,7, 1H), 3,62-3,56 (m, 1H), 3,49-3,44 (m, 1H), 3,33-3,27 (m, 1H), 3,08-3,04 (m, 1H), 2,07 (m a, 1H), 1,93-1,87 (m, 1H), 1,51-1,44 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 0,76-0,71 (m, 1H), 0,26 (m a, 1H).

35 *Ejemplo M132, Etapa f*



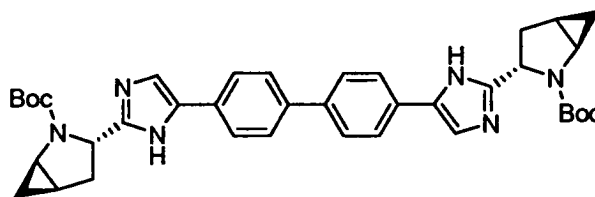
Una semisolución de NaIO<sub>4</sub> (6,46 g, 30,2 mmol) en H<sub>2</sub>O (31 ml) se añadió a una solución en CH<sub>3</sub>CN (20 ml) y CCl<sub>4</sub> (20 ml) de alcohol M132e (2,15 g, 10,08 mmol) preparada anteriormente, se añadió inmediatamente RuCl<sub>3</sub> (0,044 g, 0,212 mmol) y la mezcla de reacción heterogénea se agitó vigorosamente durante 75 minutos. La mezcla de reacción se diluyó H<sub>2</sub>O (60 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml, 3 x). La fase orgánica combinada se trató con 1 ml de CH<sub>3</sub>OH, se dejó reposar durante aproximadamente 5 minutos y después se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas (Celite®). El lecho se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) y el filtrado se sometió a evaporación rotatoria para proporcionar un sólido de color carbón claro. La RMN <sup>1</sup>H del material en bruto indicó una proporción molar de 1,00:0,04:0,18 entre el ácido trans M132f-i: presunto ácido cis M132f-ii: producto secundario M132f-iii. El material en bruto se disolvió en EtOAc (~10 ml) con calentamiento, y se dejó reposar en condiciones ambientales con siembra. Aproximadamente a los 15 minutos en la fase de enfriamiento, se observó una formación rápida de cristales. Aproximadamente 1 hora después, se añadió hexanos (~6 ml) y la mezcla se refrigeró durante una noche (no parecía que el compuesto adicional se hubiera precipitado). La mezcla se filtró y se lavó con hexanos/EtOAc (proporción 2:1; 20 ml) enfriado con hielo/agua y se secó a alto vacío para proporcionar el primer cultivo del ácido M132f-i (cristales blanquecinos, 1,222 g). Las aguas madre se sometieron a evaporación rotatoria y el residuo se disolvió en ~3 ml de EtOAc (con calentamiento), se dejó reposar en condiciones ambientales durante 1 hora y después se añadieron 3 ml de hexanos y se almacenó en un frigorífico durante ~15 horas. Se recuperó un segundo cultivo del ácido M132f-i (cristales grises, 0,133 g) de manera similar. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,50,400 MHz): 12,46 (s a, 1H), 3,88 (m a, 1H), 3,27 (m a, 1H; parcialmente solapado con la señal de agua), 2,28 (m a, 1H), 2,08 (m a, 1H), 1,56 (m a, 1H), 1,40/1,34 (dos s a solapados, 9H), 0,73-0,68 (m, 1H), 0,46-0,43 (m, 1H). Rotación óptica (10 mg/ml de CHCl<sub>3</sub>): [α]<sub>D</sub> = -216 para el primer cultivo y -212 para el segundo cultivo.

#### Ejemplo M132, Etapa g



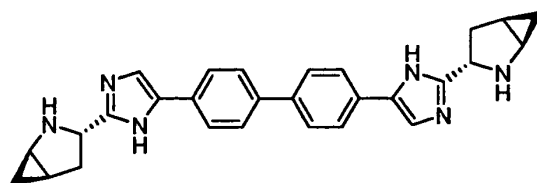
El cetoéster M132 g se preparó a partir del ácido M132f-i y 1,1'-(bifenil-4,4'-diil)bis(2-bromoetanol) empleando el procedimiento descrito para la preparación del cetoéster M122a. CL (Cond. I): TR = 2,09 minutos. CL/EM: Anál. calc. para [M+H-Boc]<sup>+</sup> C<sub>33</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>: 589,26; encontrado 589,29.

#### Ejemplo M132, Etapa h



El carbamato M132h se preparó a partir del cetoéster M132g de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del imidazol 1b a partir de la cetoamida 1a, con la excepción de que se emplearon 20 equiv. mol de NH<sub>4</sub>OAc para la ciclación térmica y de que se empleó CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> durante la etapa de tratamiento. CL (Cond. I): TR = 1,48 minutos. CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>38</sub>H<sub>45</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>: 649,35; encontrado 649,40.

#### Ejemplo M132, Etapa i

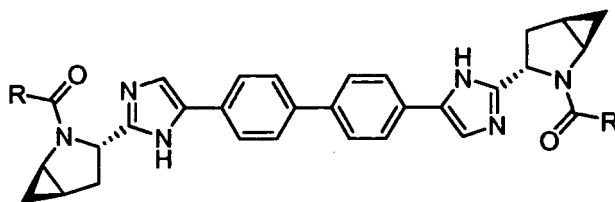


Se preparó pirrolidina M132i (.4HCl) a partir del carbamato M132h de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de la pirrolidina M122c. El material en bruto se sometió una etapa de acilación posterior sin purificación. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,50, 400 MHz): 10,5-10,0 (señal a, no integrable), 8,02 (s, 2H), 7,95 (d, J = 8,6, 4H), 7,85 (d, J = 8,3, 4H), 4,75 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 2,67-2,50 (m, 4H), 1,95 (m, 2H), 1,11 (m, 2H), 0,86 (m, 2H). TR = 1,00 minutos. CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>28</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>: 449,25 ; encontrado 49,27.

## Ejemplo M132

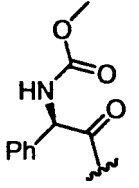
El Ejemplo M132, junto con sus Ejemplos análogos M133-M137 resaltados en la tabla siguiente, se prepararon en forma de sales de TFA a partir de la pirrolidina M132i (.4HCl) empleando el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo M122 y ácidos adecuados. Ejemplo M132: CL (Cond. I): TR = 1,14 min; >95% de índice de homogeneidad. CL/EM: Anál. calc. para  $[M+H]^+$   $C_{38}H_{43}N_8O_6$ : 707,33; encontrado 707,43.

5



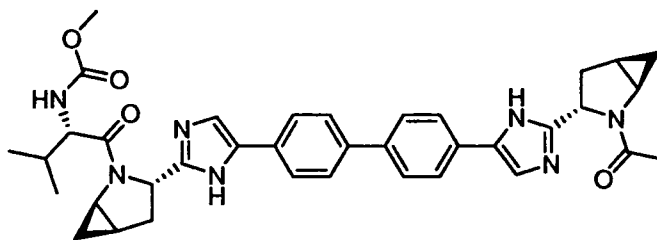
Ejemplo	Nombre de Compuesto	R	TR (Cond. de CL); % de índice de homogeneidad; datos de EM
M133	(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-4,2-diil(1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3,1,0]hexano-3,2-diil((2S)-1-oxo-1,2-butanodiil)))biscarbamato de dimetilo		1,22 minutos (Cond. I); >98%; CL/EM: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{47}N_8O_6$ : 735,36; encontrado 735,48
M134	(2-((1R,3S,SR)-3-(4-(4'-(2-((1R,3S,SR)-2-(((metoxicarbonil)amino)acetil)-2-azabicyclo[3,1,0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3,1,0]hex-2-il)-2-oxoetil) carbamato de metilo		1,12 minutos (Cond. I); >98%; CL/EM: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_{36}H_{39}N_8O_6$ : 679,30; encontrado 679,38
M135	(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-4,2-diil(1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3,1,0]hexano-3,2-diil((1S)-1-ciclopropil-2-oxo-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetilo		1,25 minutos (Cond. I); >98%; CL/EM: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_{42}H_{47}N_8O_6$ : 759,36; encontrado 759,45
M136	((1R)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(4'-(2-((1R,3S,5R)-2-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3,1,0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3,1,0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo		1,34 minutos (Cond. I); >98%; CL/EM: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_{42}H_{50}N_8O_6$ : 763,39; encontrado 763,46

(continuación)

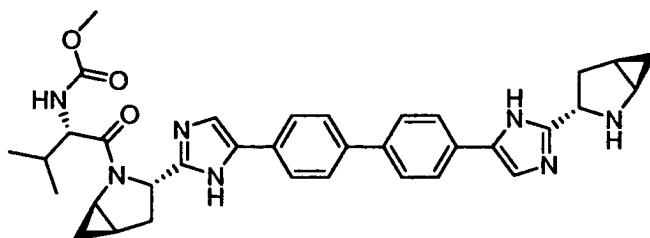
M137	(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-4,2-diil(1R,3S,SR)-2-azabicyclo[3,1,0]hexano-3,2-diil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetilo		1,38 minutos (Cond. I); >98%; CL/EM: Anál. calc. para $[M+H]^+$ $C_{48}H_{47}N_8O_6$ : 831,36; encontrado 831,37
------	--	---	--

## Ejemplo M138

5 ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(4'-(2-((1R,3S,SR)-2-acetil-2-azabicyclo[3,1,0]hex-3-il)-1Himidazol-4-il)-4-bifenilil)-1Himidazol-2-il)-2-azabicyclo[3,1,0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo



## Ejemplo M138, Etapa a



10 A una suspensión de pirrolidina M132i (.4HCl) (0,3 g, 0,32 mmol) en DMF (4 ml), se le añadieron ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (97 mg, 0,55 mmol) e *i*-Pr<sub>2</sub>EtN (0,26 ml, 1,5 mmol). Después de que la mezcla se volviera una solución transparente, se añadió HATU (0,2 g, 0,53 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El componente volátil se eliminó al vacío y el residuo resultante (que era una mezcla de material de partida y productos mono- y bis- acilados) se disolvió en metanol y se purificó con una HPLC de fase inversa (CH<sub>3</sub>OH/H<sub>2</sub>O/TFA) para aislar la sal TFA de pirrolidina M138a en forma de una espuma de color blanco (80 mg). CL

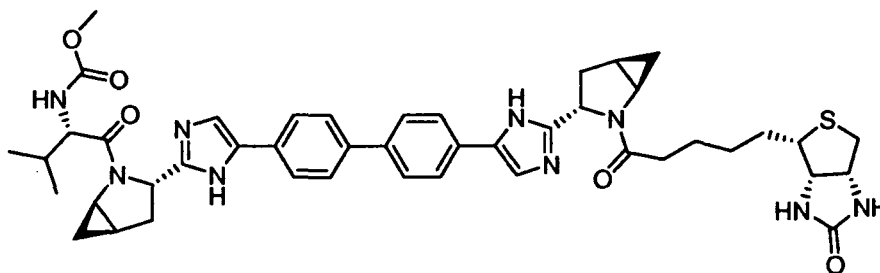
15 (Cond. I): TR = 1,17 minutos. CL/EM: Anál. calc. para  $[M+H]^+$   $C_{35}H_{40}N_7O_3$ : 606,32; encontrado 606,36.

## Ejemplo M138

20 Se añadieron secuencialmente ácido acético (7,6 mg, 0,13 mmol), *i*-Pr<sub>2</sub>EtN (32 mg, 0,25 mmol) y HATU (53 mg, 0,14 mmol) a una solución en DMF (2 ml) de la sal TFA de pirrolidina M138a (40 mg, 0,04 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El componente volátil se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en metanol y se purificó con una HPLC de fase inversa (CH<sub>3</sub>OH/H<sub>2</sub>O/TFA) para proporcionar la sal TFA del Ejemplo M138 en forma de una espuma de color blanco (8 mg). CL (Cond. I): TR = 1,20 min; >95% de índice de homogeneidad. CL/EM: Anál. calc. para  $[M+H]^+$   $C_{37}H_{42}N_7O_4$ : 648,33; encontrado 648,36.

## Ejemplo M139

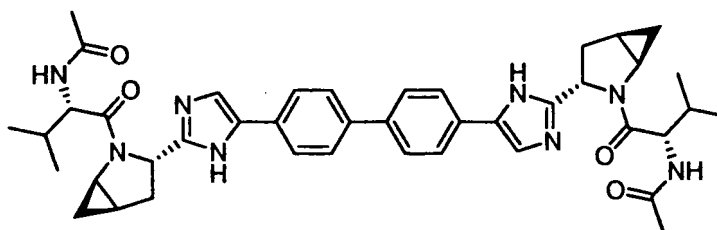
25 ((1S)-2-metil-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(4'-(2-((1R,3S,SR)-2-(5-((3aS,4S,6aR)-2-oxohexahidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)pentanoil)-2-azabicyclo[3,1,0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3,1,0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo



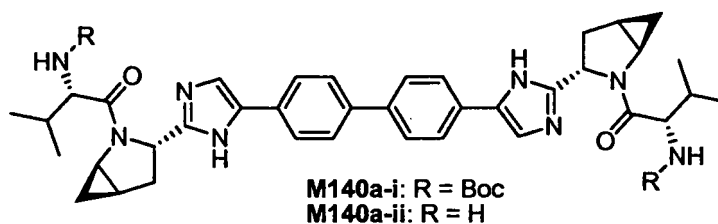
5 Se añadió HATU (53 mg) a una mezcla de la sal TFA de pirrolidina M138a (40 mg, 0,042 mmol), d-Biotina (10,3 mg, 0,042 mmol) e *i*-Pr<sub>2</sub>EtN (0,044 ml, 0,253 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El componente volátil se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en metanol y se purificó con una HPLC de fase inversa (CH<sub>3</sub>OH/H<sub>2</sub>O/TFA) para proporcionar la sal TFA del Ejemplo M139 en forma de un sólido de color amarillo claro (7 mg). CL (Cond. I): TR = 1,28 min; >95% de índice de homogeneidad. CL/EM: Anal. Calc. for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>45</sub>H<sub>54</sub>N<sub>9</sub>O<sub>5</sub>S: 832,40; encontrado 832,34.

#### Ejemplo M140

10 *N*((1*S*)-1-(((1*R*,3*S*,*S**R*)-3-(4-(4'-(2-((1*R*,3*S*,*S**R*)-2-((2*S*)-2-acetamido-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3,1,0]hex-3-il)-1*H*-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1*H*-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3,1,0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)acetamida



#### Ejemplo M140, Etapa a



15 Se añadió HATU (852 mg, 2,24 mmol) a una solución en DMF (20 ml) de pirrolidina M132i (.4HCL) (650 mg, 1,09 mmol), Boc-L-Valina (523 mg, 2,41 mmol), *Z*-Pr<sub>2</sub>EtN (1,15 ml, 6,56 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El componente volátil se eliminó al vacío y el producto en bruto se disolvió en CH<sub>3</sub>OH y se purificó con una HPLC de fase inversa (CH<sub>3</sub>OH/H<sub>2</sub>O/TFA) para proporcionar 0,96 g de producto acilado. Una porción del producto (0,72 g) se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 ml), se trató con TFA (0,26 ml, 3,35 mmol) y la mezcla resultante se agitó en condiciones ambientales durante 4 horas. El componente volátil se eliminó al vacío para proporcionar la sal TFA de M140a-ii, ((1*S*)-1-(((1*R*,3*S*,*S**R*)-3-(4-(4'-(2-((1*R*,3*S*,*S**R*)-2-((2*S*)-2-((terc-butoxicarbonil) amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3,1,0]hex-3-il)-1*H*-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1*H*-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3,1,0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de terc-butilo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación. CL (Cond. I): TR = 0,93 minutos. CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>38</sub>H<sub>47</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>: 647,38; encontrado 647,26.

25 La forma de base libre del carbamato M140a-i pudo aislarse en la etapa de acoplamiento como se indica a continuación: la fracción de HPLC se neutralizó con exceso de NH<sub>3</sub> 2,0 N/CH<sub>3</sub>OH, el componente volátil se eliminó al vacío y el residuo se repartió entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y una solución saturada a ~5% de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar M140a-i, (2*S*)-1-(((1*R*,3*S*,5*R*)-3-(4-(4'-(2-((1*R*,3*S*,5*R*)-2-((2*S*)-2-amino-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3,1,0]hex-3-il)-1*H*-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1*H*-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3,1,0]hex-2-il)-3-metil-1-oxo-2-butanamina, en forma de una espuma de color amarillo claro. CL (Cond. I): TR = 1,64 min; >95% de índice de homogeneidad. CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>48</sub>H<sub>63</sub>N<sub>8</sub>O<sub>6</sub>: 847,49; encontrado 847,54.

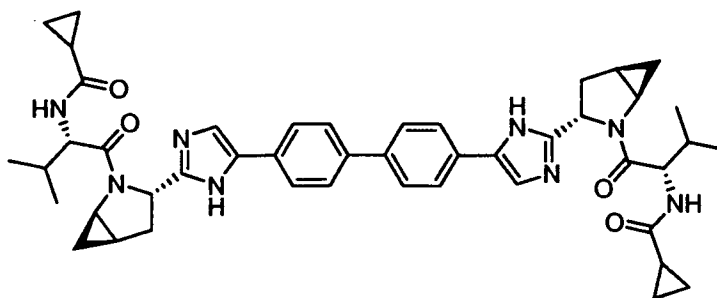
30

**Ejemplo M140**

Se añadieron secuencialmente anhídrido acético (21 mg, 0,204 mmol) e *i*-Pr<sub>2</sub>EtN (0,083 ml, 0,476 mmol) a una solución en DMF (3 ml) de la sal TFA de M140a-ii (75 mg, 0,068 mmol) y la mezcla de reacción se agitó en condiciones ambientales hasta que se completó, según se determinó por análisis de CL/EM. El componente volátil se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en CH<sub>3</sub>OH y se sometió a una HPLC de fase inversa (CH<sub>3</sub>OH/H<sub>2</sub>O/TFA) para proporcionar la sal TFA de Ejemplo M140 en forma de una espuma de color blanco (35 mg). CL (Cond. I): TR = 1,18 min; >98% de índice de homogeneidad. CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>42</sub>H<sub>51</sub>N<sub>8</sub>O<sub>4</sub>: 731,40; encontrado 731,34.

**Ejemplo M141**

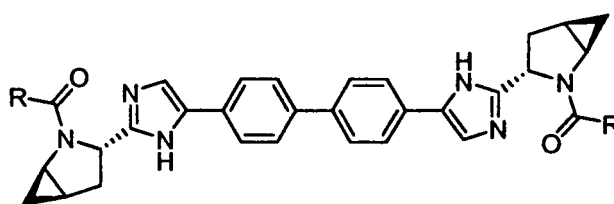
*N*((1*S*)-1-(((1*R*,3*S*,*S**R*)-3-(4-(4'-(2-((1*R*,3*S*,*S**R*)-2-((2*S*)-2-((ciclopropilcarbonyl)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3,1,0]hex-3-il)-1*H*-imidazol-4-il)-4-bifenil)-1*H*-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3,1,0]hex-2-il)carbonyl)-2-metilpropil)ciclopropanocarbamato



El Ejemplo M141 se preparó en forma de una sal TFA a partir de la amina M140a-ii (sal TFA) y ácido ciclopropanocarboxílico de acuerdo con el procedimiento de acoplamiento descrito para la síntesis del carbamato M140a-i. CL (Cond. I): TR = 1,33 min; >95% de índice de homogeneidad. CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>46</sub>H<sub>55</sub>N<sub>8</sub>O<sub>4</sub>: 783,42; encontrado 783,36.

**Ejemplo M142-M143**

El Ejemplo M142 (base libre) y el Ejemplo M143 (sal TFA) se prepararon empleando los procedimientos descritos para la síntesis del Ejemplo M140 y los materiales adecuados.

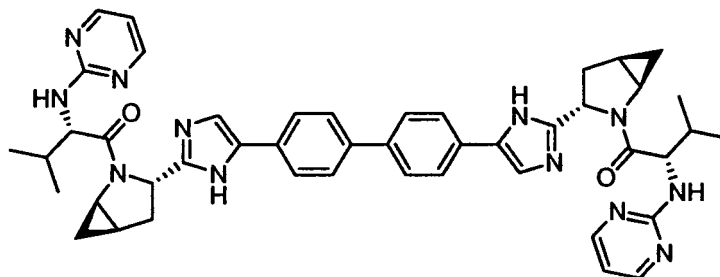


20

Ejemplo	Nombre de Compuesto	R	TR (Cond. CL); % de índice de homogeneidad; datos de EM
M142	((1 <i>R</i> )-1-(((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-3-(4-(4'-(2-((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-2-((2 <i>R</i> )-2-((terc-butoxicarbonyl)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3,1,0]hex-3-il)-1 <i>H</i> -imidazol-4-il)-4-bifenil)-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3,1,0]hex-2-il)carbonyl)-2-metilpropil)carbamato terc-butilo		1,65 minutos (Cond. I); >98%; CL/EM: Anál. calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>48</sub> H <sub>63</sub> N <sub>8</sub> O <sub>6</sub> : 847,49; encontrado 847,54
M143	<i>N</i> ((1 <i>R</i> )-1-(((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-3-(4-(4'-(2-((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> , <i>S</i> <i>R</i> )-2-((2 <i>R</i> )-2-acetamido-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3,1,0]hex-3-il)-1 <i>H</i> -imidazol-4-il)-4-bifenil)-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3,1,0]hex-2-il)carbonyl)-2-metilpropil)acetamida		1,26 minutos (Cond. I); >98%; CLEM: Anál. calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>42</sub> H <sub>51</sub> N <sub>8</sub> O <sub>4</sub> : 731,40; encontrado 731,34

## Ejemplo M144

*N,N'*-(4,4'-bifenildiilbis(1*H*-imidazol-4,2-diil(1*R*,3*S*,5*R*)-2-azabicyclo[3,1,0]hexano-3,2-diil((2*S*)-3-metil-1-oxo-1,4-butanodiiil)))di(2-pirimidinamina)



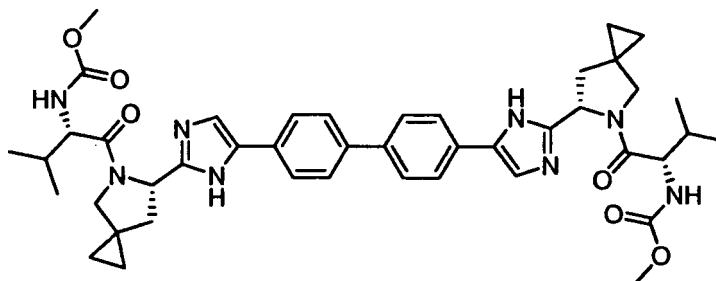
- 5 Una mezcla de la sal TFA de amina M140a-ii (75 mg, 0,068 mmol), 2-bromopirimidina (32,4 mg, 0,204 mmol) e *i*-Pr<sub>2</sub>EtN (0,048 ml, 0,272 mmol) en DMSO (0,2 ml)/tolueno (1,2 ml) se calentó a 90 °C durante 20 horas. Se añadió más cantidad de 2-bromopirimidina (32,4 mg, 0,204 mmol) y se continuó calentando a 8 horas. La mayoría del componente volátil se eliminó al vacío y el residuo se purificó dos veces por un sistema de HPLC de fase inversa, (CH<sub>3</sub>OH/H<sub>2</sub>O/TFA) seguido de (ACN/H<sub>2</sub>O/TFA) para proporcionar la sal TFA del Ejemplo M144, contaminado con impurezas menores desconocidas, en forma de una espuma de color amarillo (10 mg). TR = 20,9 minutos (véase el procedimiento de CL detallado a continuación); >95% de índice de homogeneidad. CL/EM: Anál. calc. para [N<sub>4</sub>+H]<sup>+</sup> C<sub>46</sub>H<sub>51</sub>N<sub>12</sub>O: 803,43; encontrado 803,70.

10 *Detalles del procedimiento para el análisis del Ejemplo M144:*

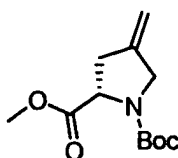
- 15 Instrumento: HPLC Waters Acquity con detección de Waters PDA UV-Vis y EM Waters SQ (sonda ESCI)  
 Columna: Waters Acquity BEH C18; 1,7 µm; 150 x DI 2,1 mm; (a 35 °C)  
 Fase móvil A: Agua/acetronitrilo (97,5/2,5) con formiato amónico 5 mM; ácido fórmico al 0,05% a pH 3,3  
 Fase móvil B: Acetonitrilo/Agua (97,5/2,5) con formiato amónico 5 mM; ácido fórmico al 0,05%  
 Flujo: 0,35 ml/min  
 Parada B al 10% durante 0-1 min  
 B al 10-35% durante 1-20 min  
 B al 35-98% durante 20-32 min  
 parada al 98% durante 32-35 min  
 B al 98-10% durante 35-35,5 min  
 parada de B al 10% durante 35,5-40,0 min  
 25 Detección UV: a 260 nm

## Ejemplo M145

((1*S*)-1-(((6*S*)-6-(4-(4'-(2-((6*S*)-5-((2*S*)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-5-azaespiro[2,4]hept-6-il)-1*H*-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1*H*-imidazol-2-il)-5-azaespiro[2,4]hept-5-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo



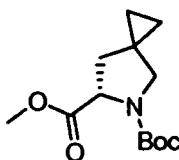
- 30 *Ejemplo M145, Etapa a*





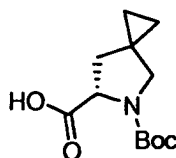
5 Se añadió gota a gota TMSCHN<sub>2</sub> (3,63 ml de 2,0 M/éter, 7,26 mmol) a una solución en CH<sub>3</sub>OH (33 ml)/benceno (33 ml) de 4-metilenopirrolidin-1,2-dicarboxilato de (S)-1-terc-butilo (1,5 g, 6,60 mmol) y la mezcla de reacción se agitó en condiciones ambientales durante 3,5 horas. La eliminación del componente volátil al vacío proporcionó el éster M145a en forma de un aceite de color castaño (1,57 g). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ = 7,26 ppm, 500 MHz): 5,01-4,98 (m, 2H), 4,50-4,48 (m, 0,5H), 4,39-4,37 (m, 0,5H), 4,07-4,04 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,01-2,87 (m, 1H), 2,66-2,55 (m, 1H), 1,46/1,41 (dos solapamientos s, 9H).

*Ejemplo M145, Etapa b*



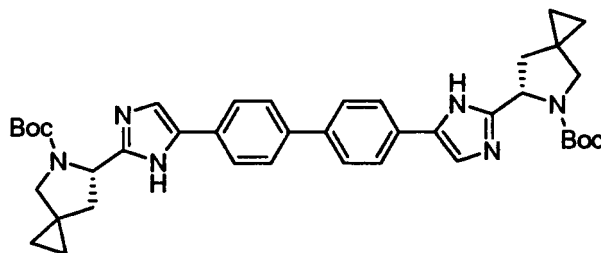
10 Se añadió gota a gota dietilcinc (5,65 ml de 1,1 M en tolueno, 6,22 mmol) durante 20 minutos a una solución enfriada (-22 °C) en tolueno (4 ml) del éster M145a (0,50 g, 2,07 mmol). Se añadió gota a gota cloroyodometano (0,90 ml, 12,4 mmol) durante 10 minutos y la mezcla de reacción se agitó a -22 °C durante 18 horas. La reacción se interrumpió con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (ac.) (5 ml) a una temperatura similar y después se dejó descongelar a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el precipitado se lavó con EtOAc (100 ml). Las fases del filtrado se separaron y la fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto resultante se purificó con una Biotage (EtOAc al 10-20%/hexanos) para proporcionar el éster M145b en forma de un aceite incoloro (0,139 g). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ = 7,26 ppm, 500 MHz): 4,47-4,44 (m, 0,5H), 4,47-4,34 (m, 0,5H), 3,73 (s, 3H), 3,39-3,27 (m, 2H), 2,25-2,18 (m, 1H), 1,86-1,84 (m, 0,5H), 1,78-1,75 (m, 0,5H), 1,44/1,40 (dos solapamientos s, 9H), 0,63-0,48 (m, 4H). CL (Cond. II): TR = 2,26 minutos. CL/EM: Anál. calc. para [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>NNaO<sub>4</sub>: 264,12; encontrado 264,22.

*Ejemplo M145, Etapa c*



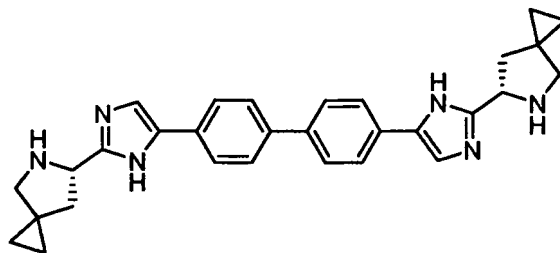
20 Una solución en agua (0,61 ml) de LiOH (0,016 g, 0,65 mmol) se añadió a una solución en etanol (1,2 ml) del éster M145b (0,139 g, 0,544 mmol) y la mezcla de reacción se agitó en condiciones ambientales durante 19 horas. El componente volátil se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en agua (5 ml), se enfrió (hielo/agua), se acidificó a una región de pH de 3,0 con HCl 1 N (ac.) y después se extrajo con EtOAc (50 ml, 3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el ácido M145c en forma de un aceite viscoso que se solidificó después de un periodo de reposo (0,129 g). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ = 7,26 ppm, 500 MHz): 4,48-4,40 (m, 1H), 3,55-3,05 (m, 2H), 2,37-1,87 (m, 2H), 1,47/1,44 (dos solapamientos s, 9H), 0,78-0,50 (m, 4H). CL (Cond. II): TR = 2,26 minutos. CL/EM: Anál. calc. para [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>NNaO<sub>4</sub>: 264,12; encontrado 264,22.

*Ejemplo M145, Etapa d*



30 El carbamato M145d se preparó partiendo del ácido M145c y 1,1'-(bifenil-4,4'-diil)bis(2-bromoetanol) y empleando el procedimiento general descrito para la síntesis de M122b con la excepción de que la etapa de ciclación del cetoéster se realizó en condiciones de microondas (140 °C; 90 min). CL (Cond. II): TR = 2,54 minutos. CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>40</sub>H<sub>49</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>: 677,38; encontrado 677,45.

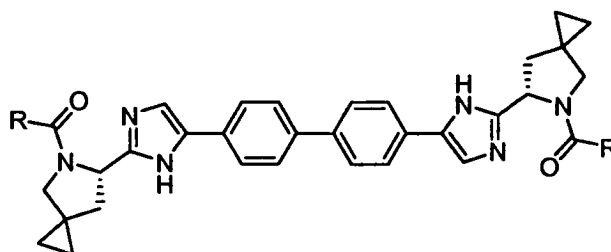
## Ejemplo M145, Etapa e



5 Se añadió TFA al 25%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5,3 ml) a carbamato M145d (0,718 g, 1,06 mmol) y la mezcla resultante se agitó en condiciones ambientales durante 5 horas. El componente volátil se eliminó al vacío y el residuo se hizo base libre con MCX (6 g, lavado con CH<sub>3</sub>OH; elución 1:1 de CHCl<sub>3</sub>/NH<sub>3</sub> 2 N/CH<sub>3</sub>OH) para proporcionar la pirrolidina M145e en forma de un sólido de color amarillo claro (406 mg). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, d = 2,5 ppm, 500 MHz): 11,89 (s a, 2H), 7,82 (d, J = 7,9,4H), 7,67 (d, J = 7,9,4H), 7,50 (s a, 2H), 4,37 (m, 2H), 2,92 (d ap., J = 9,8, 2H), 2,81 (d ap., J = 10,1, 2H), 2,09-2,05 (m, 2H), 1,98-1,94 (m, 2H), 0,62-0,49 (m, 8H). CL (Cond. II): TR = 1,75 minutos. CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>N<sub>6</sub>: 477,28; encontrado 477,35.

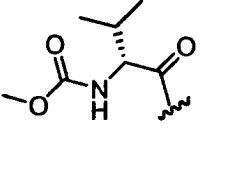
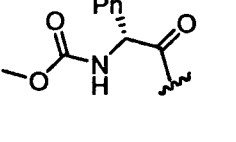
## 10 Ejemplo M145

El Ejemplo M 145, junto con sus Ejemplos análogos M146-M147 resaltados en la siguiente tabla, se prepararon en forma de sales TFA partiendo de la pirrolidina M145 y los ácidos adecuados, empleando las condiciones de acoplamiento de HATU generales indicadas para el Ejemplo 1, con la excepción de que la mezcla de reacción se diluyó con CH<sub>3</sub>OH y se sometió directamente a una purificación de HPLC de fase inversa (CH<sub>3</sub>OH/H<sub>2</sub>O/TFA). Ejemplo 15 M145: CL (Cond. II), TR = 2,27 min); >95% de índice de homogeneidad. CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> = C<sub>44</sub>H<sub>55</sub>N<sub>8</sub>O<sub>6</sub>: 791,42; encontrado 791,44.



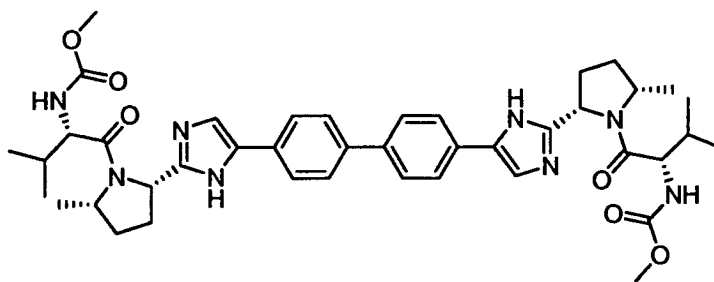
Ejemplo	Nombre de Compuesto	R	TR (Cond. de C); % de índice de homogeneidad; datos de EM
M146	(2-((6S)-6-(4-(4'-(2-((6S)-5-(((metoxicarbonil)amino)acetil)-5-azaespiro[2,4]hept-6-il)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-5-azaespiro[2,4]hept-5-il)-2-oxoetil)carbamato de metilo		1,97 minutos (Cond. II); >95%; CL/EM: Anál. calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>38</sub> H <sub>43</sub> N <sub>8</sub> O <sub>6</sub> : 707,33; encontrado 707,36
M147	((1S)-2-((6S)-6-(4-(4'-(2-((6S)-5-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-5-azaespiro[2,4]hept-6-il)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-5-azaespiro[2,4]hept-5-il)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metilo		2,01 minutos (Cond. II); >95%; CL/EM: Anál. calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>40</sub> H <sub>47</sub> N <sub>8</sub> O <sub>6</sub> : 735,36; encontrado 735,41
M148	(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-4,2-diil(6S)-5-azaespiro[2,4]heptano-6,5-diil((2S)-1-oxo-1,2-butanodiil)))biscarbamato de dimetilo		2,14 minutos (Cond. II); >95%; CL/EM: Anál. calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>42</sub> H <sub>51</sub> N <sub>8</sub> O <sub>6</sub> : 763,39; encontrado 763,46

(continuación)

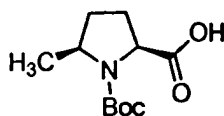
M149	((1R)-1-(((6S)-6-(4-(4'-(2-((6S)-5-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-5-azaespiro[2,4]hept-6-il)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-5-azaespiro[2,4]hept-5-il)carbonil)-2-metilpropil) carbamato de metilo		2,44 minutos (Cond. II); >95%; CL/EM: Anál. calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>44</sub> H <sub>55</sub> N <sub>8</sub> O <sub>6</sub> : 791,42; encontrado 791,44
M150	(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-4,2-diil(6S)-5-azaespiro[2,4]heptano-6,5-diil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil))) biscarbamato de dimetilo		2,52 minutos (Cond. II); >95%; CL/EM: Anál. calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>50</sub> H <sub>51</sub> N <sub>8</sub> O <sub>6</sub> : 859,39; encontrado 859,42

## Ejemplo M151

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

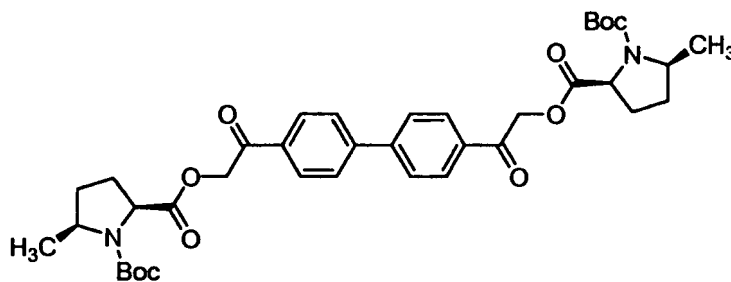


## Ejemplo M151, Etapa a



- 10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con un protocolo de la bibliografía (J. Med. Chem., 2006, 49, 3520) con las siguientes modificaciones de purificación: el material en bruto (2,7 g) se recristalizó en EtOAc/hexanos a temperatura ambiente para proporcionar el ácido M151a en forma de un cristal de color blanco (2,2 g). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ = 7,24 ppm, 400 MHz): 4,32 (m a, 1H), 3,89 (m a, 1H), 2,40 (m a, 1H), 2,00 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,20 (d, J = 5,6, 3H). CL (Cond. I): TR = 1,40 minutos. CL/EM: Anál. calc. para [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>4</sub>Na: 252,12; encontrado 252,21.

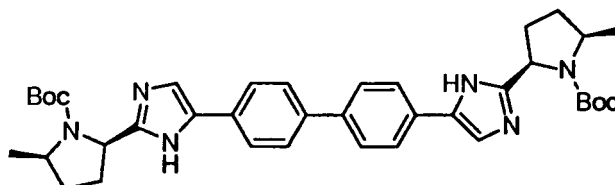
## Ejemplo M151, Etapa b



- 20 A una mezcla del ácido M151a y 1,1'-(bifenil-4,4'-diil)bis(2-bromoetanol) (1,85 g, 4,66 mmol) en acetonitrilo (50 ml), se le añadió gota a gota *i*-Pr<sub>2</sub>EtN (1,24 g, 9,6 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 7 h. El componente volátil se eliminó al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua (1:1, 100 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío para

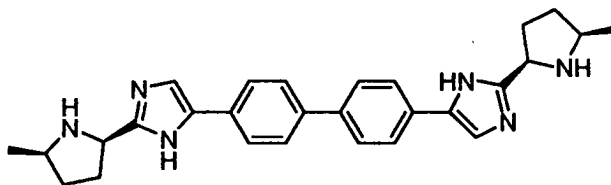
proporcionar el cetoéster M151b en forma de una espuma de color blanco (3,19 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): 8,10 (d, J = 8,5, 4H), 7,95 (d, J = 8,5, 4H), 5,70-5,50 (m a, 4H), 4,40 (m a, 2H), 3,90 (m a, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,15 (m, 4H), 1,60 (m, 2H), 1,41 (s, 8H), 1,39 (s, 10H), 1,20 (m, 6H). CL (Cond. I): TR = 2,15 minutos. CL/EM: no se observó ión original.

5 *Ejemplo M151, Etapa c*



10 Una mezcla del cetoéster M151b (2,94 g, 4,24 mmol) y acetato amónico (6,54 g, 85 mmol) en xileno (40 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 140 °C durante 2 horas. El componente volátil se eliminó al vacío y el residuo se repartió entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (20 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío. El material en bruto resultante se purificó con una Biotage (EtOAc al 0-100%/hexanos) para proporcionar el imidazol M151c en forma de un sólido de color pardo claro (1,72 g). CL (Cond. n: TR = 1,03 minutos. CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>38</sub>H<sub>49</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>: 653,37; encontrado 653,40.

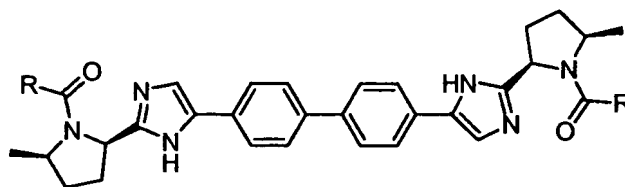
*Ejemplo M151, Etapa d*

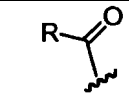
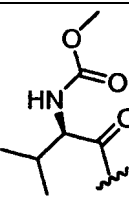
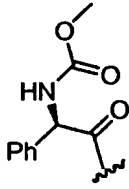
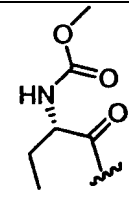
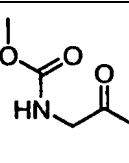
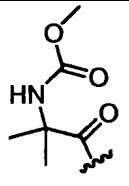
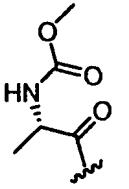


15 Se añadió gota a gota HCl 4 N en dioxano (14 ml, 56 mmol) a una solución en dioxano (70 ml) del carbamato M151 (1,72 g, 2,63 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La eliminación del componente volátil al vacío proporcionó la sal HCl de pirrolidina M151d en forma de un sólido de color amarillo (1,58 g). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2, ppm, 400 MHz): δ 9,85 (s a, 1H), 8,80 (s a, 1H), 7,89 (d, J = 8,3, 4H), 7,77 (s, 2H), 7,75 (d, J = 8,6, 4H), 4,70 (m a, 2H), 3,75 (m a, 2H), 2,45-2,35 (m, 4H), 2,25 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,50 (d, J = 6,6, 6H). CL (Cond. l): TR = 1,03 minutos CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>N<sub>6</sub>: 453,28 ; encontrado 453,28.


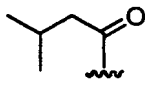
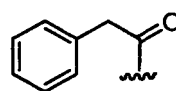
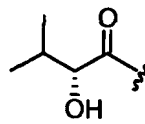
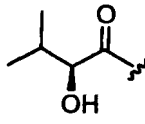
*Ejemplo M151*

25 El Ejemplo M151, junto con sus Ejemplos análogos M152-M161 resaltados en la siguiente tabla, se prepararon en forma de sales TFA partiendo de la pirrolidina M151d y las sales adecuadas, empleando la condiciones de acoplamiento de HATU generales indicadas para el Ejemplo-1, con la excepción de que la mezcla de reacción se diluyó con CH<sub>3</sub>OH y se sometió directamente a purificación por HPLC de fase inversa (CH<sub>3</sub>OH/H<sub>2</sub>O/TFA). Ejemplo M151: CL (Cond. I): TR = 1,41 min; >95% de índice de homogeneidad. CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>42</sub>H<sub>55</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>: 767,42; encontrado 767,40.



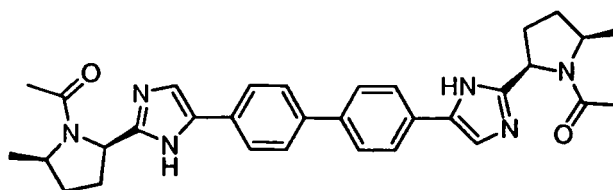
Ejemplo	Nombre de Compuesto		TR (Cond. de CL); % de índice de homogeneidad; datos de EM
M152	((1R)-1-(((2S,5S)-2-(4-(4'-(2-((2S,5S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-3- metilbutanoil)-5-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-5- metil-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo		1,38 minutos (Cond. I); >98%; CL/EM: Anál. calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>42</sub> H <sub>55</sub> N <sub>8</sub> O <sub>6</sub> : 767,42; encontrado 767,33
M153	(4,4'-bifenildiilbis(1H- imidazol-4,2-diil((2S,5S)-5-metil-2,1-pirrolidinadiil)((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetilo		1,46 minutos (Cond. I); >98%; CL/EM: Anál. calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>48</sub> H <sub>51</sub> N <sub>8</sub> O <sub>6</sub> : 835,39; encontrado 835,31
M154	(4,4'-bifenildiilbis(1H- imidazol-4,2-diil((2S,5S)-5-metil-2,1-pirrolidinadiil)((2S)-1-oxo-1,2-butanodiil)))biscarbamato de dimetilo		1,27 minutos (Cond. I); >98%; CL/EM: Anál. calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>40</sub> H <sub>51</sub> N <sub>8</sub> O <sub>6</sub> : 739,39; encontrado 739,28
M155	(2-((2S,5S)-2-(4-(4'-(2-((2S,5S)-1-(((metoxicarbonil)amino) acetil)-5-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-5-metil-1-pirrolidinil)- 2-oxoetil)carbamato de metilo		1,19 minutos (Cond. I); >98%; CL/EM: Anál. calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>36</sub> H <sub>43</sub> N <sub>8</sub> O <sub>6</sub> : 683,33; encontrado 683,32
M156	(2-((2S,5S)-2-(4-(4'-(2-((2S,5S)-1-2-((metoxicarbonil)amino)-2-metilpropanoil)-5-metil-2- pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-5-metil-1-pirrolidinil)-1,1-dimetil-2- oxoetil)carbamato de metilo		1,33 minutos (Cond. I); >98%; CL/EM: Anál. calc. para [N4+H] <sup>+</sup> C <sub>40</sub> H <sub>51</sub> N <sub>8</sub> O <sub>6</sub> : 739,39; encontrado 739,28
M157	((1S)-2-((2S,5S)- 2-(4-(4'-(2-((2S,5S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-5-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-5-metil-1-pirrolidinil)-1-metil-2- oxoetil)carbamato de metilo		1,21 minutos (Cond. I); >98%; CL/EM: Anál. calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>38</sub> H <sub>47</sub> N <sub>8</sub> O <sub>6</sub> : 711,36; encontrado 711,23

(continuación)

Ejemplo	Nombre de Compuesto		TR (Cond. de CL); % de índice de homogeneidad; datos de EM
M158	4,4'-(4,4'-bifenildiil)bis(2-((2S,5S)-5-metil-1-(3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol)		1,42 minutos (Cond. I); >98%; CL/EM: Anál. calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>38</sub> H <sub>49</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> : 621,39; encontrado 621,28
M159	4,4'-(4,4'-bifenildiil)bis(2-((2S,5S)-5-metil-1-(fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol)		1,46 minutos (Cond. I); >98%; CL/EM: Anál. calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>44</sub> H <sub>45</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> : 689,36; encontrado 689,26
M160	(2R,2'R)-1,1'-(4,4'-bifenildiil)bis(1H-imidazol-4,2-diil((2S,5S)-5-metil-2,1-pirrolidinadiil)))bis(3-metil-1-oxo-2-butanol)		1,27 minutos (Cond. I); >98%; CL/EM: Anál. calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>38</sub> H <sub>49</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> : 653,38; encontrado 653,27
M161	(2S,2'S)-1,1'-(4,4'-bifenildiil)bis(1H-imidazol-4,2-diil((2S,5S)-5-metil-2,1-pirrolidinadiil)))bis(3-metil-1-oxo-2-butanol)		1,267 minutos (Cond. I); >98%; CL/EM: Anál. calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>38</sub> H <sub>49</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> : 653,38; encontrado 653,34

## Ejemplo M162

2-((2S,5S)-1-acetil-5-metil-2-pirrolidinil)-4-(4'-(2-((2S,5S)-1-acetil-5-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol



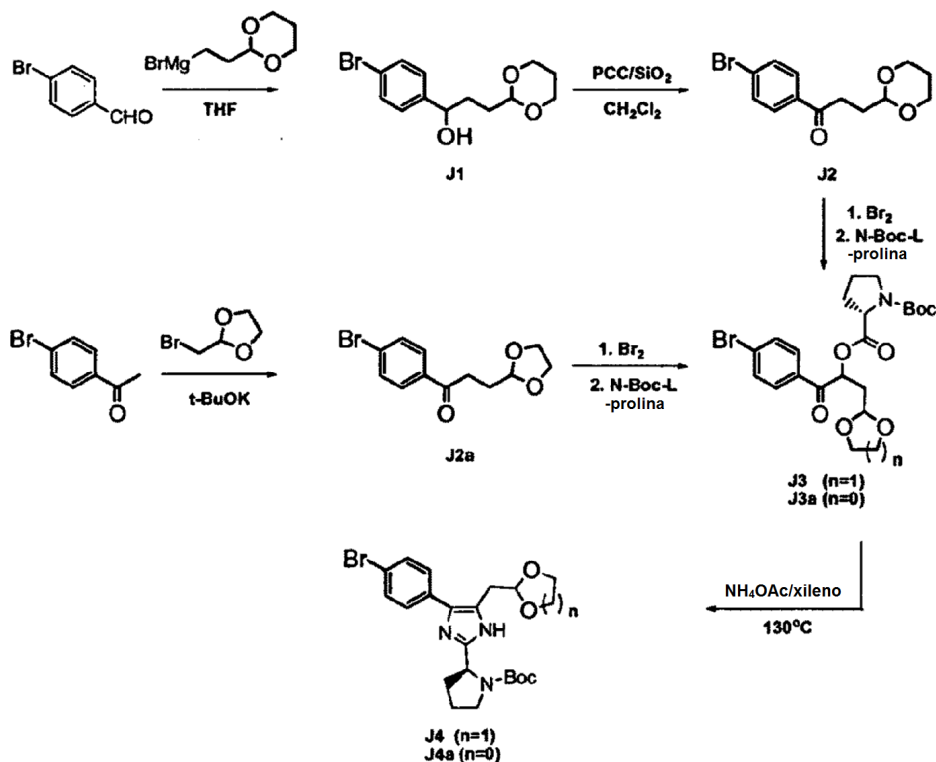
5

Se añadieron anhídrido acético (38,4 mg, 0,376 mmol) e *i*-Pr<sub>2</sub>EtN (0,153 ml, 0,877 mmol) a una solución en DMF (3 ml) de la sal HCl de pirrolidina M151d (75 mg, 0,125 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El componente volátil se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en CH<sub>3</sub>OH y se purificó con una HPLC de fase inversa (CH<sub>3</sub>OH/H<sub>2</sub>O/TFA) para proporcionar la sal TFA de M162 en forma de una espuma de color blanco (55 mg). CL (Cond. I): TR = 1,13 min; >95% de índice de homogeneidad. CL/EM: Anál. calc. para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>32</sub>H<sub>37</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>: 537,30; encontrado 537,21.

10

## Ejemplos J1-J14.f y E1-E5m

## Esquema Sintético 1

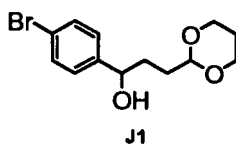


Condiciones de CLEM 1: Phenomenex-Luna 4,6 x 50 mm S10, B del 0 al 100% durante 2 min, tiempo de parada 3 min, 4 ml/min, 220 nm, A: CH<sub>3</sub>OH al 10%-H<sub>2</sub>O al 90%-TFA al 0,1%; B: CH<sub>3</sub>OH al 90%-H<sub>2</sub>O al 10%-TFA al 0,1%.

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

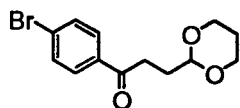
Condiciones de CLEM 3: Luna 4,6 x 30 mm C18, B del 0 al 100% durante 2 min, tiempo de parada 3 min, 5 ml/min, 220 nm, A: Acetonitrilo al 5%-H<sub>2</sub>O al 90%-NH<sub>4</sub>OAc 10 Mm; B: Acetonitrilo al 90%-H<sub>2</sub>O al 10%-0,1% de NH<sub>4</sub>OAc 10 Mm.

Referencia: *J. Org. Chem.* (1992) 57,1784.



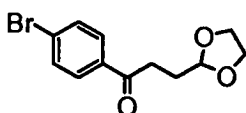
- 10 Se añadieron 108 ml de bromuro de (1,3-dioxan-2-iletil)magnesio (0,5 M) a una solución de 4-bromobenzaldehído (10 g, 54,0 mmol) en THF (350 ml) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno y se agitó durante 2 horas antes de calentar a 0 °C. La reacción se interrumpió con una sol. sat de NH<sub>4</sub>Cl, se diluyó con éter dietílico y se lavó con salmuera. El producto en bruto se cargó (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) en un cartucho de gel de sílice Biotage 40M; Elusión de Gradiente 15 - B al 100% durante 750 ml (A = Hexanos; B = acetato de etilo) para dar Ejemplo J1, 1-(4-bromofenil)-3-(1,3-dioxan-2-iletil)propan-1-ol (rendimiento cuantitativo). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,44 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,70-4,66 (m, 1H), 4,57 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 4,12-4,19 (m, 2H), 3,76 (tt, J = 11,9, 2,7 Hz, 2H), 2,87 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 2,12-2,03 (m, 1H), 1,86-1,87 (m, 2H), 1,74-1,68 (m, 2H), 1,36-1,32 (m, 1H). TR = 1,8 minutos (condición 1); LRMS: Sin ión original evidente.

- 20 Referencia: *JOC* (1989) 54 5387.



J2

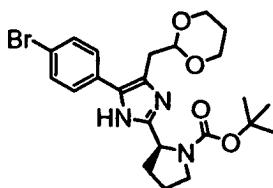
Se mezcló PCC (8,16 g, 59,8 mmol) con 9 g de SiO<sub>2</sub>, se molieron (maja y mortero) y se suspendieron en diclorometano (360 ml). A la suspensión se le añadió en una porción el Ejemplo J1, 1-(4-bromofenil)-3-(1,3-dioxan-2-il)propan-1-ol (9 g, 29,9 mmol) disuelto en 5 ml del mismo disolvente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas y se filtró a través de celite (enjuagado con (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Después de que se concentrara, el residuo se cargó (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) en un cartucho de gel de sílice Biotage 40M. La elusión de gradiente, B al 15-70% durante 750 ml ml (A = Hexanos; B = acetato de etilo) dio el Ejemplo J2, 1-(4-bromofenil)-3-(1,3-dioxan-2-il)propan-1-ona 7,7 g (86%). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,84 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,65 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 4,09-4,06 (m, 2H), 3,74 (dt, J = 11,0, 2,4 Hz, 2H), 3,06 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,07-2,01 (m, 3H), 1,35-1,31 (m, 1H). CLEM: TR = 1,9 minutos (condición 1); C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>BrO<sub>3</sub> Calc.: 299; encontrado: 299 (M+H)<sup>+</sup>.



J2a

El terc-butóxido potásico (15 ml, 1M en THF) se añadió gota a gota a una solución de 1-(4-bromofenil) etanona (3 g, 15,07 mmol) en DMSO (60 ml) a 0 °C y se agitó durante 30 min en una atmósfera de nitrógeno. El enolato se canuló en una solución de 2-(bromometil)-1,3-dioxolano (2,52 g, 15,07 mmol) en DMSO (10 ml) a 0 °C y la reacción se dejó calentar a 24 °C y se agitó durante 6 horas. La concentración para eliminar el disolvente (evaporación rotatoria a alto vacío), la carga (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) del residuo en un cartucho de gel de sílice Biotage 40 (M) y la elusión de gradiente B al 5-35% en 1 l (A = Hexanos; B = acetato de etilo) dio el Ejemplo J2a, 1-(4-bromofenil)-3-(1,3-dioxolan-2-il)propan-1-ona 327 mg (7,6%) y 571 mg de un producción bis de adición. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,83 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,97 (t, J = 4,3 Hz, 1H), 3,96-3,94 (m, 2H), 3,87-3,84 (m, 2H), 3,08-3,05 (m, 2H), 2,15-2,11 (m, 2H).

Referencia: Bromination JACS (1952) 74 6263, Displacement/Ciclization J.Med.Chem. (2001) 44 2990.

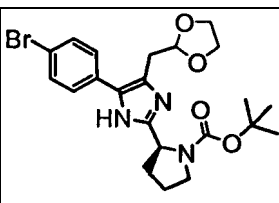


J4

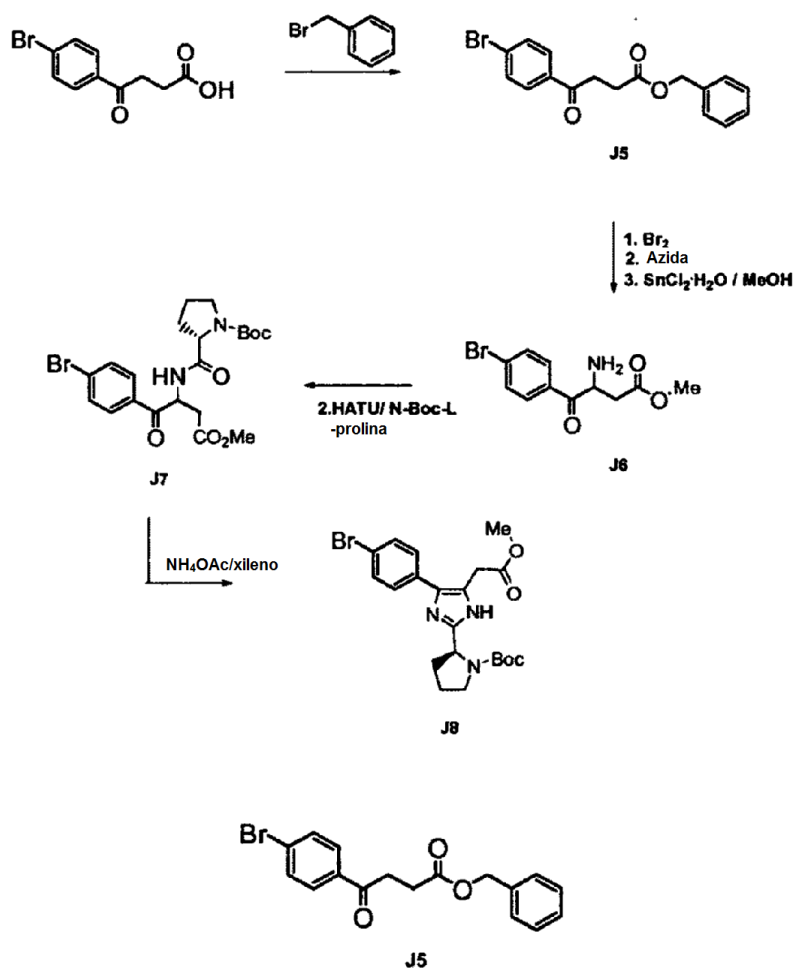
Se añadió bromo (1,3 ml, 25,2 mmol) a una solución de Ejemplo J2, 1-(4-bromofenil)-3-(1,3-dioxan-2-il)propan-1-ona (7,7 g, 25,7 mmol) en éter dietílico (60 ml) y 1,4-dioxano (40 ml), y la solución se agitó durante 30 min a 24 °C (Hasta que la TLC indicó que se había completado la reacción). El disolvente se eliminó por evaporación rotatoria y el residuo se recogió en acetonitrilo (350 ml). Se añadió (S)-N-Boc-Prolina (5,54 g, 25,7 mmol) seguido de la adición gota a gota de base de Hunig (8,5 ml, 51,5 mmol) y la reacción se agitó durante 6 horas antes de que se concentrara. El producto en bruto se recogió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se cargó en un cartucho de gel de sílice Biotage 40 (M). La elusión de gradiente B al 15-100% sobre 1 l (A = hexanos; B = acetato de etilo) dio el Ejemplo J3, pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 2-(1-(4-bromofenil)-3-(1,3-dioxan-2-il)-1-oxopropan-2-il)-1-terc-butilo, 13 g (100%). TR = 2,2 minutos (condición 1); CLEM: Anal. C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>BrNO<sub>7</sub> Calc. 534; encontrado: 534 (M+Na)<sup>+</sup>.

Se añadió acetato de amonio (6,45 g, 107 mmol) a una solución del Ejemplo J3, pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 2-(1-(4-bromofenil)-3-(1,3-dioxan-2-il)-1-oxopropan-2-il)-1-terc-butilo (5,5 g, 10,7 mmol) en xileno (120 ml) y se agitó durante 3 horas a 130 °C en un recipiente a presión tapado a rosca de 500 ml. Después de que se enfriara, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (600 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat. y antes de que se concentrara por evaporación rotatoria a alto vacío. El producto en bruto se recogió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se cargó en un cartucho de gel de sílice Biotage 40 (M). La elusión de gradiente B 15 -100% sobre 2 l (A = CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; B = acetato de etilo) dio el Ejemplo J4, 2-(4-((1,3-dioxan-2-il)metil)-5-(4-bromofenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo, 2,22 g (40%). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,46 (s, 4H), 4,94-4,92 (m, 1H), 4,77 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 4,15-4,12 (m, 2H), 3,81-3,75 (m, 2H), 3,3-3,37 (m, 2H), 3,0-2,90 (m, 2H), 2,10-2,05 (m, 4H), 1,94-1,91 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,36-1,34 (m, 1H). TR = 1,8 minutos (condición 1); HRMS: Anal. C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> Calc. 492,1492; encontrado: 492,1505 (M+H)<sup>+</sup>.

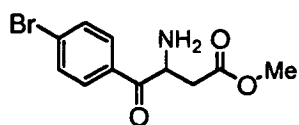


<p>J4a obtenido a partir del Ejemplo J2a</p>		<p>TR = 1,68 min, (Cond 1) HRMS: Anal. Calc. para C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 478,1336; encontrado: 478,1356 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
--	---	--

## Esquema Sintético 2

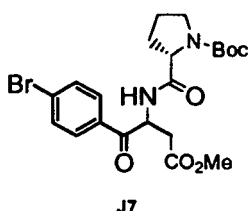


Se añadió bromuro de bencilo (9,98 g, 58,3 mmol) a una solución de ácido 4-(4-bromofenil)-4-oxobutanoico (15,0 g, 58,3 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,5 g, 58,3 mmol) en DMF (300 ml) y se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se repartió entre agua (200 ml) y acetato de etilo (500 ml). Se añadió una sol. sat. de NaHCO<sub>3</sub> (20 ml) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se filtraron. La concentración dio el Ejemplo J5, 4-(4-bromofenil)-4-oxobutanoato de bencilo 16 g (79%), que se usó sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,83 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,35-7,34 (m, 5H), 5,14 (s, 2H), 3,27 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,81 (t, J = 6,7 Hz, 2H). HRMS: Anal. C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>BrNO<sub>3</sub> Calc. 347,0277; encontrado: 347,0283 (M+H)<sup>+</sup>.

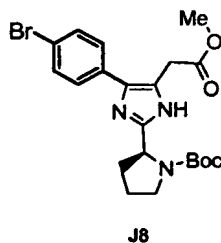


J6

Se añadió bromo (2,5 ml, 46,1 mmol) a una solución de Ejemplo J5, 4-(4-bromofenil)-4-oxobutanoato de bencilo (16 g, 46,1 mmol) en éter (200 ml) y 1,4-dioxano (50 ml) y la solución se agitó durante 6 horas antes de que se concentrara por evaporación rotatoria y se recogiera en acetonitrilo (450 ml). Se añadió azida sódica (3,0 g, 46,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas. El disolvente se retiró después de concentración y el residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera, se secó  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se filtró. La concentración dio 3-azido-4-(4-bromofenil)-4-oxobutanoato de bencilo 17 g (95%) que se llevó hacia adelante sin purificación adicional. Se añadió cloruro de estaño (II) dehidrato (24,9 g, 131 mmol) a una solución de 3-azido-4-(4-bromofenil)-4-oxobutanoato de bencilo (17 g, 43,8 mmol) en  $\text{CH}_3\text{OH}$  (550 ml) y se agitó durante 14 horas a 65 °C. La reacción se concentró por evaporación rotatoria y se secó a alto vacío durante 18 horas para dar una mezcla de bencilo y el Ejemplo J6, 3-amino-4-(4-bromofenil)-4-oxobutanoato de metilo, (había sucedido transesterificación) y se llevó hacia adelante con purificación. TR = 1,3 minutos (condición 1); CLEM: Anal.  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{BrNO}_3$  Calc. 286,0; encontrado: 286,14 (M+H)<sup>+</sup>.

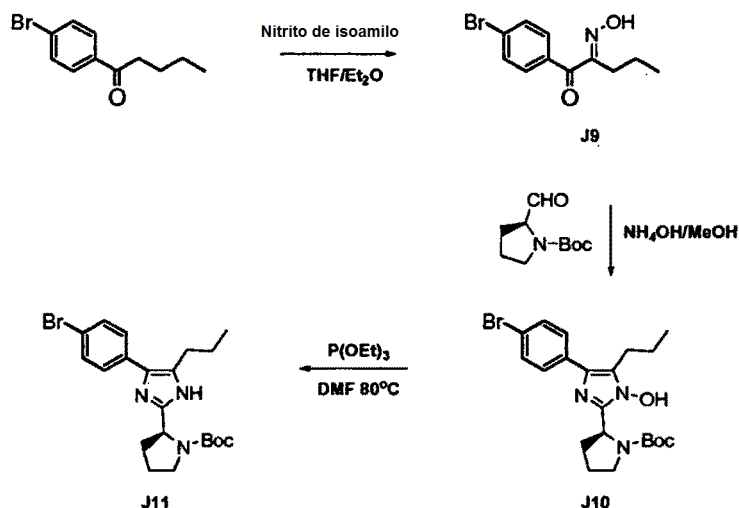


Se añadió HATU (10,5 g, 27,6 mmol) a una solución de Ejemplo J6, 3-amino-4-(4-bromofenil)-4-oxobutanoato de metilo (10 g, 27,6 mmol), (S)-N-Boc-prolina (7,13 g, 33,1 mmol) y base de Hunig (45 ml, 276 mmol) en DMF (150 ml) y se agitó durante 18 horas a 24 °C. La reacción se diluyó con acetato de etilo (2 vol),  $\text{H}_2\text{O}$  (1/4 vol) y  $\text{NaHCO}_3$  sat. (1/8 vol). Se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) para retirar las sales de estaño. La fase acuosa se extrajo (2 x) con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se concentraron para eliminar los disolvente (alto vacío en un evaporador rotatorio). El residuo se sometió a cromatografía corta sobre gel de sílice para eliminar los subproductos y el producto en bruto resultante se cargó ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) en un cartucho de gel de sílice Biotage 65 (M). La elusión de gradiente B 15 - 70% sobre 2 L (A = Hexanos; B = acetato de etilo) dio una banda menos polar de 2-(4-(benciloxi)-1-(4-bromofenil)-1,4-dioxobutan-2-ilcarbamoil)pirrolidín-1-carboxilato de (2S)-terc-butilo 1,35 g (8,7%) y una más polar, Ejemplo J7, 2-(4-(metoxi)-1-(4-bromofenil)-1,4-dioxobutan-2-ilcarbamoil)pirrolidín-1-carboxilato de (2S)-terc-butilo 7,6 g (49%). TR = 2,0 minutos (condición 1); CLEM: Anal.  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{BrN}_2\text{O}_6$  Calc. 383; encontrado: 383 (M-Boc).

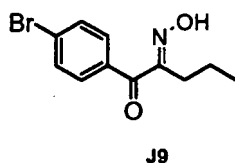


Se añadió acetato de amonio (9,4 g, 157 mmol) a una solución del Ejemplo J7, 2-(4-(metoxi)-1-(4-bromofenil)-1,4-dioxobutan-2-ilcarbamoil)pirrolidín-1-carboxilato de (2S)-terc-butilo (7,6 g, 15,7 mmol) en xileno (80 ml) y se agitó durante 4 horas a 140 °C en un recipiente a presión de 150 ml tapado a rosca. Después de que se enfriara, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  sat. y salmuera antes de que se concentrara por evaporación rotatoria a alto vacío. El producto en bruto se recogió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se cargó en un cartucho de gel de sílice Biotage 40 (M). La elusión de gradiente B al 15 -100% en 2 L (A =  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; B = acetato de etilo) dio el Ejemplo J8, 2-(4-(4-bromofenil)-5-(2-metoxi-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidín-1-carboxilato de (S)-terc-butilo, 3,38 g (46%). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,54 (s, 4H), 4,83-4,73 (m, 1H), 3,81 (s, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,53-3,51 (m, 1H), 3,38-3,31 (m, 2H), 2,25-2,15 (m, 1H), 1,99-1,83 (m, 3H), 1,41/1,16 (s, 9H). TR = 1,6 minutos (Condición 1). CLEM: Anál. calc. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{BrN}_3\text{O}_4$  464,11; encontrado: 464,40 (M+H)<sup>+</sup>.

## Esquema Sintético 3

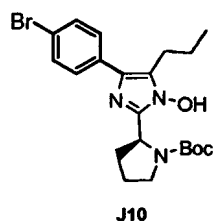


Referencia: J. Med.Chem. (84), 27, 20, Syn. Lett. (2004) 2315,.



5 Se añadió gota a gota el HCl conc. (40 ml) a una solución de 1-(4-bromofenil)pentan-1-ona (4,68 g, 19,41 mmol) y nitrito sódico (4,02 g, 58,2 mmol) en THF (80 ml) a 0 °C, se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico y la fase orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat. y salmuera. La concentración dio (Z)-1-(4-bromofenil)-2-(hidroxiimino)pentan-1-ona 3,1 g (33%) en forma de un aceite que se usó sin purificación adicional.). TR = 2,1 min, (Condición 1) CLEM: Anal. Calc. para C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>BrN<sub>1</sub>O<sub>2</sub> 270,01; encontrado: 270,15 (M+H)<sup>+</sup>.

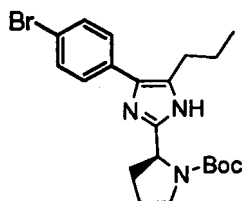
10 Referencia: Bioorg. Med. Chem.Lett (2002) 1009.



15 El hidróxido de amonio al 28% (15 ml) se añadió a una solución de (Z)-1-(4-bromofenil)-2-(hidroxiimino) pentan-1-ona (1,5 g, 5,55 mmol) y (S)-N-BOC-prolinal (1,1 g, 5,55 mmol) en metanol (60 ml) y se agitó durante 18 horas a 24 °C. La mezcla de reacción se repartió entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y agua, y la fase orgánica concentrada y se aplicó (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) a una columna de gel de sílice Biotage 40 (M). Elusión de gradiente, 5-100%, en 1 l (A = Hexanos; B = acetato de etilo) dio 2-(4-(4-bromofenil)hidroxi-5-propil-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (863 mg, 34,5% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,54 (m, 4H), 5,0-4,88 (m, 1H), 3,53-3,41 (m, 1H), 3,41-3,36 (m, 1H), 2,72 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,24-2,03 (m, 2H), 1,96-1,91 (m, 1H), 1,89-1,81 (m, 1H), 1,60 (h, J = 7,6 Hz, 2H), 1,39/1,17 (s, 9H). 0,92 (t, J = 7,0 Hz, 3H). TR = 1,9 min, (Condición 1) CLEM: Anál. calc. para C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 450,13; encontrado: 450,33 (M+H)<sup>+</sup>.

20

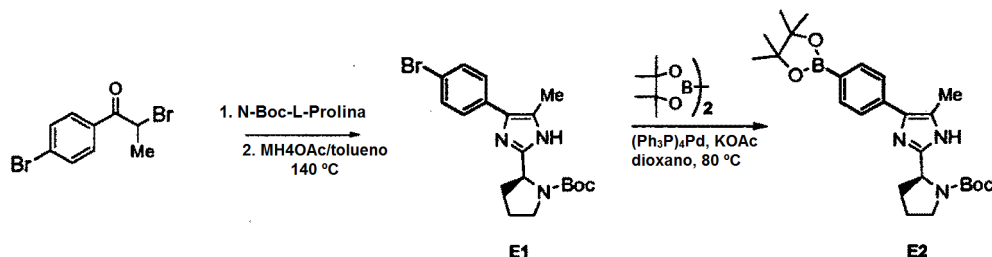
Referencia: Chem. Pharm. Bull. (1994) 42, 560.



J11

El fosfito de trietilo (0,9 ml, 5,33 mmol) se añadió a una solución de 2-(4-(4-bromofenil)hidroxi-5-propil-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (800 mg, 1,776 mmol) en DMF (2 ml) y se agitó durante 18 horas a 80 °C. Se añadieron en segundo lugar 0,8 ml y la reacción se continuó durante 8 horas más, se enfrió, se recogió en acetato de etilo (400 ml) y se lavó con agua y salmuera. Se aplicó en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a una columna de gel de sílice Biotage 25 (M). Elusión de gradiente, 15-100%, en 750 ml (A = Hexanos; B = acetato de etilo) dio 2-(4-(4-bromofenil)-5-propil-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo, 585 mg (76%). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,55-7,53 (m, 4H), 4,80-4,69 (m, 1H), 3,53-3,51 (m, 1H), 3,38-3,32 (m, 1H), 2,71 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,24-2,11 (m, 1H), 2,0-1,79 (m, 1H), 1,89-1,79 (m, 2H), 1,63-1,59 (m, 2H), 1,41/1,17 (s, 9H). 0,91 (t, J = 7,6 Hz, 3H). TR = 1,8 min, (Condición 1) LRMS: Anál. calc. para C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 434,14; encontrado: 434,0 (M+H)<sup>+</sup>.

## Esquema Sintético 4

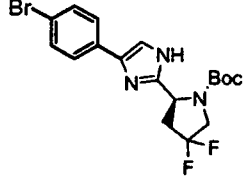


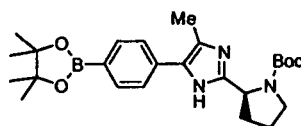
A una mezcla de 2,4'-dibromopropiofenona (4,96 g, 0,017 mol) y N-Boc-L-prolina (4,09 g, 0,019 mol) en CH<sub>3</sub>CN seco (75 ml) se le añadió DIEA (3,30 ml, 0,019 mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de Ar durante 16 horas. Después, la mezcla se concentró a presión reducida y el concentrado se repartió con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-NaHCO<sub>3</sub> saturado al 10%. La fase orgánica se lavó (salmuera), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar el éster de prolina (7,28 g, >100%) en forma de una goma incolora que se usó como tal en la siguiente etapa. CLEM: Anál. calc. para C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>BrNO<sub>5</sub> 426; encontrado: 426 (M+H)<sup>+</sup>.

Una mezcla del éster de prolina (0,435 g, 1,0 mmol) y acetato amónico (0,308 g, 4,0 mmol) en tolueno (5 ml) se calentó a 140 °C (temperatura del baño) en un tubo cerrado herméticamente durante 5 horas. La mezcla de reacción enfriada se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía (SiO<sub>2</sub>/ acetato de etilo-hexano, 3:2) para dar el Ejemplo E1 (0,320 g, 79%) en forma de una espuma casi incolora. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,53 (s, 4H), 4,98 (m, 0,3H), 4,87 (m, 0,7H), 3,65 (m, 1H), 3,4-3,6 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,32 (m, 1H), 2,13 (m, 2H), 1,94 (m, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,31 (s, 6H). CLEM: Anál. calc. para C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 405, 407; encontrado: 406, 408 (M+H)<sup>+</sup>.

E1a		TR = 1,71 min (condición 1); CLEM: Anál. calc. para C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> : 392,10; encontrado 391,96 [M+H] <sup>+</sup>
E1b		TR = 2,27 min, (Cond 2) LRMS: Anál. calc. para C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> BrFN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> 410,09 and 412,09; encontrado: 410,08 and 412,08 (M+H) <sup>+</sup> .

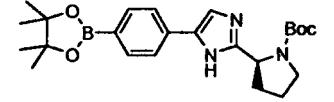
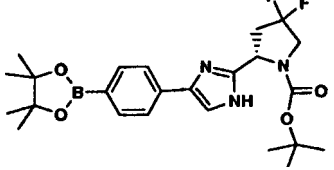
(continuación)

E1c		TR = 2,19 min, (Cond 2) CLEM: Anál. calc. para C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> BrF <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> 428,08 and 430,08; encontrado: 428,07 and 430,07 (M+H) <sup>+</sup> .
-----	---	--

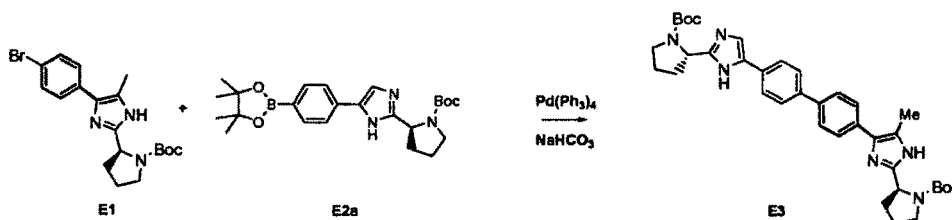


E2

5 Una mezcla del Ejemplo E1, 2-(4-(4-bromofenil)-5-metil-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (1,568 g, 3,86 mmol), bis(pinacolato)diboro (2,058 g, 8,10 mmol) y acetato potásico (0,947 g, 9,65 mmol) en dioxano (25 ml) se purgó con una corriente de burbujas de Ar durante 10 min, después se añadió (Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>Pd (0,223 g, 0,19 mmol) y se continuó purgando con Ar durante 10 min más. Después, el recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C (temperatura del baño) durante 18 horas. La mezcla enfriada se diluyó con diclorometano y después se lavó (H<sub>2</sub>O, salmuera), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se trituró con acetato de etilo y el sólido resultante se filtró, se lavó con un poco de acetato de etilo y se secó al vacío para dar el compuesto del título (cuantitativo) en forma de un sólido. Éste se usó como tal en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,93 (s a, 0,3H), 11,71 (s a, 0,7H), 7,65 (s a, 4H), 4,79 (m, 0,4H), 4,69 (m, 0,6H), 3,52 (m, 1H), 3,36 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,78-2,26 (m, 4H) 1,41 (s, 4H), 1,30 (s, 10H), 1,17 (m, 6H). CLEM: Anál. calc. para C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>BN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>:453; encontrado: 454 (M+H)<sup>+</sup>.

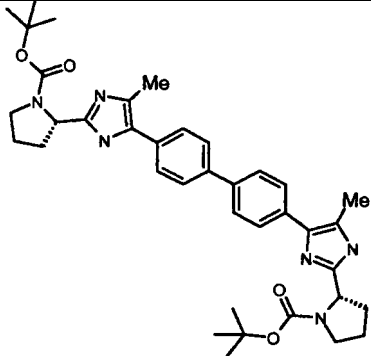
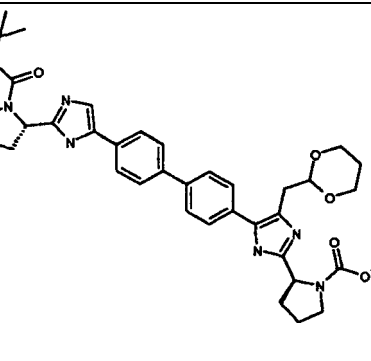
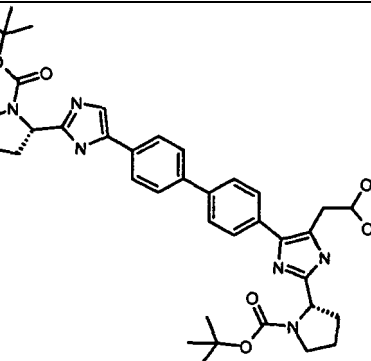
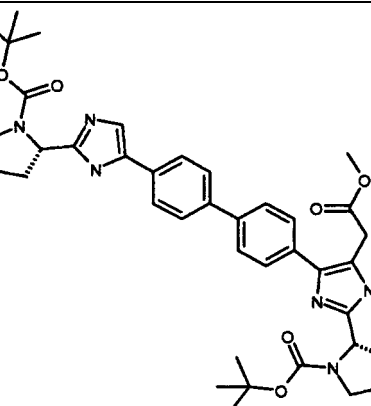
E2a		TR = 1,64 min (cond. 1); CLEM: Anál. calc. para C <sub>24</sub> H <sub>35</sub> BN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 440,27; encontrado 440,23, [M+H] <sup>+</sup>
E2b		TR = 2,44 min, (Cond 2) CLEM: Anál. calc. para C <sub>24</sub> H <sub>33</sub> BF <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 476,25; encontrado: 476,51 (M+H) <sup>+</sup> .

## Esquema Sintético 5

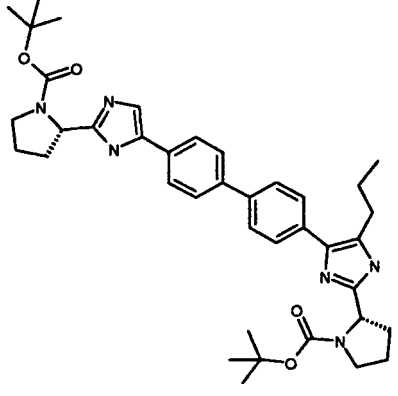
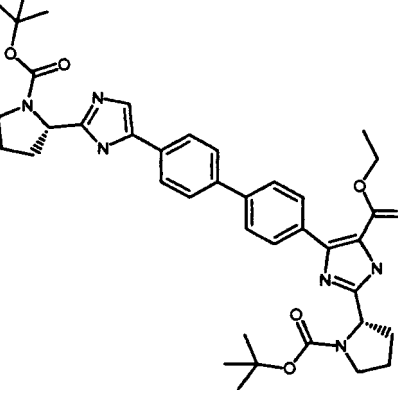
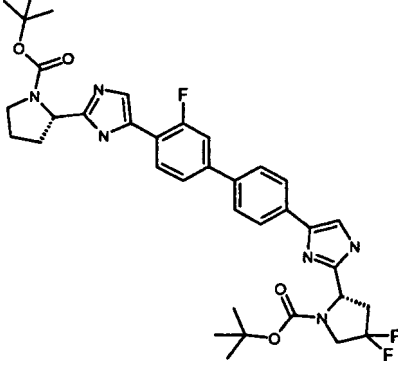


15 Una mezcla de Ejemplo E1, 2-(4-(4-bromofenil)-5-metil-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (0,682 g, 1,68 mmol), Ejemplo E2a, 2-(4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (0,764 g, 1,74 mmol) y NaHCO<sub>3</sub> (0,465 g, 5,53 mmol) en una mezcla de DME (20 ml) y H<sub>2</sub>O (5 ml) se purgó con una corriente de burbujas de Ar durante 10 min. A esta mezcla se le añadió (Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>Pd (0,091 g, 0,08 mmol) y se continuó purgando con Ar durante 10 min más. Después, el recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C (temperatura del baño) durante 18 horas. La mezcla enfriada se concentró a presión reducida y el concentrado se diluyó con acetato de etilo y se lavó con H<sub>2</sub>O. La fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo y la fase orgánica combinada se lavó (salmuera), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar una goma. El residuo se sometió a cromatografía (SiO<sub>2</sub>/acetato de etilo-hexano, 7:3) para dar el Ejemplo E3 (0,592 g, 59%) en forma de una espuma. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,37-7,88 (m, 8H), 7,27 (s, 1H), 5,10 (t, J = 7,65 Hz, 2H), 3,45 (m, 4H), 3,00 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,20 (s a, 4H), 1,99 (m, 2H), 1,53 (s, 18H). CLEM: Anál.

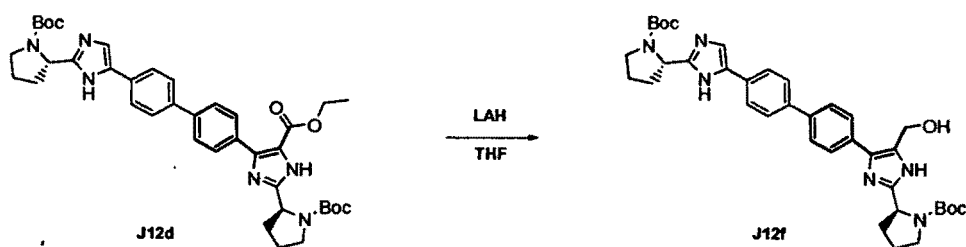
calc. para C<sub>37</sub>H<sub>46</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>: 638; encontrado: 639 (M+H)<sup>+</sup>.

<p>E3a</p> <p>Obtenido a partir del ejemplo E2 and E3</p>			<p>CLEM: Anál. calc. para C<sub>38</sub>H<sub>48</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>: 652; encontrado: 653 (M+H)<sup>+</sup></p>
<p>J12</p> <p>Obtenido a partir del ejemplo E2a y J4</p>	<p>(2S)- 2-(4-(4'-(2-((2S)- 1-(terc-butoxicarbonil)-2- pirrolidinil)-4-(1,3-dioxan-2-ilmetil)- 1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H- imidazol-2-il)-1-pirrolidincarboxilato de terc-butilo</p>		<p>TR = 1,65 min, (cond 3) HRMS: Anál. calc. para C<sub>41</sub>H<sub>53</sub> N<sub>6</sub>O<sub>6</sub> 725,40 21; encontrado: 725,40 26 (M+H)<sup>+</sup></p>
<p>J12a</p> <p>Obtenido a partir del ejemplo E2a y J4a</p>	<p>(2S)- 2-(4-(4'-(2-((2S)- 1-(terc-butoxicarbonil)-2- pirrolidinil)-4-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)- 1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H- imidazol-2-il)-1-pirrolidincarboxilato de terc-butilo</p>		<p>TR = 1,62 min, (cond 1) HRMS: Anál. calc. para C<sub>40</sub>H<sub>51</sub> N<sub>6</sub>O<sub>6</sub> 711,38 65; encontrado: 711,38 74 (M+H)<sup>+</sup></p>
<p>J12b</p> <p>Obtenido a partir del ejemplo E2a y J8</p>	<p>(2S)- 2-(4-(4'-(2-((2S)- 1-(terc-butoxicarbonil)-2- pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4- bifenilil)-5-(2-metoxi-2-oxoetil)- 1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidincarboxilato de terc-butilo</p>		<p>TR = 1,72 min, (cond 1) HRMS: Anál. calc. para C<sub>39</sub>H<sub>48</sub> N<sub>6</sub>O<sub>6</sub> 697,30 87; encontrado: 697,37 21 (M+H)<sup>+</sup></p>

(continuación)

<p>J12c</p> <p>Obtenido a partir del ejemplo E2a y J11</p>	<p>(2S)- 2-(4-(4'-(2-((2S)- 1-(terc-butoxicarbonil)-2- pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4- bifenilil)-5-propil-1H-imidazol-2-il)-1- pirrolidincarboxilato de terc-butilo</p>		<p>TR = 1,72 min, (cond 1) CLEM: Anál. calc. para C<sub>39</sub>H<sub>50</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> 667,40; encontrado: 667,30 (M+H)<sup>+</sup></p>
<p>J12d</p>	<p>2-((2S)-1-(terc- butoxicarbonil)-2- pirrolidinil)- 5-(4'-(2-((2S)-1-(terc-butoxicarbonil)-2- pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4- bifenilil)-1H-imidazol-4- carboxilato de etilo</p>		<p>TR = 1,70 min, (95%) (Cond 2); LRMS: Anál. calc. para C<sub>38</sub>H<sub>44</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub> 683,36; encontrado: 683,42 (M+H)<sup>+</sup></p>
<p>J12e</p> <p>Obtenido a partir del ejemplo E2b and E1b</p>	<p>(2S)- 2-(4-(4'-(2-((2S)- 1-(terc-butoxicarbonil)-2- pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-3'- fluoro-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-4,4- difluoro-1- pirrolidincarboxilato de terc-butilo</p>		<p>TR = 2,24 min, (cond 2) CLEM: Anál. calc. para C<sub>36</sub>H<sub>42</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> 679,32; encontrado: 679,57 (M+H)<sup>+</sup></p>

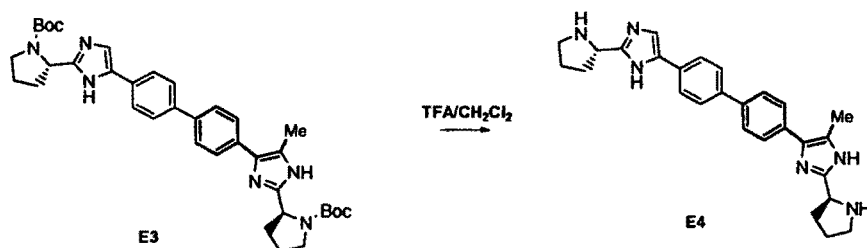
## Esquema Sintético 6



5 El LAH (0,7 ml, 1M en THF) se añadió a una solución del Ejemplo J12d, (466 mg, 0,669 mmol) en THF (50 ml) y se agitó a 0 °C durante 1,5 horas antes de que se dejara calentar lentamente a temperatura ambiente. Después de 3 horas, la reacción se interrumpió con agua (0,4 ml), NaOH al 15% (0,4 ml) y agua (0,4 ml), y las sales de aluminio se retiraron por filtración. Las sales se enjuagaron con THF, los filtrados combinados se concentraron y el residuo se cargó (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) en un cartucho de gel de sílice Biotage 25 (S) y se eluyó con un gradiente 15 - 100% en 1 l de disolvente (A = CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; B = CH<sub>3</sub>OH al 10%/ acetato de etilo) para dar el Ejemplo J12f,

(2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(terc-butoxicarbonil)-2-pirrolidinil)-4-(hidroximetil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinacarboxilato de terc-butilo, 88 mg (20%) además de J12d recuperado y sobre reducción. TR = 1,7 minutos (Condición 1); CLEM Anál. calc. para C<sub>37</sub>H<sub>46</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub> 665,36; encontrado: 665,46 (M+H)<sup>+</sup>.

## Esquema Sintético 7



- 5 Una solución del Ejemplo E3 (0,240 g, 0,376 mmol) en 5 ml de TFA-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4:1) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después los volátiles se eliminaron a presión reducida. La goma resultante se recogió en un volumen mínimo de CH<sub>3</sub>OH y se adsorbió en un cartucho MCX LP (6 g, precondicionado con CH<sub>3</sub>OH). El cartucho se lavó con CH<sub>3</sub>OH y después se eluyó con NH<sub>3</sub> 2 M en CH<sub>3</sub>OH. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para dar E4 (cuantitativo) en forma de una goma que se usó como tal en la siguiente etapa. CLEM: Anál. calc. para C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>:438; encontrado: 439 (M+H)<sup>+</sup>.
- 10

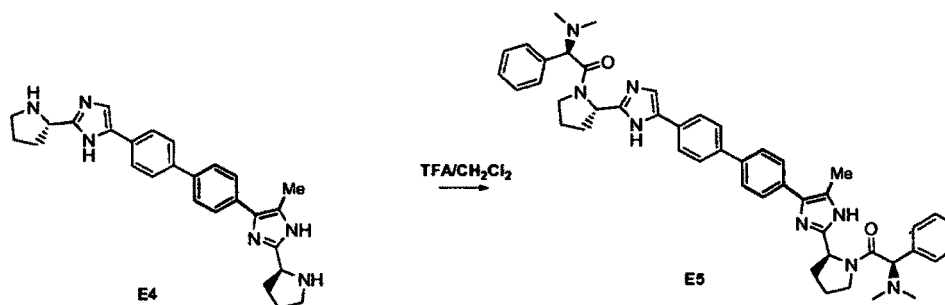
E4a		CLEM: Anál. calc. para C <sub>28</sub> H <sub>32</sub> N <sub>6</sub> : 452; encontrado: 453 (M+H) <sup>+</sup> .	
J13 Obtenido a partir del ejemplo J12		TR = 1,18 min, (cond 1) CLEM: Anál. calc. para C <sub>31</sub> H <sub>36</sub> N <sub>6</sub> O 2 525,29; encontrado: 525,31 (M+H) <sup>+</sup> .	Preparado usando las condiciones experimentales del ejemplo 152k-1.
J13a Obtenido a partir del ejemplo J12a		TR = 1,14 min, (cond 1) CLEM: Anál. Calc. para C <sub>30</sub> H <sub>36</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> 513,29; encontrado: 513,42 (M+H) <sup>+</sup> .	Preparado usando las condiciones experimentales del ejemplo 152k-1.
J13b Obtenido a partir del ejemplo J12b		TR = 1,19 min, (cond 1) CLEM: Anál. Calc. para C <sub>29</sub> H <sub>32</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> 497,26; encontrado: 497,48 (M+H) <sup>+</sup> .	Preparado usando las condiciones experimentales indicadas en el ejemplo 152k-1.



(continuación)

J13c Obtenido a partir del ejemplo J12c			TR = 1,26 min, (cond 1) CLEM: Anál. calc. para C <sub>39</sub> H <sub>50</sub> N <sub>6</sub> O 4 467,28; encontrado: 467,55 (M+H) <sup>+</sup> .	Preparado usando las condiciones experimentales del ejemplo 152k-1.
J13e Obtenido a partir del ejemplo J12e	2-((2S)-4,4-difluoro-2-pirrolidinil)-4-(3'-fluoro-4'-(2-((2S)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol		TR = 1,77 min, (Cond 2) CLEM: Anál. calc. para C <sub>26</sub> H <sub>26</sub> F <sub>3</sub> N 68 479,22; encontrado: 479,39 (M+H) <sup>+</sup> .	Preparado usando las condiciones experimentales del ejemplo 152k-1.
J13f Obtenido a partir del ejemplo J12f			TR = 1,02 min, (cond 1) CLEM: Anál. calc. para C <sub>27</sub> H <sub>31</sub> N <sub>6</sub> O 455,25; encontrado: 455,47 (M+H) <sup>+</sup> .	Preparado usando las condiciones experimentales del ejemplo 152k-1.

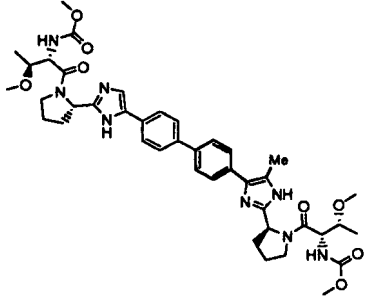
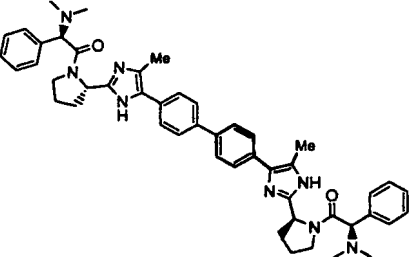
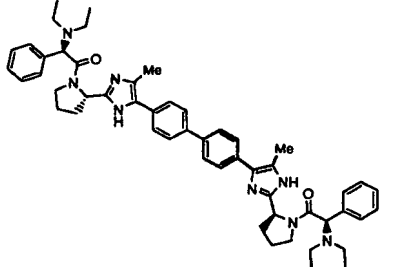
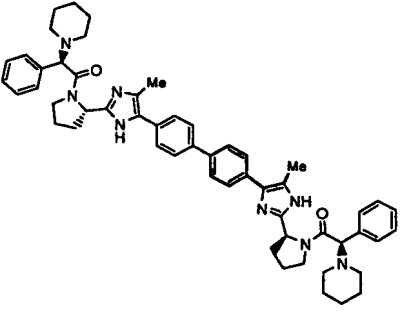
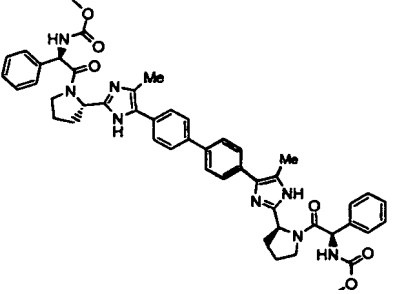
## Esquema Sintético 8



- 5 Una solución de clorhidrato del ácido (R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacético (0,047 g, 0,220 mmol), HATU (0,084 g, 0,220 mmol) y DIEA (0,17 ml, 0,70 mmol) en DMF seca (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 min y después se añadió una solución de E4 (0,041 g, 0,094 mmol) en DMF seca (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y después se inactivó con AcOH (0,2 ml) y unas gotas de TFA. Esta solución se sometió directamente a HPLC preparativa (C-18/CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O+TFA al 0,1%) para dar la sal TFA del Ejemplo E5,
- 10 (1R)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-5-metil-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina (0,011 g, 10%) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CH<sub>3</sub>OH-d<sub>4</sub>) δ 7,80-7,93 (m, 6H), 7,71-7,74 (m, 2H), 7,50-7,67 (m, 10H), 5,37-5,51 (m, 2H), 5,30 (m, 2H), 4,04 (s a, 3H), 3,00-3,13 (m, 4H), 2,81 (s a, 8H), 2,55 (s, 2H), 2,49 (s, 1H), 2,36 (m, 2H), 2,12-2,25 (m, 5H), 1,96 (s a, 2H). CLEM: Anál. calc. para C<sub>47</sub>H<sub>52</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>: 760; encontrado: 761 (M+H)<sup>+</sup>.

E5a Obtenido a partir del ejemplo E4	(1R)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-5-metil-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dietil-2-oxo-1-feniletanamina		CLEM: Anal. Calc. para $C_{51}H_{60}N_8O_2$ : 816; encontrado: 817 $(M+H)^+$ .
E5b Obtenido a partir del ejemplo E4	1-((1R)-2-((2S)-2-(4-(4'-4-metil-2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)piperidina		CLEM: Anal. Calc. para $C_{53}H_{60}N_8O_2$ : 840; encontrado: 841 $(M+H)^+$ .
E5c Obtenido a partir del ejemplo E4	((1R)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil) amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-5-metil-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo		CLEM: Anal. Calc. para $C_{47}H_{48}N_8O_6$ : 820; encontrado: 821 $(M+H)^+$ .
E5d Obtenido a partir del ejemplo E4	((1S)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-4-metil-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metilo		CLEM: Anal. Calc. para $C_{37}H_{44}N_8O_6$ : 696; encontrado: 697 $(M+H)^+$ .
E5e Obtenido a partir del ejemplo E4	((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil) amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-5-metil-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo		CLEM: Anal. Calc. para $C_{41}H_{52}N_8O_6$ : 752; encontrado: 753 $(M+H)^+$ .

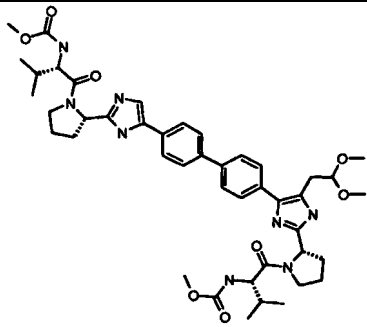
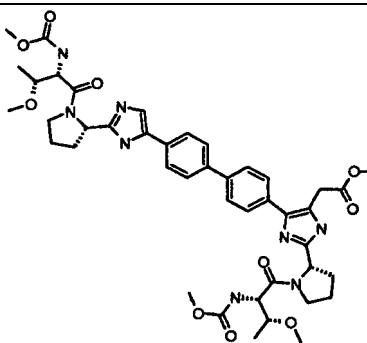
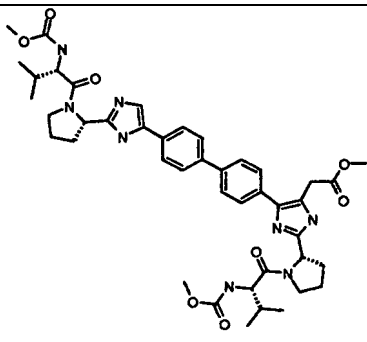
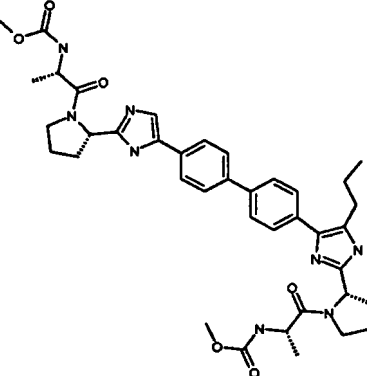
(continuación)

E5f Obtenido a partir del ejemplo E4	((1S,2R)-2-metoxi-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O- metil-L-treonil)-2-pirrolidinil)-4-metil-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metilo		CLEM: Anal. Calc. para C <sub>41</sub> H <sub>52</sub> N <sub>8</sub> O <sub>8</sub> : 784; encontrado: 785 (M+H) <sup>+</sup> .
E5g Obtenido a partir del ejemplo E4a	(1R,1'R)-2,2'-(4,4'- bifenildiilbis((4-metil-1H-imidazol-5,2-diil)(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis (N,N- dimetil-2-oxo-1-feniletanamina)		CLEM: Anal. Calc. para C <sub>48</sub> H <sub>54</sub> N <sub>8</sub> O <sub>2</sub> : 774; encontrado: 775 (M+H) <sup>+</sup> .
E5h Obtenido a partir del ejemplo E4a	(1R,1'R)-2,2'-(4,4'- bifenildiilbis((4-metil-1H-imidazol-5,2-diil)(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis (N,N- dietil-2-oxo-1-feniletanamina)		CLEM: Anal. Calc. para C <sub>52</sub> H <sub>62</sub> N <sub>8</sub> O <sub>2</sub> : 830; encontrado: 831 (M+H) <sup>+</sup> .
E5i Obtenido a partir del ejemplo E4a	1,1'-(4,4'-bifenildiilbis((4-metil-1H-imidazol-5,2- diil)(2S)-2,1- pirrolidindiil((1R )-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))dipiperidina		CLEM: Anál. calc. para C <sub>54</sub> H <sub>62</sub> N <sub>8</sub> O <sub>2</sub> : 854; encontrado: 855 (M+H) <sup>+</sup> .
E5j Obtenido a partir del ejemplo E4a	(4,4'- bifenildiilbis((4-metil- 1H-imidazol-5,2- diil)(2S)-2,1- pirrolidindiil((1R )-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetilo		CLEM: Anál. calc. para C <sub>48</sub> H <sub>50</sub> N <sub>8</sub> O <sub>6</sub> : 834; encontrado: 835 (M+H) <sup>+</sup> .

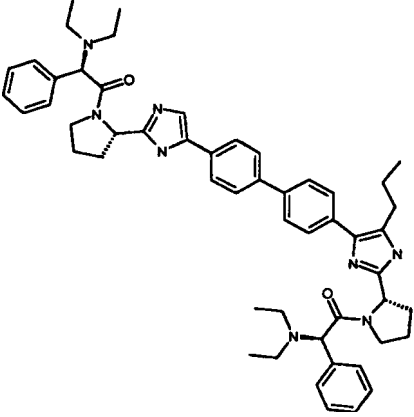
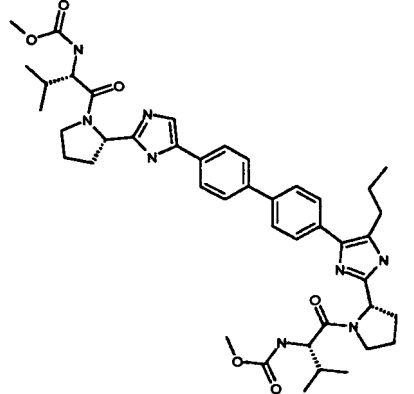
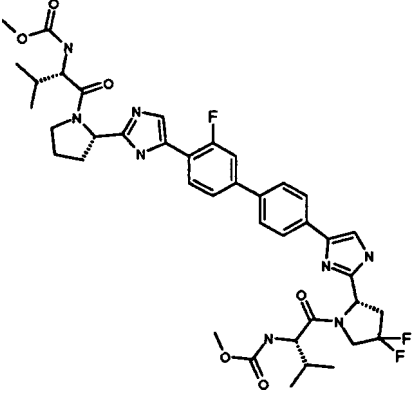
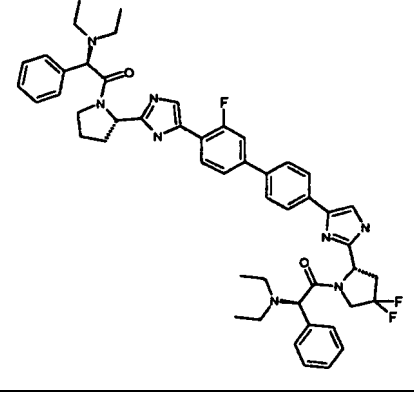
(continuación)

E5k Obtenido a partir del ejemplo E4a	((1S)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-5-metil-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metilo		CLEM: Anál. calc. para C <sub>38</sub> H <sub>46</sub> N <sub>8</sub> O <sub>6</sub> : 710; encontrado: 711 (M+H) <sup>+</sup> .
E5l Obtenido a partir del ejemplo E4a	((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil) amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-4-metil-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-5-metil-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo		CLEM: Anál. calc. para C <sub>42</sub> H <sub>54</sub> N <sub>8</sub> O <sub>6</sub> : 766; encontrado: 767 (M+H) <sup>+</sup> .
E5m Obtenido a partir del ejemplo E4a	((1S,2R)-2-metoxi-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-treonil)-2-pirrolidinil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-5-metil-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil) propil)carbamato de metilo		CLEM: Anál. calc. para C <sub>42</sub> H <sub>54</sub> N <sub>8</sub> O <sub>8</sub> : 798; encontrado: 799 (M+H) <sup>+</sup> .
J14 Obtenido a partir del ejemplo J13	((1S)-1-(((2S)-2-(4-(1,3-dioxan-2-ilmetil)-5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil) amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo		TR = 1,37 min, (Cond 1); HRMS: Anal. Calc. para C <sub>45</sub> H <sub>58</sub> N <sub>8</sub> O <sub>8</sub> : 839,4450; encontrado: 839,4456 (M+H) <sup>+</sup> .
J14a Obtenido a partir del ejemplo J13a	((1S,2R)-1-(((2S)-2-(4-(2,2-dimetoxietil)-5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-treonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metoxipropil)carbamato de metilo		TR = 1,44 min, (Cond 1); HRMS: Anal. Calc. para C <sub>44</sub> H <sub>56</sub> N <sub>8</sub> O <sub>10</sub> : 859,4349; encontrado: 859,4352 (M+H) <sup>+</sup> .

(continuación)

<p>J14a.1 Obtenido a partir del ejemplo J13a</p>	<p>((1S)-1-(((2S)- 2-(4-(2,2- dimetoxietil)-5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)- 2-((metoxicarbonil) amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil) carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo</p>		<p>TR = 1,44 min, (Cond 1); HRMS: Anal. Calc. para C<sub>44</sub>H<sub>58</sub>N<sub>8</sub>O<sub>8</sub> 827,4450; encontrado: 827,4449 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
<p>J14b Obtenido a partir del ejemplo J13b</p>	<p>(2-((2S)- 1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-treonil)-2-pirrolidinil)-4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-treonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)4-bifenilil)-1H- imidazol-5-il)acetato de metilo</p>		<p>HRMS: Anal. Calc. para C<sub>43</sub>H<sub>54</sub>N<sub>8</sub>O<sub>10</sub> 843,4036; encontrado: 843,4046 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
<p>J14b.1 Obtenido a partir del ejemplo J13b</p>	<p>(2-((2S)- 1-(N-(metoxicarbonil)-L-valil)-2-pirrolidinil)- 4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-5-il)acetato de metilo</p>		<p>TR = 1,42 min, (Cond 1); HRMS: Anal. Calc. para C<sub>43</sub>H<sub>54</sub>N<sub>8</sub>O<sub>8</sub> 811,4137; encontrado: 811,4154 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
<p>J14c Obtenido a partir del ejemplo J13c</p>	<p>((1S)-2-((2S)- 2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-4-propil-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metilo</p>		<p>TR = 1,42 min, (Cond 1); HRMS: Anal. Calc. para C<sub>39</sub>H<sub>49</sub>N<sub>8</sub>O<sub>6</sub> 725,3775; encontrado: 725,3758 (M+H)<sup>+</sup>.</p>

(continuación)

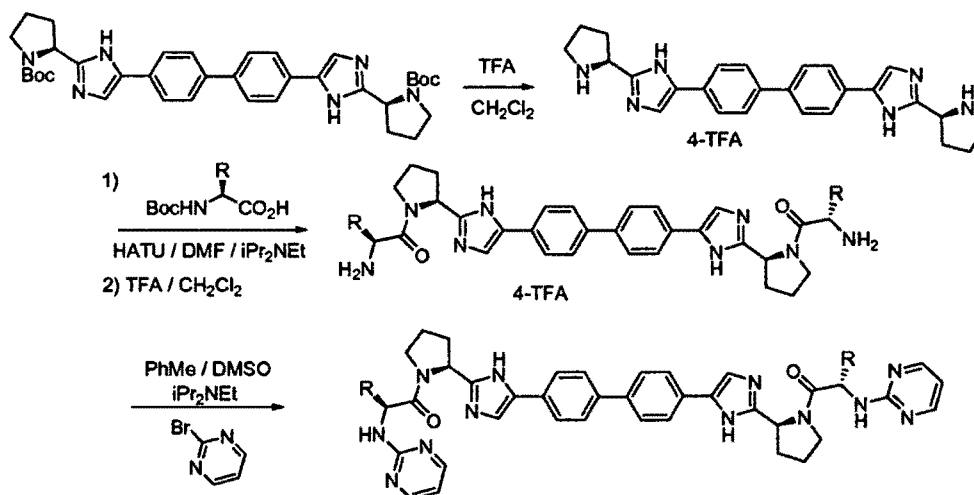
<p>J14c.1 Obtenido a partir del ejemplo J13c</p>	<p>(1R)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-5-propil-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dietil-2-oxo-1-feniletanamina</p>		<p>TR = 1,39 min, (Cond 1); HRMS: Anal. Calc. para C<sub>53</sub>H<sub>65</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub> 845,5225; encontrado: 845,5207 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
<p>J14c.2 Obtenido a partir del ejemplo J13c</p>	<p>((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-(metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-5-propil-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo</p>		<p>TR = 1,59 min, (Cond 1); HRMS: Anal. Calc. para C<sub>43</sub>H<sub>57</sub>N<sub>8</sub>O<sub>6</sub> 781,4317; encontrado: 781,4377 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
<p>J14e Obtenido a partir del ejemplo J13e</p>	<p>((1S)-1-(((2S)-4,4-difluoro-2-(4-(3'-fluoro-4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-(metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo</p>		<p>TR = 1,99 min, (Cond 2) HRMS: Anal. Calc. para C<sub>40</sub>H<sub>48</sub>F<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>6</sub> 793,3643; encontrado: 793,3653 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
<p>J14e.1 Obtenido a partir del ejemplo J13e</p>	<p>(1R)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-4,4-difluoro-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-3-fluoro-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dietil-2-oxo-1-feniletanamina</p>		<p>TR = 1,79 min, (Cond 2) HRMS: Anal. Calc. para C<sub>50</sub>H<sub>56</sub>F<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub> 857,4473; encontrado: 857,4478 (M+H)<sup>+</sup>.</p>

(continuación)

<p>J14f Obtenido a partir del ejemplo J13f</p>	<p>((1S)-1-(((2S)-2-(4-(hidroximetil)-5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo</p>		<p>TR = 1,40 min, (Cond 1); HRMS: Anál. Calc. para C<sub>41</sub>H<sub>53</sub>N<sub>8</sub>O<sub>7</sub> 769,4037; encontrado: 769,4020 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
<p>J14f.1 Obtenido a partir del ejemplo J13f</p>	<p>((1S)-2-((2S)-2-(4-(4'-(4-(hidroximetil)-2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metilo</p>		<p>TR = 1,21 min, (Cond 1); HRMS: Anál. calc. para C<sub>37</sub>H<sub>45</sub>N<sub>8</sub>O<sub>7</sub> 713,3411; encontrado: 713,3391 (M+H)<sup>+</sup>.</p>

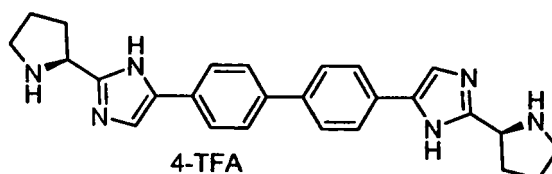
Sección PY

Esquema 1



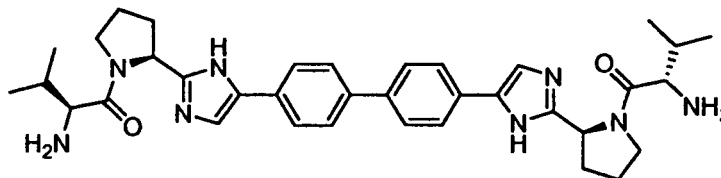
5

Ejemplo PY1. Sal de ácido trifluoroacético de 4,4'-bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)bifenilo



A una solución de 2,2'-(5,5'-(bifenil-4,4'-diil)bis(1H-imidazol-5,2-diil)dipirrolidin-1-carboxilato de (2S,2'S)-terc-butilo (2,61 g, 4,18 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 ml) se le añadió TFA (12 ml) y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente. Después de dejar la reacción en agitación durante 2 horas, se concentró a sequedad al vacío. El material se usó sin purificación adicional en etapas posteriores. CLEM: Anál. calc. para  $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_6$ : 424; encontrado: 425 (M+H)<sup>+</sup>.

5 *Ejemplo PY2. (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(bifenil-4,4'-diil)bis(1H-imidazol-5,2-diil))bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(2-amino-3-metilbutan-1-ona).*



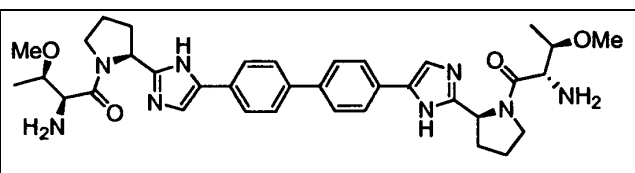
10 A una solución de tetraquis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4,4'-bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)bifenilo (2,695 g, 3,06 mmol), ácido (S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (1,60 g, 7,34 mmol) y DIEA (5,3 ml, 30,6 mmol) en DMF (15 ml) se le añadió HATU (2,39 g, 6,27 mmol) y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 14 h. Se añadió MeOH (5 ml) y la mezcla se dejó en agitación durante 4 h. Después, se vertió en aprox. 150 ml de agua fría y se dejó reposar durante 20 min. El sólido se filtró, se secó al vacío durante una noche y después se purificó mediante biotage (40+M, MeOH del 0 al 25% en EtOAc) para dar una espuma de color amarillo pardo (1,76 g, 70%).  
 15 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,11 - 12,17 (m, 1H), 11,76 (s, 1H), 7,73 - 7,94 (m, 4H), 7,62 - 7,70 (m, 4H), 7,49 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,06 (dd, J = 2,7, 6,3 Hz, 2H), 4,00 - 4,07 (m, 2H), 3,77 (s, a, 3H), 2,07 - 2,15 (m, 4H), 1,88 - 2,00 (m, 6H), 1,37 (s, 18H), 0,88 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 0,82 (d, J = 6,6 Hz, 6H). CLEM: Anál. calc. para  $\text{C}_{46}\text{H}_{62}\text{N}_8\text{O}_6$ : 822; encontrado: 823 (M+H)<sup>+</sup>. El material se suspendió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 ml) y se añadió TFA (6 ml). Después de agitar durante 2 h, los disolventes se eliminaron al vacío, produciendo un sólido de color amarillo naranja.  
 20 El sólido se repartió entre  $\text{NaHCO}_3$  sat. y EtOAc, sin embargo, el material fue insoluble en EtOAc. Por lo tanto, los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se cargó en un cartucho de intercambio catiónico SCX y se eluyó con MeOH y después  $\text{NH}_3$  en MeOH (2 M). Las fracciones apropiadas se concentraron al vacío para dar una espuma de color amarillo (1,24 g, 65%). CLEM: Anál. calc. para  $\text{C}_{36}\text{H}_{46}\text{N}_8\text{O}_2$ : 622; encontrado: 623 (M+H)<sup>+</sup>. El material se usó como tal en etapas posteriores.

25 Los siguientes se prepararon de manera similar. Nótese que en algunos casos la sal TFA obtenida de la desprotección de Boc se llevó hacia adelante directamente.

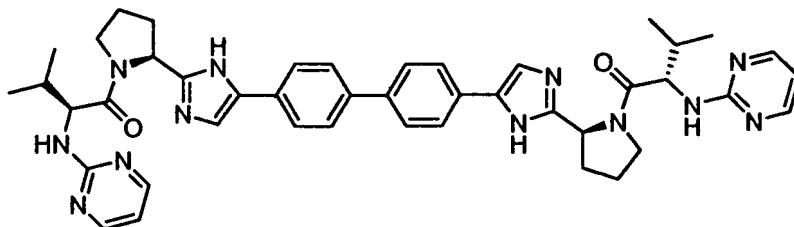
Ejemplo	Estructura	Datos analíticos
Ejemplo PY3		CLEM: Anál. calc. para $\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{N}_8\text{O}_2$ : 618; encontrado: 619 (M+H) <sup>+</sup> .
Ejemplo PY4		CLEM: Anál. calc. para $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_8\text{O}_2$ : 566; encontrado: 567 (M+H) <sup>+</sup> .
Ejemplo PY5		CLEM: Anál. calc. para $\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{N}_8\text{O}_2$ : 594; encontrado: 595 (M+H) <sup>+</sup> .
Ejemplo PY6		CLEM: Anál. calc. para $\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{N}_8\text{O}_4$ : 626; encontrado: 627 (M+H) <sup>+</sup> .



(continuación)

Ejemplo PY7		CLEM: Anál. calc. para C <sub>36</sub> H <sub>42</sub> N <sub>8</sub> O <sub>2</sub> : 618; encontrado: 619 (M+H) <sup>+</sup> .
-------------	---	--

Ejemplo PY8 (N,N'-(4,4'-bifenildiilbis(1Himidazol-4,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((2S)-3-metil-1-oxo-1,2-butanodiil)))di(2-pirimidinamina)



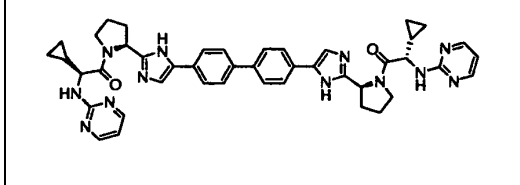
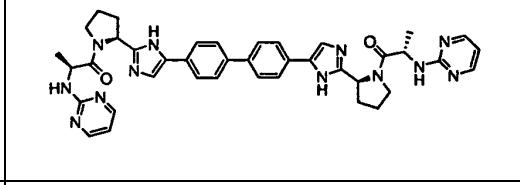
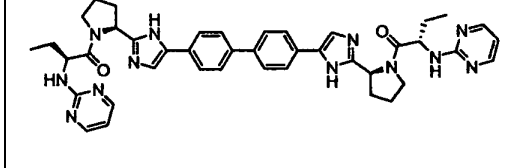
5

Una mezcla de (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(bifenil-4,4'-diil)bis(1H-imidazol-5,2-diil))bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(2-amino-3-metilbutan-1-ona) (222 mg, 0,36 mmol), 2-bromopirimidina (0,170 g, 1,07 mmol) e iPr<sub>2</sub>NET (0,25 ml, 1,432 mmol) en tolueno (3 ml) y DMSO (0,5 ml) se calentó a 90 °C durante una noche. El análisis CLEM indicó que la reacción estaba incompleta, por tanto, se continuó calentando durante 12 horas más. Los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC prep. (CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O-NH<sub>4</sub>OAc). Las fracciones apropiadas se concentraron al vacío y posteriormente se purificaron de nuevo por HPLC prep. (CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O-TFA). Las fracciones apropiadas se adsorbieron sobre un cartucho de resina de intercambio catiónico MCX (Oasis) y la resina se lavó con MeOH y se eluyó con NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se liofilizó para dar un sólido incoloro (17,2 mg, 6%). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,15, 12,28 (s, 1H, rotámeros, proporción 1:1), 8,28 (d, J = 4,8 Hz, 4H), 7,79 (d ap., J = 8,1 Hz, 4H), 7,62-7,70 (m, 4H), 7,49 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,60 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 5,05 (dd, J = 6,9, 4,0 Hz, 2H), 4,50 (t ap., dd no resuelto, J = 8,5, 8,0 Hz, 2H), 3,98 - 4,06 (m, 2H), 3,78 - 3,85 (m, 2H), 1,98 - 2,23 (m, 10H), 0,96 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 0,92 (d, J = 6,6 Hz, 6H). CLEM: Anál. calc. para C<sub>44</sub>H<sub>50</sub>N<sub>12</sub>O<sub>2</sub>: 778; encontrado: 779 (M+H)<sup>+</sup>.

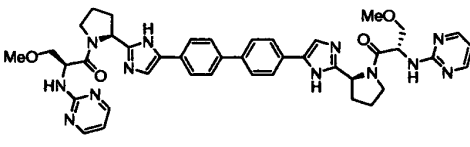
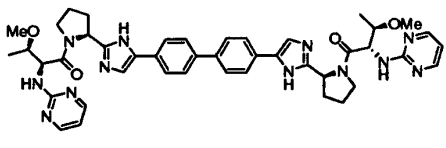
20

Los siguientes se prepararon de manera similar:

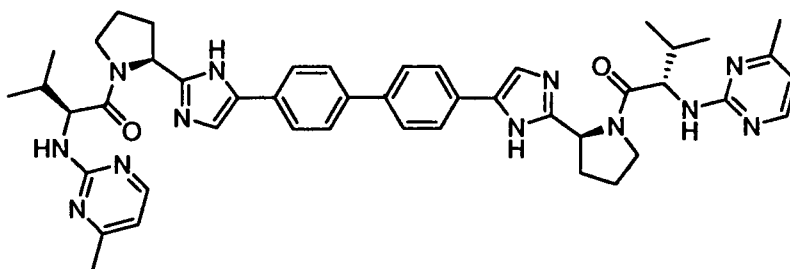
Nótese que algunos casos la sal TFA obtenida de la desprotección de Boc se llevó hacia adelante directamente y se añadió una cantidad adecuada de iPr<sub>2</sub>NET a la mezcla de reacción.

Nombre de compuesto	Ejemplo	Estructura	Datos analíticos
N,N'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-4,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1S)-1-ciclopropil-2-oxo-2,1-etanodiil)))di(2-pirimidinamina)	Ejemplo PY9		CLEM: Anál. calc. para C <sub>36</sub> H <sub>42</sub> N <sub>8</sub> O <sub>2</sub> : 618; encontrado: 619 (M+H) <sup>+</sup> .
N,N'-(4,4'-bifenildiil bis(1H-imidazol-4,2-diil(2S)-2,1-pirrolidindiil((2S)-1-oxo-1,2-propanodiil)))di(2-pirimidinamina)	Ejemplo PY10		CLEM: Anál. calc. para C <sub>32</sub> H <sub>38</sub> N <sub>8</sub> O <sub>2</sub> : 566; encontrado: 567 (M+H) <sup>+</sup> .
N,N'-(4,4'-bifenildiil bis(1H-imidazol-4,2-diil(2S)-2,1-pirrolidindiil((2S)-1-oxo-1,2-butanodiil)))di(2-pirimidinamina)	Ejemplo PY11		CLEM: Anál. calc. para C <sub>34</sub> H <sub>42</sub> N <sub>8</sub> O <sub>2</sub> : 594; encontrado: 595 (M+H) <sup>+</sup> .

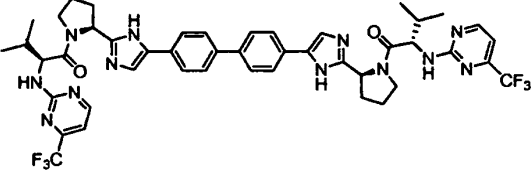
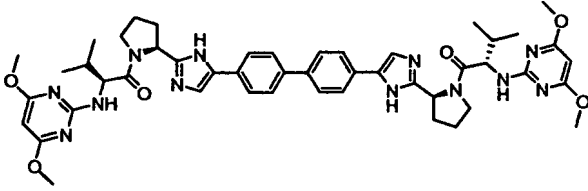
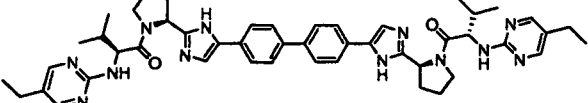
(continuación)

N,N'-(4,4'-bifenildiol bis(1H-imidazol-4,2-diil(2S)-2,1-pirrolidindiil((2S)-3-metoxi-1-oxo-1,2-propanodiil)))di(2-pirimidinamina)	Ejemplo PY12		CLEM: Anál. calc. para $C_{34}H_{42}N_8O_4$ : 626; encontrado: 627 (M+H) <sup>+</sup> .
N,N'-(4,4'-bifenildiol bis(1H-imidazol-4,2-diil (2S)-2,1-pirrolidindiil((2S,3R)-3-metoxi-1-oxo-1,2-butanodiil)))di(2-pirimidinamina)	Ejemplo PY13		CLEM: Anál. calc. para $C_{36}H_{42}N_8O$ : 618; encontrado: 619 (M+H) <sup>+</sup> .

Ejemplo PY14. (Procedimiento modificado)



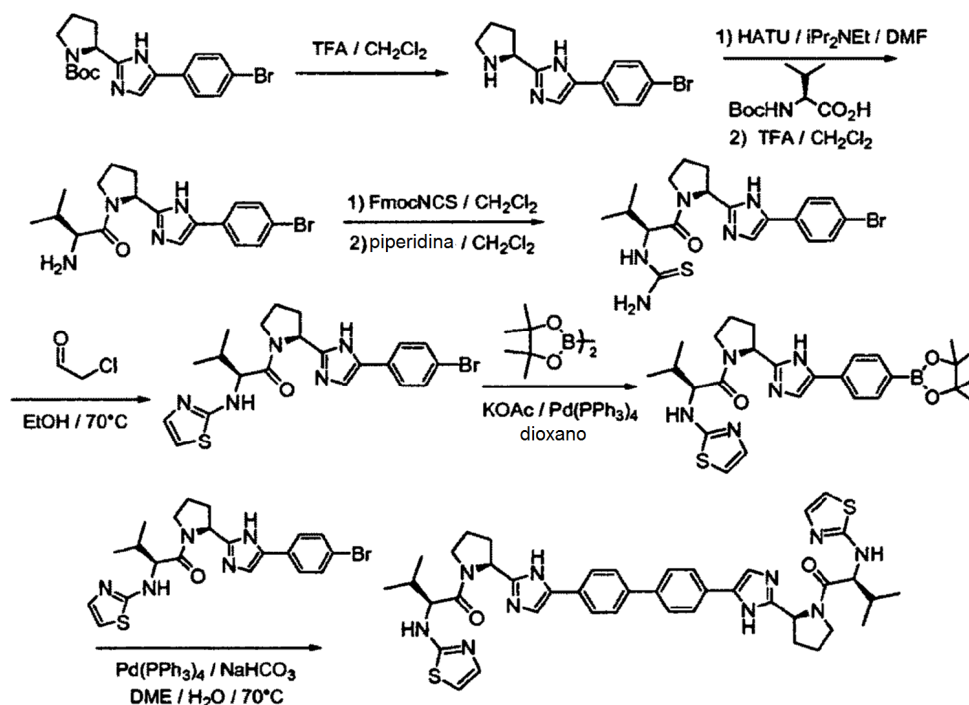
- 5 Una mezcla de (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(bifenil-4,4'-diil)bis(1H-imidazol-5,2-diil))bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(2-amino-3-metilbutan-1-ona) (50 mg, 0,080 mmol), 2-cloro-4-metilpirimidina (103 mg, 0,803 mmol) y DIPEA (0,140 ml, 0,803 mmol) en NMP (3 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente durante 4 h a 140 °C usando un microondas. Los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se diluyó con MeOH y se filtró a través de un cartucho Strata XC MCX. El cartucho se lavó con metanol. El compuesto se liberó del cartucho lavando con una solución de amoniaco 2 M/Metanol. El filtrado se evaporó a presión reducida para dar un aceite de color naranja. El material en bruto se purificó HPLC (CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O-NH<sub>4</sub>OAc). Las fracciones apropiadas se concentraron al vacío y posteriormente se purificaron de nuevo por HPLC prep. (CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O-TFA). Las fracciones apropiadas se concentraron al vacío para dar un sólido de color amarillo (21,5 mg, 31,9%). CLEM: Anál. calc. para  $C_{46}H_{54}N_{12}O_2$ :807; encontrado: 807,5 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo	Estructura	Datos analíticos
Ejemplo PY15		CLEM: Anál. calc. para $C_{46}H_{48}F_6N_6O_2$ :9 14; encontrado:915,16 (M+H) <sup>+</sup> .
Ejemplo PY16		CLEM: Anál. calc. para $C_{48}H_{58}N_{12}O_6$ :89 8; encontrado: (M+H) <sup>+</sup> 899,21, 16
Ejemplo PY17		CLEM: Anál. calc. para $C_{48}H_{58}N_{12}O_2$ :83 4; encontrado: (M+H) <sup>+</sup> 835,45,

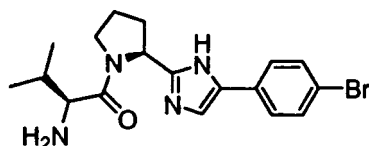
(continuación)

Ejemplo PY18		CLEM: Anál. calc. para C <sub>46</sub> H <sub>54</sub> N <sub>12</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> :870; encontrado:(M+H) <sup>+</sup> 871,24,
--------------	--	--

Esquema 2

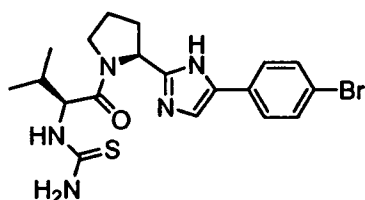


5 Ejemplo PY19. (S)-2-amino-1-((S)-2-(5-(4-bromofenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona.



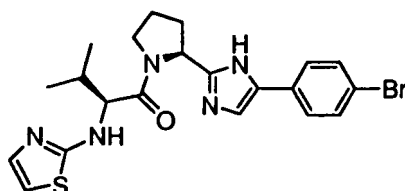
10 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-(4-bromofenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo y ácido (S)-2-amino-3-metilbutanoico por los procedimientos detallados en los Ejemplos 1 y 2. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,73 (s, 1H), 7,68 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,46 - 7,58 (m, 3H), 5,14, 5,05 (dd, J = 7,0, 3,0 Hz, 1H, rotámeros, 1:1 ratio), 3,66 (t ap., J = 6,5 Hz, 1H), 3,53 - 3,61 y 3,38 - 3,47 (m, 1H, rotámeros, 1:1 ratio), 3,28 (s, 2H), 1,70 - 2,21 (m, 6H), 0,75 - 0,88 (m, 6H). CLEM: Anál. calc. para C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>BrN<sub>4</sub>O: 390, 392; encontrado: 391, 393 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo PY20. 1-((S)-1-((S)-2-(5-(4-bromofenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)tiourea.



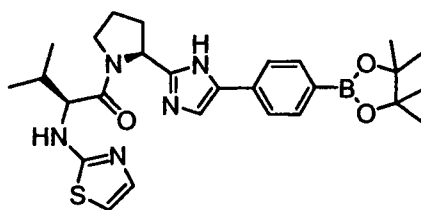
5 A una solución de (S)-2-amino-1-((S)-2-(5-(4-bromofenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona (1,530 g, 3,91 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) se le añadió carbonisotiocianatidato de O-(9H-fluoren-9-il)metilo (1,100 g, 3,91 mmol) en forma de un sólido en una porción. La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 12 h. Se añadió piperidina (2 ml) a la mezcla y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió una porción  
 10 adicional de piperidina (2 ml) y la solución se dejó en agitación 1 h. La solución se concentró a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía en columna (biotage, eluyendo con 5:4,5:0,5 de hex:EtOAc:MeOH y después MeOH al 5% en EtOAc). El compuesto del título se obtuvo en forma de un cristal de color amarillo claro (1,30 g, 74%). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,81 (s, H), 7,65 (d, J = 8,8 Hz), 7,63 -7,71 (m, solapamiento con pico anterior, 2H total), 7,42-7,56 (m, 2H), 7,10 -7,14 (m, 1H), 5,06 (dd, J = 7,0, 3,0 Hz, 1H), 4,94 (t ap., J = 8,0 Hz, 1H), 4,72-4,76 y 4,56-4,62 (m, 1H, rotámeros, proporción 1:1), 3,77 - 3,90 (m, 1H), 2,07 - 2,14 (m, 2H), 1,90 - 1,98 (m, 3H), 0,93 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,84 (d, J = 7,0 Hz, 3H). CLEM: Anál. calc. para C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>BrN<sub>5</sub>OS: 449,451; encontrado: 450, 452 (M+H)<sup>+</sup>.

*Ejemplo PY21. (S)-1-((S)-2-(5-(4-bromofenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-2-(tiazol-2-ilamino)butan-1-ona.*



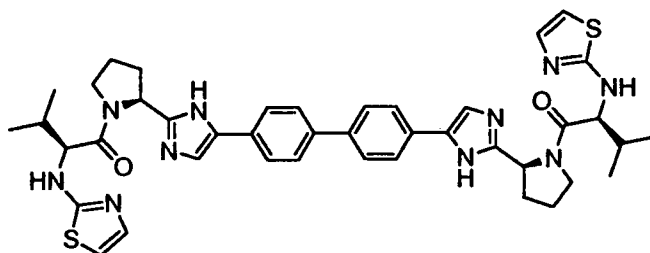
15 Una solución de 1-((S)-1-((S)-2-(5-(4-bromofenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il) tiourea (1,29 g, 2,86 mmol) se disolvió en EtOH (50 ml) y se añadió 2-cloroacetaldehído (0,4 ml, 3,15 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante una noche. Se añadió una porción adicional de 2-cloroacetaldehído (0,4 ml, 3,15 mmol) y se continuó calentando durante 12 h más. La solución se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (biotage), eluyendo con EtOAc al 50% en hexanos y después MeOH al 10% en EtOAc. EL producto deseado se aisló  
 20 en forma de una espuma de color naranja-pardo (557,2 mg). El análisis CLEM (NH<sub>4</sub>OAc) mostró que esto era de la suficiente pureza. La elusión adicional con MeOH al 100% dio una segunda fracción (980,8 mg) que se demostró que contenía el producto por TLC (5:4,5:0,5 de hex:EtOAc:MeOH). Esta segunda fracción de la columna se purificó de nuevo para dar una espuma de color naranja-pardo claro (426,6 mg). Las dos fracciones se combinaron para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma de color naranja pardo (983,8 mg, 72%). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,57 (d ap., J = 8,0 Hz, 2H), 7,47 (d ap., J = 8,0 Hz, 2H), 7,32 (s, 1H), 6,98 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,32-5,35 and 5,10-5,15 (m, 1H, rotámeros, proporción 1:3), 4,08-4,15 (m, 1H), 3,82-3,90 (m, 1H), 3,03 - 3,15 (m, 1H), 2,03 - 2,33 (m, 4H), 1,06 y 0,99 (d, J = 7,0 Hz, 3H, proporción de rotámeros 1:3), 1,04 y 0,94 (d, J = 7,0 Hz, 3H, proporción de rotámeros 1:3). CLEM: Anál. calc. para C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>BrN<sub>5</sub>OS: 473, 475; encontrado: 474, 476 (M+H)<sup>+</sup>.

*Ejemplo PY22. (S)-3-metil-1-((S)-2-(5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2-(tiazol-2-ilamino)butan-1-ona.*



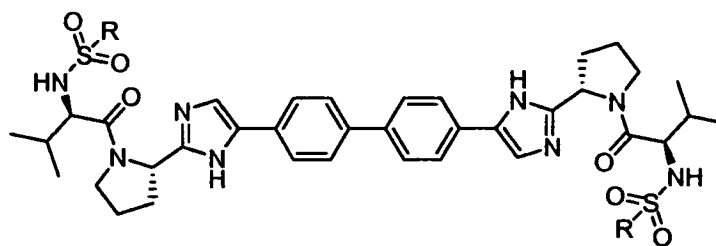
30 Una mezcla de (S)-1-((S)-2-(5-(4-bromofenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-2-(tiazol-2-ilamino) butan-1-ona (87,5 mg, 0,184 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (141 mg, 0,553 mmol), acetato potásico (91 mg, 0,922 mmol) y Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (21,31 mg, 0,018 mmol) se suspendió en dioxano y se desgasificó burbujeando N<sub>2</sub> a través de la mezcla. Después, esta se calentó a 85 °C. Después de calentar durante 4 h, la mezcla se concentró y se purificó pasándola a través de una capa de gel de sílice, eluyendo con 1:1 de hex:EtOAc y después EtOAc (puro) para  
 35 proporcionar el producto deseado en forma de una película de color amarillo claro (101 mg). El análisis CLEM (CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O-NH<sub>4</sub>OAc) mostró que el producto estaba contaminado con aprox. 10% de PPh<sub>3</sub>O. El material se usó como tal en etapas posteriores. CLEM: Anál. calc. para C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>BN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S: 521; encontrado: 522 (M+H)<sup>+</sup>.

40 *Ejemplo PY23, (N,N'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-4,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((2S)-3-metil-1-oxo-1,2-butanodiil)))bis(1,3-tiazol-2-amina)*



Una mezcla de (S)-3-metil-1-((S)-2-(5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2-(tiazol-2-ilamino)butan-1-ona (275 mg, 0,527 mmol), (S)-1-((S)-2-(5-(4-bromofenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-2-(tiazol-2-ilamino)butan-1-ona (250 mg, 0,527 mmol), NaHCO<sub>3</sub> (133 mg, 1,582 mmol) y Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (60,9 mg, 0,053 mmol) en DME (3 ml) y agua (1 ml) se desgasificó pasando una corriente de N<sub>2</sub> a través de la mezcla. El recipiente se cerró herméticamente y la reacción se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O y se extrajo con EtOAc que contenía aprox. de MeOH al 5% (x 3). Las fases orgánicas combinadas se concentraron, se disolvieron en MeOH y se cargaron en un cartucho se lavó con MeOH y después NH<sub>3</sub> en MeOH (2 M). Las fracciones apropiadas se concentraron al vacío y el residuo se purificó por HPLC prep. (CH<sub>3</sub>CN- H<sub>2</sub>O-NH<sub>4</sub>OAc). El material se purificó por cromatografía en columna (biotage) eluyendo con MeOH del 0 al 20% en EtOAc. La purificación adicional por HPLC prep. (CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O-NH<sub>4</sub>OAc) seguido de liofilización proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (6,9 mg, 2%). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,41 (s, 1H), 11,75 (s, 2H), 7,75-7,80 (m, 4H), 7,68-7,71 (m, 4H), 7,49 (s, 2H), 6,99 (d, J = 3,7 Hz, 2H), 6,57 (d, J = 3,7 Hz, 2H), 5,34 - 5,36 (m, 1H), 5,07 (dd ap., J = 3,7, 7,0 Hz, 2H), 4,42 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 3,98-4,05 (m, 2H), 3,79- 3,85 (m, 2H), 3,44-3,56 (m, 1H), 1,97-2,21 (m, 8H), 1,01 y 0,95 (d, J = 7,0 Hz, 6H, rotámeros, proporción 1:3), 0,99 y 0,92 (d, J = 7,0 Hz, 6H, rotámeros, proporción 1:3). CLEM: Anál. calc. para C<sub>42</sub>H<sub>48</sub>N<sub>10</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>: 788; encontrado: 789 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplos FY1-FY3



Los Ejemplos FY1-FY3 se prepararon de acuerdo con los protocolos descritos para la síntesis del Ejemplo F66 y empleando materiales adecuados. Condición de CL/EM:

Columna: Phenomenex 10u 3,0 x 50 mm  
 % de B inicial = 0  
 % de B final = 100  
 Tiempo de Gradiente = 3 min  
 Caudal = 4 ml/Min  
 Longitud de onda = 220  
 Disolvente A = MeOH 10% - H<sub>2</sub>O al 90% - TFA al 0,1%  
 Disolvente B = MeOH al 90% - H<sub>2</sub>O al 10% - TFA al 0,1%

Ejemplo	R	TR (Cond. de LC se ha indicado anteriormente); % de índice de homogeneidad; datos de EM
FY1		2,03 min; > 95%; CL/EM: Anál. calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>38</sub> H <sub>51</sub> N <sub>8</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub> 779,34; encontrado: 779,72
FY2		2,19 min; >95%; CL/EM: Anál. calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>40</sub> H <sub>55</sub> N <sub>8</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub> 807,37; encontrado: 807,78
FY3		2,24 min; > 95%; CL/EM: Anál. calc. para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>42</sub> H <sub>55</sub> N <sub>8</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub> 831,37; encontrado: 832,02

**Actividad biológica**

En la presente divulgación se utilizó un ensayo de replicón del VHC, y se preparó, se llevó a cabo y se validó, como se describe en el documento PCT/US2006/022197 del mismo Solicitante y en O'Boyle y col. Antimicrob Agents Chemother. Abril 2005; 49 (4): 1346-53.

5 Para someter a ensayo las series de compuestos descritas actualmente, se usaron células de replicón 16-377-neo del VHC así como células resistentes al compuesto A debido a una mutación Y2065H en NS5A (descrita en la Solicitud PCT/US2006/022197). Se determinó que, los compuestos sometidos a ensayo tenían más de 10 veces menos actividad inhibidora en las células resistentes al compuesto A que en las células de tipo silvestre indicando un mecanismo de acción relacionado entre las dos series de compuestos. Por tanto, los compuestos de la presente divulgación pueden ser eficaces para inhibir la función de la proteína NS5A del VHC y se entiende que son eficaces en combinaciones como se ha descrito previamente en la solicitud PCT/US2006/022197 y en el documento WO/04014852 del mismo solicitante. Adicionalmente, los compuestos de la presente divulgación pueden ser eficaces contra el genotipo 1b del VHC. También debe entenderse que los compuestos de la presente divulgación pueden inhibir genotipos múltiples del VHC. La Tabla 2 muestra los valores CE50 de compuestos representativos de la presente divulgación contra el genotipo 1b del VHC. En una realización, los compuestos de la presente divulgación son activos contra los genotipos 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a y 5a. Los intervalos de CE50 contra el genotipo 1b del VHC son los siguientes: A = 1-10  $\mu$ M; B = 100-999 nM; C = 1-99 nM; y D = 1-999 pM.

Además de la inhibición de la proteína NS5A, los compuestos de la presente divulgación pueden inhibir el VHC por mecanismos distintos. En una realización los compuestos de la presente divulgación inhiben el replicón del VHC y en otra realización los compuestos de la presente divulgación inhiben la proteína NS5A.

M132	D
M133	D
M134	C
M135	D
M136	C

M137	D
M138	D
M139	D
M140	D
M140a-ii	C
M140a-i	C

M141	C
M142	C
M143	C
M144	D
M145	D
M146	D

M147	D
M148	D
M149	C
M150	D
M151	D
M152	
M153	D
M154	D
M155	C
M156	C
M157	D
M158	C
M159	D
M160	C

M161	C
M162	C
E5	D
E5a	D
E5b	D
E5c	D
E5d	D
E5e	D
E5f	D
E5g	D
E5h	D
E5i	D
E5j	D
E5k	D

E5l	D
E5m	D
J14	D
J14a	D
J14a.1	D
J14b	D
J14b.1	D
J14c	D
J14c.1	D
J14c.2	D
J14e	D
J14e.1	D
J14f	D
J14f.1	C

Además de la inhibición de la proteína NS5A, los compuestos de la presente divulgación pueden inhibir el VHC por mecanismos distintos. En una realización los compuestos de la presente divulgación inhiben el replicón del VHC y en otra realización los compuestos de la presente divulgación inhiben la proteína NS5A. Los compuestos de la presente divulgación pueden inhibir genotipos múltiples del VHC.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado entre
  - 5 ((1S)-2-((1R,3S,SR)-3-(4-(4'-(2-((1R,3S,SR)-2-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-azabicyclo[3,1,0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3,1,0]hex-2-il)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metilo; (4,4'-bifenildiolbis(1H-imidazol-4,2-diil(1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3,1,0]hexano-3,2-diil((2S)-1-oxo-1,2-butanodiol)))biscarbamato de dimetilo;
  - 10 (2-((1R,3S,5R)-3-(4-(4'-(2-((1R,3S,5R)-2-((metoxicarbonil)amino)acetil)-2-azabicyclo[3,1,0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3,1,0]hex-2-il)-2-oxoetil) carbamato de metilo; (4,4'-bifenildiolbis(1H-imidazol-4,2-diil(1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3,1,0]hexano-3,2-diil((1S)-1-ciclopropil-2-oxo-2,1-etanodiol)))biscarbamato de dimetilo;
  - 15 ((1R)-1-((1R,3S,SR)-3-(4-(4'-(2-((1R,3S,SR)-2-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3,1,0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3,1,0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo; (4,4'-bifenildiolbis(1H-imidazol-4,2-diil(1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3,1,0]hexano-3,2-diil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiol)))biscarbamato de dimetilo;
  - 20 ((1S)-1-((1R,3S,SR)-3-(4-(4'-(2-((1R,3S,SR)-2-acetil-2-azabicyclo[3,1,0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3,1,0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de dimetilo; ((1S)-2-metil-1-((1R,3S,SR)-3-(4-(4'-(2-((1R,3S,SR)-2-(5-((3aS,4S,6aR)-2-oxohexahidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)-pentanoil)-2-azabicyclo[3,1,0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3,1,0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
  - 25 N-((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(4'-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-acetamido-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3,1,0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3,1,0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)acetamida; ((1S)-1-(((1R,3S,5S)-3-(4-(4'-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3,1,0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3,1,0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de terc-butilo;
  - 30 (2S)-1-((1R,3S,SR)-3-(4-(4'-(2-((R,3S,5R)-2-((2S)-2-amino-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3,1,0]hex-3-il)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3,1,0]hex-2-il)-3-metil-1-oxo-2-butanamina; ciclopropanocarbamato de N-((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(4'-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((ciclopropilcarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3,1,0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3,1,0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil);
  - 35 ((1R)-1-((1R,3S,SR)-3-(4-(4'-(2-((1R,3S,SR)-2-((2R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3,1,0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3,1,0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de terc-butilo; N-((1R)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(4'-(2-((1R,3S,5R)-2-((2R)-2-acetamido-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3,1,0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3,1,0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)acetamida;
  - 40 N,N'-(4,4'-bifenildiolbis(1H-imidazol-4,2-diil(1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3,1,0]hexano-3,2-diil((2S)-3-metil-1-oxo-1,2-butanodiol)))di(2-pirimidinamina); ((1S)-1-((6S)-6-(4-(4'-(2-((6S)-5-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-5-azaespiro[2,4]hept-6-il)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-5-azaespiro[2,4]hept-5-il)carbonil)-2-metilpropil) carbamato de metilo;
  - 45 ((1S)-1-((2S,5S)-2-(4-(4'-(2-((2S,5S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-5-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-5-metil-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo; (2-((6S)-6-(4-(4'-(2-((6S)-5-((metoxicarbonil)amino)acetil)-5-azaespiro[2,4]hept-6-il)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-5-azaespiro[2,4]hept-5-il)-2-oxoetil)carbamato de metilo;
  - 50 ((1S)-2-((6S)-6-(4-(4'-(2-((6S)-5-(metoxicarbonil)-L-alanil)-5-azaespiro[2,4]hept-6-il)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-5-azaespiro[2,4]hept-5-il)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metilo; (4,4'-bifenildiolbis(1H-imidazol-4,2-diil(6S)-5-azaespiro[2,4]heptano-6,5-diil((2S)-1-oxo-1,2-butanodiol)))biscarbamato de dimetilo;
  - 55 ((1R)-1-(((6S)-6-(4-(4'-(2-((6S)-5-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-5-azaespiro[2,4]hept-6-il)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-5-azaespiro[2,4]hept-5-il)carbonil)-2-metilpropil) carbamato de metilo; (4,4'-bifenildiolbis(1H-imidazol-4,2-diil(6S)-5-azaespiro[2,4]heptano-6,5-diil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiol)))biscarbamato de dimetilo;
  - 60 ((1R)-1-(((2S,5S)-2-(4-(4'-(2-((2S,5S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-5-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-5-metil-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil) carbamato de metilo; (4,4'-bifenildiolbis(1H-imidazol-4,2-diil((2S,5S)-5-metil-2,1-pirrolidinadiil)((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiol)))biscarbamato de dimetilo;
  - 65 (4,4'-bifenildiolbis(1H-imidazol-4,2-diil((2S,5S)-5-metil-2,1-pirrolidinadiil)((2S)-1-oxo-1,2-butanodiol)))biscarbamato de dimetilo; (2-((2S,5S)-2-(4-(4'-(2-((2S,5S)-1-(((metoxicarbonil)amino)acetil)-5-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-5-metil-1-pirrolidinil)-2-oxoetil)carbamato de metilo; (2-((2S,5S)-2-(4-(4'-(2-((2S,5S)-1-(2-((metoxicarbonil)amino)-2-metilpropanoil)-5-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-5-metil-1-pirrolidinil)-1,1-dimetil-2-oxoetil)carbamato de metilo;



- ((1S)-2-((2S,5S)-2-(4-(4'-(2-((2S,5S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-5-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-5-metil-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metilo;  
4,4'-(4,4'-bifenildiil)bis(2-((2S,5S)-5-metil-1-(3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol);  
4,4'-(4,4'-bifenildiil)bis(2-((2S,5S)-5-metil-1-(fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol);  
5 (2R,2'R)-1,1'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-4,2-diil((2S,5S)-5-metil-2,1-pirrolidinadiil)))bis(3-metil-1-oxo-2-butanol);  
(2S,2'S)-1,1'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-4,2-diil((2S,5S)-5-metil-2,1-pirrolidinadiil)))bis(3-metil-1-oxo-2-butanol);  
2-((2S,5S)-1-acetil-5-metil-2-pirrolidinil)-4-(4'-(2-((2S,5S)-1-acetil-5-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol;  
(2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(terc-butoxicarbonil)-2-pirrolidinil)-4-(1,3-dioxan-2-ilmetil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinacarboxilato de terc-butilo;  
10 (2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(terc-butoxicarbonil)-2-pirrolidinil)-4-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinacarboxilato de terc-butilo;  
(2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(terc-butoxicarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-5-(2-metoxi-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinacarboxilato de terc-butilo;  
15 (2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(terc-butoxicarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-5-propil-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinacarboxilato de terc-butilo;  
2-((2S)-1-(terc-butoxicarbonil)-2-pirrolidinil)-5-(4'-(2-((2S)-1-(terc-butoxicarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo;  
(2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(terc-butoxicarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-3'-fluoro-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-4,4-difluoro-1-pirrolidinacarboxilato de terc-butilo;  
20 2-((2S)-4,4-difluoro-2-pirrolidinil)-4-(3'-fluoro-4'-(2-((2S)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol;  
(1R)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-5-metil-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dietil-2-oxo-1-feniletanamina;  
1-((1R)-2-((2S)-2-(4-(4'-(4-metil-2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)piperidina;  
25 ((1R)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-5-metil-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo;  
(1S)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-4-metil-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metilo;  
30 ((1S)-1-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-5-metil-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;  
(1S,2R)-2-metoxi-1-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-threonil)-2-pirrolidinil)-4-metil-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metilo;  
(1R,1'R)-2,2'-(4,4'-bifenildiilbis((4-metil-1H-imidazol-5,2-diil)(2S)-2,1-pirrolidinadiil))biso(N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina);  
35 (1R,1'R)-2,2'-(4,4'-bifenildiilbis((4-metil-1H-imidazol-5,2-diil)(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(N,N-dietil-2-oxo-1-feniletanamina);  
1,1'-(4,4'-bifenildiilbis((4-metil-1H-imidazol-5,2-diil)(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))dipiperidin;  
(4,4'-bifenildiilbis((4-metil-1H-imidazol-5,2-diil)(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetilo;  
40 ((1S)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-5-metil-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metilo;  
(1S)-1-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-4-metil-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-5-metil-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;  
45 ((1S,2R)-2-metoxi-1-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-threonil)-2-pirrolidinil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-5-metil-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metilo;  
(1S)-1-((2S)-2-(4-(1,3-dioxan-2-ilmetil)-5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;  
(1S,2R)-1-((2S)-2-(4-(2,2-dimetoxietil)-5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-threonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;  
50 ((1S)-1-((2S)-2-(4-(2,2-dimetoxietil)-5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;  
(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-threonil)-2-pirrolidinil)-4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-threonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-5-il)acetato de metilo;  
55 (2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-valil)-2-pirrolidinil)-4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-5-il)acetato de metilo;  
(1S)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-4-propil-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metilo;  
(1R)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-5-propil-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dietil-2-oxo-1-feniletanamina;  
60 ((1S)-1-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-5-propil-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;  
(1S)-1-((2S)-4,4-difluoro-2-(4-(3'-fluoro-4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;  
65 (1R)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-4,4-difluoro-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-3-fluoro-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dietil-2-oxo-1-feniletanamina;

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

((1S)-2-((2S)-2-(4-(4'-(4-(hidroximetil)-2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metilo;

5 (N,N'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-4,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((2S)-3-metil-1-oxo-1,2-butanodiil)))di(2-pirimidinamina);

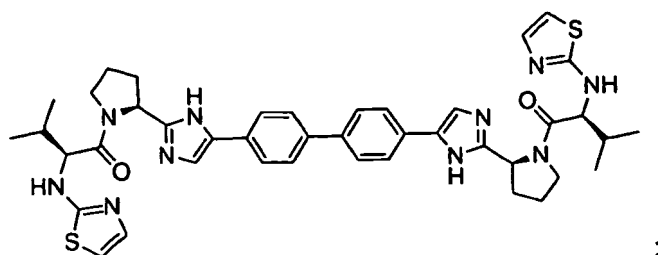
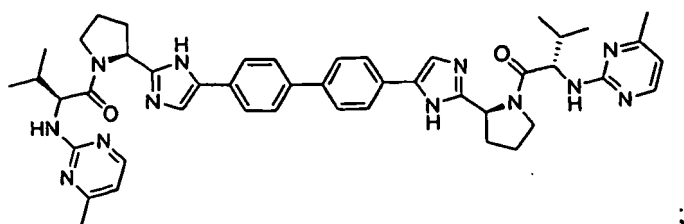
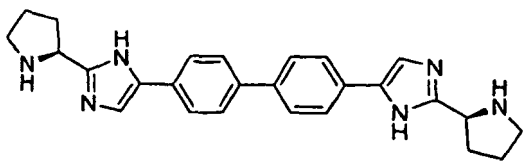
N,N'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-4,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1S)-1-ciclopropil-2-oxo-2,1-etanodiil)))di(2-pirimidinamina);

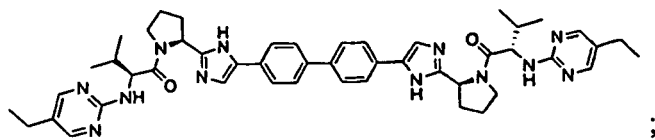
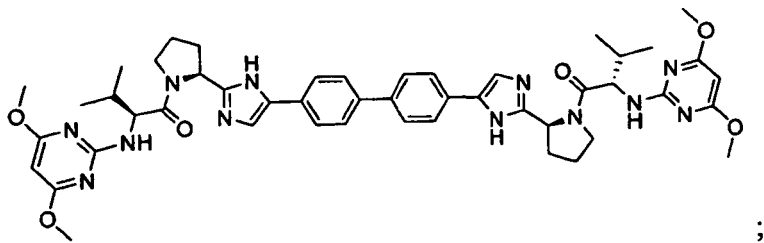
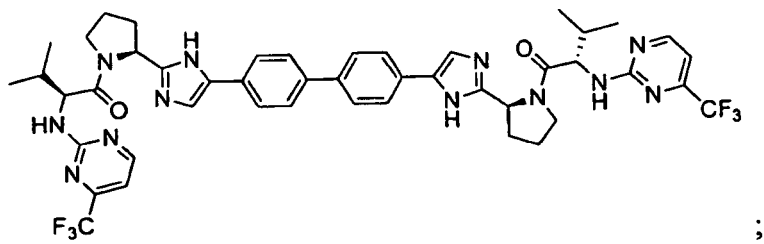
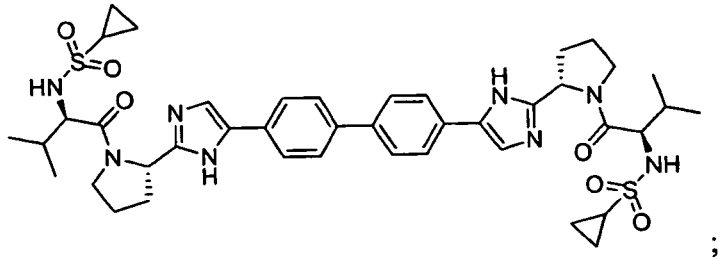
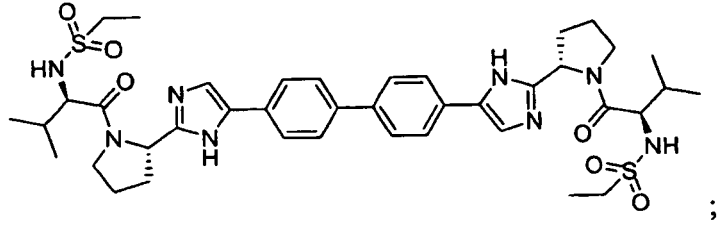
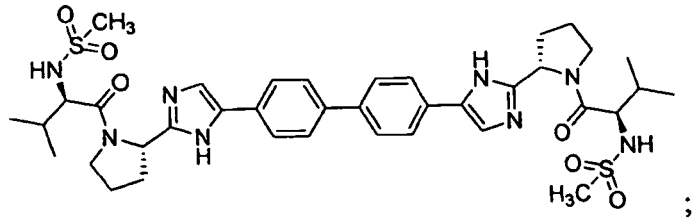
N,N'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-4,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((2S)-1-oxo-1,2-propanodiil)))di(2-pirimidinamina);

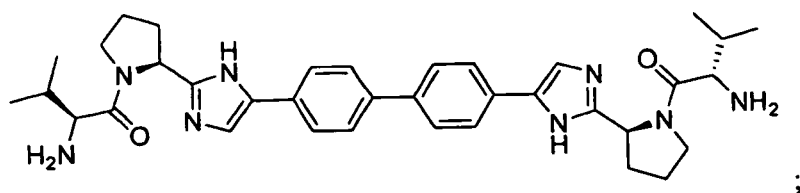
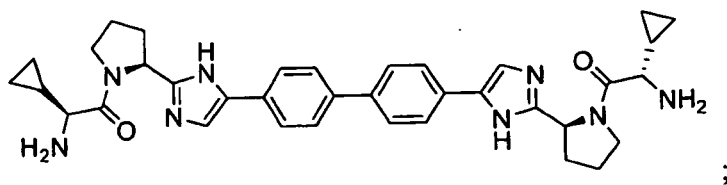
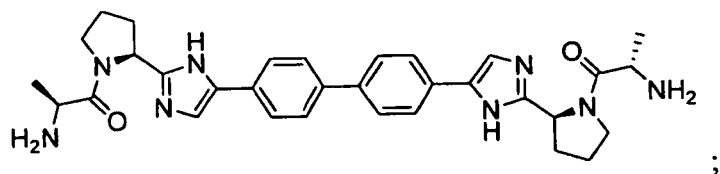
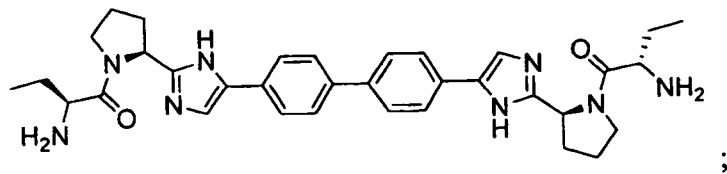
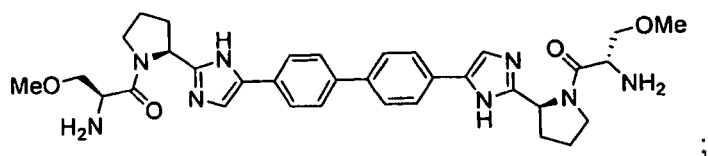
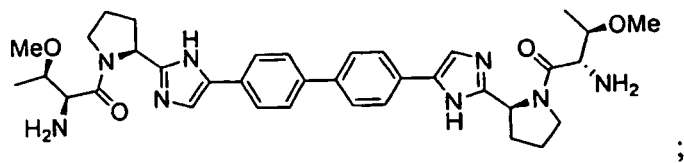
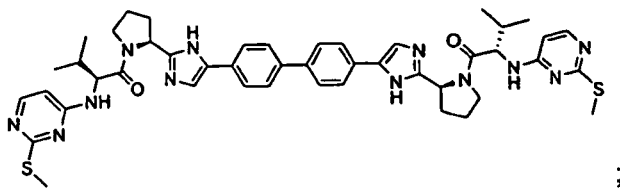
10 N,N'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-4,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((2S)-1-oxo-1,2-butanodiil)))di(2-pirimidinamina);

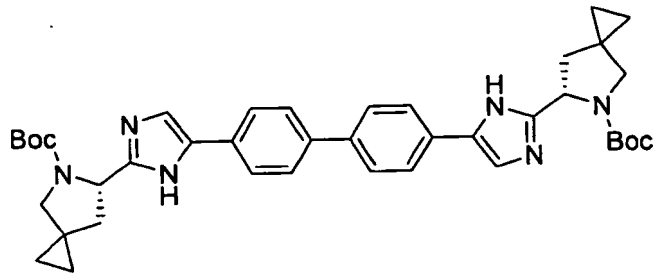
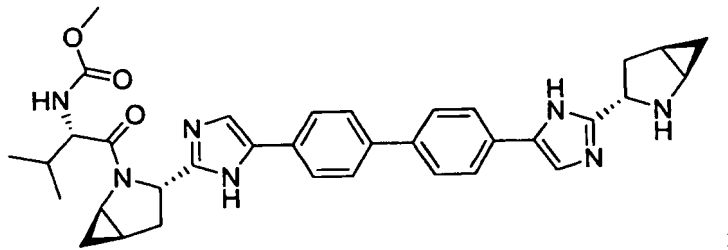
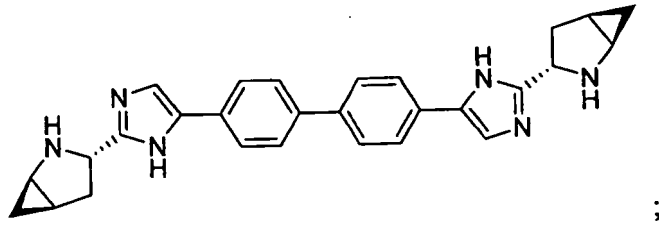
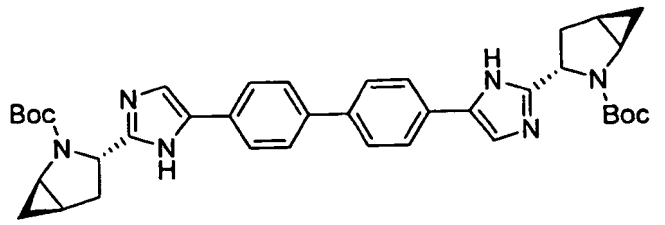
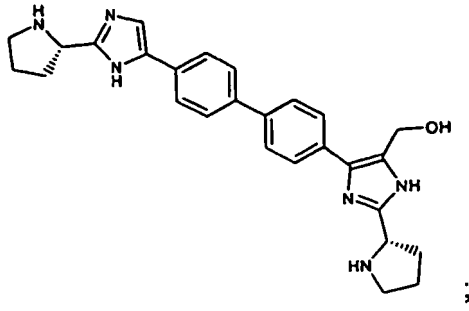
N,N'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-4,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((2S)-3-metoxi-1-oxo-1,2-propanodiil)))di(2-pirimidinamina); y

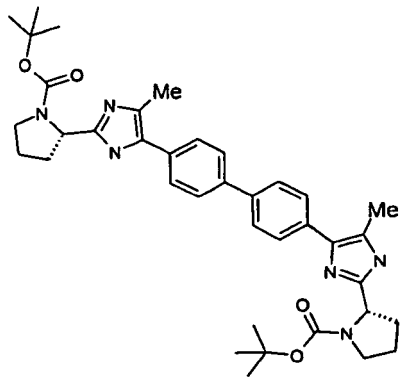
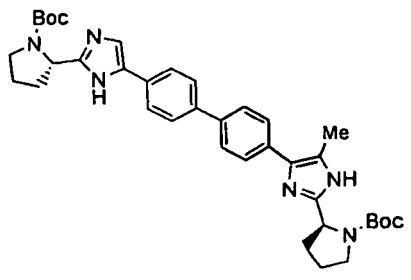
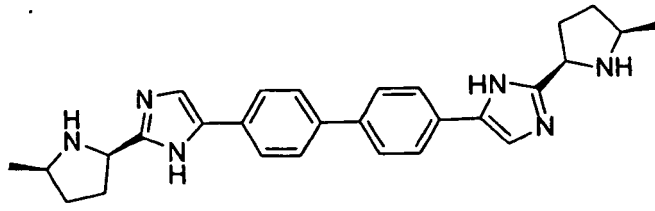
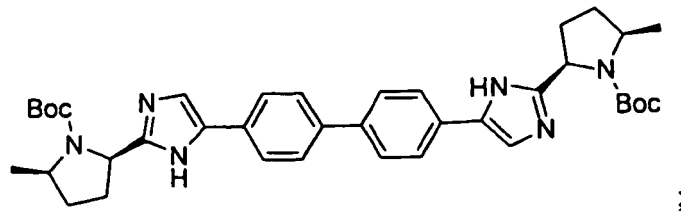
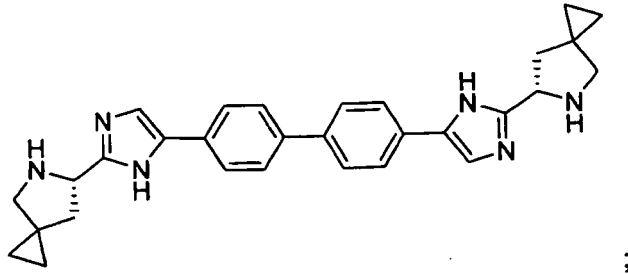
N,N'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-4,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((2S,3R)-3-metoxi-1-oxo-1,2-butanodiil)))di(2-pirimidinamina);

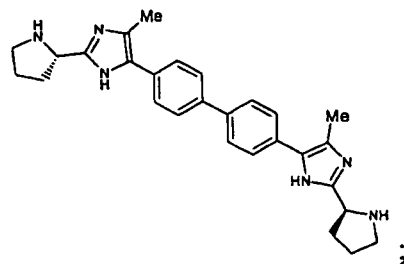
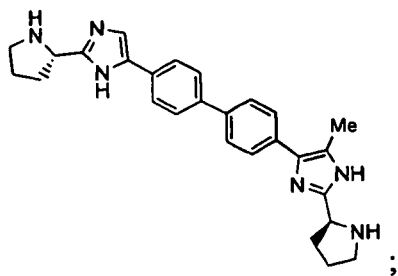
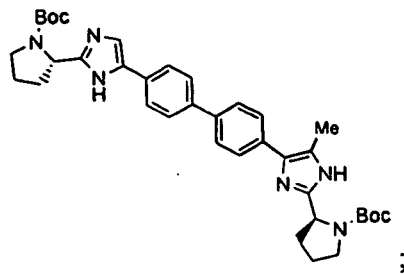
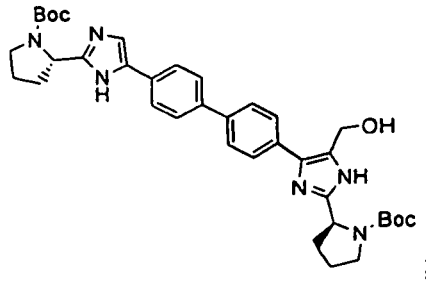
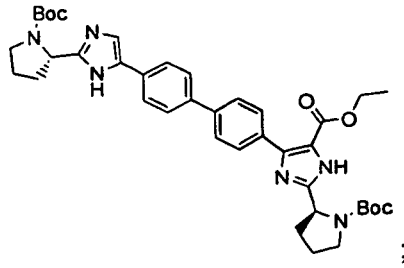


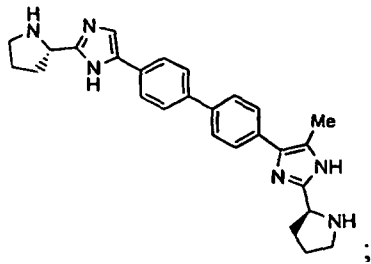
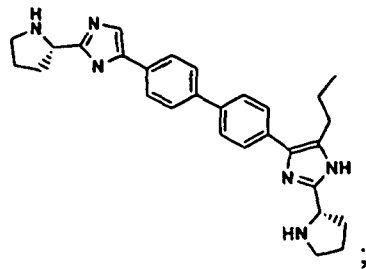
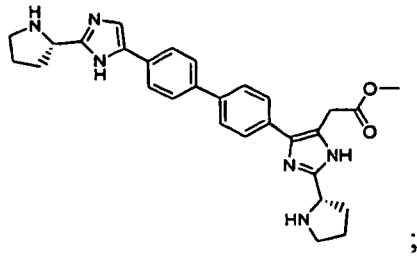
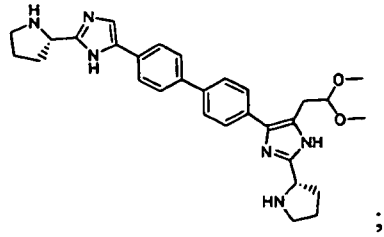
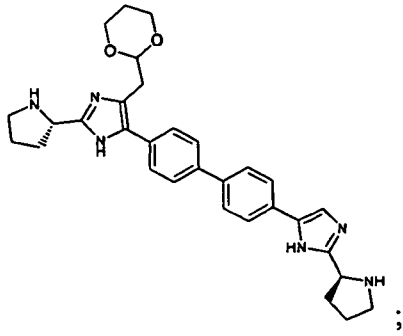






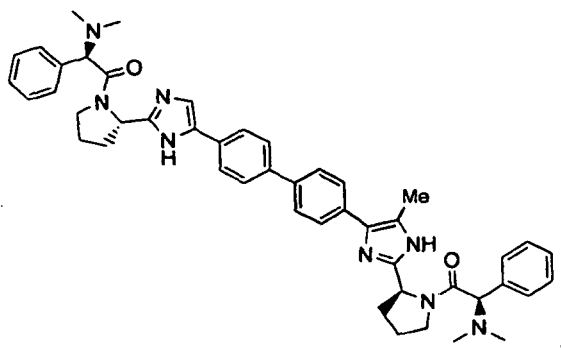






y





o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Una composición que comprende un compuesto de la reivindicación 1, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 3. La composición de la reivindicación 2 que además comprende uno o dos compuestos adicionales que tienen actividad anti-VHC.

4. La composición de la reivindicación 3 en la que al menos uno de los compuestos adicionales es un interferón o una ribavirina.

10 5. La composición de la reivindicación 4 en la que el interferón se selecciona de interferón alfa 2B, interferón alfa pegilado, interferón consenso, interferón alfa 2A e interferón tau linfoblastoide.

6. La composición de la reivindicación 3 en la que al menos uno de los compuestos adicionales se selecciona de interleucina 2, interleucina 6, interleucina 12, un compuesto que potencia el desarrollo de una respuesta de linfocito T auxiliar de tipo 1, ARN de interferencia, ARN antisentido, Imiqimod, ribavirina, un inhibidor de inosina 5'-monofosfato deshidrogenasa, amantadina y rimantadina.

15 7. La composición de la reivindicación 3 en la que al menos uno de los compuestos adicionales es eficaz para inhibir la función de una diana seleccionada de metaloproteasa del VHC, serina proteasa del VHC, polimerasa del VHC, helicasa del VHC, proteína NS4B del VHC, entrada del VHC, ensamblaje del VHC, salida del VHC, proteína NS5A del VHC e IMPDH para el tratamiento de una infección por VHC.

20 8. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento de un paciente de una infección por el VHC.

9. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 8 que además comprende el uso de uno o más compuestos adicionales que tienen actividad anti-VHC antes que, después que o simultáneamente con, el compuesto de la reivindicación 1 o 2, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

25 10. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 9 en el que al menos uno de los compuestos adicionales es un interferón o una ribavirina.

11. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 10 en el que el interferón se selecciona de interferón alfa 2B, interferón alfa pegilado, interferón consenso, interferón alfa 2A e interferón tau linfoblastoide.

30 12. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 9 en el que al menos uno de los compuestos adicionales se selecciona de interleucina 2, interleucina 6, interleucina 12, un compuesto que potencia el desarrollo de una respuesta de linfocito T auxiliar de tipo 1, ARN de interferencia, ARN antisentido, Imiqimod, ribavirina, un inhibidor de inosina 5'-monofosfato deshidrogenasa, amantadina y rimantadina.

35 13. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 9 en el que al menos uno de los compuestos adicionales es eficaz para inhibir la función de una diana seleccionada de metaloproteasa del VHC, serina proteasa del VHC, polimerasa del VHC, helicasa del VHC, proteína NS4B del VHC, entrada del VHC, ensamblaje del VHC, salida del VHC, proteína NS5A del VHC e IMPDH para el tratamiento de una infección por VHC.