

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 400 951**

51 Int. Cl.:

C07D 403/14 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61K 31/4178 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.02.2010 E 10704290 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.01.2013 EP 2398794**

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

30 Prioridad:

17.02.2009 US 153186 P

08.02.2010 US 701919

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

15.04.2013

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:

**ROMINE, JEFFREY LEE;
ST. LAURENT, DENIS R.;
BELEMA, MAKONEN;
SNYDER, LAWRENCE B.;
HAMANN, LAWRENCE G.;
KADOW, JOHN F.;
KAPUR, JAYNE;
GOOD, ANDREW C.;
LOPEZ, OMAR D.;
LAVOIE, RICO y
BENDER, JOHN A.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 400 951 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores del virus de la hepatitis C

REFERENCIA A SOLICITUDES RELACIONADAS

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de Estados Unidos número de serie 61/153.186 presentada el 17 de febrero de 2009.

La presente divulgación se refiere de forma 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 dichos compuestos y a procedimientos para inhibir la función de la proteína NS5A.

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

15 La norma actual para el tratamiento contra el VHC que emplea una combinación de interferón pegilado y ribavirina, tiene una tasa de éxitos inadecuada a la hora de conseguir una respuesta viral sostenida y causa numerosos efectos secundarios. Así, existe una clara y antigua necesidad de desarrollar terapias eficaces para solucionar esta necesidad médica no satisfecha

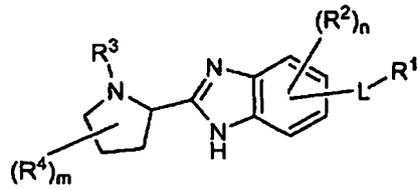
20 El VHC es un virus ARN de cadena positiva. Basándose en la comparación de la secuencia de aminoácidos deducida y a la extensa similitud en la región sin traducir 5', el VHC se ha clasificado como un género separado en la familia de Flaviviridae. Todos los miembros de la familia Flaviviridae tienen viriones encapsulados que contienen un genoma de ARN de cadena positiva que codifica todas las proteínas específicas de virus conocidas mediante traducción de un marco de lectura abierto no interrumpido único.

25 Dentro de la secuencia de nucleótidos y aminoácidos codificados en todo el genoma del VHC se encuentra una considerable heterogeneidad debido a la alta tasa de errores de la ARN polimerasa codificada por ARN que conduce a una baja capacidad de lectura. Se han caracterizado al menos seis genotipos principales y se han descrito más de 50 subtipos con distribución en todo el mundo. La importancia clínica de la heterogeneidad genética del VHC ha demostrado propensión a derivar en mutaciones durante el tratamiento de monoterapia, así, se desean otras opciones de tratamiento para uso. El posible efecto modulador de genotipos sobre la patogénesis y tratamiento sigue mostrándose difícil de alcanzar.

30 El genoma del ARN del VHC es de aproximadamente 9500 nucleótidos y tiene un marco de lectura abierto (ORF) que codifica una única poliproteína grande de aproximadamente 3000 aminoácidos. En células infectadas, esta poliproteína se corta en múltiples sitios por proteasas celulares y virales para producir las proteínas estructurales y no estructurales (NS). En el caso del VHC, la generación de proteínas estructurales maduras (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B) se efectúa por dos proteasas virales. Se cree que la primera es una metaloproteasa y corta la unión NS2-NS3; la segunda es una serina proteasa contenida en la región N-terminal de NS3 (también denominada en la presente memoria proteasa NS3) y media todas los cortes posteriores cadena abajo de NS3, ambos en cis, en el sitio de corte NS3-NS4A, y en trans, para los sitios NS4A-NS4B, NS4B-NS5A, NS5A-NS5B restantes. La proteína NS4A parece servir para múltiples funciones, actuando tanto como cofactor para la NS3 proteasa como ayudando en la localización de membrana de NS3 y otros componentes de replicasa viral. La formación de un complejo de NS3 con NS4A es necesaria para que la correcta actividad de proteasa de lugar a una mayor eficacia proteolítica de los sucesos de ruptura. La proteína NS3 también presenta actividades nucleósido trifosfatasa y ARN helicasa. NS5B (también denominada en la presente memoria polimerasa del VHC) es una ARN polimerasa dependiente de ARN que está implicada en la replicación del VHC con otras proteínas de VCH, incluyendo NS5A, un complejo de replicasa.

45 Se desean compuestos útiles para tratar pacientes infectados por VHC que inhiban de forma selectiva 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 las siguientes referencias: S. L. Tan, et al., *Virology*, 284:1-12 (2001); K. J. Park, et al., *J. Biol. Chem.*, 30711-30718 (2003); T. L. Tellinghuisen, et al., *Nature*, 435, 374 (2005); R. A. Love, et al., *J. Virol*, 83, 4395 (2009); N. Appel, et al., *J. Biol. Chem.*, 281, 9833 (2006); L. Huang, *J. Biol. Chem.*, 280, 36417 (2005); C. Rice, et al., WO2006093867.

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



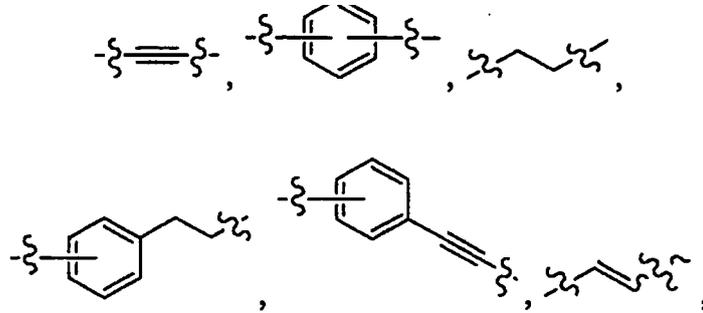
(I),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

cada m es independientemente 0 o 1;

cada n es independientemente 0 o 1;

5 L es un enlace o se selecciona de

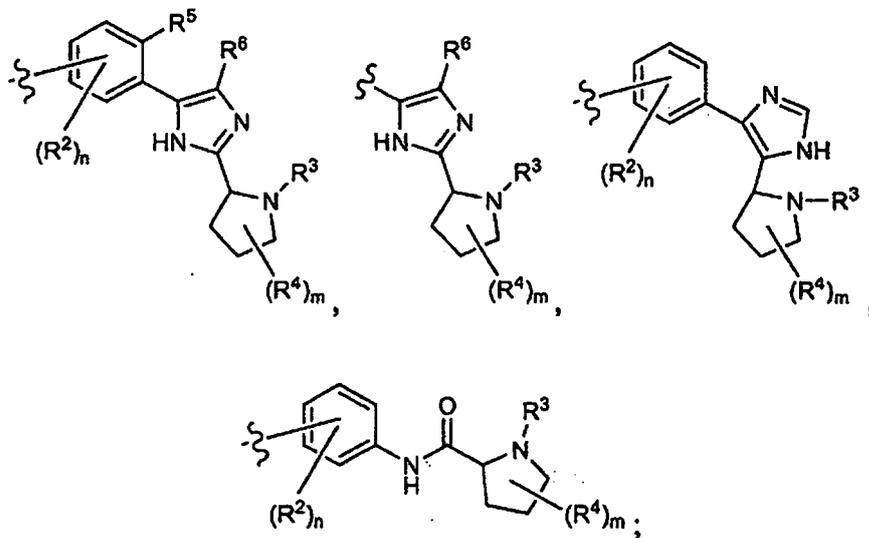


y



10 en los que cada grupo está representado con su extremo izquierdo unido al benzimidazol y su extremo derecho unido a R¹;

R¹ se selecciona de



cada R² se selecciona independientemente de alquilo y halo;

cada R³ se selecciona independientemente de hidrógeno y -C(O)R⁷;

R⁴ es alquilo;

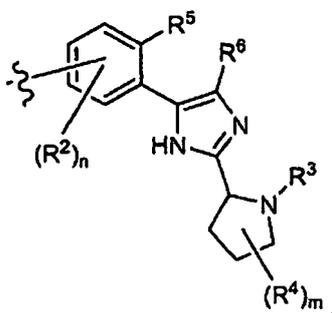
R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, cianoalquilo y halo, o

5 R⁵ y R⁶, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de seis o siete miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo seleccionado de nitrógeno y oxígeno y opcionalmente un doble enlace adicional; y

cada R⁷ se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilalcoxi, arilalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, (NR^cR^d)alqueno y (NR^cR^d)alquilo.

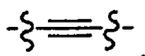
10 En una primera realización del primer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que L es un enlace.

En una segunda realización del primer aspecto R¹ es

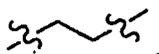


En una tercera realización del primer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que L es

15

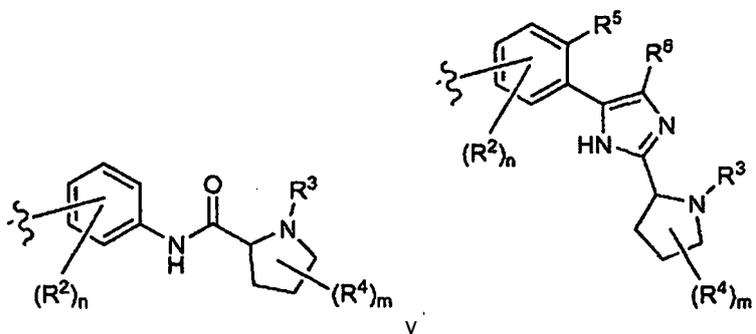


En una cuarta realización del primer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que L es



En una quinta realización R¹ se selecciona de

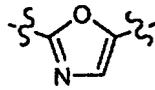
20



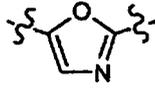
En una sexta realización del primer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que L es



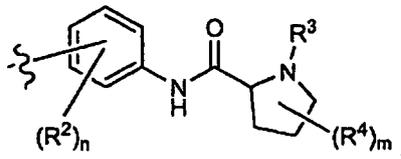
En una séptima realización, L se selecciona de



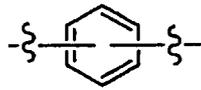
y



5 En una octava realización R^1 es

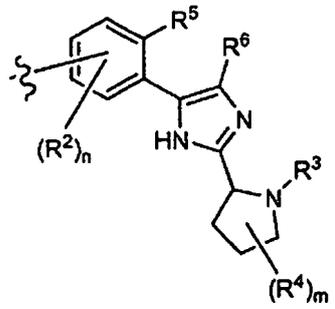


En una novena realización del primer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que L es

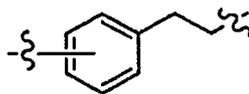


10

En una décima realización R^1 es

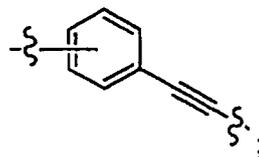


En una undécima realización del primer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que L se selecciona de



15

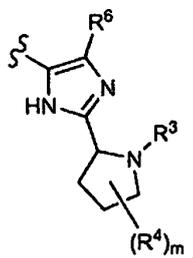
y



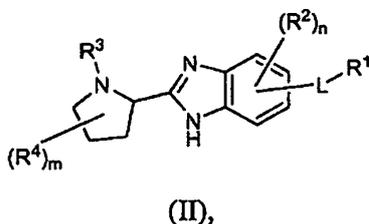
estando cada grupo representado con su extremo izquierdo unido al bencimidazol y con su extremo derecho unido a

R¹.

En una duodécima realización R¹ es



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

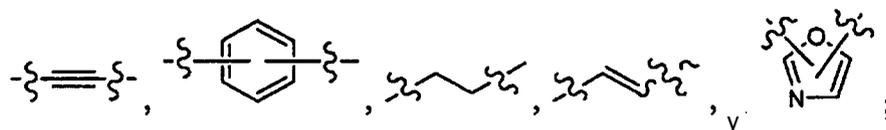


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

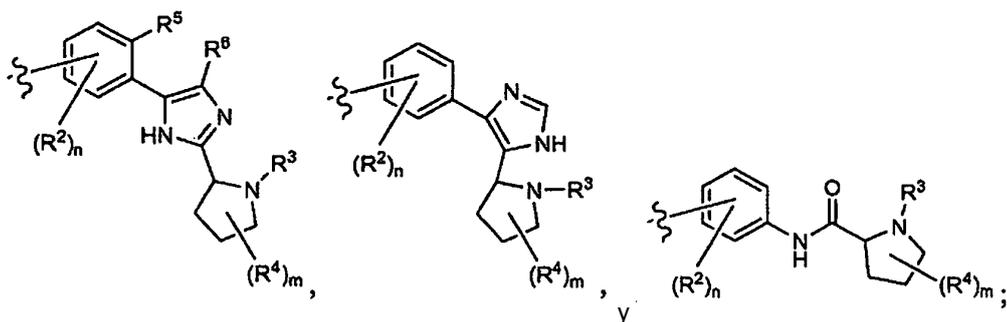
cada m es independientemente 0 o 1;

cada n es independientemente 0 o 1;

10 L es un enlace o se selecciona de



R¹ se selecciona de



cada R² se selecciona independientemente de alquilo y halo;

15 cada R³ se selecciona independientemente de hidrógeno y -C(O)R⁷;

R⁴ es alquilo;

R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno o halo, o

20 R⁵ y R⁶, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de seis o siete miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo seleccionado de nitrógeno y oxígeno y que opcionalmente contiene un doble enlace adicional; y

cada R⁷ se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilalquilo, cicloalquilo, heterocicliilo, heterociclilalquilo, (NR^cR^d)alquenoilo y (NR^cR^d)alquilo.

5 En un tercer aspecto la presente divulgación proporciona una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una primera realización del tercer aspecto la composición comprende además uno o dos compuestos adicionales que tienen actividad contra el VHC. En una segunda realización del tercer aspecto, 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 de consenso, interferón alfa 2A e interferón linfoblastoide tau.

10 En una cuarta realización del tercer aspecto la presente divulgación proporciona una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un vehículo farmacéuticamente aceptable y uno o dos compuestos adicionales que tienen actividad contra el VHC, seleccionándose al menos uno de los compuestos adicionales de interleucina 2, interleucina 6, interleucina 12, un compuesto que potencia el desarrollo de una respuesta de linfocitos T colaborador de tipo 1, ARN de interferencia, ARN antisentido, Imiqimod, ribavirina, un inhibidor de inosina 5'-monofosfato deshidrogenasa, amantadina y rimantadina.

15 En una quinta realización del tercer aspecto la presente divulgación proporciona una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un vehículo farmacéuticamente aceptable y uno o dos compuestos adicionales que tienen actividad contra el VHC, siendo al menos uno de los compuestos adicionales eficaz para inhibir la función de una diana seleccionada de metaloproteinasas de VHC, serina proteasa de VHC, polimerasa de VHC, helicasa de VHC, proteína NS4B de VHC, entrada de VHC, ensamblaje de VHC, salida de VHC, proteína NS5A de VHC e IMPDH para el tratamiento de una infección por VHC.

20 En un cuarto aspecto la presente divulgación proporciona 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 Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una primera realización del cuarto aspecto el procedimiento comprende además administrar uno o dos compuestos adicionales que tienen actividad contra el VHC antes, después o de forma simultánea con el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una segunda realización del cuarto aspecto al menos uno de los compuestos adicionales es un interferón o una ribavirina. En una tercera realización del cuarto aspecto el interferón se selecciona de interferón alfa 2B, interferón alfa pegilado, interferón de consenso, interferón alfa 2A e interferón linfoblastoide tau.

30 En una cuarta realización del cuarto aspecto la presente divulgación proporciona 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 Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o dos compuestos adicionales que tienen actividad contra el VHC antes, después o de forma simultánea con el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionándose al menos uno de los compuestos adicionales de interleucina 2, interleucina 6, interleucina 12, un compuesto que potencia el desarrollo de una respuesta de linfocitos T colaboradores de tipo 1, ARN de interferencia, ARN antisentido, Imiqimod, ribavirina, un inhibidor de inosina 5'-monofosfato deshidrogenasa, amantadina y rimantadina.

35 En una quinta realización del cuarto aspecto la presente divulgación proporciona 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 Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o dos compuestos adicionales que tienen actividad contra el VHC antes, después o de forma simultánea con el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, siendo al menos uno de los compuestos adicionales eficaz para inhibir la función de una diana seleccionada de metaloproteinasas de VHC, serina proteasa de VHC, polimerasa de VHC, polimerasa de VHC, helicasa de VHC, proteína NS4B de VHC, entrada de VHC, ensamblaje de VHC, salida de VHC, proteína NS5A de VHC e IMPDH para el tratamiento de una infección por VHC.

Otras realizaciones de la presente divulgación pueden comprender combinaciones adecuadas de dos o más de las realizaciones y/o aspectos expuestos en la presente memoria.

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

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

La descripción de la presente divulgación en el presente documento se interpretará en consonancia con las leyes y principios de los enlaces químicos.

55 Se sobreentiende que los compuestos incluidos en la presente divulgación son aquellos que son adecuadamente estables para su uso como agentes farmacéuticos.

Se pretende que la definición de cualquier sustituyente o variable (por ejemplo, R^2 y R^4) en una posición particular en una molécula sea independiente de sus definiciones en cualquier otra parte de dicha molécula. Por ejemplo, cuando n es 2, cada uno de los dos grupos R^2 puede ser igual o diferente.

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

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

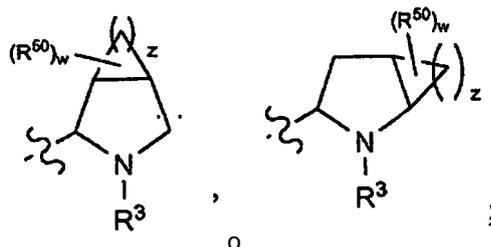
Tal como se usa en la presente, las formas singulares “un”, “uno” y “el/la” incluyen la referencia en plural a no ser que el contexto dictamine claramente lo contrario.

- 10 A no ser que se indique de otro modo, todos los grupos arilo, cicloalquilo y heterociclilo de la presente divulgación pueden estar sustituidos como se describe en cada una de las respectivas definiciones de los mismos. Por ejemplo, la parte arilo de un grupo arilalquilo puede estar sustituida como se describe en la definición del término “arilo”.

El término “alcoxi,” tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular principal a través de un átomo de oxígeno.

- 15 El término “alcoxicarbonilo,” tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alcoxi unido al resto molecular principal a través de un grupo carbonilo.

- 20 El término “alquilo,” tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo derivado de un grupo hidrocarbonado saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a seis átomos de carbono. En los compuestos de la presente divulgación, cuando m es 1 y R^4 es alquilo, el alquilo puede formar opcionalmente un anillo condensado de tres o cuatro miembros con un átomo de carbono adyacente proporcionando una de las estructuras mostradas a continuación:



en las que z es 1 o 2, w es 0, 1 o 2, y R^{50} es alquilo. Cuando w es 2, los dos grupos alquilo R^{50} pueden ser iguales o distintos.

- 25 El término “arilo,” tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo fenilo o un sistema de anillo bicíclico condensado en el que uno o ambos de los anillos es un grupo fenilo. Los sistemas de anillo bicíclico condensado están constituidos por un grupo fenilo condensado con un anillo carbocíclico aromático o no aromático de cuatro a seis miembros. Los grupos arilo de la presente divulgación pueden estar unidos al resto molecular principal a través de cualquier átomo de carbono sustituible en el grupo. Ejemplos representativos de grupos arilo incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, indanilo, indenilo, naftilo, fenilo y tetrahidronaftilo. Los grupos arilo de la presente divulgación están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alcoxilalquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, un segundo grupo arilo, arilalcoxi, arilalquilo, arilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heterocicililcarbonilo, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro, $-NR^xR^y$, (NR^xR^y) alquilo, oxo y $-P(O)OR_2$, donde cada R se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo; y donde la parte alquilo del arilalquilo y el heterocicilalquilo está no sustituida y donde el segundo grupo arilo, la parte arilo del arilalquilo, la parte arilo del arilcarbonilo, el heterociclilo y la parte heterociclilo del heterocicilalquilo y el heterocicililcarbonilo están además opcionalmente sustituidas con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo y nitro.
- 40 El término “arilalcoxi,” tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo arilalquilo unido al resto molecular principal a través de un átomo de oxígeno.

- El término “arilalquilo,” tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos arilo. La parte alquilo del arilalquilo está además opcionalmente sustituida con uno o dos grupos adicionales seleccionados independientemente de alcoxi, alquilcarboniloxi, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, hidroxilo y $-NR^cR^d$, estando el heterociclilo además opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, arilo no sustituido, arilalcoxi no sustituido, arilalcoxicarbonilo no sustituido, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxilo, $-NR^xR^y$ y oxo.
- 45

El término “carbonilo,” tal como se usa en la presente memoria, se refiere a -C(O)-.

El término “cianoalquilo”, tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos ciano.

5 El término “cicloalquilo,” tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un sistema de anillo hidrocarbonado saturado monocíclico que tiene de tres a siete átomos y ningún heteroátomo. Ejemplos representativos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no están limitados a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Los grupos cicloalquilo de la presente divulgación están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro y -NR^xR^y, estando el arilo y el heterociclilo además opcionalmente
10 sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxilo y nitro.

El término “(cicloalquil)alquilo”, tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos cicloalquilo.

15 El término “cicloalquiloxi,” tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo cicloalquilo unido al resto molecular principal a través de un átomo de oxígeno.

El término “cicloalquiloxycarbonilo,” tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo cicloalquiloxi unido al resto molecular principal a través de un grupo carbonilo.

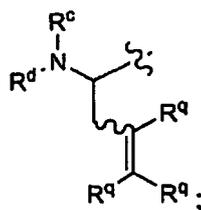
Los términos “halo” y “halógeno,” tal como se usan en la presente memoria, se refieren a F, Br, Cl o I.

20 El término “heterociclilo”, tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un anillo de cuatro, cinco, seis o siete miembros que contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. El anillo de cuatro miembros no tiene ningún doble enlace, el anillo de cinco miembros tiene de ninguno a dos dobles enlaces y los anillos de seis y siete miembros tienen de ninguno a tres dobles enlaces. El término “heterociclilo” también incluye grupos bicíclicos en los que el anillo heterociclilo está condensado con otro grupo heterociclilo monocíclico o un anillo carbocíclico aromático o no aromático de cuatro a seis miembros; así
25 como grupos bicíclicos con puente tales como 7-azabicyclo[2.2.1]hept-7-ilo, 2-azabicyclo[2.2.2]oct-2-ilo y 2-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo. Los grupos heterociclilo de la presente divulgación pueden estar unidos al resto molecular principal a través de cualquier átomo de carbono o átomo de nitrógeno en el grupo. Ejemplos de grupos heterociclilo incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, benzotienilo, furilo, imidazolilo, indolinilo, indolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, piperazinilo, piperidinilo, pirazolilo, piridinilo, pirrolidinilo, pirrolpiridinilo, pirrolilo, quinolinilo, tiazolilo, tienilo y tiomorfolinilo. Los grupos heterociclilo de la presente divulgación están
30 opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alcoxilalquilo, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, un segundo grupo heterociclilo, heterocicilalquilo, heterocicililcarbonilo, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro, -NR^xR^y, (NR^xR^y)alquilo y oxo, donde la parte alquilo del arilalquilo y el heterocicilalquilo está no sustituida y donde el arilo, la parte arilo del arilalquilo, la parte arilo del arilcarbonilo, el segundo grupo heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterocicilalquilo y el heterocicililcarbonilo están además opcionalmente sustituidas con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo y nitro.

40 El término “heterocicilalquilo,” tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos heterociclilo. La parte alquilo del heterocicilalquilo está además opcionalmente sustituida con uno o dos grupos adicionales seleccionados independientemente de alcoxi, alquilcarbonilo, arilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxilo y -NR^cR^d, estando el arilo además opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, arilo no sustituido, arilalcoxi no sustituido, arilalcoxycarbonilo no sustituido, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxilo y -NR^xR^y.

45 El término “-NR^cR^d,” tal como se usa en la presente memoria, se refiere a dos grupos, R^c y R^d, que están unidos al resto molecular principal a través de un átomo de nitrógeno. R^c y R^d se seleccionan independientemente de hidrógeno, alqueniloxycarbonilo, alcoxilalquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilo, arilalcoxycarbonilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, arilcarbonilo, ariloxycarbonilo, arilsulfonilo, cicloalquilo, cicloalquiloxycarbonilo, cicloalquilsulfonilo, formilo, haloalcoxycarbonilo, heterociclilo, heterocicilalcoxycarbonilo, heterocicilalquilo, heterocicilalquilcarbonilo, heterocicililcarbonilo, heterocicililoxycarbonilo, hidroxialquilcarbonilo, (NR^eR^f)alquilo, (NR^eR^f)alquilcarbonilo, (NR^eR^f)carbonilo, (NR^eR^f)sulfonilo, -C(NCN)OR' y -C(NCN)NR^xR^y, donde R' se selecciona de alquilo y fenilo no sustituido y donde la parte alquilo del arilalquilo, el arilalquilcarbonilo, el heterocicilalquilo y el heterocicilalquilcarbonilo están además opcionalmente sustituidos con un grupo -NR^eR^f; y donde el arilo, la parte arilo del arilalcoxycarbonilo, el arilalquilo, el arilalquilcarbonilo, el arilcarbonilo, el ariloxycarbonilo y el arilsulfonilo, el heterociclilo y la parte heterociclilo del heterocicilalcoxycarbonilo, el
55 heterocicilalquilo, el heterocicilalquilcarbonilo, el heterocicililcarbonilo y el heterocicililoxycarbonilo están además opcionalmente sustituidas con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo y nitro.

El término “(NR^cR^d)alqueno”, tal como se usa en la presente memoria, se refiere a



en la que R^c y R^d son como se definen en la presente memoria y cada uno de R^q es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₃.

5 El término “(NR^cR^d)alquilo,” tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos -NR^cR^d. La parte alquilo del (NR^cR^d)alquilo está además opcionalmente sustituida con uno o dos grupos adicionales seleccionados de alcoxi, alcoxilalquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilsulfanilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, cicloalquilo, heterociclilo, heterocicililcarbonilo, hidroxí y (NR^eR^f)carbonilo; estando el heterociclilo además opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo y nitro.

10 El término “-NR^eR^f,” tal como se usa en la presente memoria, se refiere a dos grupos, R^e y R^f, que están unidos al resto molecular principal a través de un átomo de nitrógeno. R^e y R^f se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, arilo no sustituido, arilalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, (cicloalquil)alquilo no sustituido, heterociclilo no sustituido, heterocicililalquilo no sustituido, (NR^xR^y)alquilo y (NR^xR^y)carbonilo.

15 El término “-NR^xR^y,” tal como se usa en la presente memoria, se refiere a dos grupos, R^x y R^y, que están unidos al resto molecular principal a través de un átomo de nitrógeno. R^x y R^y se seleccionan independientemente de hidrógeno, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo no sustituido, arilalcoxicarbonilo no sustituido, arilalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterociclilo no sustituido y (NR^xR^y)carbonilo, seleccionándose R^x y R^y independientemente de hidrógeno y alquilo.

20 En los compuestos de la presente divulgación existen centros asimétricos. Estos centros están designados por los símbolos “R” o “S”, dependiendo de la configuración de sustituyentes alrededor del átomo de carbono quiral. Se sobreentiende que la descripción incluye todas las formas de isómeros estereoquímicos, o mezclas de los mismos, que poseen la capacidad de inhibir NS5A. Se pueden preparar estereoisómeros individuales de compuestos por medio de síntesis a partir de materiales de partida disponibles de forma comercial que contienen centros quirales o preparando mezclas de productos enantioméricos seguido por separación tal como conversión a una mezcla de diastereoisómeros seguida por separación o recristalización, técnicas cromatográficas o separación directa de enantiómeros en columnas cromatográficas quirales. Los compuestos de partida de estereoquímica particular están disponibles de forma comercial o se pueden preparar o resolver por procesos conocidos en la técnica.

30 Ciertos compuestos de la presente divulgación también pueden existir en diferentes formas conformacionales estables que pueden separarse. La asimetría de torsión debida a la rotación restringida alrededor de un enlace sencillo asimétrico, por ejemplo, debida a impedimento estérico o tensión en el anillo, puede permitir la separación de diferentes conformeros. La presente divulgación incluye cada uno de los isómeros conformacionales de estos compuestos y mezclas de los mismos.

35 La expresión “compuestos de la presente divulgación” y expresiones equivalentes, pretenden incluir compuestos de Fórmula (I), y enantiómeros, diastereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Igualmente, las referencias a intermedios pretenden incluir sales de los mismos cuando el contexto así lo permita.

40 La presente divulgación pretende incluir todos los isótopos de átomos que estén presentes en los compuestos de la presente invención. Isótopos incluyen los átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Los isótopos de carbono incluyen ¹³C y ¹⁴C. Compuestos marcados con isótopos de la invención se pueden preparar de forma general por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o por procedimientos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reaccionante apropiado marcado con isótopos en lugar de los reaccionantes no marcados con isótopos. Tales compuestos pueden tener una diversidad de usos potenciales, por ejemplo como patrones y reaccionantes en la determinación de la actividad biológica. En el caso de isótopos estables, tales compuestos pueden tener el potencial de modificar favorablemente las propiedades biológicas, farmacológicas o farmacocinéticas.

50 Los compuestos de la presente divulgación pueden existir como sales farmacéuticamente aceptables. La expresión “sal farmacéuticamente aceptable,” tal como se usa en la presente memoria, representa sales o formas híbridas de los compuestos de la presente divulgación que son solubles o dispersables en agua o en aceite, que son, dentro del alcance del criterio médico habitual, adecuados para uso en contacto con los tejidos de pacientes sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación proporcionado con la relación beneficio/riesgo razonable y que son eficaces para su uso deseado. Las sales se pueden preparar durante el aislamiento final y

purificación de los compuestos o por separado haciendo reaccionar un átomo de nitrógeno adecuado con un ácido adecuado. Sales de adición de ácidos representativas incluyen acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canfosulfonato; digluconato, dibromhidrato, diclorhidrato, diyodhidrato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, formiato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, mesitilenosulfonato, metanosulfonato, naftilenosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tricloroacetato, trifluoroacetato, fosfato, glutamato, bicarbonato, para-toluenosulfonato y undecanoato. Ejemplos de ácidos que se pueden emplear para formar sales de adición farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos orgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico y ácidos orgánicos tales como oxálico, maleico, succínico y cítrico.

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

Cuando es posible que, para uso en terapia, se puedan administrar cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de fórmula (I), así como sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en forma del compuesto químico en bruto, es posible presentar el ingrediente activo como una composición farmacéutica. Por consiguiente, la divulgación proporciona además composiciones farmacéuticas que incluyen cantidades terapéuticamente eficaces de compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz," tal como se usa en la presente memoria, se refiere a la cantidad total de cada ingrediente activo que es suficiente para mostrar un beneficio significativo al paciente, por ejemplo, una reducción de la carga viral. Cuando se aplica a un ingrediente activo particular, administrado solo, la expresión se refiere a dicho ingrediente solo. Cuando se aplica a una combinación, la expresión se refiere a cantidades combinadas de los ingredientes que dan lugar a un efecto terapéutico, cuando se administran en combinación, en serie o de forma simultánea. Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son como se han descrito antes. El(los) vehículo(s), diluyente(s) o excipiente(s) deben ser aceptables en el sentido de que sean compatibles con el resto de ingredientes de la formulación y no sean perjudiciales a su receptor. De acuerdo con otro aspecto de la presente divulgación se proporciona también un procedimiento para la preparación de una formulación farmacéutica que incluye mezclar un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que son, dentro del alcance del criterio médico habitual, adecuados para uso en contacto con los tejidos de pacientes sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación proporcionado con una relación beneficio/riesgo razonable, y son eficaces para su uso deseado.

Las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse en formas de monodosis que contienen una cantidad predeterminada de ingrediente activo por monodosis. En una monoterapia para la prevención y tratamiento de enfermedad mediada por VHC son típicos niveles de dosis que varían de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 250 miligramos por kilogramo ("mg/kg") de peso corporal por día, con preferencia de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día de los compuestos de la presente divulgación. De forma típica, las composiciones farmacéuticas de esta divulgación se administrarán de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 veces por día o, como alternativa, como una infusión continua. Dicha administración se puede usar como una terapia crónica o aguda. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con los materiales vehículo para producir una forma farmacéutica única variará dependiendo del trastorno que se esté tratando, la intensidad del trastorno, el tiempo de administración, la vía de administración, la velocidad de excreción del compuesto empleado, la duración del tratamiento y la edad, género, peso y estado del paciente. Las formulaciones de monodosis preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o subdosis, tal como se ha explicado en la presente memoria, o una fracción apropiada de las mismas, del ingrediente activo. El tratamiento se puede iniciar con pequeñas dosis sustancialmente menores que la dosis óptima del compuesto. A continuación, se incrementa la dosis en pequeños incrementos hasta que se alcanza el efecto óptimo en las circunstancias dadas. En general, el compuesto se administra de la forma más deseable en un nivel de concentración que por lo general proporcionará resultados antivirales eficaces sin causar ningún efecto secundario lesivo o perjudicial.

Cuando las composiciones de esta divulgación comprenden una combinación de un compuesto de la presente divulgación y uno o más agentes terapéuticos o profilácticos adicionales, ambos, el compuesto y el agente adicional están presentes normalmente en niveles de dosis de aproximadamente el 10 al 150 % y, más preferentemente de aproximadamente el 10 al 80 % de la dosis normalmente administrada en una pauta de monoterapia.

Las formulaciones farmacéuticas se pueden adaptar para administración por cualquier vía adecuada, por ejemplo,

por vía oral (incluyendo bucal y sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo inyección subcutánea, intracutánea, intramuscular, intraarticular, intrasnovial, intraesternal, intratecal, intralesional, intravenosa o intradérmica o infusiones). Tales formulaciones se pueden preparar por cualquier procedimiento conocido en la técnica farmacéutica, por ejemplo, poniendo en contacto el

5 ingrediente activo con el/los vehículo(s) o excipiente(s). Se prefieren la administración oral o la administración por inyección.

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

10 Por ejemplo, para administración oral en la forma de un comprimido o cápsula, el componente farmacológico activo puede combinarse con un vehículo inerte farmacéuticamente aceptable oral no tóxico tal como etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos se preparan triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclando con un vehículo farmacéutico triturado de igual modo tal como un carbohidrato comestible como por ejemplo almidón o manitol. También pueden estar presentes aromatizantes, conservantes, dispersantes y colorantes.

15 Las cápsulas se elaboran preparando una mezcla de polvo, como se ha descrito antes y llenando vainas de gelatina preformadas. Antes de la operación de llenado se pueden añadir a la mezcla de polvo deslizantes y lubricantes tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol sólido. También se puede añadir para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingiera la cápsula un agente disgregante o solubilizante tal como agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio.

20 Por otro lado, cuando se desee o sea necesario, también se pueden incorporar en la mezcla ligantes, lubricantes, disgregantes y colorantes adecuados. Ligantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas sintéticas y naturales, tales como goma arábiga, tragacanto o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol y similares. Los lubricantes usados en estas formas farmacéuticas incluyen oleato sódico, cloruro sódico y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón,

25 metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares. Los comprimidos se formulan por ejemplo, preparando una mezcla de polvo, granulando o peletizando, añadiendo un lubricante y disgregante y prensando en comprimidos. Una mezcla de polvo se prepara mezclando el compuesto triturado adecuado con un diluyente o base como se ha descrito antes y, opcionalmente, con un ligante tal como carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, una solución retardante como parafina, un acelerador de la reabsorción como sal cuaternaria y/o

30 un agente de absorción como bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla de polvo se puede granular humectando con un ligante tal como sirope, pasta de almidón, goma arábiga, mucílago o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos y forzando a través de un tamiz. Como una alternativa a la granulación, la mezcla de polvo se puede hacer pasar a través de la máquina de comprimidos y el resultado es pellas imperfectas que se rompen en gránulos. Los gránulos se pueden lubricar para prevenir que se peguen a los troqueles formadores de comprimidos

35 por medio de la adición de ácido esteárico, una sal estearato, talco o aceite mineral. La mezcla lubricante se comprime luego en comprimidos. Los compuestos de la presente divulgación también se pueden combinar con un vehículo inerte fluido y comprimirse en comprimidos directamente sin llevarlos a las etapas de granulación o peletizado. Se puede disponer un revestimiento protector opaco o transparente consistente en una capa de goma laca, una capa de azúcar o material polimérico y un revestimiento final de cera. Se pueden añadir colorantes a estos

40 revestimientos para distinguir las diferentes monodosis.

Los fluidos orales tales como soluciones, jarabes o elixires se pueden preparar en forma de monodosis de modo que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes se pueden preparar disolviendo el compuesto en una solución acuosa adecuadamente aromatizada, mientras que los elixires se preparan usando un vehículo no tóxico. También se pueden añadir solubilizantes y emulsionantes tales como

45 alcoholes isostearílicos etoxilados y éteres de polioxietileno sorbitol, conservantes, aditivos aromatizantes como esencia de menta piperita o edulcorantes naturales, o sacarina u otros edulcorantes artificiales.

Cuando sea apropiado, las formulaciones de monodosis para administración oral se pueden microencapsular. La formulación también se puede preparar para prolongar o retrasar la liberación como por ejemplo recubriendo o embebiendo un material en forma de partículas en polímeros, cera o similares.

50 Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden administrar también en forma de sistemas de liberación de liposomas, tales como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas se pueden formar a partir de una diversidad de fosfolípidos tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también se pueden liberar mediante el uso de anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que se acoplan las moléculas de compuesto. Los compuestos también se pueden acoplar con polímeros solubles como portadores de fármaco diana. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidafenol, polihidroxietilaspártamidafenol o polietilenoóxido-polilisina sustituida con restos palitoilo. Además, los compuestos se pueden acoplar a una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir una liberación controlada de un

fármaco, por ejemplo, poli(ácido láctico), polepsilon caprolactona, poli(ácido hidroxí butírico), polioleósteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque de hidrogeles reticulados o anfífilos.

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

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

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

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

Formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración por inhalación incluyen polvos o vaporizaciones de partículas finas, que se pueden generar por diversos tipos de aerosoles a presión, nebulizadores o insufladores dosificadores.

20 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración vaginal se pueden preparar como formulaciones de pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizaciones.

25 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y otros que hacen la formulación isotónica con la sangre del receptor deseado; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones se pueden presentar en recipientes de monodosis o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en estado secado por congelación (liofilizado) que únicamente requiere la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes de usar. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporánea se pueden preparar a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

30 Se sobreentiende que además de los ingredientes citados de forma particular antes, las formulaciones pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica relacionados con el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo los adecuados para administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

El término "paciente" incluye seres humanos y otros animales.

35 El término "tratamiento" se refiere a: (i) prevenir la aparición de una enfermedad, trastorno o estado patológico en un paciente que puede estar predispuesto a la enfermedad, trastorno y/o estado patológico pero al que todavía no se le ha diagnosticado que lo tiene; (ii) inhibir la enfermedad, trastorno o estado patológico, es decir, detener su desarrollo; y (iii) aliviar la enfermedad, trastorno o estado patológico, es decir, causando la regresión de la enfermedad, trastorno y/o estado patológico.

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

45 La Tabla 1 siguiente presenta algunos ejemplos ilustrativos de compuestos que se pueden administrar con los compuestos de esta divulgación. Los compuestos de la divulgación se pueden administrar con otros compuestos con actividad contra el VHC en terapia de combinación, bien conjuntamente o por separado, o combinando los compuestos en una composición.

Tabla 1

Nombre comercial	Clase fisiológica	Tipo de Inhibidor o Diana	Empresa suministradora
NIM811 Debio-025		Inhibidores de ciclofilina	Novartis Debiopharma
Zadaxin		Immunomodulador	SciClone
Suvus		Azul de metileno	Bioenvision
Actilon (CPG10101)		Agonista del TLR9	Coley

ES 2 400 951 T3

(continuación)

Nombre comercial	Clase fisiológica	Tipo de Inhibidor o Diana	Empresa suministradora
Batabulina (T67)	Anticancerígeno	Inhibidor de β -Tubulina	Tularik Inc., South San Francisco, CA
ISIS 14803	Antiviral	Antisentido	ISIS Pharmaceuticals Inc, Carlsbad, CA/Elan Pharmaceuticals Inc., New York, NY
Summetrel	Antiviral	Antiviral	Endo Pharmaceuticals Holdings Inc., Chadds Ford, PA
GS-9132 (ACH-806)	Antiviral	Inhibidor del VHC	Achillion / Gilead
Compuestos y sales de pirazolopirimidina del documento WO-2005/047288, 26 de mayo de 2005	Antiviral	Inhibidores del VHC	Arrow Therapeutics Ltd.
Levovirina	Antiviral	Inhibidor de IMPDH	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Merimepodib (VX-497)	Antiviral	Inhibidor de IMPDH	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA
XTL-6865 (XTL-002)	Antiviral	Anticuerpo monoclonal	XTL Biopharmaceuticals Ltd., Rehovot, Israel
Telaprevir (VX-950, LY-570310)	Antiviral	Inhibidor de la serina proteasa NS3	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA/ Eli Lilly y Co. Inc., Indianapolis, IN
HCV-796	Antiviral	Inhibidor de la replicasa NS5B	Wyeth / Viropharma
NM-283	Antiviral	Inhibidor de la replicasa NS5B	Idenix / Novartis
GL-59728	Antiviral	Inhibidor de la replicasa NS5B	Gene Labs / Novartis
GL-60667	Antiviral	Inhibidor de la replicasa NS5B	Gene Labs / Novartis
2'C MeA	Antiviral	Inhibidor de la replicasa NS5B	Gilead
PSI 6130	Antiviral	Inhibidor de la replicasa NS5B	Roche
R1626	Antiviral	Inhibidor de la replicasa NS5B	Roche
2'C Metil adenosina	Antiviral	Inhibidor de la replicasa NS5B	Merck
JTK-003	Antiviral	Inhibidor de RdRp	Japón Tobacco Inc., Tokio, Japón
Levovirina	Antiviral	Ribavirina	ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, CA
Ribavirina	Antiviral	Ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Viramidina	Antiviral	Profármaco de ribavirina	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Heptazima	Antiviral	Ribozima	Ribozyme Pharmaceuticals Inc., Boulder, CO
BILN-2061	Antiviral	Inhibidor de la serina proteasa	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Alemania
SCH 503034	Antiviral	Inhibidor de la serina proteasa	Schering Plough
Zadazim	Inmunomodulador	Inmunomodulador	SciClone Pharmaceuticals Inc., San Mateo, CA

ES 2 400 951 T3

(continuación)

Nombre comercial	Clase fisiológica	Tipo de Inhibidor o Diana	Empresa suministradora
Ceplene	Immunomodulador	Inmunomodulador	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
CELLCEPT®	Inmunosupresor	Inmunosupresor de IgG de VHCV	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
Civacir	Inmunosupresor	Inmunosupresor de IgG de VHCV	Nabi Biopharmaceuticals Inc., Boca Raton, FL
Albuferon- α	Interferón	IFN- α 2b de albúmina	Human Genome Sciences Inc., Rockville, MD
Infergen A	Interferón	IFN alfacon-1	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA
Omega IFN	Interferón	IFN- ω	Intarcia Therapeutics
IFN- β y EMZ701	Interferón	IFN- β y EMZ701	Transition Therapeutics Inc., Ontario, Canadá
REBIF®	Interferón	IFN- β 1a	Serono, Ginebra, Suiza
Roferon A	Interferón	IFN- α 2a	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
Intron A	Interferón	IFN- α 2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Intron A y Zadaxin	Interferón	IFN- α 2b/ α 1-timosina	RegeneRx Biopharma. Inc., Bethesda, MD/ SciClone Pharmaceuticals Inc, San Mateo, CA
Rebetron	Interferón	IFN- α 2b/ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Actimmune	Interferón	INF- γ	InterMune Inc., Brisbane, CA
Interferón- β	Interferón	Interferón- β -1a	Serono
Multiferon	Interferón	IFN de larga duración	Viragen/ Valentis
Wellferon	Interferón	IFN- α n1 linfoblastoide	GlaxoSmithKline plc, Uxbridge, Reino Unido
Omniferon	Interferón	IFN- α natural	Viragen Inc., Plantation, FL
Pegasys	Interferón	IFN- α 2a pegilado	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
Pegasys y Ceplene	Interferón	IFN- α 2a pegilado Inmunomodulador	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
Pegasys y Ribavirin	Interferón	IFN- α 2a pegilado/ribavirina	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
PEG-Intron	Interferón	IFN- α 2b PEGilado	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
PEG-Intron / Ribavirina	Interferón	IFN- α 2b PEGilado/ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
IP-501	Protector hepático	Antifibrótico	Indevus Pharmaceuticals Inc., Lexington, MA
IDN-6556	Protector hepático	Inhibidor de caspasa	Idun Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
ITMN-191 (R-7227)	Antiviral	Inhibidor de la serina proteasa	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA

(continuación)

Nombre comercial	Clase fisiológica	Tipo de Inhibidor o Diana	Empresa suministradora
GL-59728	Antiviral	Inhibidor de la replicasa NS5B	Genelabs
ANA-971	Antiviral	Agonista de TLR-7	Anadys
Boceprevir	Antiviral	Inhibidor de la serina proteasa	Schering Plough
TMS-435	Antiviral	Inhibidor de la serina proteasa	Tibotec BVBA, Mechelen, Bélgica
BI-201335	Antiviral	Inhibidor de la serina proteasa	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Alemania
MK-7009	Antiviral	Inhibidor de la serina proteasa	Merck
PF-00868554	Antiviral	inhibidor de replicasa	Pfizer
ANA598	Antiviral	Inhibidor de NS5B polimerasa no nucleósido	Anadys Pharmaceuticals, Inc., San Diego, CA, Estados Unidos
IDX375	Antiviral	Inhibidor de replicasa no nucleótido	Idenix Pharmaceuticals, Cambridge, MA, Estados Unidos
BILB 1941	Antiviral	Inhibidor de NS5B polimerasa	Boehringer Ingelheim Canada Ltd R&D, Laval, QC, Canada
PSI-7851	Antiviral	Inhibidor de polimerasa nucleósido	Pharmasset, Princeton, NJ, Estados Unidos
VCH-759	Antiviral	Inhibidor de NS5B polimerasa	ViroChem Pharma
VCH-916	Antiviral	Inhibidor de NS5B polimerasa	ViroChem Pharma
GS-9190	Antiviral	Inhibidor de NS5B polimerasa	Gilead
Interferon Peg lamda	Antiviral	Interferón	ZymoGenetics/Bristol-Myers Squibb

5 Los compuestos de la presente divulgación también se pueden usar como reactivos de laboratorio. Los compuestos pueden ser instrumentos a la hora de proporcionar herramientas de investigación para diseñar ensayos de replicación viral, validación de sistemas de ensayos animales y estudios de biología estructural para mejorar aun más el conocimiento de los mecanismos de enfermedad del VHC. Además, los compuestos de la presente divulgación son útiles para establecer o determinar el sitio de unión de otros compuestos antivíricos, por ejemplo, por inhibición competitiva.

10 Los compuestos de esta divulgación también pueden ser útiles para tratar o prevenir contaminación viral de materiales y por tanto reducir el riesgo de infección viral de laboratorio o personal médico o pacientes que entren en contacto con tales materiales, por ejemplo, sangre, tejidos, instrumental y prendas quirúrgicas, instrumental y prendas de laboratorio, y aparatos y materiales para la extracción o transfusión de sangre.

15 Esta divulgación pretende incluir compuestos que tienen la fórmula (I) cuando se preparan por procedimientos de síntesis o por procedimientos metabólicos que incluyen los que se producen en el cuerpo humano o animal (*en vivo*) o procedimientos que se producen *en vitro*.

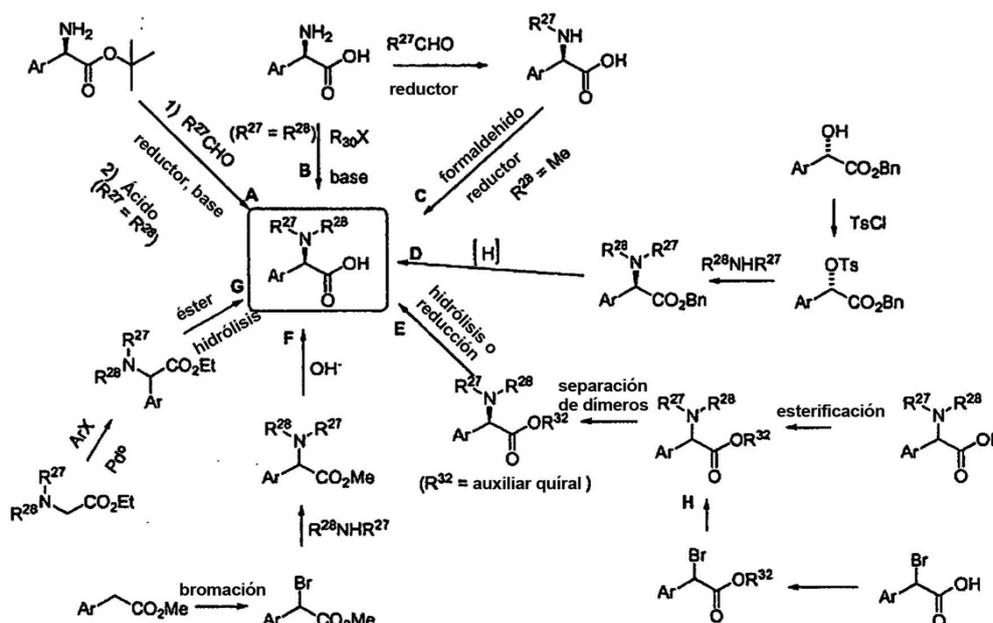
20 Las abreviaturas usadas en la presente solicitud, incluyendo en particular en los esquemas ilustrativos y ejemplos siguientes, son bien conocidas por los expertos en la técnica. Algunas de las abreviaturas usadas son las siguientes: TA para temperatura ambiente; T_R para tiempo de retención; min para minutos; TFA para ácido trifluoroacético; DMSO para dimetilsulfóxido; Ph para fenilo; THF para tetrahidrofurano; Et₂O para éter dietílico; Boc o BOC para terc-butoxicarbonilo; MeOH para metanol; Et para etilo; DMF para dimetilformamida; h o hr para horas; TBDPS para terc-butildifenilsililo; DMAP para N,N-dimetilaminopiridina; TBAF para fluoruro de tetrabutilamonio; Et₃N o TEA para trietilamina; HATU para hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio; Ac para acetato o acetilo; SEM para 2-trimetilsililetoximetoxi; EDC o EDCI para 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida; EEDQ para N-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina; MeOH para metanol; i-Bu para isobutilo; Bn para bencilo; y Me para metilo.

25 Los compuestos y procedimientos de la presente divulgación se comprenderán mejor en relación con los siguientes esquemas de síntesis que ilustran los procedimientos por medio de los cuales se pueden preparar los compuestos de la presente divulgación. Los materiales de partida se pueden obtener de suministradores comerciales o

prepararse por procedimientos de la bibliografía bien conocidos por los expertos en la técnica. Será fácilmente evidente para un experto en la técnica que los compuestos definidos antes se pueden sintetizar por sustitución de los reaccionantes y agentes apropiados en las síntesis mostradas a continuación. También será evidente para un experto en la técnica que las etapas de protección y desprotección selectiva, además del orden de las propias etapas, se pueden llevar a cabo en un orden variable, dependiendo de la naturaleza de las variables para completar con éxito las síntesis siguientes. Las variables son como se han definido antes a no ser que de indique de otro modo más adelante.

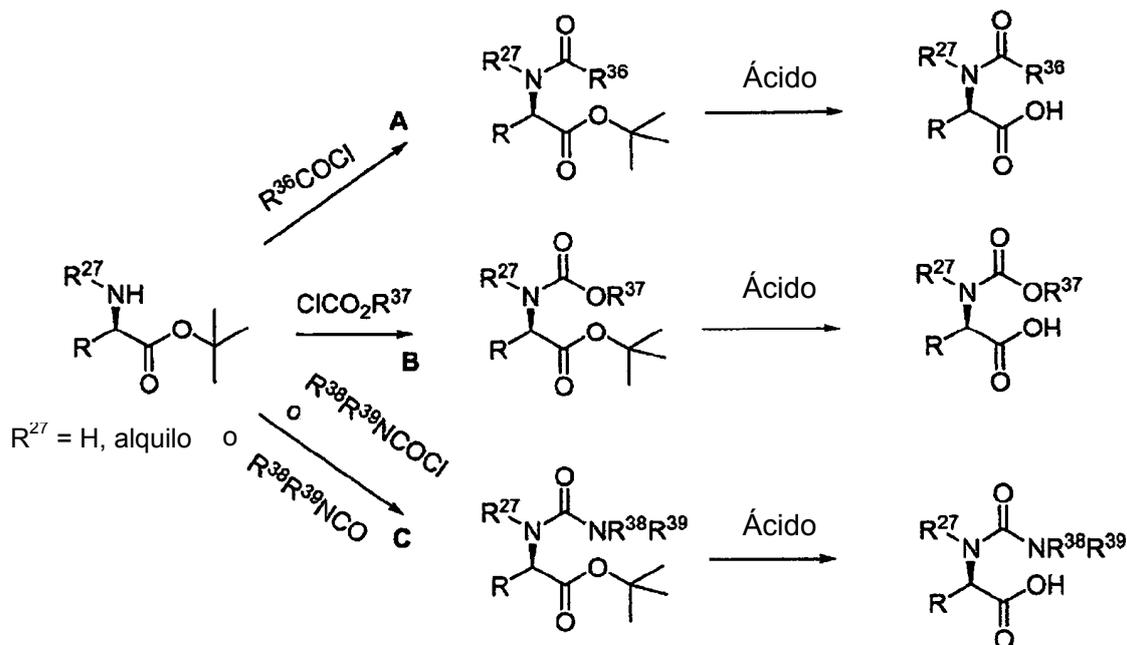
Esquema 1: Derivados de fenilglicina sustituidos

Los derivados de fenilglicina sustituidos se pueden preparar mediante una serie de procedimientos mostrados a continuación. Se puede alquilar de forma reductora (ruta A) éster t-butilico de fenilglicina con un aldehído apropiado y un reductor tal como cianoborohidruro sódico en medio ácido. La hidrólisis del éster t-butilico se puede llevar a cabo con un ácido fuerte tal como HCl o ácido trifluoroacético. De forma alternativa, se puede alquilar fenilglicina con un haluro de alquilo tal como yoduro de etilo y una base como bicarbonato sódico o carbonato potásico (ruta B). La ruta C ilustra la alquilación reductora de fenilglicina como en la ruta A seguida por una segunda alquilación reductora con un aldehído alternativo como formaldehído en presencia de un agente reductor y ácido. La ruta D ilustra la síntesis de fenilglicinas sustituidas a través de los análogos de ácido mandélico correspondientes. La conversión del alcohol secundario a un grupo saliente competente se puede llevar a cabo con cloruro de p-toluenosulfonilo. El desplazamiento del grupo tosilato con una amina apropiada seguida por retirada reductora del éster bencilico puede proporcionar derivados de fenilglicina sustituidos. En la ruta E se resuelve un derivado de fenilglicina sustituido racémico por esterificación con un compuesto auxiliar quiral enantioméricamente puro tal como, aunque sin quedar limitados a los mismos, (+)-1-feniletanol, (-)-1-feniletanol, una oxazolidinona de Evan, o pantolactona enantioméricamente pura. La separación de diastereoisómeros se lleva a cabo por cromatografía (gel de sílice, HPLC, cristalización y similares) seguida por la retirada del compuesto auxiliar quiral proporcionando derivados de fenilglicina enantioméricamente puros. La ruta H ilustra una secuencia de síntesis que intersecciona con la ruta E en la que se instala el compuesto auxiliar quiral citado antes de la adición de la amina. De forma alternativa, se puede bromar un éster de un ácido arilacético con una fuente de ion bromonio tal como bromo, N-bromosuccinimida o CBr₄. El bromuro de bencilo resultante se puede desplazar con una diversidad de aminas mono o disustituidas en presencia de una base de amina terciaria tal como trietilamina o base de Hunig. La hidrólisis del éster metílico por tratamiento con hidróxido de litio a baja temperatura o HCl 6N a temperatura elevada proporciona los derivados de fenilglicina sustituidos. Otro procedimiento se muestra en la ruta G. Los análogos de glicina se pueden obtener con una diversidad de haluros de arilo en presencia de una fuente de paladio(0) tal como bis(tributilfosfina) paladio y base como fosfato potásico. El éster resultante se puede hidrolizar entonces por tratamiento con base o ácido. Se sobreentiende que en la técnica existen otros procedimientos bien conocidos para preparar derivados de fenilglicina y se pueden modificar para proporcionar los compuestos deseados en esta descripción. Se sobreentiende que los derivados de fenilglicina finales se pueden purificar hasta una pureza enantiomérica mayor que 98 % de ee por HPLC preparativa.

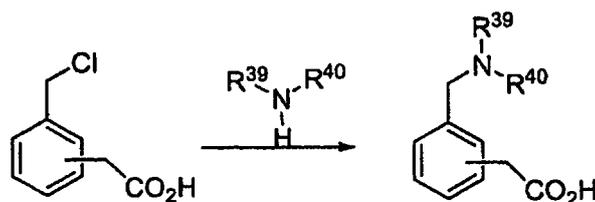


Esquema 2: Derivados de aminoácido acilados

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



Los ácidos fenilacéticos sustituidos con amino se pueden preparar por tratamiento de un ácido clorometilfenilacético con un exceso de una amina.



Síntesis de caps comunes

15 *Condiciones de ensayo de los compuestos:* La valoración de la pureza y el análisis de masas de baja resolución se llevaron a cabo en un sistema de CL Shimadzu CL acoplado con un sistema de EM Waters Micromass ZQ. Se apreciará que los tiempos de retención pueden variar ligeramente entre máquinas. Condiciones adicionales de CL aplicables a la presente sección, a no ser que se indique de otro modo.

Condiciones de EM-W1

Columna	= XTERRA 3,0 X 50 mm S7
% Inicial de B	= 0
% Final de B	= 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 ₂ O al 90 %
Disolvente B	= TFA al 0,1 % en metanol al 90 %/H ₂ O al 10 %

Condiciones de EM-W2

Columna	= XTERRA 3,0 X 50 mm S7
% Inicial de B	= 0
% Final de B	= 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 ₂ O al 90 %
Disolvente B	= TFA al 0,1 % en metanol al 90 %/H ₂ O al 10 %

Condiciones de EM-W5

Columna	= XTERRA 3,0 X 50 mm S7
% Inicial de B	= 0
% Final de B	= 30
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 ₂ O al 90 %
Disolvente B	= TFA al 0,1 % en metanol al 90 %/H ₂ O al 10 %

Condiciones-D1

Columna	= XTERRA C18 3,0 X 50 mm S7
% Inicial de B	= 0
% Final de B	= 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 ₂ O al 90 %
Disolvente B	= TFA al 0,1 % en metanol al 90 %/H ₂ O al 10 %

Condiciones-D2

Columna	= Phenomenex-Luna 4,6 X 50 mm S10
% Inicial de B	= 0
% Final de B	= 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 ₂ O al 90 %
Disolvente B	= TFA al 0,1 % en metanol al 90 %/H ₂ O al 10 %

5

Condiciones-MD1

Columna	= XTERRA 4.6 X 50 mm S5
% Inicial de B	= 0
% Final de B	= 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 ₂ O al 90 %
Disolvente B	= TFA al 0,1 % en metanol al 90 %/H ₂ O al 10 %

Condiciones-M3

Columna	= XTERRA C18 3,0 X 50 mm S7
% Inicial de B	= 0
% Final de B	= 40
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 ₂ O al 90 %
Disolvente B	= TFA al 0,1 % en metanol al 90 %/H ₂ O al 10 %

Condiciones-OL1

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

Condiciones-OL2

Columna	= Phenomenex-Luna 50 x 2 mm 3 u
% Inicial de B	= 0
% Final de B	= 100
Tiempo de gradiente	= 4 min
Tiempo de parada	= 5 min
Caudal	= 0,8 ml/min
Temperatura del horno	= 40 °C
Longitud de onda	= 220 nm
Disolvente A	= TFA al 0,1 % en acetonitrilo al 10 %/H ₂ O al 90 %
Disolvente B	= TFA al 0,1 % en acetonitrilo al 90 %/H ₂ O al 10 %

Condición I

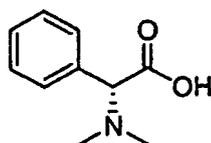
Columna	= Phenomenex-Luna 3,0X 50 mm S10
% Inicial de B	= 0
% Final de B	= 100
Tiempo de gradiente	= 2 min
Tiempo de parada	= 3 min
Caudal	= 4 ml/min
Longitud de onda	= 220 nm
Disolvente A	= TFA al 0,1 % en metanol al 10 %/H ₂ O al 90 %
Disolvente B	= TFA al 0,1 % en metanol al 90 %/H ₂ O al 10 %

Condición II

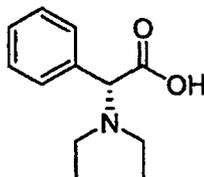
Columna	= Phenomenex-Luna 4,6X50 mm S10
% Inicial de B	= 0
% Final de B	= 100
Tiempo de gradiente	= 2 min
Tiempo de parada	= 3 min
Caudal	= 5 ml/min
Longitud de onda	= 220 nm
Disolvente A	= TFA al 0,1 % en metanol al 10 %/H ₂ O al 90 %
Disolvente B	= TFA al 0,1 % en metanol al 90 %/H ₂ O al 10 %

Condición III

Columna	= HPLC XTERRA C18 3,0 x 50mm S7
% Inicial de B	= 0
% Final de B	= 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 ₂ O al 90 %
Disolvente B	= TFA al 0,1 % en metanol al 90 %/H ₂ O al 10 %

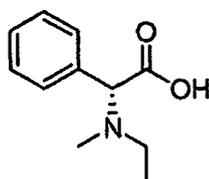
Cap-1

Se añadió una suspensión de Pd al 10 %/C (2,0 g) en metanol (10 ml) a una mezcla de (R)-2-fenilglicina (10 g, 66,2 mmol), formaldehído (33 ml de 37 % en peso en agua), HCl 1N (30 ml) y metanol (30 ml) y se expuso a H₂ (413,57 kPa) durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el filtrado se concentró a vacío. El material bruto resultante se recristalizó en isopropanol proporcionando la sal HCl de *Cap-1* como agujas blancas (4,0 g). Rotación óptica: -117,1° [c = 9,95 mg/ml en H₂O; λ = 589 nm]. RMN de ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 7,43-7,34 (m, 5H), 4,14 (s, 1H), 2,43 (s, 6H); CL (Cond. I): T_R = 0,25; CL/EM: Análisis calculado para [M+H]⁺ C₁₀H₁₄NO₂ 180,10; encontrado 180,17; EMAR: Análisis calculado para [M+H]⁺ C₁₀H₁₄NO₂ 180,1025; encontrado 180,1017.

Cap-2

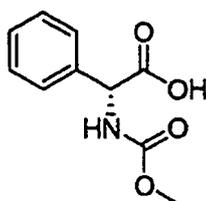
Se añadió NaBH₃CN (6,22 g, 94 mmol) en porciones durante unos pocos minutos a una mezcla enfriada (hielo/agua) de (R)-2-fenilglicina (6,02 g, 39,8 mmol) y MeOH (100 ml), y se agitó durante 5 min. Se añadió acetaldehído (10 ml) gota a gota durante 10 minutos y se continuó agitando a la misma temperatura fría durante 45 minutos y a temperatura ambiente durante ~6,5 hr. La mezcla de reacción se volvió a enfriar con baño de hielo-agua, se trató con agua (3 ml) y luego 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 enfriamiento se retiró y se continuó agitando mientras se añadía HCl concentrado con el fin de mantener el pH de la mezcla aproximadamente a 1,5-2,0. La mezcla de reacción se agitó durante una noche, se filtró para separar la suspensión blanca y el filtrado se concentró a vacío. El material bruto se recristalizó en etanol proporcionando la sal HCl de *Cap-2* como un sólido blanco brillante en dos tandas (tanda-1: 4,16 g; tanda-2: 2,19 g). RMN de ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): 10,44 (1,00, s ancho, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,51 (m, 3H), 5,30 (s, 1H), 3,15 (m ancho, 2H), 2,98 (m ancho, 2H), 1,20 (s ancho aparente, 6H). Tanda-1: [α]²⁵ -102,21° (c = 0,357, H₂O); tanda-2: [α]²⁵ -99,7° (c = 0,357, H₂O). CL (Cond. I): T_R = 0,43 min; CL/EM: Análisis calculado para [M+H]⁺ C₁₂H₁₈NO₂: 208,13; encontrado 208,26

25

Cap-3

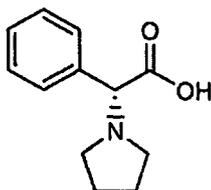
Se añadió secuencialmente acetaldehído (5,0 ml, 89,1 mmol) y una suspensión de Pd al 10 %/C (720 mg) en metanol/H₂O (4 ml/1 ml) a una mezcla enfriada (~ 15 °C) de (R)-2-fenilglicina (3,096g, 20,48 mmol), HCl 1N (30 ml) y metanol (40 ml). Se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se agitó bajo un globo de H₂ durante 17 horas. Se añadió más acetaldehído (10 ml, 178,2 mmol) y se continuó agitando en atmósfera de H₂ durante 24 horas [Nota: el suministro de H₂ se reponía cuando era necesario a través de la reacción]. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el filtrado se concentró a vacío. El material bruto resultante se recrystalizó en isopropanol proporcionando la sal HCl de ácido (R)-2-(etilamino)-2-fenilacético como un sólido blanco brillante (2,846 g). RMN de ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 14,15 (s ancho, 1H), 9,55 (s ancho, 2H), 7,55-7,48 (m, 5H), 2,88 (m ancho, 1H), 2,73 (m ancho, 1H), 1,20 (t aparente, J = 7,2, 3H). CL (Cond. I): T_R = 0,39 min; índice de homogeneidad >95 %; CL/EM: Análisis calculado para [M+H]⁺ C₁₀H₁₄NO₂: 180,10; encontrado 180,18.

Se añadió una suspensión de Pd al 10 %/C (536 mg) en metanol/H₂O (3 ml/1 ml) a una mezcla de ácido (R)-2-(etilamino)-2-fenilacético/HCl (1,492 g, 6,918 mmol), formaldehído (20 ml de 37 % en peso en agua), HCl 1N (30 ml) y metanol (23 ml). La mezcla de reacción se agitó bajo un globo de H₂ durante ~72 horas, en el que se el suministro de H₂ se reanudaba según se necesitaba. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el filtrado se concentró a vacío. El material bruto resultante se recrystalizó en isopropanol (50 ml) proporcionando la sal HCl de *Cap-3* como un sólido blanco (985 mg). RMN de ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 10,48 (s ancho, 1H), 7,59-7,51 (m, 5H), 5,26 (s, 1H), 3,08 (s ancho aparente, 2H), 2,65 (s ancho, 3H), 1,24 (m ancho, 3H). CL (Cond. I): T_R = 0,39 min; índice de homogeneidad >95 %; CL/EM: Análisis calculado para [M+H]⁺ C₁₁H₁₆NO₂: 194,12; encontrado 194,18; EMAR: Análisis calculado para [M+H]⁺ C₁₁H₁₆NO₂: 194,1180; encontrado 194,1181.

Cap-4

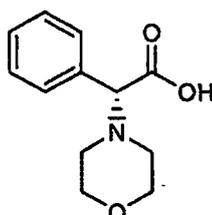
Se añadió ClCO₂Me (3,2 ml, 41,4 mmol) gota a gota a una semisolución en THF enfriada (hielo/agua) (410 ml) de 2-amino-2-fenilacetato de (R)-terc-butilo/HCl (9,877 g, 40,52 mmol) y diisopropiletilamina (14,2 ml, 81,52 mmol) durante 6 min, y se agitó a una temperatura similar durante 5,5 horas. El componente volátil se eliminó a vacío y el residuo se repartió entre agua (100 ml) y acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se lavó con HCl 1N (25 ml) y solución saturada de NaHCO₃ (30 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío. El aceite resultante incoloro se trituroó en hexanos, se filtró y se lavó con hexanos (100 ml) proporcionando 2-(metoxicarbonilamino)-2-fenilacetato de (R)-terc-butilo como un sólido blanco (7,7 g). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 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. I): T_R = 1,53 min; índice de homogeneidad ~90 %; CL/EM: Análisis calculado para [M+Na]⁺ C₁₄H₁₉NNaO₄: 288,12; encontrado 288,15.

Se añadió TFA (16 ml) gota a gota a una solución enfriada (hielo/agua) en CH₂Cl₂ (160 ml) del producto anterior durante 7 minutos y se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se agitó durante 20 horas. Puesto que la desprotección todavía no fue completa, se añadió más TFA (1,0 ml) y se continuó agitando durante otras 2 horas más. El componente volátil se eliminó a vacío, y el residuo oleoso resultante se trató con éter dietílico (15 ml) y hexanos (12 ml) proporcionando un precipitado. El precipitado se filtró y se lavó con éter dietílico/hexanos (relación ~1:3; 30 ml) y se secó a vacío proporcionando *Cap-4* como un sólido blanco apelmusado (5,57 g). Rotación óptica: -176,9° [c = 3,7 mg/ml en H₂O; λ = 589 nm]. RMN de ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 12,84 (s ancho, 1H), 7,96 (d, J = 8,3, 1H), 7,41-7,29 (m, 5H), 5,14 (d, J = 8,3, 1H), 3,55 (s, 3H). CL (Cond. I): T_R = 1,01 min; índice de homogeneidad >95 %; CL/EM: Análisis calculado para [M+H]⁺ C₁₀H₁₂NO₄ 210,08; encontrado 210,17; EMAR: Análisis calculado para [M+H]⁺ C₁₀H₁₂NO₄ 210,0766; encontrado 210,0756.

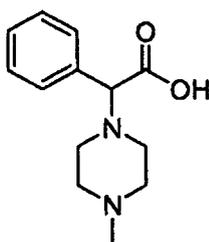
Cap-5

Se calentó a 100 °C durante 21 horas una mezcla de (R)- 2-fenilglicina (1,0 g, 6,62 mmol), 1,4-dibromobutano (1,57 g, 7,27 mmol) y Na₂CO₃ (2,10 g, 19,8 mmol) en etanol (40 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura

ambiente y se filtró, y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se disolvió en etanol y se acidificó con HCl 1N hasta pH 3-4, y el componente volátil se eliminó a vacío. El material bruto resultante se purificó por una HPLC de fase inversa (agua/metanol/TFA) proporcionando la sal TFA de *Cap-5* como una espuma blanca semiviscosa (1,0 g). RMN de ^1H (DMSO- d_6 , $\delta = 2,5$, 500 MHz) δ 10,68 (s ancho, 1H), 7,51 (m, 5H), 5,23 (s, 1H), 3,34 (s ancho aparente, 2H), 3,05 (s ancho aparente, 2H), 1,95 (s ancho aparente, 4H); $T_R = 0,30$ min (Cond. I); índice de homogeneidad >98 %; CL/EM: Análisis calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_2$: 206,12; encontrado 206,25.

Cap-6

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 de ^1H (DMSO- d_6 , $\delta = 2,5$, 500 MHz) δ 12,20 (s ancho, 1H), 7,50 (m, 5H), 4,92 (s, 1H), 3,78 (s ancho aparente, 4H), 3,08 (s ancho aparente, 2H), 2,81 (s ancho aparente, 2H); $T_R = 0,32$ min (Cond. I); >98 %; CL/EM: Análisis calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_3$: 222,11; encontrado 222,20; EMAR: Análisis calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_3$: 222,1130; encontrado 222,1121.

Cap-7

7a: enantiómero 1
7b: enantiómero 2

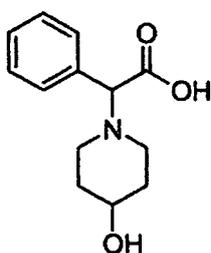
Se añadió gota a gota una solución en CH_2Cl_2 (200 ml) de cloruro de p-toluenosulfonilo (8,65 g, 45,4 mmol) a una solución (-5 °C) en CH_2Cl_2 (200 ml) de 2-hidroxi-2-fenilacetato de (S)-bencilo (10,0 g, 41,3 mmol), trietilamina (5,75 ml, 41,3 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,504 g, 4,13 mmol), mientras se mantenía la temperatura de -5 °C a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 9 horas, y luego se almacenó en un congelador (-25 °C) durante 14 horas. Se dejó descongelar hasta temperatura ambiente y se lavó con agua (200 ml), HCl 1N (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró a vacío proporcionando 2-fenil-2-(tosiloxi)acetato de bencilo como un aceite viscoso que solidificó en reposo (16,5 g). La integridad quiral del producto no se verificó y dicho producto se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. RMN de ^1H (DMSO- d_6 , $\delta = 2,5$, 500 MHz) δ 7,78 (d, $J = 8,6$, 2H), 7,43-7,29 (m, 10H), 7,20 (m, 2H), 6,12 (s, 1H), 5,16 (d, $J = 12,5$, 1H), 5,10 (d, $J = 12,5$, 1H), 2,39 (s, 3H). $T_R = 3,00$ (Cond. III); índice de homogeneidad >90 %; CL/EM: Análisis calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{NaO}_5\text{S}$: 419,09; encontrado 419,04.

Se calentó a 65 °C durante 7 horas 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 dejó enfriar la reacción hasta temperatura ambiente y el componente volátil se eliminó a vacío. El residuo se repartió entre etilacetato y agua, y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró a vacío. El material bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, etilo acetato) proporcionando 2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-fenilacetato de bencilo como un aceite viscoso anaranjado-pardo (4,56 g). El análisis HPLC quiral (Chiralcel OD-H) indicó que la muestra es una mezcla de enantiómeros en una relación 38,2 a 58,7. La separación de los enantiómeros se realizó como sigue: se disolvió el producto en 120 ml de etanol/heptano (1:1) y se inyectó (5 ml/inyección) en una columna HPLC quiral (Chiralcel OJ, 5 cm ID x 50 cm L, 20 μm) eluyendo con 85:15 Heptano/etanol a 75 ml/min, y se controló a 220 nm. El enantiómero-1 (1,474 g) y el enantiómero-2 (2,2149 g) se recuperaron como aceite viscoso. RMN de ^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 ancho aparente, 8H), 2,25 (s, 3H). $T_R = 2,10$ (Cond. III); índice de homogeneidad >98 %; CL/EM: Análisis calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2$: 325,19; encontrado 325,20.

Se añadió una solución en metanol (10 ml) de cualquiera de los enantiómeros de 2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-fenilacetato de bencilo (1,0 g, 3,1 mmol) a una suspensión de Pd al 10 %/C (120 mg) en metanol (5,0 ml). La mezcla

de reacción se expuso a un globo de hidrógeno con un control cuidadoso durante <50 min. Inmediatamente después de completarse la reacción, se filtró el catalizador a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el filtrado se concentró a vacío proporcionando *Cap-7*, contaminado con ácido fenilacético como una espuma color castaño (867,6 mg; la masa es superior al rendimiento teórico). El producto se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. RMN de ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,5, 500 MHz) δ 7,44-7,37 (m, 2H), 7,37-7,24 (m, 3H), 3,92 (s, 1H), 2,63-2,48 (s ancho ap., 2H), 2,48-2,32 (m, 6H), 2,19 (s, 3H); T_R = 0,31 (Cond. II); índice de homogeneidad >90 %; CL/EM: Análisis calculado para [M+H]⁺ C₁₃H₁₉N₂O₂: 235,14; encontrado 235,15; EMAR: Análisis calculado para [M+H]⁺ C₁₃H₁₉N₂O₂: 235,1447; encontrado 235,1440.

La síntesis de *Cap-8* y *Cap-9* se llevó a cabo de acuerdo con la síntesis de *Cap-7* usando aminas apropiadas para la etapa de desplazamiento de SN₂ (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 más adelante.

Cap-8

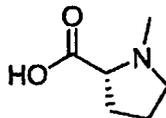
8a: enantiómero 1
8b: enantiómero 2

La separación enantiomérica del intermedio 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-fenil acetato de bencilo se efectuó empleando las siguientes condiciones: se disolvió el compuesto (500 mg) en etanol/heptano (5 ml/45 ml). La solución resultante se inyectó (5 ml/inyección) en una columna HPLC quiral (Chiracel OJ, 2 cm ID x 25 cm de longitud, 10 μm) eluyendo con 80:20 de heptano/etanol a 10 ml/min, controlada a 220 nm, proporcionando 186,3 mg de enantiómero-1 y 209,1 mg de enantiómero-2 como aceites viscosos amarillo claro. Estos ésteres bencílicos se sometieron a hidrogenación de acuerdo con la preparación de *Cap-7* proporcionando *Cap-8*: RMN de ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,5, 500 MHz) 7,40 (d, J = 7, 2H), 7,28-7,20 (m, 3H), 3,78 (s 1H), 3,46 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,42 (m, 2H). T_R = 0,28 (Cond. II); índice de homogeneidad >98 %; CL/EM: Análisis calculado para [M+H]⁺ C₁₃H₁₈NO₃: 236,13; encontrado 236,07; EMAR: Calculado para [M+H]⁺ C₁₃H₁₈NO₃: 236,1287; encontrado 236,1283.

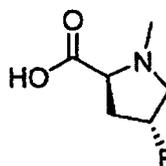
Cap-9

9a: diastereómero 1
9b: diastereómero 2

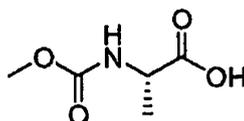
La separación enantiomérica del intermedio 2-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-2-fenilacetato de bencilo se efectuó empleando las siguientes condiciones: se separó el éster (220 mg) en una columna HPLC quiral (Chiracel OJ-H, 0,46 cm ID x 25 cm L, 5 μm) eluyendo con 95 % de CO₂ / 5 % de metanol con 0,1 % de TFA, a una presión de 10x10⁵ Pa, 70 ml/min de Caudal, y una temperatura de 35 °C. Se concentró el eluato de HPLC para los estereoisómeros respectivos y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (20 ml) y se lavó con un medio acuoso (10 ml agua + 1 ml de solución saturada de NaHCO₃). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío proporcionando 92,5 mg de fracción-1 y 59,6 mg de fracción-2. Estos ésteres bencílicos se sometieron a hidrogenación de acuerdo con la preparación de *Cap-7* para preparar Caps 9a y 9b. *Cap-9a* (diastereómero-1; la muestra es una sal TFA como resultado de la purificación en una HPLC de fase inversa usando H₂O/metanol/TFA como disolvente): RMN de ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,5, 400 MHz) 7,55-7,48 (m, 5H), 5,38 (d de m, J = 53,7, 1H), 5,09 (s ancho, 1H), 3,84-2,82 (m ancho, 4H), 2,31-2,09 (m, 2H). T_R = 0,42 (Cond. I); índice de homogeneidad >95 %; CL/EM: Análisis calculado para [M+H]⁺ C₁₂H₁₅FNO₂: 224,11; encontrado 224,14; *Cap-9b* (diastereómero-2): RMN de ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,5, 400 MHz) 7,43-7,21 (m, 5H), 5,19 (d de m, J = 55,9, 1H), 3,97 (s, 1H), 2,95-2,43 (m, 4H), 2,19-1,78 (m, 2H). T_R = 0,44 (Cond. I); CL/EM: Análisis calculado para [M+H]⁺ C₁₂H₁₅FNO₂: 224,11; encontrado 224,14.

Cap-10

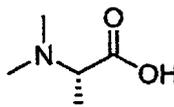
- 5 A una solución de D-prolina (2,0 g, 17 mmol) y formaldehído (2,0 ml de 37 % en peso en H₂O) en metanol (15 ml) se añadió una suspensión de Pd al 10 %/C (500 mg) en metanol (5 ml). La mezcla se agitó bajo un globo de hidrógeno durante 23 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y se concentró a vacío proporcionando *Cap-10* como un sólido blanquecino (2,15 g). RMN de ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,5, 500 MHz) 3,42 (m, 1H), 3,37 (dd, *J* = 9,4, 6,1, 1H), 2,85-2,78 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,21-2,13 (m, 1H), 1,93-1,84 (m, 2H), 1,75-1,66 (m, 1H). T_R = 0,28 (Cond. II); índice de homogeneidad >98 %; CL/EM: Análisis calculado para [M+H]⁺ C₆H₁₂NO₂: 130,09; encontrado 129,96.

Cap-11

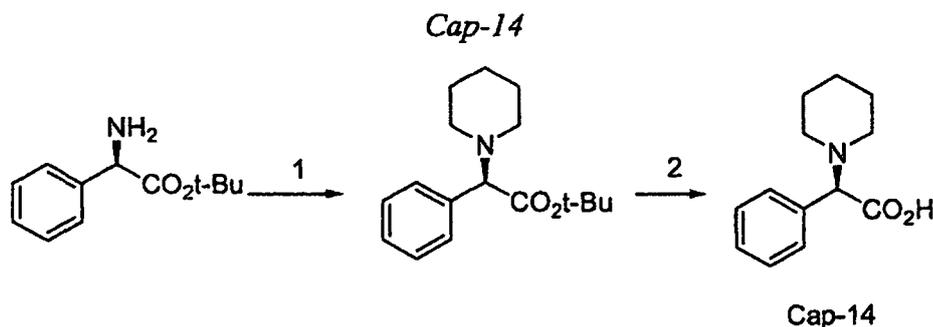
- 10 Una mezcla de ácido (2S,4R)-4-fluoropirrolidin-2-carboxílico (0,50 g, 3,8 mmol), formaldehído (0,5 ml de 37 % en peso en H₂O), HCl 12 N (0,25 ml) y Pd al 10 %/C (50 mg) en metanol (20 ml) se agitó bajo un globo de hidrógeno durante 19 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se recrystalizó en isopropanol proporcionando la sal HCl de *Cap-11* como un sólido blanco (337,7 mg). RMN de ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,5, 500 MHz) 5,39 (d m, *J* = 53,7, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,90 (ddd, *J* = 31,5, 13,5, 4,5, 1H), 3,33 (dd, *J* = 25,6, 13,4, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,60-2,51 (m, 1H), 2,39-2,26 (m, 1H). T_R = 0,28 (Cond. II); índice de homogeneidad >98 %; CL/EM: Análisis calculado para [M+H]⁺ C₆H₁₁FNO₂: 148,08; encontrado 148,06.

Cap-12 (igual que Cap 52)

- 20 Se disolvió L-alanina (2,0 g, 22,5 mmol) en solución acuosa al 10 % de carbonato sódico (50 ml), y se añadió a la misma una solución en THF (50 ml) de clorofornato de metilo (4,0 ml). La mezcla de reacción se agitó en condiciones ambientales durante 4,5 horas y se concentró a vacío. El sólido blanco resultante se disolvió en agua y se acidificó con HCl 1N hasta un pH ~ 2-3. Las soluciones resultantes se extrajeron con acetato de etilo (3 x 100 ml), y la fase orgánica reunida se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío proporcionando un aceite incoloro (2,58 g). Se purificaron 500 mg de este material por una HPLC de fase inversa (H₂O/metanol/TFA) proporcionando 150 mg de *Cap-12* como un aceite incoloro. RMN de ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,5, 500 MHz) 7,44 (d, *J* = 7,3, 0,8H), 7,10 (s ancho, 0,2H), 3,97 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 1,25 (d, *J* = 7,3, 3H).

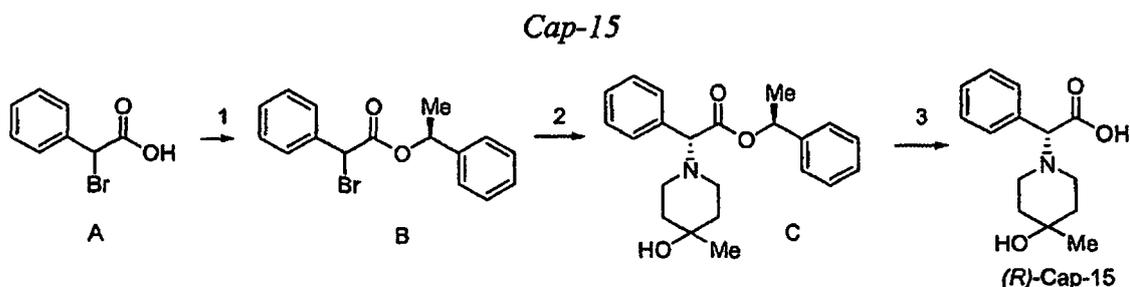
Cap-13

- 30 Se agitó una mezcla de L-alanina (2,5 g, 28 mmol), formaldehído (8,4 g, 37 % en peso), HCl 1N (30 ml) y Pd al 10 %/C (500 mg) en metanol (30 ml) en una atmósfera de hidrógeno (344,64 kPa) durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el filtrado se concentró a vacío proporcionando la sal HCl de *Cap-13* como un aceite que solidificó en reposo a vacío (4,4 g; la masa es superior al rendimiento teórico). El producto se usó sin purificación adicional. RMN de ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,5, 500 MHz) δ 12,1 (s ancho, 1H), 4,06 (q, *J* = 7,4, 1H), 2,76 (s, 6H), 1,46 (d, *J* = 7,3, 3H).



Etapa 1; Una mezcla éster terc-butílico de (R)-(-)-D-fenilglicina (3,00 g, 12,3 mmol), NaBH₃CN (0,773 g, 12,3 mmol), KOH (0,690 g, 12,3 mmol) y ácido acético (0,352 ml, 6,15 mmol) se agitó en metanol a 0 °C. A esta mezcla se añadió dialdehído glutárico (2,23 ml, 12,3 mmol) gota a gota durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó calentando hasta temperatura ambiente y se continuó agitando a la misma temperatura durante 16 horas. El disolvente se eliminó seguidamente y el residuo se repartió con NaOH acuoso al 10 % y acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró hasta sequedad proporcionando un aceite transparente. Este material se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (Primesphere C-18, 30 x 100mm; CH₃CN-H₂O-TFA al 0,1 %) dando el éster intermedio (2,70 g, 56 %) como un aceite transparente. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,53-7,44 (m, 3H), 7,40-7,37 (m, 2H), 3,87 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 3,59 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 2,99 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 2,59 (t, J = 11,4 Hz, 1H), 2,07-2,02 (m, 2H), 1,82 (d, J = 1,82 Hz, 3H), 1,40 (s, 9H). CL/EM: Análisis calculado para C₁₇H₂₅NO₂: 275; hallado: 276 (M+H)⁺.

Etapa 2; A una solución agitada del éster intermedio (1,12 g, 2,88 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió TFA (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y luego se concentró hasta sequedad dando un aceite amarillo claro. El aceite se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (Primesphere C-18, 30 x 100mm; CH₃CN-H₂O-TFA al 0,1 %). Las fracciones apropiadas se reunieron y se concentraron hasta sequedad a vacío. El residuo se disolvió entonces en una cantidad mínima de metanol y se aplicó en cartuchos de extracción MCX LP (2 x 6 g). Los cartuchos se aclararon con metanol (40 ml) y luego eluyó el compuesto deseado usando amoníaco 2M en metanol (50 ml). Las fracciones que contenían producto se reunieron y concentraron y el residuo se suspendió en agua. La liofilización de esta solución proporcionó el compuesto del título (0,492 g, 78 %) como un sólido amarillo claro. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 7,50 (s, 5H), 5,13 (s, 1H), 3,09 (s ancho, 2H), 2,92-2,89 (m, 2H), 1,74 (m, 4H), 1,48 (s ancho, 2H). CL/EM: Análisis calculado para C₁₃H₁₇NO₂: 219; hallado: 220 (M+H)⁺.

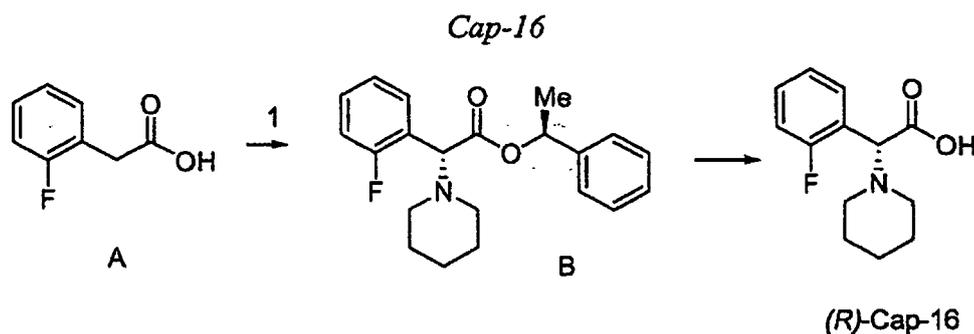


Etapa 1; 2-Bromo-2-fenilacetato de (S)-1-feniletilo: A una mezcla de ácido α-bromofenilacético (10,75 g, 0,050 mol), (S)-(-)-1-feniletanol (7,94 g, 0,065 mol) y DMAP (0,61 g, 5,0 mmol) en diclorometano seco (100 ml) se añadió EDCI sólido (12,46 g, 0,065 mol) todo de una vez. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente en Ar durante 18 horas y luego se diluyó con acetato de etilo, se lavó (H₂O x 2, salmuera), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró dando un aceite amarillo pálido. La cromatografía ultrarrápida (SiO₂/ hexano-etilo acetato, 4:1) de este aceite proporcionó el compuesto del título (11,64 g, 73 %) como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,53-7,17 (m, 10H), 5,95 (q, J = 6,6 Hz, 0,5H), 5,94 (q, J = 6,6 Hz, 0,5H), 5,41 (s, 0,5H), 5,39 (s, 0,5H), 1,58 (d, J = 6,6 Hz, 1,5H), 1,51 (d, J = 6,6 Hz, 1,5H).

Etapa 2; (R)-2-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)-2-fenilacetato de (S)-1-feniletilo: A una solución de 2-bromo-2-fenilacetato de (S)-1-feniletilo (0,464 g, 1,45 mmol) en THF (8 ml) se añadió trietilamina (0,61 ml, 4,35 mmol), seguido por yoduro de tetrabutilamonio (0,215 g, 0,58 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y luego 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 luego se calentó a 55-60 °C (temperatura de baño de aceite) durante 4 horas. La mezcla de reacción enfriada se diluyó entonces con acetato de etilo (30 ml), se lavó (H₂O x2, salmuera), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-60 % de etilo acetato-hexano) proporcionando primero el isómero (S,R) del compuesto del título (0,306 g, 60 %) como un sólido blanco y luego el correspondiente isómero (S,S) (0,120 g, 23 %), también como un

sólido blanco. Isómero (S,R): RMN de ^1H (CD_3OD) δ 7,51-7,45 (m, 2H), 7,41-7,25 (m, 8H), 5,85 (q, $J = 6,6$ 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: Análisis calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_3$: 353; hallado: 354 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Isómero (S,S): RMN de ^1H (CD_3OD) δ 7,41-7,30 (m, 5H), 7,20-7,14 (m, 3H), 7,06-7,00 (m, 2H), 5,85 (q, $J = 6,6$ 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: Análisis calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_3$: 353; hallado: 354 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

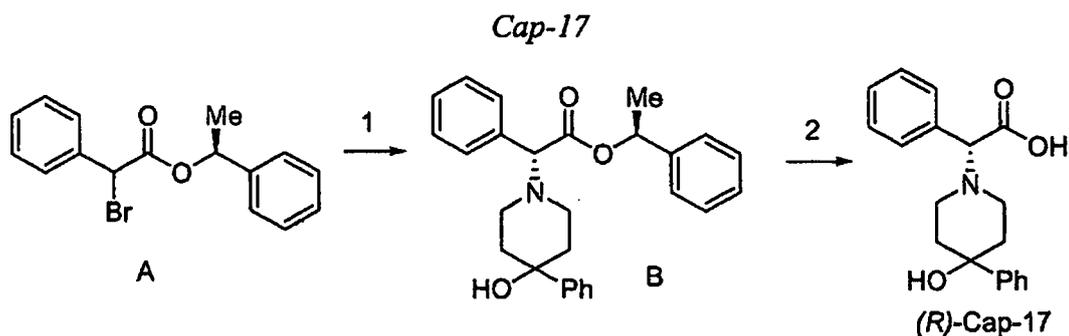
Etapa 3; ácido (R)-2-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)-2-fenilacético: A una solución de (R)-2-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)-2-fenilacetato de (S)-1-feniletilo (0,185 g, 0,52 mmol) en diclorometano (3 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante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



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_2Cl_2 (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El disolvente se concentró a continuación y el residuo se repartió con H_2O -acetato de etilo. Se separaron las fases y la fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas reunidas se lavaron (H_2O , salmuera), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Biotage/ 0-20 % de acetato de etilo-hexano) proporcionando el compuesto del título como un aceite incoloro (8,38 g, 92 %). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,32 - 7,23 (m, 7H), 7,10-7,04 (m, 2), 5,85 (q, $J = 6,5$ Hz, 1H), 3,71 (s, 2H), 1,48 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H).

Etapa 2; 2-(2-Fluorofenil)-2-(piperidin-1-il)acetato de (R)-((S)-1-feniletilo): A una solución de 2-(2-fluorofenil)acetato de (S)-1-feniletilo (5,00 g, 19,4 mmol) en THF (1200 ml) a 0°C se añadió DBU (6,19 g, 40,7 mmol) y la solución se dejó calentar hasta temperatura ambiente mientras se agitaba durante 30 minutos. La solución se enfrió entonces hasta -78°C y se añadió una solución de CBr_4 (13,5 g, 40,7 mmol) en THF (100 ml) y la mezcla se dejó calentar hasta -10°C y se agitó a esta temperatura durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado y se separaron las fases. La fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (2x) y las fases orgánicas reunidas se lavaron (H_2O , salmuera), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a vacío. Al residuo se añadió piperidina (5,73 ml, 58,1 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Los volátiles se concentraron entonces a vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Biotage/ 0-30 % de éter dietílico-hexano) proporcionando una mezcla pura de diastereoisómeros (relación 2:1 por RMN de ^1H) como un aceite amarillo (2,07 g, 31 %), junto con material de partida sin reaccionar (2,53 g, 51 %). Otra cromatografía de la mezcla diastereomérica (Biotage/ 0-10 % éter dietílico-tolueno) proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (0,737 g, 11 %). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) 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 (q, $J = 6,6$ 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: Análisis calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{FNO}_2$: 341; hallado: 342 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

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 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ al 20 %/C (0,070 g) en etanol (30 ml) se sometió a hidrogenación a temperatura ambiente y presión atmosférica (globo de H_2) durante 2 horas. La solución se purgó entonces con Ar, se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite[®]) y se concentró a vacío. Esto proporcionó el compuesto del título como un sólido incoloro (0,503 g, 98 %). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) 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 ancho, 4H), 1,62 (s ancho, 2H). CLEM: Análisis calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{FNO}_2$: 237; hallado: 238 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



- Etapa 1;** (R)-2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidin-1-il)-2-fenilacetato de (S)-1-feniletilo: A una solución de 2-bromo-2-fenilacetato de (S)-1-feniletilo (1,50 g, 4,70 mmol) en THF (25 ml) se añadió trietilamina (1,31 ml, 9,42 mmol), seguido por yoduro de tetrabutilamonio (0,347 g, 0,94 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y luego 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 luego se diluyó con acetato de etilo con salmuera, se lavó (H₂O x2, salmuera), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (acetato de etilo 0-60 %-hexano) proporcionando una mezcla aproximadamente 2:1 de diastereoisómeros, como se juzgó por RMN de ¹H. La separación de esos isómeros se llevó a cabo usando cromatografía de fluido supercrítico (Chiralcel OJ-H, 30 x 250mm; 20 % etanol en CO₂ a 35 °C), dando primero el isómero (R) del compuesto del título (0,534 g, 27 %) como un aceite amarillo y luego el isómero (S) correspondiente (0,271 g, 14 %), también como un aceite amarillo. Isómero (S,R): RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,55-7,47 (m, 4H), 7,44-7,25 (m, 10H), 7,25-7,17 (m, 1H), 5,88 (q, 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: Análisis calculado para C₂₇H₂₉NO₃: 415; hallado: 416 (M+H)⁺; Isómero (S,S): RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) 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 (q, 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: Análisis calculado para C₂₇H₂₉NO₃: 415; hallado: 416 (M+H)⁺.
- 20 Los ésteres siguientes se prepararon de una forma similar.

<i>Intermedio-17a</i>		<p>Diastereómero 1: RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 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: Análisis calculado para: C₂₈H₃₀N₂O₄ 458,22; Hallado: 459,44 (M+H)⁺.</p> <p>Diastereómero 2: RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 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: Análisis calculado para: C₂₈H₃₀N₂O₄ 458,22; Hallado: 459,44 (M+H)⁺.</p>
<i>Intermedio -17b</i>		<p>Diastereómero 1: T_R = 11,76 min (Condición II); CLEM: Análisis calculado para: C₂₀H₂₂N₂O₃ 338,16 Hallado: 339,39 (M+H)⁺;</p> <p>Diastereómero 2: T_R = 10,05 min (Condición II); CLEM: Análisis calculado para: C₂₀H₂₂N₂O₃ 338,16; Hallado: 339,39 (M+H)⁺.</p>

(continuación)

<i>Intermedio -17c</i>		Diastereómero 1: $T_R = 4,55$ min (Condición I); CLEM: Análisis calculado para: $C_{21}H_{26}N_2O_2$ 338,20 Hallado: 339,45 (M+H) ⁺ ; Diastereómero 2: $T_R = 6,00$ min (Condición I); CLEM: Análisis calculado para: $C_{21}H_{26}N_2O_2$ 338,20 Hallado: 339,45 (M+H) ⁺ .
<i>Intermedio -17d</i>		Diastereómero 1: $T_R = 7,19$ min (Condición I); CLEM: Análisis calculado para: $C_{27}H_{29}NO_2$ 399,22 Hallado: 400,48 (M+H) ⁺ ; Diastereómero 2: $T_R = 9,76$ min (Condición I); CLEM: Análisis calculado para: $C_{27}H_{29}NO_2$ 399,22 Hallado: 400,48 (M+H) ⁺ .
Condiciones de SFC quiral para determinar el tiempo de retención		

Condición I

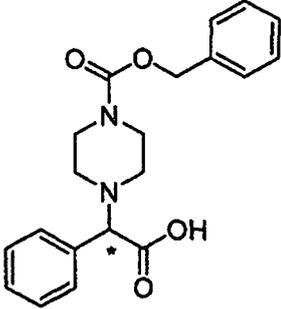
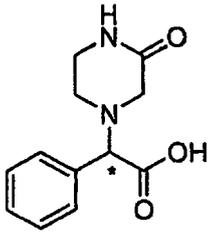
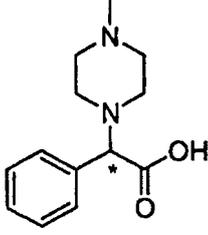
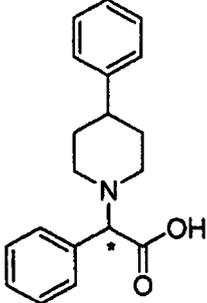
- 5 Columna: Columna Chiralpak AD-H, 4,62X250 mm, 5 μ m
 Disolventes: 90 % de CO₂ - metanol al 10 % con DEA al 0,1 %
 Temp: 35 °C
 Presión: 15 MPa
 Caudal: 2,0 ml/min.
 UV controlado a 220 nm
 10 Inyección: 1,0 mg/3 ml de metanol

Condición II

- 15 Columna: Columna Chiralcel OD-H, 4,62X250 mm, 5 μ m
 Disolventes: 90 % de CO₂ - metanol al 10 % con DEA al 0,1 %
 Temp: 35 °C
 Presión: 15 MPa
 Caudal: 2,0 ml/min.
 UV controlado a 220 nm
 20 Inyección: 1,0 mg/ml de metanol

- 25 Cap-17, Etapa 2; ácido (R)-2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidin-1-il)-2-fenilacético: A una solución de (R)-2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidin-1-il)-2-fenilacetato de (S)-1-feniletilo (0,350 g, 0,84 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los volátiles se eliminaron seguidamente a vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (Primesphere C-18, 20 x 100mm; CH₃CN-H₂O-TFA al 0,1 %) dando el compuesto del título (como sal TFA) como un sólido blanco (0,230 g, 88 %). CLEM: Análisis calculado para C₁₉H₂₁NO₃: 311,15; hallado: 312 (M+H)⁺.

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

Cap-17a		$T_R = 2,21$ (Condición II); RMN de 1H (500 MHz, DMSO- d_6) 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: Análisis calculado para: $C_{20}H_{22}N_2O_4$ 354,16; Hallado: 355,38 (M+H) $^+$.
Cap-17b		$T_R = 0,27$ (Condición III); CLEM: Análisis calculado para: $C_{12}H_{14}N_2O_3$ 234,10; Hallado: 235,22 (M+H) $^+$.
Cap-17c		$T_R = 0,48$ (Condición II); CLEM: Análisis calculado para: $C_{13}H_{18}N_2O_2$ 234,14; Hallado: 235,31 (M+H) $^+$.
Cap-17d		$T_R = 2,21$ (Condición I); CLEM: Análisis calculado para: $C_{19}H_{21}NO_2$ 295,16; Hallado: 296,33 (M+H) $^+$.
Condiciones de CLEM para determinar el tiempo de retención		

Condición I

- Columna: Phenomenex-Luna 4,6 X 50 mm S10
 % Inicial de B = 0
 5 % Final de B = 100
 Tiempo de gradiente = 4 min
 Caudal = 4 ml/min
 Longitud de onda = 220
 10 Disolvente A = metanol al 10 % - H₂O al 90 % - TFA al 0,1 %
 Disolvente B = metanol al 90 % - H₂O al 10 % - TFA al 0,1 %

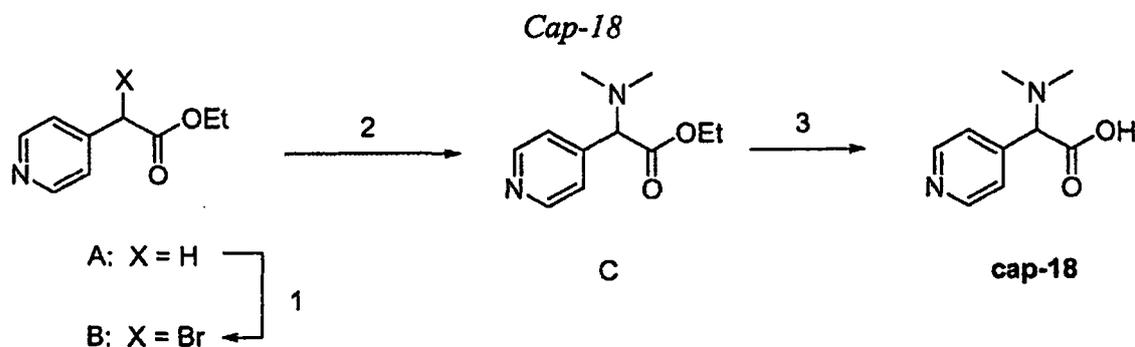
Condición II

- Columna: Waters-Sunfire 4,6 X 50 mm S5
 % Inicial de B = 0

% Final de B = 100
 Tiempo de gradiente = 2 min
 Caudal = 4 ml/min
 Longitud de onda = 220
 5 Disolvente A = metanol al 10 % - H₂O al 90 % - TFA al 0,1 %
 Disolvente B = metanol al 90 % - H₂O al 10 % - TFA al 0,1 %

Condición III

10 Columna: Phenomenex 10 μ 3,0 X 50 mm
 % Inicial de B = 0
 % Final de B = 100
 Tiempo de gradiente = 2 min
 Caudal = 4 ml/min
 Longitud de onda = 220
 15 Disolvente A = metanol al 10 % - H₂O al 90 % - TFA al 0,1 %
 Disolvente B = metanol al 90 % - H₂O al 10 % - TFA al 0,1 %

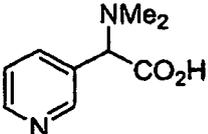
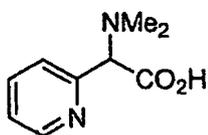
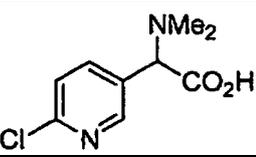
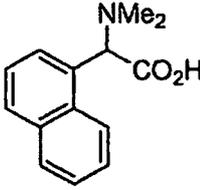
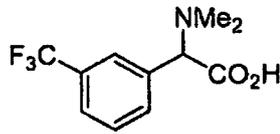
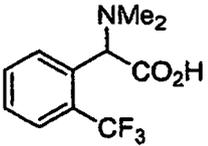
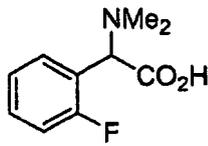
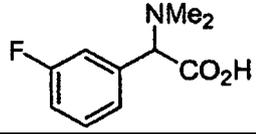
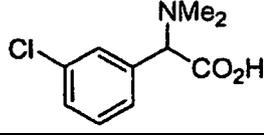
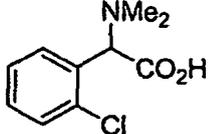


20 *Etapa 1;* 2-(4-piridil)-2-bromoacetato de (R,S)-etilo: A una solución de 4-piridilacetato de etilo (1,00 g, 6,05 mmol) en THF seco (150 ml) a 0 °C en argón se añadió DBU (0,99 ml, 6,66 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se enfrió hasta -78 °C. A esta mezcla se añadió CBr₄ (2,21 g, 6,66 mmol) y se continuó agitando a -78 °C durante 2 horas. Seguidamente la mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó (salmuera), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío. El aceite amarillo resultante se purificó inmediatamente por cromatografía ultrarrápida (SiO₂/hexano-acetato de etilo, 1:1) proporcionando el compuesto del título (1,40 g, 95 %) como un aceite amarillo algo estable. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) 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: Análisis calculado para C₉H₁₀BrNO₂: 242, 244; hallado: 243, 245 (M+H)⁺.

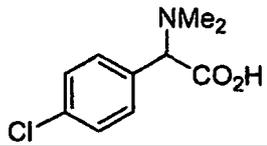
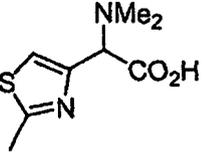
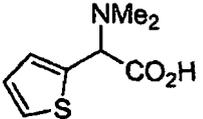
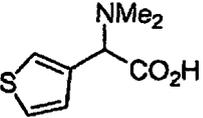
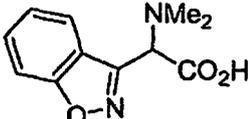
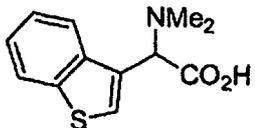
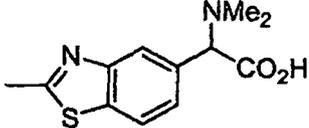
30 *Etapa 2;* 2-(4-piridil)-2-(N,N-dimetilamino)acetato de (R,S)-etilo: A una solución de 2-(4-piridil)-2-bromoacetato de (R,S)-etilo (1,40 g, 8,48 mmol) en DMF (10 ml) a temperatura ambiente se añadió dimetilamina (2M en THF, 8,5 ml, 17,0 mmol). Después de completarse la reacción (que se juzgó por cromatografía en capa fina) los volátiles se eliminaron a vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna Biotage, 40+M SiO₂; 50 %-100 % de acetato de etilo-hexano) proporcionando el compuesto del título (0,539 g, 31 %) como un aceite amarillo claro. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) 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: Análisis calculado para C₁₁H₁₆N₂O₂: 208; hallado: 209 (M+H)⁺.

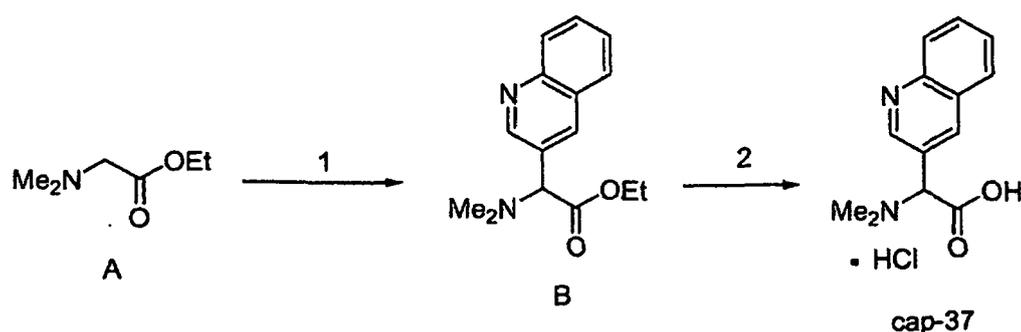
35 *Etapa 3;* ácido (R,S)-2-(4-piridil)-2-(N,N-dimetilamino)acético: A una solución de 2-(4-piridil)-2-(N,N-dimetilamino)acetato de (R,S)-etilo (0,200 g, 0,960 mmol) en una mezcla de THF-metanol-H₂O (1:1:1, 6 ml) se añadió LiOH en polvo (0,120 g, 4,99 mmol) a temperatura ambiente. La solución se agitó durante 3 horas y luego se acidificó hasta pH 6 usando HCl 1N. La fase acuosa se lavó con acetato de etilo y luego se liofilizó dando el diclorhidrato del compuesto del título como un sólido amarillo (que contenía LiCl). El producto se usó como tal en las posteriores etapas. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 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 forma similar usando el procedimiento descrito antes;

Cap-19		CLEM: Análisis calculado para C ₉ H ₁₂ N ₂ O ₂ : 180; hallado: 181 (M+H) ⁺ .
Cap-20		CLEM: sin ionización. RMN de ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,55 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,84 (t aparente, J = 5,3 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,37 (t aparente, J = 5,3 Hz, 1H), 4,35 (s, 1H), 2,60 (s, 6H).
Cap-21		CLEM: Análisis calculado para C ₉ H ₁₁ ClN ₂ O ₂ : 214, 216; hallado: 215, 217 (M+H) ⁺ .
Cap-22		CLEM: Análisis calculado para C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₄ : 224; hallado: 225 (M+H) ⁺ .
Cap-23		CLEM: Análisis calculado para C ₁₄ H ₁₅ NO ₂ : 229; hallado: 230 (M+H) ⁺ .
Cap-24		CLEM: Análisis calculado para C ₁₁ H ₁₂ F ₃ NO ₂ : 247; hallado: 248 (M+H) ⁺ .
Cap-25		CLEM: Análisis calculado para C ₁₁ H ₁₂ F ₃ NO ₂ : 247; hallado: 248 (M+H) ⁺ .
Cap-26		CLEM: Análisis calculado para C ₁₀ H ₁₂ FNO ₂ : 197; hallado: 198 (M+H) ⁺ .
Cap-27		CLEM: Análisis calculado para C ₁₀ H ₁₂ FNO ₂ : 247; hallado: 248 (M+H) ⁺ .
Cap-28		CLEM: Análisis calculado para C ₁₀ H ₁₂ ClNO ₂ : 213; hallado: 214 (M+H) ⁺ .
Cap-29		CLEM: Análisis calculado para C ₁₀ H ₁₂ ClNO ₂ : 213; hallado: 214 (M+H) ⁺ .

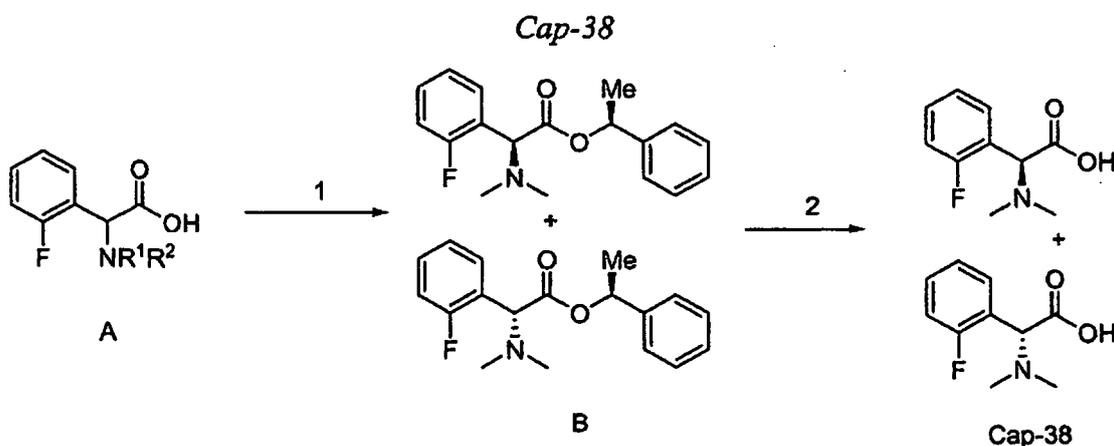
(continuación)

Cap-30		CLEM: Análisis calculado para C ₁₀ H ₁₂ ClNO ₂ : 213; hallado: 214 (M+H) ⁺ .
Cap-31		CLEM: Análisis calculado para C ₈ H ₁₂ N ₂ O ₂ S: 200; hallado: 201 (M+H) ⁺ .
Cap-32		CLEM: Análisis calculado para C ₈ H ₁₁ NO ₂ S: 185; hallado: 186 (M+H) ⁺ .
Cap-33		CLEM: Análisis calculado para C ₈ H ₁₁ NO ₂ S: 185; hallado: 186 (M+H) ⁺ .
Cap-34		CLEM: Análisis calculado para C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₃ : 220; hallado: 221 (M+H) ⁺ .
Cap-35		CLEM: Análisis calculado para C ₁₂ H ₁₃ NO ₂ S: 235; hallado: 236 (M+H) ⁺ .
Cap-36		CLEM: Análisis calculado para C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₂ S: 250; hallado: 251 (M+H) ⁺ .

Cap-37

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), K₃PO₄ (1,90 g, 8,95 mmol), Pd(t-Bu₃P)₂ (0,090 g, 0,176 mmol) y tolueno (10 ml) se desgasificó con una corriente de burbujas de Ar durante 15 minutos. La mezcla de reacción se calentó entonces a 100 °C durante 12 horas, después de lo cual se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en H₂O. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x) y las fases orgánicas reunidas se lavaron (H₂O, salmuera), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó primero por HPLC preparativa de fase inversa (Primesphere C-18, 30 x 100mm; CH₃CN-H₂O-5 mM NH₄OAc) y luego por cromatografía ultrarrápida (SiO₂/ hexano-acetato de etilo, 1:1) proporcionando el compuesto del título (0,128 g, 17 %) como un aceite naranja. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) 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: Análisis calculado para C₁₅H₁₈N₂O₂: 258; hallado: 259 (M+H)⁺.

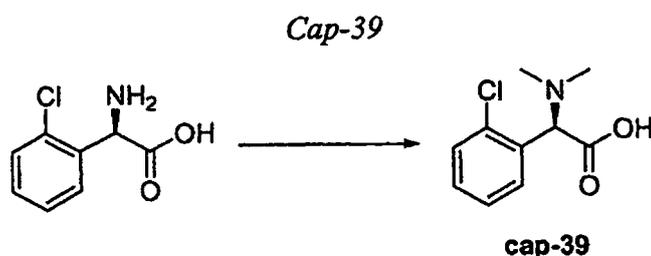
Etapas 2; Ácido (R,S) 2-(quinolin-3-il)-2-(N,N-dimetilamino)acético: Se calentó una mezcla de 2-(quinolin-3-il)-2-(N,N-dimetilamino)acetato de (R,S)-etilo (0,122 g, 0,472 mmol) y HCl 6M (3 ml) a 100 °C durante 12 horas. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando el diclorhidrato del compuesto del título (0,169 g, >100 %) como una espuma amarillo claro. El material sin purificar se usó en las etapas siguientes sin purificación adicional. CLEM: Análisis calculado para C₁₃H₁₄N₂O₂: 230; hallado: 231 (M+H)⁺.



Etapas 1; 2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acetato de (R)-((S)-1-feniletilo) y 2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acetato de (S)-((S)-1-feniletilo): A una mezcla de ácido (RS)-2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acético (2,60 g, 13,19 mmol), DMAP (0,209 g, 1,71 mmol) y (S)-1-feniletanol (2,09 g, 17,15 mmol) en CH₂Cl₂ (40 ml) se añadió EDCI (3,29 g, 17,15 mmol) y la mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente durante 12 horas. El disolvente se eliminó entonces a vacío y el residuo se repartió con acetato de etilo-H₂O. Se separaron las fases, la fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (2x) y las fases orgánicas reunidas se lavaron (H₂O, salmuera), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Biotage/ 0-50 % de éter dietílico-hexano). La mezcla diastereomérica pura resultante se separó entonces por HPLC preparativa de fase inversa (Primesphere C-18, 30 x 100mm; CH₃CN-H₂O-TFA al 0,1 %) dando primero (R)-2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acetato de (S)-1-feniletilo (0,501 g, 13 %) y luego (S)-2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)-acetato de (S)-1-feniletilo (0,727 g, 18 %), ambas como sales TFA del mismo isómero (S,R): RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,65 - 7,70 (m, 1H), 7,55-7,60 (ddd, J = 9,4, 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,36-7,41 (m, 2H), 7,28-7,34 (m, 5H), 6,04 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 5,60 (s, 1H), 2,84 (s, 6H), 1,43 (d, J = 6,5 Hz, 3H). CLEM: Análisis calculado para C₁₈H₂₀FNO₂: 301; hallado: 302 (M+H)⁺; isómero (S,S): RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,58-7,63 (m, 1H), 7,18-7,31 (m, 6H), 7,00 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 2H), 6,02 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 5,60 (s, 1H), 2,88 (s, 6H), 1,54 (d, J = 6,5 Hz, 3H). CLEM: Análisis calculado para C₁₈H₂₀FNO₂: 301; hallado: 302 (M+H)⁺.

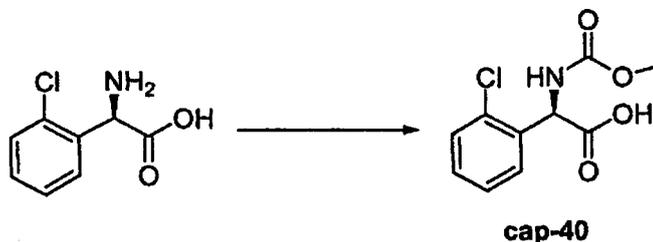
Etapas 2; ácido (R)-2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acético: Una mezcla de 2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acetato de (R)-((S)-1-feniletilo), sal TFA (1,25 g, 3,01 mmol) y 20 % de Pd(OH)₂/C (0,125 g) en etanol (30 ml) se sometió a hidrogenación a temperatura ambiente y presión atmosférica (globo de H₂) durante 4 horas. La solución se purgó entonces con Ar, se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite[®]) y se concentró a vacío. Esto dio el compuesto del título como un sólido incoloro (0,503 g, 98 %). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,53-7,63 (m, 2H), 7,33-7,38 (m, 2H), 5,36 (s, 1H), 2,86 (s, 6H). CLEM: Análisis calculado para C₁₀H₁₂FNO₂: 197; hallado: 198 (M+H)⁺.

El isómero S se podía obtener a partir de 2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acetato de (S)-((S)-1-feniletilo), sal TFA de una forma similar.



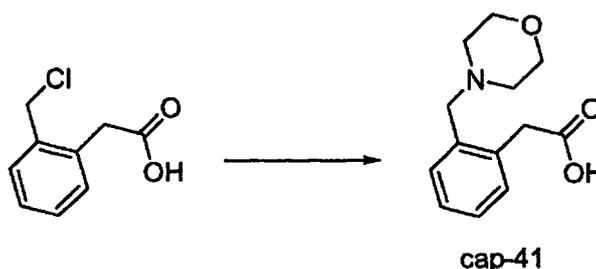
Una mezcla de (R)-2-(2-clorofenil)glicina (0,300 g, 1,62 mmol), formaldehído (solución acuosa al 35 %, 0,80 ml, 3,23 mmol) y 20 % de Pd(OH)₂/C (0,050 g) se sometió a hidrogenación a temperatura ambiente y presión atmosférica (globo de H₂) durante 4 horas. La solución se purgó entonces con Ar, se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite[®]) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (Primesphere C-18, 30 x 100mm; CH₃CN-H₂O-TFA al 0,1 %) dando la sal TFA del compuesto del título ácido (R)-2-(dimetilamino)-2-(2-

clorofenil)acético como un aceite incoloro (0,290 g, 55 %). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,59-7,65 (m, 2H), 7,45-7,53 (m, 2H), 5,40 (s, 1H), 2,87 (s, 6H). CLEM: Análisis calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{ClNO}_2$: 213; hallado: 214 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Cap-40

5 A una solución enfriada en hielo de (R)-2-(2-clorofenil)glicina (1,00 g, 5,38 mmol) y NaOH (0,862 g, 21,6 mmol) en H_2O (5,5 ml) se añadió cloroformiato de metilo (1,00 ml, 13,5 mmol) gota a gota. La mezcla se dejó agitando a 0 °C durante 1 hora y luego se acidificó mediante la adición de HCl concentrado (2,5 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x) y la fase orgánica reunida se lavó (H_2O , salmuera), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a vacío dando el compuesto del título ácido (R)-2-(metoxicarbonilamino)-2-(2-clorofenil)acético como una espuma amarillo-naranja (1,31 g, 96 %). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,39 - 7,43 (m, 2H), 7,29 - 7,31 (m, 2H), 5,69 (s, 1H), 3,65 (s, 3H). CLEM: Análisis calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ClNO}_4$: 243; hallado: 244 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10

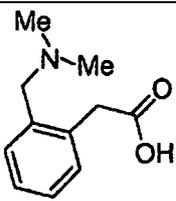
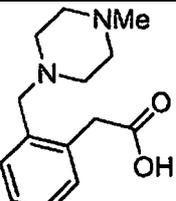
Cap-41

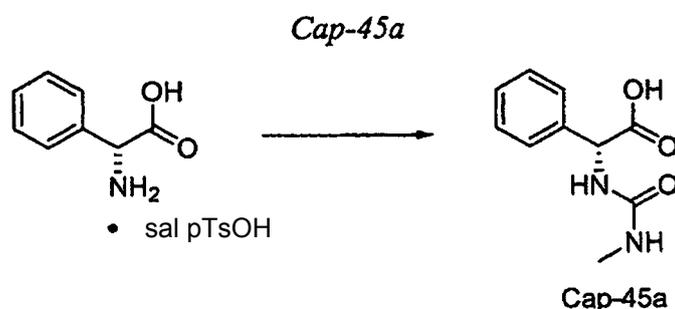
15 A una suspensión de ácido 2-(2-(clorometil)fenil)acético (2,00 g, 10,8 mmol) en THF (20 ml) se añadió morfolina (1,89 g, 21,7 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó entonces con acetato de etilo y se extrajo con H_2O (2x). La fase acuosa se liofilizó y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Biotage/ 0-10 % de metanol- CH_2Cl_2) dando el compuesto del título ácido 2-(2-(morfolinometil)fenil)acético como un sólido incoloro (2,22 g, 87 %). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,37-7,44 (m, 3H), 7,29-7,33 (m, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,83 (s ancho, 4H), 3,68 (s, 2H), 3,14 (s ancho, 4H). CLEM: Análisis calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3$: 235; hallado: 236 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Los siguientes ejemplos se prepararon de igual modo usando el procedimiento descrito para Cap-41:

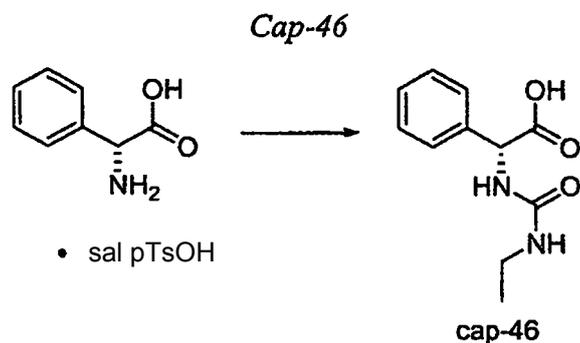
<i>Cap-42</i>		CLEM: Análisis calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2$: 233; hallado: 234 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
<i>Cap-43</i>		CLEM: Análisis calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: 219; hallado: 220 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(continuación)

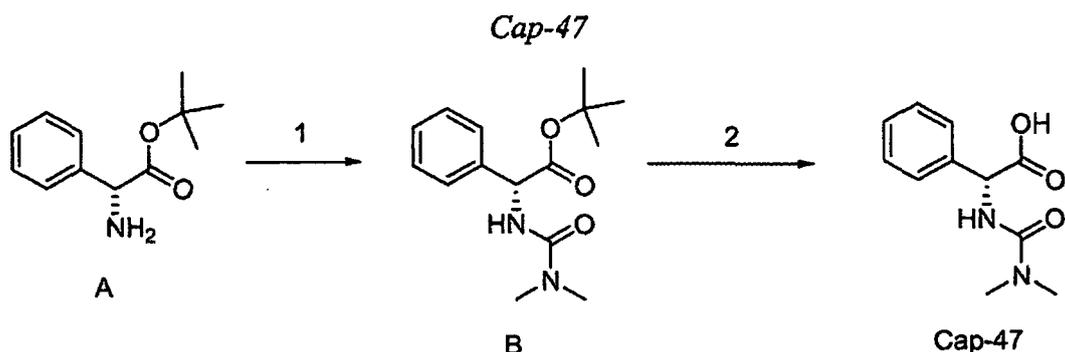
Cap-44		CLEM: Análisis calculado para $C_{11}H_{15}NO_2$: 193; hallado: 194 (M+H) ⁺ .
Cap-45		CLEM: Análisis calculado para $C_{14}H_{20}N_2O_2$: 248; hallado: 249 (M+H) ⁺ .



- 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_2Cl_2 (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió isocianato de metilo (0,5 g, 8,77 mmol) en una porción continuando la agitación durante 30 minutos. La reacción se inactivó mediante adición de H_2O (5 ml) y se filtró el precipitado resultante, se lavó con H_2O y n-hexanos, y se secó a vacío. Se recuperó ácido (R)-2-(3-metilureido)-2-fenilacético (1,5 g; 82 %) como un sólido blanco y se usó sin purificación adicional. RMN de 1H (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 2,54 (d, $J=4,88$ Hz, 3H) 5,17 (d, $J=7,93$ Hz, 1H) 5,95 (q, $J=4,48$ Hz, 1H) 6,66 (d, $J=7,93$ Hz, 1H) 7,26 - 7,38 (m, 5H) 12,67 (s, 1H). CLEM: Análisis calculado para $C_{10}H_{12}N_2O_3$ 208,08 encontrado 209,121 (M+H)⁺; HPLC Phenomenex C-18 3,0 \times 46 mm, 0 a 100 % de B durante 2 minutos, tiempo de mantenimiento 1 minuto, A = 90 % de agua, 10 % de metanol, 0,1 % de TFA, B = 10 % de agua, 90 % de metanol, 0,1 % de TFA, T_R = 1,38 min, índice de homogeneidad 90 %.
- 10

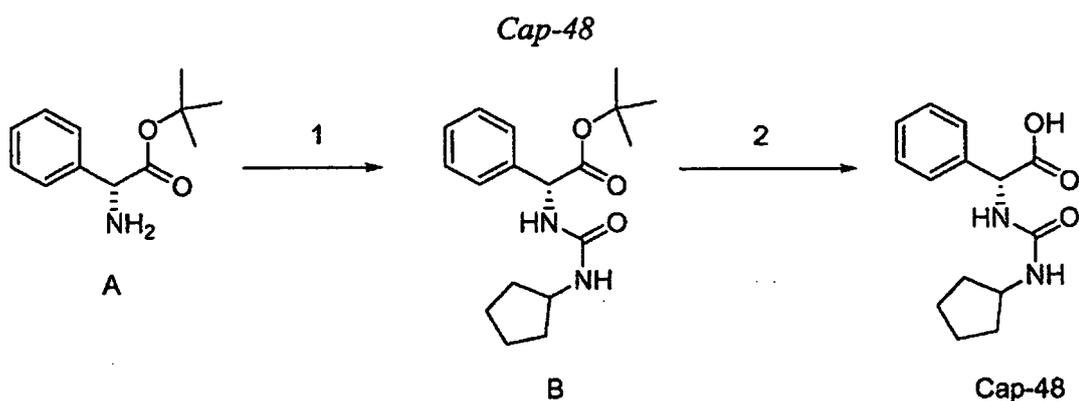


- 15 El producto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para Cap-45a. RMN de 1H (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 0,96 (t, $J=7,17$ Hz, 3H) 2,94 - 3,05 (m, 2H) 5,17 (d, $J=7,93$ Hz, 1H) 6,05 (t, $J=5,19$ Hz, 1H) 6,60 (d, $J=7,63$ Hz, 1H) 7,26 - 7,38 (m, 5H) 12,68 (s, 1H). CLEM: Análisis calculado para $C_{11}H_{14}N_2O_3$ 222,10 encontrado 223,15 (M+H)⁺.
- 20 HPLC XTERRA C-18 3,0 \times 506 mm, 0 a 100 % de B durante 2 minutos, tiempo de mantenimiento 1 minuto, A = 90 % de agua, 10 % de metanol, 0,2 % H_3PO_4 , B = 10 % de agua, 90 % de metanol, 0,2 % H_3PO_4 , T_R = 0,87 min, índice de homogeneidad 90 %.



Etapa 1; 2-(3,3-dimetilureido)-2-fenilacetato de (R)-terc-butilo: A una solución agitada de (R)-terc-butilo-2-amino-2-fenilacetato (1,0 g, 4,10 mmol) y base de Hunig (1,79 ml, 10,25 mmol) en DMF (40 ml) se añadió cloruro de dimetilcarbamoilo (0,38 ml, 4,18 mmol) gota a gota 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 H₂O, HCl ac. 1N y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. Se obtuvo 2-(3,3-dimetilureido)-2-fenilacetato de (R)-terc-butilo como un sólido blanco (0,86 g; 75 %) y se usó sin purificación posterior. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 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: Análisis calculado para C₁₅H₂₂N₂O₃ 278,16 encontrado 279,23 (M+H)⁺; HPLC Phenomenex LUNA C-18 4,6 × 50 mm, 0 a 100 % de B durante 4 minutos, tiempo de mantenimiento 1 minuto, A = 90 % de agua, 10 % de metanol, 0,1 % de TFA, B = 10 % de agua, 90 % de metanol, 0,1 % de TFA, T_R = 2,26 min, índice de homogeneidad 97 %.

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 CH₂Cl₂ (250 ml) se añadió TFA (15 ml) gota a gota y la solución resultante se agitó a ta durante 3 horas. El compuesto deseado precipitó entonces en solución con una mezcla de EtOAc:Hexanos (5:20), se separó por filtración y se secó a presión reducida. Se aisló ácido (R)-2-(3,3-dimetilureido)-2-fenilacético como un sólido blanco (0,59g, 86 %) y se usó sin purificación posterior. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 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: Análisis calculado para C₁₁H₁₄N₂O₃: 222,24; hallado: 223,21 (M+H)⁺. HPLC XTERRA C-18 3,0 × 50 mm, 0 a 100 % de B durante 2 minutos, tiempo de mantenimiento 1 minuto, A = 90 % de agua, 10 % de metanol, 0,2 % H₃PO₄, B = 10 % de agua, 90 % de metanol, 0,2 % H₃PO₄, T_R = 0,75 min, índice de homogeneidad 93 %.

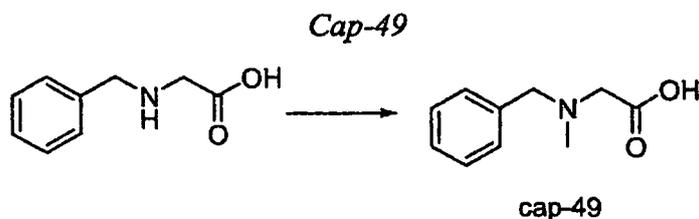


Etapa 1; 2-(3-ciclopentilureido)-2-fenilacetato de (R)-terc-butilo: A una solución agitada de clorhidrato del ácido (R)-2-amino-2-fenilacético (1,0 g, 4,10 mmol) y base de Hunig (1,0 ml, 6,15 mmol) en DMF (15 ml) se añadió isocianato de ciclopentilo (0,46 ml, 4,10 mmol) gota a gota y durante 10 minutos. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, la reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se suspendió en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con H₂O y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. Se obtuvo 2-(3-ciclopentilureido)-2-fenilacetato de (R)-terc-butilo como un aceite opaco (1,32 g; 100 %) y se usó sin purificación posterior. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃Cl-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: Análisis calculado para C₁₈H₂₆N₂O₃ 318,19 encontrado 319,21 (M+H)⁺; HPLC XTERRA C-18 3,0 × 50 mm, 0 a 100 % de B durante 4 minutos, tiempo de mantenimiento 1 minuto, A = 90 % de agua, 10 % de metanol, 0,1 % de TFA, B = 10 % de agua, 90 % de metanol, 0,1 % de TFA, T_R = 2,82 min, índice de homogeneidad 96 %.

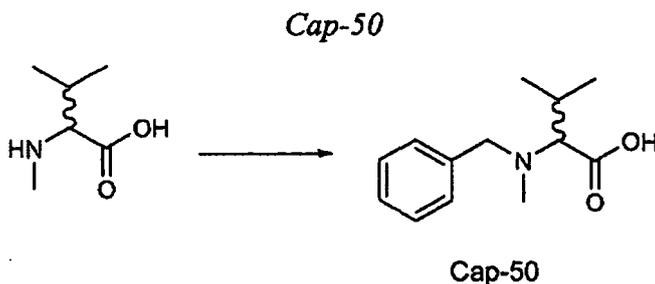
Etapa 2; Ácido (R)-2-(3-ciclopentilureido)-2-fenilacético: A una solución agitada de 2-(3-ciclopentilureido)-2-fenilacetato de (R)-terc-butilo (1,31 g, 4,10 mmol) en CH₂Cl₂ (25 ml) se añadió TFA (4 ml) y trietilsilano (1,64 ml; 10,3

mmol) gota a gota, y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida y el producto bruto se recrystalizó en acetato de etilo/pentano proporcionando ácido (R)-2-(3-ciclopentilureido)-2-fenilacético como un sólido blanco (0,69 g, 64 %). RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) 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: Análisis calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$: 262,31; hallado: 263,15 (M+H) $^+$. HPLC XTERRA C-18 3,0 \times 50 mm, 0 a 100 % de B durante 2 minutos, tiempo de mantenimiento 1 minuto, A = 90 % de agua, 10 % de metanol, 0,2 % H_3PO_4 , B = 10 % de agua, 90 % de metanol, 0,2 % H_3PO_4 , $T_R = 1,24$ min, índice de homogeneidad 100 %.

5

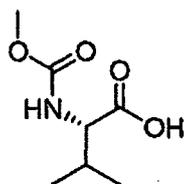


- 10 A una solución agitada de ácido 2-(bencilamino)acético (2,0 g, 12,1 mmol) en ácido fórmico (91 ml) se añadió formaldehído (6,94 ml, 93,2 mmol). Después de cinco horas a 70 °C, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida hasta 20 ml y precipitó un sólido blanco. Después de filtrar, las aguas madres se recogieron y se concentró además a presión reducida proporcionando el producto bruto. La purificación por HPLC preparativa de fase inversa (Xterra 30 X 100 mm, detección a 220 nm, Caudal 35 ml/min, 0 a 35 % de B durante 8 min; A = 90 % de agua, 10 % de metanol, 0,1 % de TFA, B = 10 % de agua, 90 % de metanol, 0,1 % de TFA) proporcionó el compuesto del título
- 15 ácido 2-(bencil(metil)-amino)acético como su sal TFA (723 mg, 33 %) como una cera incolora. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,75 (s, 3H) 4,04 (s, 2H) 4,34 (s, 2H) 7,29 - 7,68 (m, 5H). CLEM: Análisis calculado para: $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ 179,09; Hallado: 180,20 (M+H) $^+$.



- 20 A una solución agitada de ácido 3-metil-2-(metilamino)butanoico (0,50 g, 3,81 mmol) en agua (30 ml) se añadió K_2CO_3 (2,63 g, 19,1 mmol) y cloruro de bencilo (1,32 g, 11,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2) y la fase acuosa se concentró a presión reducida proporcionando el producto bruto que se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (Xterra 30 x 100mm, detección a 220 nm, Caudal 40 ml/min, 20 a 80 % de B durante 6 min; A = 90 % de agua, 10 % de metanol, 0,1 % de TFA, B = 10 % de agua, 90 % de metanol, 0,1 % de TFA) proporcionando ácido 2-
- 25 (bencil(metil)amino)-3-metilbutanoico, sal TFA (126 mg, 19 %) como una cera incolora. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) 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: Análisis calculado para: $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ 221,14; Hallado: 222,28 (M+H) $^+$.

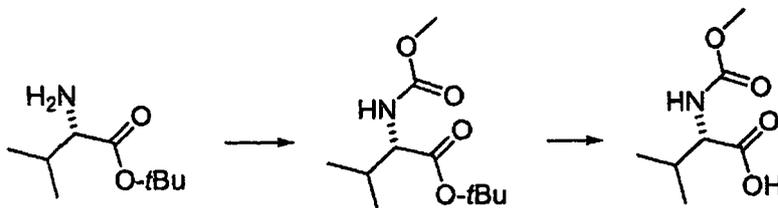
Cap-51



- 30 Se añadió Na_2CO_3 (1,83g, 17,2 mmol) a una solución de NaOH (33 ml de 1M/ H_2O , 33 mmol) de L-valina (3,9 g, 33,29 mmol) y la solución resultante se enfrió con baño de hielo-agua. Se añadió gota a gota durante 15 minutos cloroformiato de metilo (2,8 ml, 36,1 mmol), se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,25 horas. La mezcla de reacción se lavó con éter (50 ml, 3x), y la fase acuosa se enfrió con un baño de hielo-agua y se acidificó con HCl concentrado hasta un pH de 1-2, y se extrajo con CH_2Cl_2 (50 ml, 3x). La fase orgánica se secó (MgSO_4) y se evaporó a vacío proporcionando *Cap-51* como un sólido blanco (6 g).
- 35

RMN de ^1H para el rotámero dominante (DMSO- d_6 , $\delta = 2,5$ ppm, 500 MHz): 12,54 (s, 1H), 7,33 (d, $J = 8,6$, 1H), 3,84 (dd, $J = 8,4$, 6,0, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,03 (m, 1H), 0,87 (m, 6H). EMAR: Análisis calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{NO}_4$: 176,0923; encontrado 176,0922.

Cap 51 (ruta alternativa)



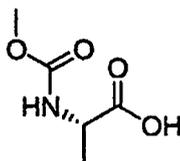
5

Se añadió DIEA (137,5 ml, 0,766 mol) a una suspensión de clorhidrato de 2-amino-3-metilbutanoato de (*S*)-*terc*-butilo (75,0 g, 0,357 mol) en THF (900 ml), y la mezcla se enfrió hasta 0 °C (baño de hielo/agua). Se añadió gota a gota durante 45 minutos cloroformiato de metilo (29,0 ml, 0,375 mol), se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla heterogénea se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre EtOAc y agua (1 litro de cada uno). La fase orgánica se lavó con H_2O (1 l) y salmuera (1 l), se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. El material bruto se hizo pasar a través de un lecho corto de gel de sílice (1 kg), eluyendo con hexanos (4 l) y EtOAc:hexanos 15:85 (4 l) proporcionando 2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoato de (*S*)-*terc*-butilo como un aceite transparente (82,0 g, 99 % de rendimiento). RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6 , $\delta = 2,5$ ppm) 7,34 (d, $J = 8,6$, 1 H), 3,77 (dd, $J = 8,6$, 6,1, 1 H), 3,53 (s, 3 H), 1,94 - 2,05 (m, 1 H), 1,39 (s, 9 H), 0,83 - 0,92 (m, 6 H). RMN de ^{13}C (126 MHz, DMSO- d_6 , $\delta = 39,2$ ppm) 170,92, 156,84, 80,38, 60,00, 51,34, 29,76, 27,62, 18,92, 17,95. CL/EM: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 254,17.

Se añadieron ácido trifluoroacético (343 ml, 4,62 mol) y Et_3SiH (142 ml, 0,887 mol) secuencialmente a una solución de 2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoato de (*S*)-*terc*-butilo (82,0 g, 0,355 mol) en CH_2Cl_2 (675 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El componente volátil se eliminó a presión reducida y el aceite resultante se trituró con éter de petróleo (600 ml) proporcionando un sólido blanco, que se filtró y se lavó con hexanos (500 ml) y éter de petróleo (500 ml). La recristalización en EtOAc/éter de petróleo proporcionó *Cap-51* como cristales a modo de escamas blancos (54,8 g, 88 % de rendimiento). PF = 108,5-109,5 °C. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6 , $\delta = 2,5$ ppm) 12,52 (s, 1 H), 7,31 (d, $J = 8,6$, 1 H), 3,83 (dd, $J = 8,6$, 6,1, 1 H), 3,53 (s, 3 H), 1,94 - 2,07 (m, 1 H), 0,86 (dd, $J = 8,9$, 7,0, 6 H). RMN de ^{13}C (126 MHz, DMSO- d_6 , $\delta = 39,2$ ppm) 173,30, 156,94, 59,48, 51,37, 29,52, 19,15, 17,98. CL/EM: $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 176,11. Análisis calculado para $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_4$: C, 47,99; H, 7,48; N, 7,99. Hallado: C, 48,17; H, 7,55; N, 7,99. Rotación óptica: $[\alpha]_D = -4,16$ (12,02 mg/ml; MeOH). Pureza óptica: >99,5 % ee. Nota: la valoración de la pureza óptica se realizó en el derivado éster metílico de *Cap-51*, que se preparó según un protocolo de esterificación normalizado en TMSCHN $_2$ (benceno/MeOH). Condiciones del análisis de HPLC: columna, ChiralPak AD-H (4,6 x 250mm, 5 μm); disolvente, heptano al 95 % / IPA al 5 % (isocrático); caudal, 1 ml/min; temperatura, 35 °C; UV controlado a 205 nm.

[Nota: *Cap 51* también se podía adquirir de Flamm.]

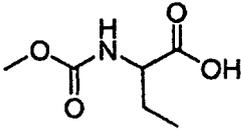
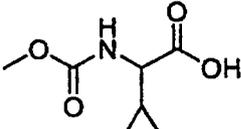
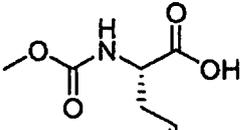
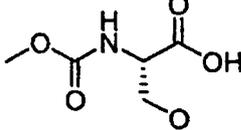
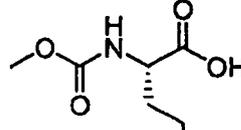
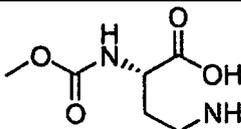
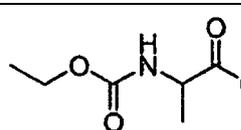
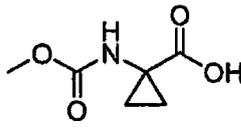
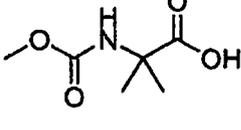
Cap-52 (Igual que Cap-12)



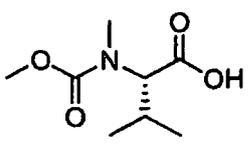
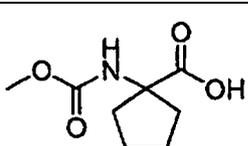
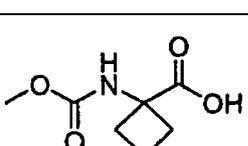
Se sintetizó *Cap-52* a partir de L-alanina de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de *Cap-51*. Con fines caracterizadores, se purificó una porción del material bruto por una HPLC de fase inversa (H_2O /metanol/TFA) proporcionando *Cap-52* como un aceite incoloro viscoso. RMN de ^1H (DMSO- d_6 , $\delta = 2,5$ ppm, 500 MHz): 12,49 (s ancho, 1H), 7,43 (d, $J = 7,3$, 0,88H), 7,09 (s ancho aparente, 0,12H), 3,97 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 1,25 (d, $J = 7,3$, 3H).

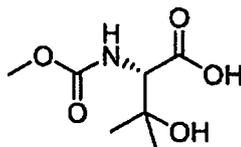
Cap-53 a -*64* se prepararon a partir de materiales partida apropiados de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de *Cap-51*, con las modificaciones indicadas si las hubiera.

40

Cap		Datos
Cap-53a: (R) Cap-53b: (S)		RMN de ^1H (DMSO- d_6 , $\delta = 2,5$ ppm, 500 MHz): δ 12,51 (s ancho, 1H), 7,4 (d, $J = 7,9, 0,9\text{H}$), 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, $J = 7,3, 3\text{H}$). $T_R = 0,77$ minutos (Cond. II); CL/EM: Análisis calculado para $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NNaO}_4$: 184,06; encontrado 184,07. EMAR Calculado para $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NNaO}_4$: 184,0586; encontrado 184,0592.
Cap-54a: (R) Cap-54b: (S)		RMN de ^1H (DMSO- d_6 , $\delta = 2,5$ ppm, 500 MHz): δ 12,48 (s, 1H), 7,58 (d, $J = 7,6, 0,9\text{H}$), 7,25 (s ap., 0,1H), 3,52 (s, 3H), 3,36-3,33 (m, 1H), 1,10-1,01 (m, 1H), 0,54-0,49 (m, 1H), 0,46-0,40 (m, 1H), 0,39-0,35 (m, 1H), 0,31-0,21 (m, 1H). EMAR Calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{NO}_4$: 174,0766; encontrado 174,0771
Cap-55		RMN de ^1H (DMSO- d_6 , $\delta = 2,5$ ppm, 500 MHz): δ 12,62 (s, 1H), 7,42 (d, $J = 8,2, 0,9\text{H}$), 7,07 (s ap., 0,1H), 5,80-5,72 (m, 1H), 5,10 (d, $J = 17,1, 1\text{H}$), 5,04 (d, $J = 10,4, 1\text{H}$), 4,01-3,96 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,47-2,42 (m, 1H), 2,35-2,29 (m, 1H).
Cap-56		RMN de ^1H (DMSO- d_6 , $\delta = 2,5$ ppm, 500 MHz): δ 12,75 (s, 1H), 7,38 (d, $J = 8,3, 0,9\text{H}$), 6,96 (s ap., 0,1H), 4,20-4,16 (m, 1H), 3,60-3,55 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,24 (s, 3H).
Cap-57		RMN de ^1H (DMSO- d_6 , $\delta = 2,5$ ppm, 500 MHz): δ 12,50 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 7,7, 0,08\text{H}$), 7,40 (d, $J = 7,9, 0,76\text{H}$), 7,19 (d, $J = 8,2, 0,07\text{H}$), 7,07 (d, $J = 6,7, 0,09\text{H}$), 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, $J = 7,4, 3\text{H}$). CL (Cond. II): $T_R = 1,39$ CL/EM: Análisis calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{NO}_4$: 176,09; encontrado 176,06.
Cap-58		RMN de ^1H (DMSO- d_6 , $\delta = 2,5$ ppm, 500 MHz): δ 12,63 (s ancho, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,31 (d, $J = 8,2, 1\text{H}$), 6,92 (s, 1H), 4,33-4,29 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,54 (dd, $J = 15,5, 5,4, 1\text{H}$), 2,43 (dd, $J = 15,6, 8,0, 1\text{H}$). $T_R = 0,16$ min (Cond. II); CL/EM: Análisis calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_5$: 191,07; encontrado 191,14.
Cap-59a: (R) Cap-59b: (S)		RMN de ^1H (DMSO- d_6 , $\delta = 2,5$ ppm, 400 MHz): δ 12,49 (s ancho, 1H), 7,40 (d, $J = 7,3, 0,89\text{H}$), 7,04 (s ancho, 0,11H), 4,00-3,95 (m, 3H), 1,24 (d, $J = 7,3, 3\text{H}$), 1,15 (t, $J = 7,2, 3\text{H}$). EMAR: Análisis calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NO}_4$: 162,0766; encontrado 162,0771.
Cap-60		El material bruto se purificó con una HPLC de fase inversa ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}/\text{TFA}$) proporcionando un aceite viscoso incoloro que cristalizó en un sólido blanco al exponerse a alto vacío. RMN de ^1H (DMSO- d_6 , $\delta = 2,5$ ppm, 400 MHz): δ 12,38 (s ancho, 1H), 7,74 (s, 0,82H), 7,48 (s, 0,18H), 3,54/3,51 (dos s, 3H), 1,30 (m, 2H), 0,98 (m, 2H). EMAR: Análisis calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{NO}_4$: 160,0610; encontrado 160,0604.
Cap-61		RMN de ^1H (DMSO- d_6 , $\delta = 2,5$ ppm, 400 MHz): δ 12,27 (s ancho, 1H), 7,40 (s ancho, 1H), 3,50 (s, 3H), 1,32 (s, 6H). EMAR: Análisis calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NO}_4$: 162,0766; encontrado 162,0765.

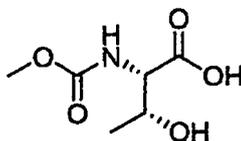
(continuación)

Cap-62		RMN de ^1H (DMSO- d_6 , $\delta = 2,5$ ppm, 400 MHz): δ 12,74 (s ancho, 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: Análisis calculado para $[\text{M-H}]^-$ $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NO}_4$: 188,09; encontrado 188,05.
Cap-63		[Nota: se dejó proceder la reacción durante más tiempo que el indicado para el procedimiento general.] RMN de ^1H (DMSO- d_6 , $\delta = 2,5$ ppm, 400 MHz): 12,21 (s ancho, 1H), 7,42 (s ancho, 1H), 3,50 (s, 3H), 2,02-1,85 (m, 4H), 1,66-1,58 (m, 4H). CL/EM: Análisis calculado para $[\text{M+H}]^+$ $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NO}_4$: 188,09; encontrado 188,19.
Cap-64		[Nota: se dejó proceder la reacción durante más tiempo que el indicado para el procedimiento general.] RMN de ^1H (DMSO- d_6 , $\delta = 2,5$ ppm, 400 MHz): 12,35 (s ancho, 1H), 7,77 (s, 0,82H), 7,56/7,52 (s ancho solapante, 0,18H), 3,50 (s, 3H), 2,47-2,40 (m, 2H), 2,14-2,07 (m, 2H), 1,93-1,82 (m, 2H).

Cap-65

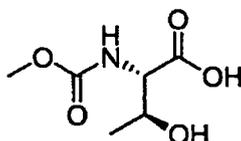
- 5 Se añadió cloroformiato de metilo (0,65 ml, 8,39 mmol) gota a gota durante 5 minutos a una mezcla enfriada (hielo-agua) de Na_2CO_3 (0,449 g, 4,23 mmol), NaOH (8,2 ml de 1M/ H_2O , 8,2 mmol) y ácido (S)-2-amino-3-hidroxi-3-metilbutanoico (1,04 g, 7,81 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 45 min, y luego se retiró el baño de enfriamiento y se continuó agitando durante otras 3,75 hr. La mezcla de reacción se lavó con CH_2Cl_2 , y la fase acuosa se enfrió con baño de hielo-agua y se acidificó con HCl concentrado hasta una región de pH de 1-2. El componente volátil se eliminó a vacío y el residuo se suspendió en una mezcla 2:1 de MeOH/ CH_2Cl_2 (15 ml) y se
- 10 filtró, y el filtrado se sometió a evaporación rotativa proporcionando Cap-65 como una espuma semiviscosa blanca (1,236 g). RMN de ^1H (DMSO- d_6 , $\delta = 2,5$ ppm, 400 MHz): δ 6,94 (d, $J = 8,5$, 0,9 H), 6,53 (s ancho, 0,1H), 3,89 (d, $J = 8,8$, 1H), 2,94 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,13 (s, 3H).

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

Cap-66

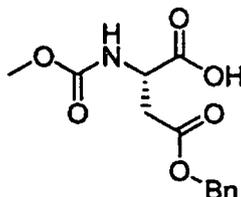
15

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , $\delta = 2,5$ ppm, 400 MHz): δ 12,58 (s ancho, 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: solo se indican las señales dominantes de NH]

Cap-67

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

Cap-68

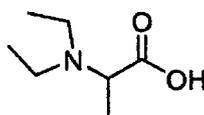


5

Se añadió cloroformiato de metilo (0,38 ml, 4,9 mmol) gota a gota a una mezcla de NaOH 1N (ac) (9,0 ml, 9,0 mmol), NaHCO₃ 1M (ac) (9,0 ml, 9,0 mol), éster β -bencílico del ácido L-aspartico (1,0 g, 4,5 mmol) y dioxano (9 ml). La mezcla de reacción se agitó en condiciones ambientales durante 3 hr, y luego se lavó con acetato de etilo (50 ml, 3x). La fase acuosa se acidificó con HCl 12N hasta un pH $\sim 1-2$, y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando Cap-68 como un aceite amarillo claro (1,37g; la masa es superior al rendimiento teórico, y el producto se usó sin purificación adicional). RMN de ^1H (DMSO- d_6 , $\delta = 2,5$ ppm, 500 MHz): δ 12,88 (s ancho, 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. II): T_R = 1,90 min; CL/EM: Análisis calculado para [M+H]⁺ C₁₃H₁₆NO₆: 282,10; encontrado 282,12.

15

Cap-69a y -69b



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

20

25

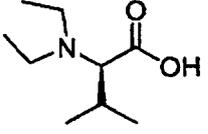
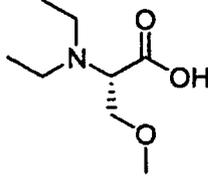
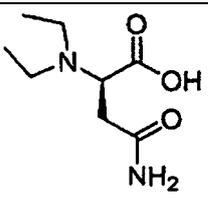
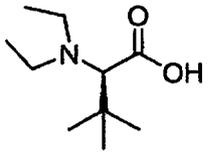
Se añadió NaCNBH₃ (2,416 g, 36,5 mmol) en lotes a una solución acuosa enfriada ($\sim 15^\circ\text{C}$) (17 ml)/MeOH (10 ml) de alanina (1,338 g, 15,0 mmol). Unos pocos minutos después se añadió gota a gota durante 4 minutos acetaldehído (4,0 ml, 71,3 mmol), se retiró entonces el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se agitó en condiciones ambientales durante 6 hr. Se añadió más acetaldehído (4,0 ml) y la reacción se agitó durante 2 hr. Se añadió HCl concentrado lentamente a la mezcla de reacción hasta que el pH alcanzó $\sim 1,5$, y la mezcla resultante se calentó durante 1 hora a 40°C . La mayoría del componente volátil se eliminó a 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 NH₄OH diluido, preparado mezclando 18 ml de NH₄OH y 282 ml de agua) proporcionando Cap-69 (2,0 g) como un sólido higroscópico blando blanquecino. RMN de ^1H (DMSO- d_6 , $\delta = 2,5$ ppm, 400 MHz): δ 3,44 (q, $J = 7,1$, 1H), 2,99-2,90 (m, 2H), 2,89-2,80 (m, 2H), 1,23 (d, $J = 7,1$, 3H), 1,13 (t, $J = 7,3$, 6H).

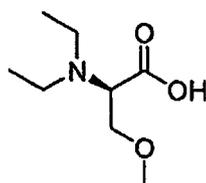
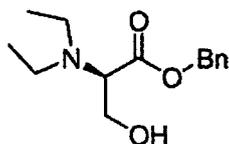
Cap-70 a -74x se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de Cap-69 empleando materiales de partida apropiados.

Cap-70a: (R) Cap-70b: (S)		RMN de ^1H (DMSO- d_6 , $\delta = 2,5$ ppm, 400 MHz): δ 3,42 (q, $J = 7,1$, 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: Análisis calculado para [M+H] ⁺ C ₉ H ₂₀ NO ₂ : 174,15; encontrado 174,13.
Cap-71a: (R) Cap-71b: (S)		RMN de ^1H (DMSO- d_6 , $\delta = 2,5$ 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: Análisis calculado para [M+H] ⁺ C ₈ H ₁₈ NO ₂ : 160,13; encontrado 160,06.

30

(continuación)

Cap-72		RMN de ^1H (DMSO- d_6 , $\delta = 2,5$ 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: Análisis calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{NO}_2$: 174,15; encontrado 174,15.
Cap-73		RMN de ^1H (DMSO- d_6 , $\delta = 2,5$ ppm, 500 MHz): δ 9,5 (s ancho, 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 de ^1H (DMSO- d_6 , $\delta = 2,5$ 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). $T_R = 0,125$ minutos (Cond. II); CL/EM: Análisis calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3$: 189,12; encontrado 189,13.
Cap-74x		CL/EM: Análisis calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{NO}_2$: 188,17; encontrado 188,21

Cap-75**Cap-75, etapa a**

5

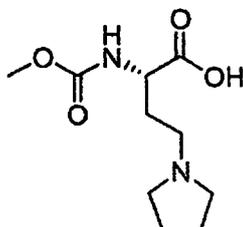
Se añadió NaBH_3CN (1,6 g, 25,5 mmol) a una solución enfriada (baño de hielo/agua) en agua (25 ml)/metanol (15 ml) de H-D-Ser-OBzl HCl (2,0 g, 8,6 mmol). Se añadió acetaldehído (1,5 ml, 12,5 mmol) gota a gota durante 5 min, se retiró el baño de enfriamiento, y la mezcla de reacción se agitó en condiciones ambientales durante 2 hr. La reacción se inactivó cuidadosamente con HCl 12N y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en agua y se purificó con una HPLC de fase inversa (MeOH/ H_2O /TFA) proporcionando la sal TFA de 2-(dietilamino)-3-hidroxiopropanoato de (R)-bencilo como un aceite incoloro viscoso (1,9 g). RMN de ^1H (DMSO- d_6 , $\delta = 2,5$ ppm, 500 MHz): δ 9,73 (s ancho, 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. II): $T_R = 1,38$ min; CL/EM: Análisis calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NO}_3$: 252,16; encontrado 252,19.

15 **Cap-75**

Se añadió NaH (0,0727 g, 1,82 mmol, 60 %) a una solución enfriada (hielo-agua) en THF (3,0 ml) de la sal TFA de 2-(dietilamino)-3-hidroxiopropanoato de (R)-bencilo (0,3019 g, 0,8264 mmol) preparada antes, y la mezcla se agitó durante 15 min. Se añadió yoduro de metilo (56 μl , 0,90 mmol) y se continuó agitando durante 18 hr dejando que el baño se descongelara hasta condiciones ambiente. La reacción se inactivó con agua y se cargó en un cartucho MCX preacondicionado con MeOH (6 g) y se lavó con metanol seguido por elución del compuesto con NH_3 2N/Metanol.

20

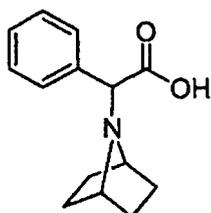
La eliminación del componente volátil a vacío proporcionó *Cap-75*, contaminado con ácido (R)-2-(dietilamino)-3-hidroxiopropanoico, como un semisólido amarillo (100 mg). El producto se usó como tal sin purificación adicional.

Cap-76

5 Se añadió NaCNBH_3 (1,60 g, 24,2 mmol) en cargas a una solución enfriada ($\sim 15^\circ\text{C}$) en agua/MeOH (12 ml cada uno) de ácido (S)-4-amino-2-(terc-butoxicarbonilamino) butanoico (2,17 g, 9,94 mmol). Unos pocos minutos después se añadió acetaldehído (2,7 ml, 48,1 mmol) gota a gota durante 2 min, se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se agitó en condiciones ambientales durante 3,5 hr. Se añadió más acetaldehído (2,7 ml, 48,1 mmol) y la reacción se agitó durante 20,5 hr. Se eliminó a vacío la mayoría del componente MeOH, y la mezcla restante se trató con HCl concentrado hasta que su pH llegó a $\sim 1,0$ y luego se calentó durante 2 horas a 40°C . El componente volátil se eliminó a vacío, y el residuo se trató con HCl 4 M/dioxano (20 ml) y se agitó en condiciones ambientales durante 7,5 hr. El componente volátil se eliminó a 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_4OH diluido, preparado a partir de 18 ml de NH_4OH y 282 ml de agua) proporcionando el intermedio ácido (S)-2-amino-4-(dietilamino)butanoico como un sólido blanquecino (1,73 g).

15 Se añadió cloroforniato de metilo (0,36 ml, 4,65 mmol) gota a gota durante 11 min a una mezcla enfriada (hielo-agua) de Na_2CO_3 (0,243 g, 2,29 mmol), NaOH (4,6 ml de 1M/ H_2O , 4,6 mmol) y el producto anterior (802,4 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 55 min, y luego se retiró el baño de enfriamiento y se continuó agitando durante otras 5,25 hr. La mezcla de reacción se diluyó con un volumen igual de agua y se lavó con CH_2Cl_2 (30 ml, 2x), y la fase acuosa se enfrió con baño de hielo-agua y se acidificó con HCl concentrado hasta un pH en torno a 2. El componente volátil se eliminó a vacío y el material bruto se desbasificó con resina MCX (6,0g; la columna se lavó con agua, y la muestra se eluyó con NH_3 2,0 M/MeOH) proporcionando *Cap-76* impuro como un sólido blanquecino (704 mg). RMN de ^1H (MeOH- d_4 , $\delta = 3,29$ 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: Análisis calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4$: 233,15; encontrado 233,24.

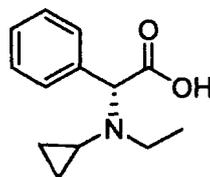
25

Cap-77a y -77b

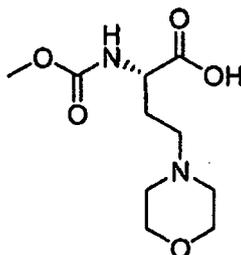
Cap-77a: enantiómero 1
Cap-77b: enantiómero 2

La síntesis de *Cap-77* se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento descrito para *Cap-7* usando 7-azabicyclo[2.2.1]heptano para la etapa de desplazamiento $\text{S}_{\text{N}}2$, y efectuando la separación enantiomérica del intermedio 2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-2-fenilacetato de bencilo usando las siguientes condiciones: el intermedio (303,7 mg) se disolvió en etanol, y la solución resultante se inyectó en una columna HPLC quiral (columna Chiracel AD-H, 30 x 250 mm, 5 μm) eluyendo con 90 % de CO_2 -10 % de EtOH a 70 ml/min, y una temperatura de 35°C proporcionando 124,5 mg de enantiómero-1 y 133,8 mg de enantiómero-2. Estos ésteres bencílicos se sometieron a hidrogenación de acuerdo con la preparación de *Cap-7* proporcionando *Cap-77*: RMN de ^1H (DMSO- d_6 , $\delta = 2,5$ ppm, 400 MHz): δ 7,55 (m, 2H), 7,38-7,30 (m, 3H), 4,16 (s, 1H), 3,54 (s ancho aparente, 2H), 2,08-1,88 (m, 4 H), 1,57-1,46 (m, 4H). CL (Cond. I): $T_{\text{R}} = 0,67$ min; CL/EM: Análisis calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}_2$: 232,13; encontrado 232,18. EMAR: Análisis calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}_2$: 232,1338; encontrado 232,1340.

35

Cap-78

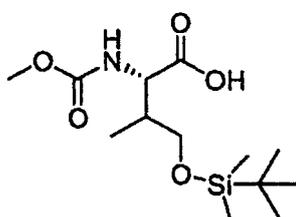
Se añadió NaCNBH_3 (0,5828 g, 9,27 mmol) a una mezcla de la sal HCl de ácido (*R*)-2-(etilamino)-2-fenilacético (un intermedio en la síntesis de *Cap-3*; 0,9923 mg, 4,60 mmol) y (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (1,640 g, 9,40 mmol) en MeOH (10 ml), y se calentó la mezcla semiheterogénea a 50 °C con un baño de aceite durante 20 hr. 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 otras 3,5 hr. Se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se acidificó ~ pH entorno a 2 con HCl concentrado, y la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó en un rotavapor. El material bruto resultante se suspendió en *i*-PrOH (6 ml) y se calentó para efectuar la disolución y la parte no disuelta se separó por filtración y el filtrado se concentró a vacío. Se purificó aproximadamente 1/3 del material bruto resultante con una HPLC de fase inversa ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}/\text{TFA}$) proporcionando la sal TFA de *Cap-78* como un aceite incoloro viscoso (353 mg). RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, $\delta = 2,5$ ppm, 400 MHz; después de intercambio de D_2O): δ 7,56-7,49 (m, 5H), 5,35 (s, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,06 (s ancho aparente, 1H), 2,66 (m, 1H), 1,26 (t, $J = 7,3$, 3H), 0,92 (m, 1H), 0,83-0,44 (m, 3H). CL (Cond. I): $T_R = 0,64$ min; CL/EM: Análisis calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_2$: 220,13; encontrado 220,21. EMAR: Análisis calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_2$: 220,1338; encontrado 220,1343.

Cap-79

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. Se reemplazó el baño de -78 °C con un baño a -10 °C y se continuó agitando durante otros 30 min, y luego se eliminó el componente volátil a vacío proporcionando un aceite viscoso incoloro.

Se añadió NaBH_3CN (149 mg, 2,25 mmol) a una solución en MeOH (5,0 ml) del material bruto anterior y morfolina (500 μl , 5,72 mmol) y la mezcla se agitó en condiciones ambientales durante 4 hr. Se enfrió hasta temperatura de hielo-agua y se trató con HCl concentrado para llevar el pH a ~2,0, y luego se agitó durante 2,5 hr. El componente volátil se eliminó a vacío, y el residuo se purificó con una combinación de resina MCX (lavado con MeOH; elución con NH_3 2,0 N/MeOH) y una HPLC de fase inversa ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}/\text{TFA}$) proporcionando *Cap-79* que contenía una cantidad desconocida de morfolina.

Con el fin de consumir la morfolina contaminante, se disolvió el material anterior en CH_2Cl_2 (1,5 ml) y se trató con Et_3N (0,27 ml, 1,94 mmol) seguido por anhídrido acético (0,10 ml, 1,06 mmol) y se agitó en condiciones ambientales durante 18 hr. Se añadieron THF (1,0 ml) y H_2O (0,5 ml) y se continuó agitando durante 1,5 hr. El componente volátil se eliminó a vacío, y el residuo resultante se hizo pasar a través de resina MCX (lavado con MeOH; elución con NH_3 2,0 N/MeOH) proporcionando *Cap-79* impuro como un aceite viscoso marrón, que se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

Cap-80a y -80b

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

Se añadió SOCl_2 (6,60 ml, 90,5 mmol) gota a gota durante 15 min a una mezcla enfriada (hielo-agua) de ácido (S)-3-amino-4-(benciloxi)-4-oxobutanoico (10,04g, 44,98 mmol) y MeOH (300 ml), se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se agitó en condiciones ambientales durante 29 hr. Se eliminó la mayor parte del componente volátil a vacío y el residuo se repartió cuidadosamente entre EtOAc (150 ml) y solución saturada de NaHCO_3 . La fase acuosa se extrajo con EtOAc (150 ml, 2x), y la fase orgánica reunida se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró a vacío proporcionando 4-metil-2-aminosuccinato de (S)-1-bencilo como un aceite incoloro (9,706g). RMN de ^1H (DMSO- d_6 , $\delta = 2,5$ ppm, 400 MHz): δ 7,40-7,32 (m, 5H), 5,11 (s, 2H), 3,72 (t aparente, $J = 6,6$, 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. I): $T_R = 0,90$ min; CL/EM: Análisis calculado 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 minuto a una solución en CH_2Cl_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 Et_3N (3,0 ml, 21,5 mmol) y la mezcla heterogénea se agitó en condiciones ambientales durante 48 hr. La mezcla se filtró y el filtrado se trató con MgSO_4 y se filtró de nuevo y el filtrado final se concentró. El material bruto resultante se sometió a una purificación en Biotage (350 g gel de sílice, elución con CH_2Cl_2) proporcionando 4-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)succinato de (S)-1-bencilo como aceite incoloro muy viscoso (7,93 g). RMN de ^1H (DMSO- d_6 , $\delta = 2,5$ ppm, 400 MHz): δ 7,82 (m, 2H), 7,39-7,13 (m, 16H), 4,71 (d, $J = 12,4$, 1H), 4,51 (d, $J = 12,6$, 1H), 3,78 (d, $J = 9,1$, NH), 3,50 (s, 3H), 2,99 (m, 1H), 2,50-2,41 (m, 2H, parcialmente solapado con disolvente). CL (Cond. I): $T_R = 2,16$ min; CL/EM: Análisis calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{NO}_4$: 478,20; encontrado 478,19.

Se añadió LiHMDS (9,2 ml de 1,0 M/THF, 9,2 mmol) gota a gota durante 10 min a una solución enfriada (-78 °C) 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 hr. Se añadió MeI (0,57 ml, 9,2 mmol) gota a gota durante 8 min a la mezcla y se continuó agitando durante 16,5 hr dejando que el baño de enfriamiento se descongelara hasta temperatura ambiente. Después de inactivar con solución saturada de NH_4Cl (5 ml), se eliminó a vacío la mayor parte del componente orgánico y el residuo se repartió entre CH_2Cl_2 (100 ml) y agua (40 ml). La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró a vacío, y el material bruto resultante se purificó con un Biotage (350 g gel de sílice; 25 % de EtOAc/hexanos) proporcionando 3,65 g de una mezcla de diastereoisómeros 2S/3S y 2S/3R de 4-metil-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)succinato de 1-bencilo en una relación ~1,0:0,65 (RMN de ^1H). La estereoquímica del isómero dominante no se determinó en este paso y la mezcla se sometió a la etapa siguiente sin separación. Datos parciales de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , $\delta = 2,5$ ppm, 400 MHz): Diastereómero mayoritario, δ 4,39 (d, $J = 12,3$, 1H de CH_2), 3,33 (s, 3H, solapado con señal de H_2O), 3,50 (d, $J = 10,9$, NH), 1,13 (d, $J = 7,1$, 3H); Diastereómero minoritario, δ 4,27 (d, $J = 12,3$, 1H de CH_2), 3,76 (d, $J = 10,9$, NH), 3,64 (s, 3H), 0,77 (d, $J = 7,0$, 3H). CL (Cond. I): $T_R = 2,19$ min; CL/EM: Análisis calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{NO}_4$: 492,22; encontrado 492,15.

Se añadió hidruro de diisobutilaluminio (20,57 ml de 1,0 M en hexanos, 20,57 mmol) gota a gota 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) preparado antes y se agitó a -78 °C durante 20 hr. La mezcla de reacción se separó del baño de enfriamiento y se vertió rápidamente en H_3PO_4 ~1M/ H_2O (250 ml) con agitación y la mezcla se extrajo con éter (100 ml, 2x). La fase orgánica reunida se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró a vacío. Se preparó una malla de gel de sílice del material bruto y se sometió a cromatografía (25 % de EtOAc/hexanos; elución por gravedad) proporcionando 1,1 g de 4-hidroxi-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2S,3S)-bencilo, contaminado con alcohol bencilico, como un aceite incoloro viscoso 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 muestra anterior se volvió a someter a las mismas condiciones de purificación de cromatografía en columna proporcionando 750 mg de material purificado como una espuma blanca. [Nota: el isómero (2S, 3S) eluye antes que el isómero (2S,3R) en las condiciones anteriores]. Isómero (2S, 3S): RMN de ^1H (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 aparente, $J = 5,2$, OH), 3,22 (d, $J = 10,1$, NH), 3,17 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), ~2,5 (m, 1H, solapado con la señal del disolvente), 1,58 (m, 1H), 0,88 (d, $J = 6,8$, 3H). CL (Cond. I): $T_R = 2,00$ min; CL/EM: Análisis calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{NO}_3$: 464,45; encontrado 464,22. Isómero (2S, 3R): RMN de ^1H (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 aparente, $J = 4,9$, 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. I): $T_R = 1,92$ min; CL/EM: Análisis calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{NO}_3$: 464,45; encontrado 464,52.

Las asignaciones estereoquímicas relativas de los productos de reducción con DIBAL se hicieron basándose en estudios NOE llevados a cabo en derivados lactona preparados a partir de cada isómero empleando el siguiente protocolo: Se añadió LiHMDS (50 μl de 1,0 M/THF, 0,05 mmol) a una solución enfriada (hielo-agua) en THF (2,0 ml) de 4-hidroxi-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2S,3S)-bencilo (62,7 mg, 0,135 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura similar durante ~2 hr. El componente volátil se eliminó a vacío y el residuo se repartió entre CH_2Cl_2 (30 ml), agua (20 ml) y solución acuosa saturada de NH_4Cl (1 ml). La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró a vacío, y el material bruto resultante se sometió a una purificación Biotage (40 g gel de sílice; 10-15 % de EtOAc/hexanos) proporcionando (3S,4S)-4-metil-3-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)dihidrofuran-2(3H)-ona como 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 forma similar a (3S,4R)-4-metil-3-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)dihidrofuran-2(3H)-ona. Isómero (3S,4S)-lactona: RMN de ^1H (DMSO- d_6 , $\delta = 2,5$ ppm, 400 MHz), 7,83 (d, $J =$

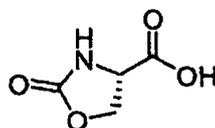
7,5, 2H), 7,46-7,17 (m, 11H), 4,14 (t aparente, $J = 8,3$, 1H), 3,60 (d, $J = 5,8$, NH), 3,45 (t aparente, $J = 9,2$, 1H), ~2,47 (m, 1H, parcialmente solapado con la señal del disolvente), 2,16 (m, 1H), 0,27 (d, $J = 6,6$, 3H). CL (Cond. I): $T_R = 1,98$ min; CL/EM: Análisis calculado para $[M+Na]^+ C_{24}H_{21}NNaO_2$: 378,15; encontrado 378,42. Isómero (3S,4R)-lactona: RMN de 1H (DMSO- d_6 , $\delta = 2,5$ ppm, 400 MHz), 7,89 (d, $J = 7,6$, 1H), 7,85 (d, $J = 7,3$, 1H), 7,46-7,20 (m, 11H), 3,95 (dd, $J = 9,1$, 4,8, 1H), 3,76 (d, $J = 8,8$, 1H), 2,96 (d, $J = 3,0$, NH), 2,92 (dd, $J = 6,8$, 3, NCH), 1,55 (m, 1H), 0,97 (d, $J = 7,0$, 3H). CL (Cond. I): $T_R = 2,03$ min; CL/EM: Análisis calculado para $[M+Na]^+ C_{24}H_{21}NNaO_2$: 378,15; encontrado 378,49.

Se añadieron TBDEM-Cl (48 mg, 0,312 mmol) seguido por imidazol (28,8 mg, 0,423 mmol) a una solución en CH_2Cl_2 (3 ml) de 4-hidroxi-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2S,3S)-bencilo (119,5 mg, 0,258 mmol), y la mezcla se agitó en condiciones ambientales durante 14,25 hr. La mezcla de reacción se diluyó entonces con CH_2Cl_2 (30 ml) y se lavó con agua (15 ml), y la fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a vacío. El material bruto resultante se purificó con una Biotage (40 g gel de sílice; 5 % de EtOAc/hexanos) proporcionando 4-(terc-butildimetilsililoxi)-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2S,3S)-bencilo, contaminado con impurezas con base de TBDMS, como un aceite incoloro viscoso (124,4 mg). Se elaboró 4-hidroxi-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2S,3R)-bencilo de forma similar a 4-(terc-butildimetilsililoxi)-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2S,3R)-bencilo. Isómero (2S,3S)-silil éter: RMN de 1H (DMSO- d_6 , $\delta = 2,5$ ppm, 400 MHz), 7,82 (d, $J = 4,1$, 1H), 7,80 (d, $J = 4,0$, 1H), 7,38-7,07 (m, 16 H), 4,70 (d, $J = 12,4$, 1H), 4,42 (d, $J = 12,3$, 1H), 3,28-3,19 (m, 3H), 2,56 (dd, $J = 10,1$, 5,5, 1H), 1,61 (m, 1H), 0,90 (d, $J = 6,8$, 3H), 0,70 (s, 9H), -0,13 (s, 3H), -0,16 (s, 3H). CL (Cond. 1, donde el tiempo de ejecución de prolongó hasta 4 min): $T_R = 3,26$ min; CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+ C_{37}H_{44}NO_3Si$: 578,31; encontrado 578,40. Isómero (2S,3R)-silil éter: RMN de 1H (DMSO- d_6 , $\delta = 2,5$ ppm, 400 MHz), 7,82 (d, $J = 3,0$, 1H), 7,80 (d, $J = 3,1$, 1H), 7,39-7,10 (m, 16H), 4,66 (d, $J = 12,4$, 1H), 4,39 (d, $J = 12,4$, 1H), 3,61 (dd, $J = 9,9$, 5,6, 1H), 3,45 (d, $J = 9,5$, 1H), 3,41 (dd, $J = 10, 6,2$, 1H), 2,55 (dd, $J = 9,5$, 7,3, 1H), 1,74 (m, 1H), 0,77 (s, 9H), 0,61 (d, $J = 7,1$, 3H), -0,06 (s, 3H), -0,08 (s, 3H).

Se unió un globo de hidrógeno a una mezcla de 4-(terc-butildimetilsililoxi)-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2S,3S)-bencilo (836 mg, 1,447 mmol) y Pd al 10 %/C (213 mg) en EtOAc (16 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante ~ 21 hr, recargándose el globo con H_2 cuando fue necesario. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas (Celite-545[®]), y se lavó el lecho con EtOAc (200 ml), EtOAc/MeOH (mezcla 1:1, 200 ml) y MeOH (750 ml). La fase orgánica combinada se concentró y se preparó una malla de gel de sílice a partir del material bruto resultante y se sometió a una cromatografía ultrarrápida (mezcla 8:2:1 de EtOAc/i-PrOH/ H_2O) proporcionando ácido (2S,3S)-2-amino-4-(terc-butildimetilsililoxi)-3-metilbutanoico como un sólido apelmusado blanco (325 mg). Se elaboró 4-(terc-butildimetilsililoxi)-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2S,3R)-bencilo de forma similar a ácido (2S,3R)-2-amino-4-(terc-butildimetilsililoxi)-3-metilbutanoico. (Isómero 2S,3S)-amino ácido: RMN de 1H (Metanol- d_4 , $\delta = 3,29$ ppm, 400 MHz), 3,76 (dd, $J = 10,5$, 5,2, 1H), 3,73 (d, $J = 3,0$, 1H), 3,67 (dd, $J = 10,5$, 7,0, 1H), 2,37 (m, 1H), 0,97 (d, $J = 7,0$, 3H), 0,92 (s, 9H), 0,10 (s, 6H). CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+ C_{11}H_{26}NO_3Si$: 248,17; encontrado 248,44. Isómero (2S,3R)-amino ácido: RMN de 1H (Metanol- d_4 , $\delta = 3,29$ ppm, 400 MHz), 3,76-3,75 (m, 2H), 3,60 (d, $J = 4,1$, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,06 (d, $J = 7,3$, 3H), 0,91 (s, 9H), 0,09 (s, 6H). Análisis calculado para $[M+H]^+ C_{11}H_{26}NO_3Si$: 248,17; encontrado 248,44.

Se añadieron agua (1 ml) y NaOH (0,18 ml de 1,0 M/ H_2O , 0,18 mmol) a una mezcla de ácido (2S,3S)-2-amino-4-(terc-butildimetilsililoxi)-3-metilbutanoico (41,9 mg, 0,169 mmol) y Na_2CO_3 (11,9 mg, 0,112 mmol), y se sometió a ultrasonidos durante aproximadamente 1 minuto para efectuar la disolución de los reaccionantes. La mezcla se enfrió entonces con un baño de hielo-agua, se añadió cloroformato de metilo (0,02 ml, 0,259 mmol) se durante 30 s y se continuó con agitación vigorosa a temperatura similar durante 40 minutos y luego a temperatura ambiente durante 2,7 hr. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 ml), se enfrió con baño de hielo-agua y se trató gota a gota con solución acuosa de HCl 1,0 N HCl (~0,23 ml). La mezcla se diluyó adicionalmente con agua (10 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (15 ml, 2x). La fase orgánica reunida se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a vacío proporcionando Cap-80a como un sólido blanquecino. Se elaboró ácido (2S,3R)-2-amino-4-(terc-butildimetilsililoxi)-3-metilbutanoico de forma similar a Cap-80b. Cap-80a: RMN de 1H (DMSO- d_6 , $\delta = 2,5$ ppm, 400 MHz), 12,57 (s ancho, 1H), 7,64 (d, $J = 8,3$, 0,3H), 7,19 (d, $J = 8,8$, 0,7H), 4,44 (dd, $J = 8,1$, 4,6, 0,3H), 4,23 (dd, $J = 8,7$, 4,4, 0,7H), 3,56/3,53 (dos singletes, 3H), 3,48-3,40 (m, 2H), 2,22-2,10 (m, 1H), 0,85 (s, 9H), ~0,84 (d, 0,9H, solapado con la señal de t-Bu), 0,79 (d, $J = 7, 2,1H$), 0,02/0,01/0,00 (tres singletes solapados, 6H). CL/EM: Análisis calculado para $[M+Na]^+ C_{13}H_{27}NNaO_5Si$: 328,16; encontrado 328,46. Cap-80b: RMN de 1H ($CDCl_3$, $\delta = 7,24$ ppm, 400 MHz), 6,00 (d ancho, $J = 6,8$, 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: Análisis calculado para $[M+Na]^+ C_{13}H_{27}NNaO_5Si$: 328,16; encontrado 328,53. Los productos brutos se utilizaron sin purificación adicional.

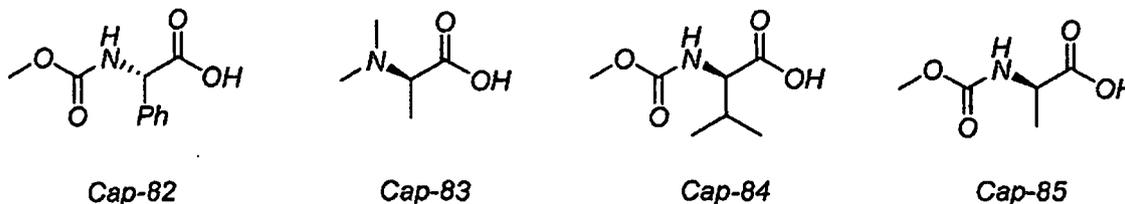
Cap-81



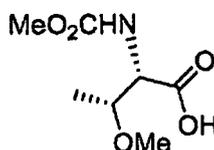
Se preparó de acuerdo con el protocolo descrito por Falb et al. *Synthetic Communications* 1993, 23, 2839.

Cap-82 a Cap-85

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

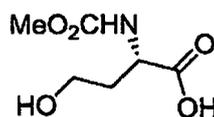


Cap-86



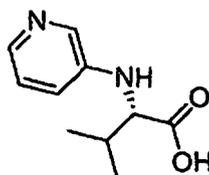
10 A una mezcla de O-metil-L-treonina (3,0 g, 22,55 mmol), NaOH (0,902 g, 22,55 mmol) en H₂O (15 ml) se añadió ClCO₂Me (1,74 ml, 22,55 mmol) gota a gota a 0°C. La mezcla se dejó agitando durante 12 h y se acidificó hasta pH 1 usando HCl 1N. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (y 2x250 ml) y MeOH al 10 % en CH₂Cl₂ (250 ml) y las fases orgánicas reunidas se concentraron a vacío proporcionando un aceite incoloro (4,18 g, 97 %) que era de pureza suficiente para usar en las etapas siguientes. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,19 (s, 1H), 3,92-3,97 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 1,17 (d, J = 7,7 Hz, 3H). CLEM: Análisis calculado para C₇H₁₃NO₅: 191; hallado: 190 (M-H)⁻.

Cap-87



15 A una mezcla de L-homoserina (2,0 g, 9,79 mmol), Na₂CO₃ (2,08 g, 19,59 mmol) en H₂O (15 ml) se añadió ClCO₂Me (0,76 ml, 9,79 mmol) gota a gota a 0°C. La mezcla se dejó agitando durante 48 h y se acidificó hasta pH 1 usando HCl 1N. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (y 2x250 ml) y las fases orgánicas reunidas se concentraron a vacío proporcionando un sólido incoloro (0,719 g, 28 %) que era de pureza suficiente para usar en las etapas siguientes. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,23 (dd, J = 4,5, 9,1 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,43-3,49 (m, 2H), 2,08 - 2,14 (m, 1H), 1,82 - 1,89 (m, 1H). CLEM: Análisis calculado para C₇H₁₃NO₅: 191; hallado: 192 (M+H)⁺.

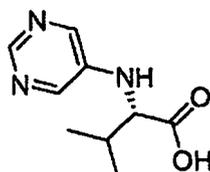
Cap-88



20 Se calentó una mezcla de L-valina (1,0 g, 8,54 mmol), 3-bromopiridina (1,8 ml, 18,7 mmol), K₂CO₃ (2,45 g, 17,7 mmol) y CuI (169 mg, 0,887 mmol) en DMSO (10 ml) a 100°C durante 12h. La mezcla de reacción se enfrió hasta ta, se vertió en H₂O (aproximadamente 150 ml) y se lavó con EtOAc (x2). Las fases orgánicas se extrajeron con una pequeña cantidad de H₂O y las fases acuosas reunidas se acidificaron hasta aproximadamente pH 2 con HCl 6N. El volumen se redujo hasta aproximadamente la tercera parte y se añadieron 20 g de resina de intercambio iónico (Strata). La suspensión se dejó reposar durante 20 min y se cargó en un lecho de resina de intercambio catiónico (Strata) (aproximadamente 25 g). Se lavó el lecho con H₂O (200 ml), MeOH (200 ml) y luego NH₃ (3M en MeOH, 2X200 ml). Se concentraron las fracciones apropiadas a vacío y el residuo (aproximadamente 1,1 g) se disolvió en

25

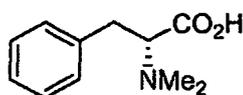
H₂O, se congeló y liofilizó. El compuesto del título se obtuvo como una espuma (1,02 g, 62 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,00 (s ancho, 1H), 7,68 - 7,71 (m, 1H), 7,01 (s ancho, 1H), 6,88 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,75 (s ancho, 1H), 3,54 (s, 1H), 2,04 - 2,06 (m, 1H), 0,95 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,91 (d, J = 6,6 Hz, 3H). CLEM: Análisis calculado para C₁₀H₁₄N₂O₂: 194; hallado: 195 (M+H)⁺.

Cap-89

5

Se calentó a 100 °C durante 12 horas una mezcla de L-valina (1,0 g, 8,54 mmol), 5-bromopirimidina (4,03 g, 17,0 mmol), K₂CO₃ (2,40 g, 17,4 mmol) y CuI (179 mg, 0,94 mmol) en DMSO (10 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se vertió en H₂O (aproximadamente 150 ml) y se lavó con EtOAc (x2). Las fases orgánicas se extrajeron con una pequeña cantidad de H₂O y las fases acuosas reunidas se acidificaron hasta aproximadamente pH 2 con HCl 6N. El volumen se redujo hasta aproximadamente la tercera parte y se añadieron 20 g de resina de intercambio catiónico (Strata). La suspensión se dejó reposar durante 20 minutos y se cargó en un lecho de resina de intercambio catiónico (Strata) (aproximadamente 25g). El lecho se lavó con H₂O (200 ml), MeOH (200 ml) y luego NH₃ (3M en MeOH, 2x200 ml). Se concentraron las fracciones apropiadas a vacío y se disolvió el residuo (aproximadamente 1,1 g) en H₂O, se congeló y liofilizó. El compuesto del título se obtuvo como una espuma (1,02 g, 62 %). La RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) mostró que la mezcla contenía valina y no se pudo estimar la pureza. El material se usó como tal en las posteriores reacciones. CLEM: Análisis calculado para C₉H₁₃N₃O₂: 195; hallado: 196 (M+H)⁺.

15

Cap-90

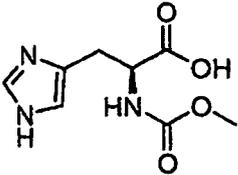
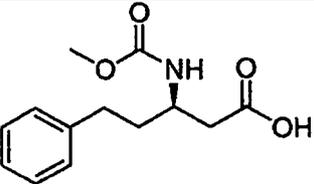
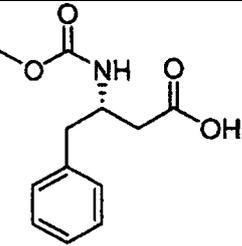
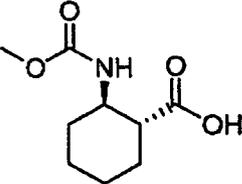
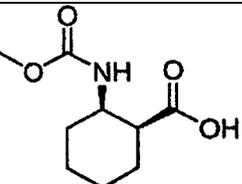
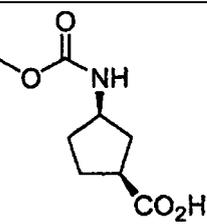
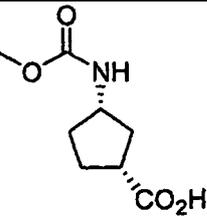
20

Se preparó *Cap-90* de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de *Cap-1*. El material bruto se usó como tal en las etapas posteriores. CLEM: Análisis calculado para C₁₁H₁₅N₂O₂: 193; hallado: 192 (M-H)⁻.

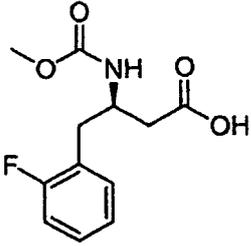
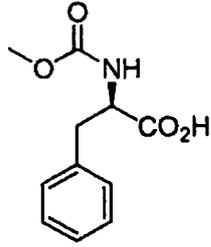
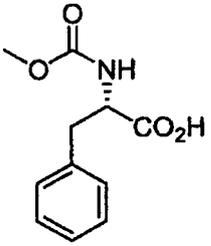
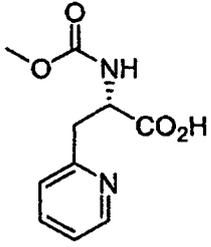
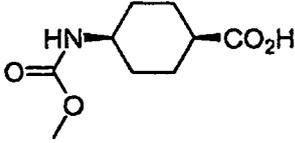
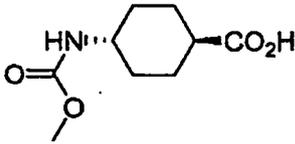
Los siguientes caps se prepararon de acuerdo con el procedimiento del usado para la preparación del cap 51, a menos que se indique de otro modo:

Cap	Estructura	CLEM
<i>Cap-91</i>		CLEM: Análisis calculado para C ₁₁ H ₁₃ NO ₄ : 223; hallado: 222 (M-H) ⁻ .
<i>Cap-92</i>		CLEM: Análisis calculado para C ₁₁ H ₁₃ NO ₄ : 223; hallado: 222 (M-H) ⁻ .
<i>Cap-93</i>		CLEM: Análisis calculado para C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₄ : 224; hallado: 225 (M+H) ⁺ .

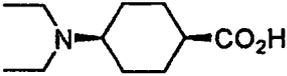
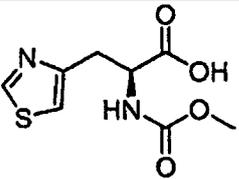
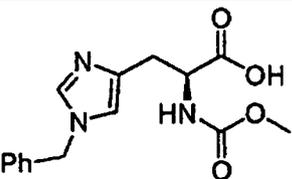
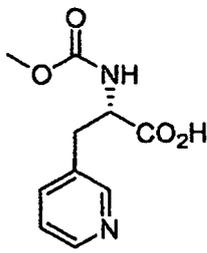
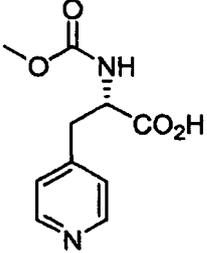
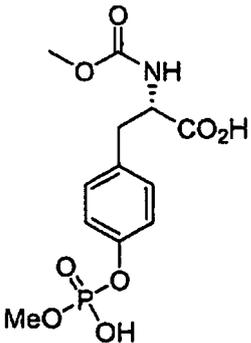
(continuación)

Cap-94		CLEM: Análisis calculado para C ₈ H ₁₁ N ₃ O ₄ : 213; hallado: 214 (M+H) ⁺ .
Cap-95		CLEM: Análisis calculado para C ₁₃ H ₁₇ NO ₄ : 251; hallado: 250 (M-H) ⁻ .
Cap-96		CLEM: Análisis calculado para C ₁₂ H ₁₅ NO ₄ : 237; hallado: 236 (M-H) ⁻ .
Cap-97		CLEM: Análisis calculado para C ₉ H ₁₅ NO ₄ : 201; hallado: 200 (M-H) ⁻ .
Cap-98		CLEM: Análisis calculado para C ₉ H ₁₅ NO ₄ : 201; hallado: 202 (M+H) ⁺ .
Cap-99		RMN de ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 3,88 - 3,94 (m, 1H), 3,60, 3,61 (s, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,20 (m 1H), 1,82 - 1,94 (m, 3H), 1,45 - 1,71 (m, 2H).
Cap-99a		RMN de ¹ H (400 MHz, CD ₃ 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).

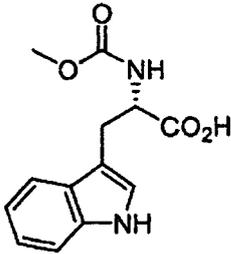
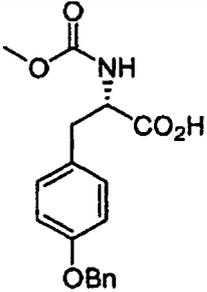
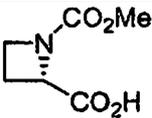
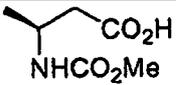
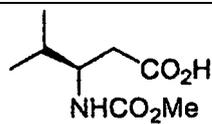
(continuación)

Cap-100		CLEM: Análisis calculado para C ₁₂ H ₁₄ NO ₄ F: 255; hallado: 256 (M+H) ⁺ .
Cap-101		CLEM: Análisis calculado para C ₁₁ H ₁₃ NO ₄ : 223; hallado: 222 (M-H) ⁻ .
Cap-102		CLEM: Análisis calculado para C ₁₁ H ₁₃ NO ₄ : 223; hallado: 222 (M-H) ⁻ .
Cap-103		CLEM: Análisis calculado para C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₄ : 224; hallado: 225 (M+H) ⁺ .
Cap-104		RMN de ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 3,60 (s, 3H), 3,50 - 3,53 (m, 1H), 2,66 - 2,69 y 2,44 - 2,49 (m, 1H), 1,91 - 2,01 (m, 2H), 1,62 - 1,74 (m, 4H), 1,51 - 1,62 (m, 2H).
Cap-105		RMN de ¹ H (400 MHz, CD ₃ 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).

(continuación)

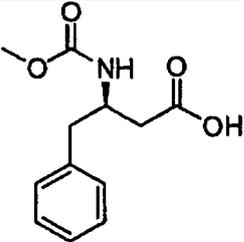
Cap-106	 <p>Se preparó a partir de ácido cis-4-aminociclohexanocarboxílico y acetaldehído empleando u procedimiento similar descrito para la síntesis de Cap-2. La sal HCl bruta se hizo pasar a través de MCX (lavado con MeOH/H₂O/CH₂Cl₂; elución con NH₃ 2N/MeOH) proporcionando un aceite que se disolvió en CH₃CN/H₂O y se liofilizó proporcionando un sólido color castaño.</p>	RMN de ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 3,16 (q, 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 (app, ddd J = 3,5, 12,5, 15,9 Hz, 2H), 1,46 (dt aparente J = 4,0, 12,9 Hz, 2H), 1,26 (t, J = 7,3 Hz, 6H).
Cap-107		CLEM: Análisis calculado para C ₈ H ₁₀ N ₂ O ₄ S: 230; hallado: 231 (M+H) ⁺ .
Cap-108		CLEM: Análisis calculado para C ₁₅ H ₁₇ N ₃ O ₄ : 303; hallado: 304 (M+H) ⁺ .
Cap-109		CLEM: Análisis calculado para C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₄ : 224; hallado: 225 (M+H) ⁺ .
Cap-110		CLEM: Análisis calculado para C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₄ : 224; hallado: 225 (M+H) ⁺ .
Cap-111		CLEM: Análisis calculado para C ₁₂ H ₁₆ NO ₈ P: 333; hallado: 334 (M+H) ⁺ .

(continuación)

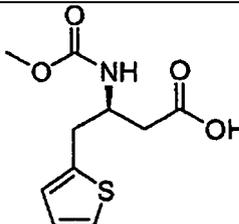
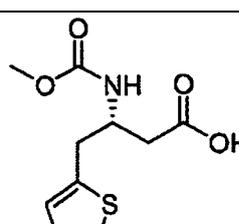
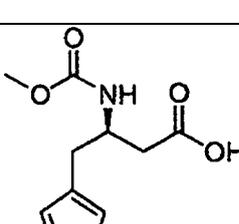
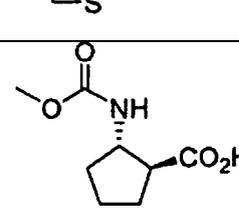
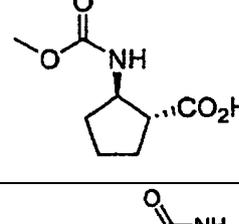
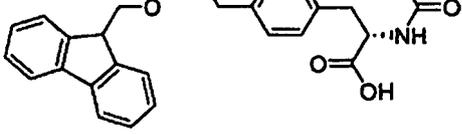
Cap-112		CLEM: Análisis calculado para C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₄ : 262; hallado: 263 (M+H) ⁺ .
Cap-113		CLEM: Análisis calculado para C ₁₈ H ₁₉ NO ₅ : 329; hallado: 330 (M+H) ⁺ .
Cap-114		RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 4,82 - 4,84 (m, 1H), 4,00 - 4,05 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,56 (s ancho, 2H)
Cap-115		RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 5,13 (s ancho, 1H), 4,13 (s ancho, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,61 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 1,28 (d, J = 9,1 Hz, 3H).
Cap-116		RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 5,10 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,74 - 3,83 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,54 - 2,61 (m, 2H), 1,88 (sept, J = 7,0 Hz, 1H), 0,95 (d, J = 7,0 Hz, 6H).

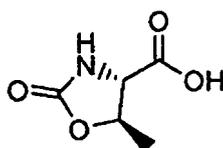
Cap-117 a Cap-123

- 5 Para la preparación de Cap-117 a Cap-123 los Boc aminoácidos se obtuvieron de suministradores comerciales y se desprotegeron por tratamiento con TFA al 25 % en CH₂Cl₂. Después de completarse la reacción que se juzgó por CLEM se eliminaron los disolventes a vacío y se carbamiloó la sal TFA correspondiente del aminoácido con cloroforniato de metilo de acuerdo con el procedimiento descrito para el Cap-51.

Cap	Estructura	CLEM
Cap-117		CLEM: Análisis calculado para C ₁₂ H ₁₅ NO ₄ S: 237; hallado: 238 (M+H) ⁺ .

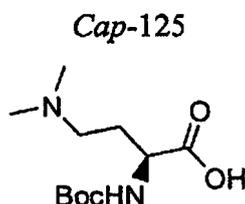
(continuación)

Cap-118		CLEM: Análisis calculado para $C_{10}H_{13}NO_4S$: 243; hallado: 244 $(M+H)^+$.
Cap-119		CLEM: Análisis calculado para $C_{10}H_{13}NO_4S$: 243; hallado: 244 $(M+H)^+$.
Cap-120		CLEM: Análisis calculado para $C_{10}H_{13}NO_4S$: 243; hallado: 244 $(M+H)^+$.
Cap-121		RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,06 - 4,16 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,43 (s, 1H), 2,82 y 2,66 (s ancho, 1H), 1,86 - 2,10 (m, 3H), 1,64 - 1,76 (m, 2H), 1,44 - 1,53 (m, 1H).
Cap-122		El perfil de RMN de 1H es similar al de su enantiómero, Cap-121.
Cap-123		CLEM: Análisis calculado para $C_{27}H_{26}N_2O_6$: 474; hallado: 475 $(M+H)^+$.

Cap-124

- 5 Se carbamiloó la sal clorhidrato de éster terc-butílico de L-treonina de acuerdo con el procedimiento para Cap-51. La mezcla de reacción bruta se acidificó con HCl 1N hasta pH~1 y la mezcla se extrajo con EtOAc (2X50 ml). Las fases orgánicas reunidas se concentraron a vacío dando un aceite incoloro que solidificó en reposo. La capa acuosa se concentró a vacío y la mezcla resultante de producto y sales inorgánicas del producto y sales inorgánicas se trituroó

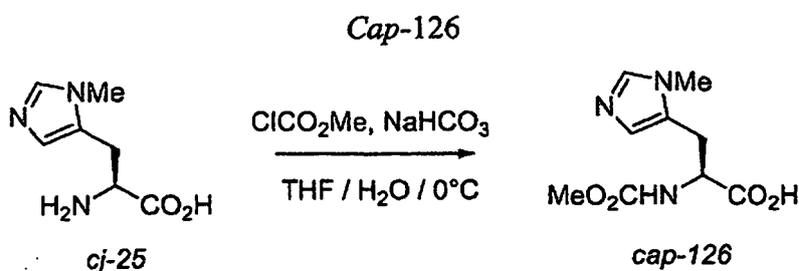
con EtOAc-CH₂Cl₂-MeOH (1:1:0,1) y luego se concentró la fase orgánica a vacío dando un aceite incoloro que por CLEM se mostró que era el producto deseado. Ambas tandas se reunieron dando 0,52 g de un sólido. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 4,60 (m, 1H), 4,04 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 1,49 (d, J = 6,3 Hz, 3H). CLEM: Análisis calculado para C₅H₇NO₄: 145; hallado: 146 (M+H)⁺.



5

A una suspensión de Pd(OH)₂ (20 %, 100 mg), formaldehído acuoso (37 % en peso, 4 ml), ácido acético (0,5 ml) en metanol (15 ml) se añadió ácido (S)-4-amino-2-(terc-butoxicarbonilamino)butanoico (1 g, 4,48 mmol). La reacción se purgó varias veces con hidrógeno y se agitó durante la noche bajo un globo de hidrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas (Celite®) y se eliminó el compuesto volátil a vacío. El material resultante bruto se usó como tal para la etapa siguiente. CLEM: Análisis calculado para C₁₁H₂₂N₂O₄: 246; hallado: 247 (M+H)⁺.

10



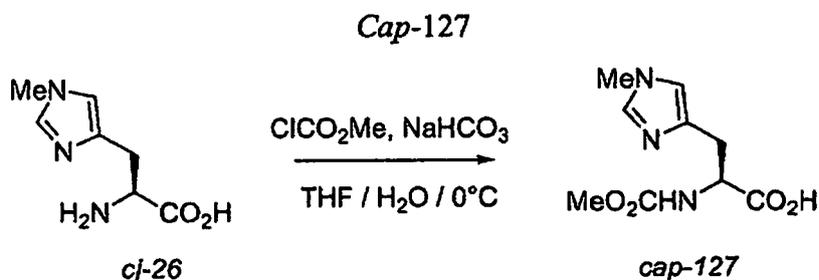
15

Este procedimiento es una modificación del que se usó para preparar Cap-51. A una suspensión de 3-metil-L-histidina (0,80 g, 4,70 mmol) en THF (10 mL) y H₂O (10 ml) a 0°C se añadió NaHCO₃ (0,88 g, 10,5 mmol). La mezcla resultante se trató con ClCO₂Me (0,40 ml, 5,20 mmol) y se dejó agitar la mezcla a 0°C. Después de agitar durante aproximadamente 2h la CLEM no mostró material de partida. La reacción se acidificó hasta pH 2 con HCl 6 N.

20

Los disolventes se eliminaron a vacío y el residuo se suspendió en 20 ml de MeOH al 20 % en CH₂Cl₂. La mezcla se filtró y se concentró dando una espuma amarillo claro (1,21 g.). La CLEM y RMN de ¹H mostraron que el material era una mezcla 9:1 del éster metílico y el producto deseado. Este material se suspendió en THF (10 ml) y H₂O (10 ml), se enfrió hasta 0°C y se añadió LiOH (249,1 mg, 10,4 mmol). Después de agitar aproximadamente 1h la CLEM mostró que no quedaba éster. Seguidamente la mezcla se acidificó con HCl 6N y los disolventes se eliminaron a vacío. La CLEM y RMN de ¹H confirmaron la ausencia del éster. El compuesto del título se obtuvo como su sal HCl contaminada con sales inorgánicas (1,91 g, >100 %). El compuesto se usó como tal en posteriores etapas sin purificación adicional. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) 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: Análisis calculado para C₉H₁₃N₃O₄: 227,09; hallado: 228,09 (M+H)⁺.

25

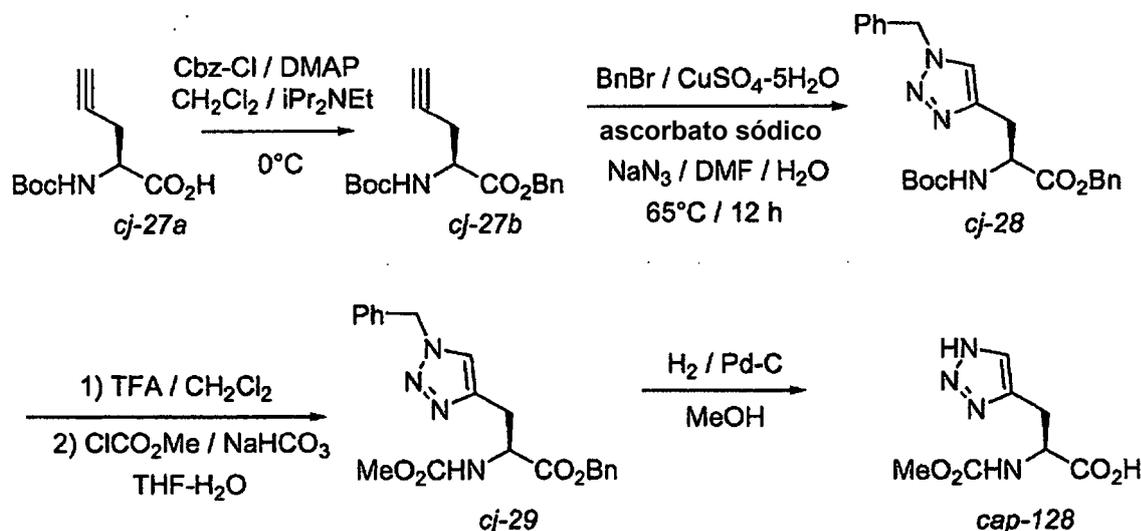


30

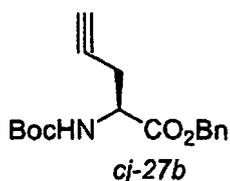
Cap-127 se preparó de acuerdo con el procedimiento para Cap-126 anterior partiendo de ácido (S)-2-amino-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)propanoico (1,11 g, 6,56 mmol), NaHCO₃ (1,21 g, 14,4 mmol) y ClCO₂Me (0,56 ml, 7,28 mmol). El compuesto del título se obtuvo como su sal HCl (1,79 g, >100 %) contaminado con sales inorgánicas. La CLEM y RMN de ¹H mostraron la presencia de aproximadamente 5 % del éster metílico. La mezcla bruta se usó como tal sin purificación adicional. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) 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: Análisis calculado para $C_9H_{13}N_3O_4$: 227,09; hallado: 228 (M+H)⁺.

Preparación de Cap-128



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

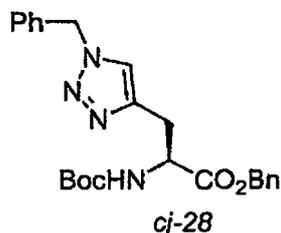


5

A una solución de **cj-27a** (1,01 g, 4,74 mmol), DMAP (58 mg, 0,475 mmol) y *iPr*₂NEt (1,7 ml, 9,8 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) a 0°C se añadió Cbz-Cl (0,68 ml, 4,83 mmol). La solución se dejó agitando durante 4 h a 0°C, se lavó (KHSO₄ 1N, salmuera), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (TLC 6:1 hex:EtOAc) dando el compuesto del título (1,30 g, 91 %) como un aceite incoloro.

10 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,35 (s, 5H), 5,35 (d ancho, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,23 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 5,17 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 4,48 - 4,53 (m, 1H), 2,68 - 2,81 (m, 2H), 2,00 (t, *J* = 2,5 Hz, 1H), 1,44 (s, 9H). CLEM: Análisis calculado para C₁₇H₂₁NO₄: 303; hallado: 304 (M+H)⁺.

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



15

A una mezcla de 2-(terc-butoxicarbonilamino)pent-4-inoato de (S)-bencilo (0,50 g, 1,65 mmol), asorbato sódico (0,036 g, 0,18 mmol), CuSO₄·5H₂O (0,022 g, 0,09 mmol) y NaN₃ (0,13 g, 2,1 mmol) en DMF-H₂O (5 ml, 4:1) a ta se añadió BnBr (0,24 ml, 2,02 mmol) y la mezcla se calentó hasta 65°C. Después de 5 horas, la CLEM indicó baja conversión. Se añadió una porción adicional de NaN₃ (100 mg) y se continuó calentando durante 12 horas. La reacción se vertió en EtOAc y H₂O y se agitó. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo tres veces con EtOAc y las fases orgánicas reunidas se lavaron (H₂O x3, salmuera), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage, 40+M 0-5 % de MeOH en CH₂Cl₂; TLC 3 % de MeOH en CH₂Cl₂) proporcionando un aceite amarillo claro que solidificó en reposo (748,3 mg, 104 %). La RMN fue consistente con el producto deseado pero sugirió la presencia de DMF. El material se usó como tal sin purificación adicional.

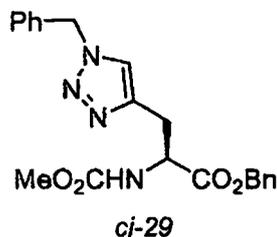
20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,84 (s, 1H), 7,27 - 7,32 (m, 10H), 5,54 (s, 2H), 5,07 (s, 2H), 4,25 (m, 1H), 3,16 (dd, *J* = 1,0, 5,3 Hz, 1H), 3,06 (dd, *J* = 5,3, 14,7 Hz), 2,96 (dd, *J* = 9,1, 14,7 Hz, 1H), 1,31 (s,

25

9H).

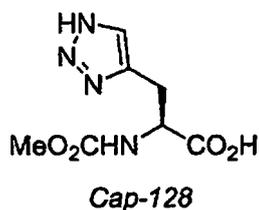
CLEM: Análisis calculado para $C_{24}H_{26}N_4O_4$: 436; hallado: 437 (M+H)⁺.

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



- 5 Se añadió TFA (4 ml) 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_2Cl_2 . La mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla se concentró a vacío dando un aceite incoloro que solidificó en reposo. Este material se disolvió en THF- H_2O y se enfrió hasta 0°C. Se añadió $NaHCO_3$ sólido (0,25 g, 3,00 mmol) seguido por $ClCO_2Me$ (0,25 ml, 3,25 mmol). Después de agitar durante 1,5h la mezcla se acidificó hasta pH~2 con HCl 6N y luego se vertió en H_2O -EtOAc. Las capas orgánicas se separaron y se extrajo la capa acuosa 2x con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se lavaron (H_2O , salmuera), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a vacío dando un aceite incoloro (505,8 mg, 111 %, la RMN sugirió la presencia de una impureza no identificada) que solidificó en reposo en la bomba. El material se usó como tal sin purificación posterior. RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) 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: Análisis calculado para $C_{21}H_{22}N_4O_4$: 394; hallado: 395 (M+H)⁺.

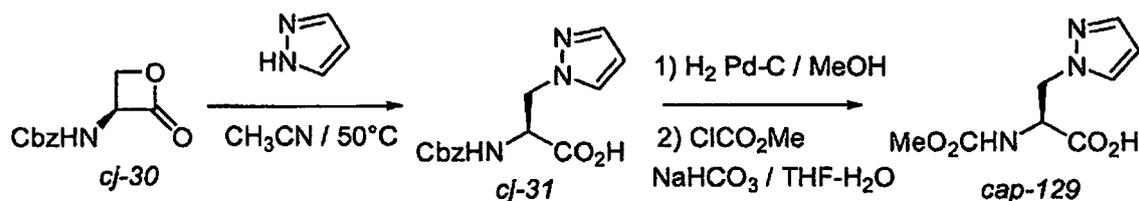
Etapa 4. Preparación de ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propanoico (Cap-128).



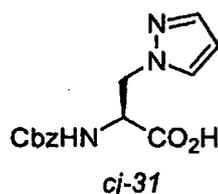
- 20 Se sometió 3-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(metoxicarbonilamino)propanoato de (S)-bencilo (502 mg, 1,11 mmol) a hidrogenación en presencia de Pd-C (82 mg) en MeOH (5 ml) a presión atmosférica durante 12h. La mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y se concentró a vacío.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

- 25 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,78 (s ancho, 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: Análisis calculado para $C_7H_{10}N_4O_4$: 214; hallado: 215 (M+H)⁺.

Preparación de Cap-129



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

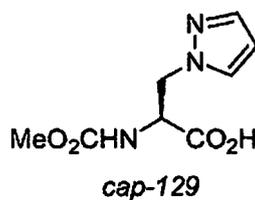


Se calentó una suspensión de 2-oxooxetan-3-ilcarbomato de (S)-bencilo (0,67 g, 3,03 mmol) y pirazol (0,22 g, 3,29 mmol) en CH₃CN (12 ml) a 50°C durante 24h. La mezcla se enfrió hasta TA durante la noche y el sólido se filtró proporcionando ácido (S)-2-(benciloxycarbonilamino)-3-(1H-pirazol-1-il)propanoico (330,1 mg). El filtrado se concentró a vacío y luego se trituró con una pequeña cantidad de CH₃CN (aproximadamente 4 ml) proporcionando una segunda tanda (43,5 mg). Rendimiento total 370,4 mg (44 %).

p.f. 165,5 - 168°C. p.f. lit 168,5 - 169,5 Vederas et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 7105.

RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,51 (d, *J* = 2,0, 1H), 7,48 (s, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,24 - 7,34 (m, 5H), 6,23 m, 1H), 5,05 (d, 12,7 H, 1H), 5,03 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 4,59 - 4,66 (m, 2H), 4,42 - 4,49 (m, 1H). CLEM: Análisis calculado para C₁₄H₁₅N₃O₄: 289; hallado: 290 (M+H)⁺.

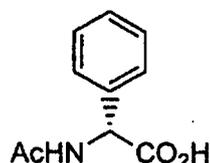
Etapa 2. Preparación de ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-(1H-pirazol-1-il)propanoico (*Cap-129*).



Se sometió ácido (S)-2-(benciloxycarbonilamino)-3-(1H-pirazol-1-il)propanoico (0,20 g, 0,70 mmol) a hidrogenación en presencia de Pd-C (45 mg) en MeOH (5 ml) a presión atmosférica durante 2h. El producto parecía ser insoluble en MeOH, por tanto se diluyó la mezcla de reacción con 5 ml de H₂O y unas pocas gotas de HCl 6N. La solución homogénea se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite[®]), y el MeOH se eliminó a vacío. La solución restante se congeló y se liofilizó dando una espuma amarilla (188,9 mg). Este material se suspendió en THF-H₂O (1:1, 10 ml) y luego se enfrió hasta 0°C. A la mezcla fría se añadió NaHCO₃ (146,0 mg, 1,74 mmol) cuidadosamente (generación de CO₂). Después de cesar la generación de gas (aproximadamente 15 min) se añadió ClCO₂Me (0,06 ml, 0,78 mmol) gota a gota. La mezcla se dejó agitando durante 2 horas y se acidificó hasta pH~2 con HCl 6N y se vertió en EtOAc. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (x5). Las fases orgánicas reunidas se lavaron (salmuera), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y concentraron dando el compuesto del título como un sólido incoloro (117,8 mg, 79 %).

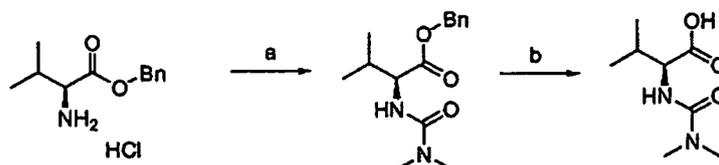
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,04 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,19 (t aparente, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,47 (dd, *J* = 3,0, 12,9 Hz, 1H), 4,29 - 4,41 (m, 2H), 3,48 (s, 3H). CLEM: Análisis calculado para C₈H₁₁N₃O₄: 213; hallado: 214 (M+H)⁺.

Cap-130



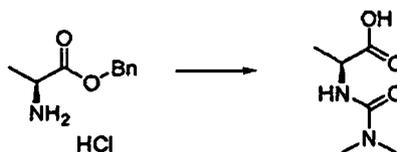
Cap-130 se preparó por acilación de (R)-fenilglicina disponible comercialmente de forma análoga al procedimiento dado en: Calmes, M.; Daunis, J.; Jacquier, R.; Verducci, J. *Tetrahedron*, 1987, 43(10), 2285.

Cap-131

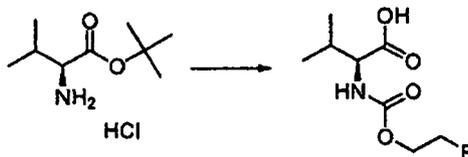


Etapa a: Se añadió cloruro de dimetilcarbamoilo (0,92 ml, 10 mmol) lentamente a una solución de clorhidrato de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-bencilo (2,44 g; 10 mmol) y base de Hunig (3,67 ml, 21 mmol) en THF (50 ml). La suspensión blanca resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche (16 horas) y se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El aceite amarillo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con acetato de etilo:hexanos (1:1). Las fracciones recogidas se concentraron a vacío proporcionando 2,35 g (85 %) de aceite transparente. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,84 (d, J=6,95 Hz, 3H), 0,89 (d, J=6,59 Hz, 3H), 1,98-2,15 (m, 1H), 2,80 (s, 6H), 5,01-5,09 (m, J=12,44 Hz, 1H), 5,13 (d, J=12,44 Hz, 1H), 6,22 (d, J=8,05 Hz, 1H), 7,26-7,42 (m, 5H). CL (Cond. 1): T_R = 1,76 min; EM: Análisis calculado para [M+H]⁺ C₁₆H₂₂N₂O₃: 279,17; encontrado 279,03.

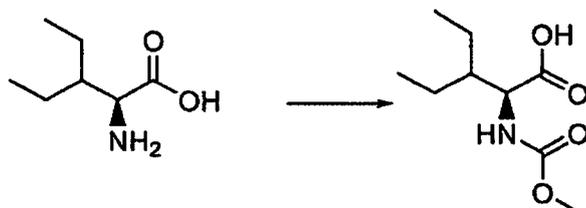
Etapa b: A una solución en MeOH (50 ml) del intermedio preparado antes (2,35 g; 8,45 mmol) se añadió Pd/C (10 %; 200 mg) y la suspensión negra resultante se llenó con N₂ (3x) y se colocó en 1 atm de H₂. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se filtró a través de un filtro de microfibras para separar el catalizador. La solución transparente resultante se concentró entonces a presión reducida obteniendo 1,43 g (89 %) de *Cap-131* como espuma blanca, que se usó sin purificación posterior. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,87 (d, J=4,27 Hz, 3H), 0,88 (d, J=3,97 Hz, 3H), 1,93-2,11 (m, 1H), 2,80 (s, 6H), 3,90 (dd, J=8,39, 6,87 Hz, 1H), 5,93 (d, J=8,54 Hz, 1H), 12,36 (s, 1H). CL (Cond. 1): T_R = 0,33 min; EM: Análisis calculado para [M+H]⁺ C₈H₁₇N₂O₃: 189,12; encontrado 189,04.

Cap-132

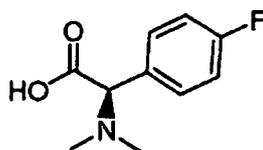
Cap-132 se preparó a partir de clorhidrato de 2-aminopropanoato de (S)-bencilo de acuerdo con el procedimiento descrito para *Cap-131*. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,27 (d, J=7,32 Hz, 3H), 2,80 (s, 6H), 4,06 (ct, 1H), 6,36 (d, J=7,32 Hz, 1H), 12,27 (s, 1H). CL (Cond. 1): T_R = 0,15 min; EM: Análisis calculado para [M+H]⁺ C₆H₁₃N₂O₃: 161,09; encontrado 161,00.

Cap-133

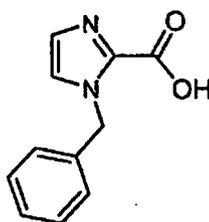
Cap-133 se preparó a partir de clorhidrato de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-terc-butilo y cloroformiato de 2-fluoroetilo de acuerdo con el procedimiento descrito para *Cap-47*. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,87 (t, J = 6,71 Hz, 6H), 1,97-2,10 (m, 1H), 3,83 (dd, J=8,39, 5,95 Hz, 1H), 4,14-4,18 (m, 1H), 4,20-4,25 (m, 1H), 4,50-4,54 (m, 1H), 4,59-4,65 (m, 1H), 7,51 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 12,54 (s, 1H).

Cap-134

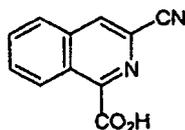
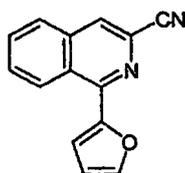
Cap-134 se preparó a partir de (S)-diethyl alanina y cloroformiato de metilo de acuerdo con el procedimiento descrito para *Cap-51*. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,72-0,89 (m, 6H), 1,15-1,38 (m, 4H), 1,54-1,66 (m, 1H), 3,46-3,63 (m, 3H), 4,09 (dd, J = 8,85, 5,19 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 12,55 (s, 1H). CL (Cond. 2): T_R = 0,66 min; CL/EM: Análisis calculado para [M+H]⁺ C₉H₁₈NO₄: 204,12; encontrado 204,02.

Cap-135

- Una solución de ácido D-2-amino-(4-fluorofenil)acético (338 mg, 2,00 mmol), HCl 1N en éter dietílico (2,0 ml, 2,0 mmol) y formalina (37 %, 1 ml) en metanol (5 ml) se sometió a hidrogenación bajo un globo en paladio al 10 % sobre carbón (60 mg) durante 16 h a 25 °C. La mezcla se filtró a través de Celite proporcionando la sal HCl de *Cap-135* como una espuma blanca (316 mg, 80 %). RMN de ¹H (300 MHz, MeOH-d₄) δ 7,59 (dd, *J* = 8,80, 5,10 Hz, 2H), 7,29 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 5,17 (s, 1H), 3,05 (s muy ancho, 3H); T_R = 0,19 min (Condiciones de EM-W5); índice de homogeneidad del 95 %; EMBR: Análisis calculado para [M+H]⁺ C₁₀H₁₃FNO₂: 198,09; hallado: 198,10.

Cap-136

- 10 A una suspensión enfriada (-50 °C) de 1-bencil-1*H*-imidazol (1,58 g, 10,0 mmol) en éter dietílico anhidro (50 ml) en nitrógeno se añadió *n*-butil litio (2,5 M en hexanos, 4,0 ml, 10,0 mmol) gota a gota. Después de agitar durante 20 minutos a -50 °C, se hizo burbujear dióxido de carbono (pasado a través de Drierite) en la mezcla de reacción durante 10 minutos antes de dejar calentar hasta 25 °C. El precipitado pesado que se formó al añadir dióxido de carbono a la mezcla de reacción se filtró proporcionando un sólido blanco higroscópico que se recogió en agua (7 ml), se acidificó hasta pH = 3, se enfrió y se indujo a cristalizar con raspado. La filtración de este precipitado dio un sólido blanco que se suspendió en metanol, se trató con HCl 1N/éter dietílico (4 ml) y se concentró a vacío. La liofilización del residuo en agua (5 ml) proporcionó la sal HCl de *Cap-136*, (230 mg, 105 %) como un sólido blanco (40 %). RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,94 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,50-7,31 (m, 5H), 5,77 (s, 2H); T_R = 0,51 min (Condiciones de EM-W5); índice de homogeneidad del 95 %; EMBR: Análisis calculado para [M+H]⁺ C₁₁H₁₂N₂O₂: 203,08; hallado: 203,11.

Cap-137*Cap-137, etapa a*

- 25 Una suspensión de 1-cloro-3-cianoisoquinolina (188 mg, 1,00 mmol; preparada de acuerdo con el procedimiento del documento WO 2003/ 099274) (188 mg, 1,00 mmol), fluoruro de cesio (303,8 mg, 2,00 mmol), dicloruro de bis(*tert*-butilfosfina)paladio (10 mg, 0,02 mmol) y 2-(tributilestannil)furano (378 μl, 1,20 mmol) en dioxano anhidro (10 ml) en nitrógeno se calentó a 80 °C durante 16 horas de enfriar hasta 25 °C y se trató con solución acuosa saturada de fluoruro potásico con agitación vigorosa durante 1 h. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación del residuo sobre

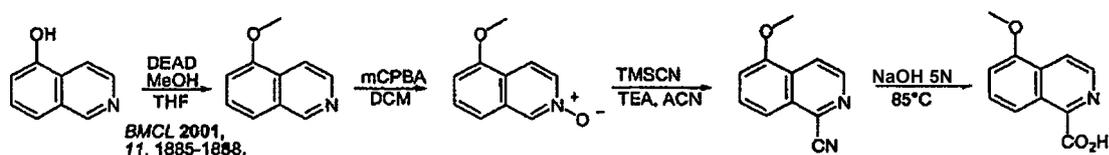
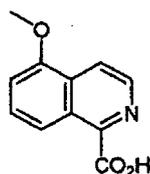
gel de sílice (elución con acetato de etilo de 0 % a 30 %/hexanos) proporcionó *Cap-137, etapa a* (230 mg, 105 %) como un sólido blanco que se usó directamente a continuación. $T_R = 1,95$ min (Condiciones de EM-W2); índice de homogeneidad del 90 %; EMBR: Análisis calculado para $[M+H]^+ C_{14}H_8N_2O$: 221,07; hallado: 221,12.

Cap-137

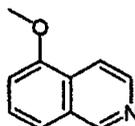
- 5 A una suspensión de *Cap 137, etapa a*, (110 mg, 0,50 mmol) y peryodato sódico (438 mg, 2,05 mmol) en tetracloruro de carbono (1 ml), acetonitrilo (1 ml) y agua (1,5 ml) se añadió tricloruro de rutenio hidratado (2 mg, 0,011 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h y luego se repartió entre diclorometano y agua. La fase acuosa se separó, se extrajo dos veces más con diclorometano y se secaron los extractos reunidos sobre Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron. La trituración del residuo con hexanos proporcionó *Cap-137* (55 mg, 55 %) como un sólido de color grisáceo. $T_R = 1,10$ min (Condiciones de EM-W2); índice de homogeneidad del 90 %; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+ C_{11}H_8N_2O_2$: 200,08; hallado: 200,08.

Caps 138 a 158

Estrategia de síntesis. Procedimiento A.

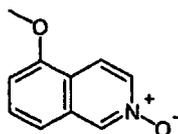
*Cap-138*

15

Cap-138, etapa a

- 20 A una suspensión agitada de 5-hidroxiisoquinolina (preparada de acuerdo con el procedimiento del documento WO 2003/ 099274) (2,0 g, 13,8 mmol) y trifetilfosfina (4,3 g, 16,5 mmol) en tetrahidrofurano seco (20 ml) se añadió metanol seco (0,8 ml) y azodicarboxilato de dietilo (3,0 ml, 16,5 mmol) en varias porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h antes de diluir con acetato de etilo y se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se preabsorbió sobre gel de sílice y se sometió a cromatografía (elución con acetato de etilo al 40 %/hexanos) proporcionando *Cap-138, etapa a* (1,00 g, 45 %) como un sólido amarillo claro. RMN de 1H ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 9,19 (s, 1H), 8,51 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,52-7,50 (m, 2H), 7,00-6,99 (m, 1H), 4,01 (s, 3H); $T_R = 0,66$ min (Cond. D2); índice de homogeneidad del 95 %; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+ C_{10}H_{10}NO$: 160,08; encontrado 160,10.

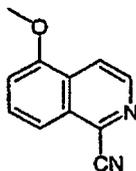
25

Cap-138, etapa b

- 30 A una solución agitada de *Cap 138, etapa a* (2,34 g, 14,7 mmol) en diclorometano anhidro (50 ml) a temperatura ambiente se añadió ácido *meta*-cloroperbenzoico (77 %, 3,42 g, 19,8 mmol) en una porción. Después de agitar durante 20 horas, se añadió carbonato potásico en polvo (2,0 g) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente antes de que se filtrara y concentrara a vacío proporcionando *Cap-138, etapa b* (2,15 g, 83,3 %) como un sólido amarillo pálido que era suficientemente puro para usarse posteriormente directamente. RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,73 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,11 (dd, $J = 7,3, 1,7$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,52 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H),

7,28 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,00 (s, 3H); $T_R = 0,92$ min, (Condiciones-D1); índice de homogeneidad del 90 %; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{10}H_{10}NO_2$: 176,07; hallado: 176,0.

Cap-138, etapa c

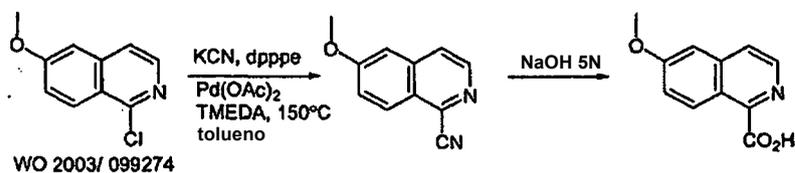


- 5 A una solución agitada de *Cap 138, etapa b* (0,70 g, 4,00 mmol) y trietilamina (1,1 ml, 8,00 mmol) en acetonitrilo seco (20 ml) a temperatura ambiente en nitrógeno se añadió cianuro de trimetilsililo (1,60 ml, 12,00 mmol). La mezcla se calentó a 75 °C durante 20 h antes de enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera antes de secar sobre Na_2SO_4 y concentrar el disolvente. El residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elución con gradiente de acetato de etilo al 5 %/en hexanos) hasta acetato de etilo al 25 %/en hexanos) proporcionando *Cap-138, etapa c* (498,7 mg, 68 %) como un sólido blanco cristalino junto con 223 mg (30 %) de más *Cap-138, etapa c* recuperado del filtrado. RMN de 1H ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8,63 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,26 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,69 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,04 (s, 3H); $T_R = 1,75$ min, (Condiciones-D1); índice de homogeneidad del 90 %; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{11}H_9N_2O$: 185,07; hallado: 185,10.

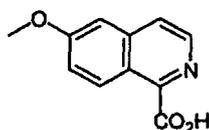
15 **Cap-138**

- Se trató *Cap-138, etapa c* (0,45 g, 2,44 mmol) con solución de hidróxido sódico 5N (10 ml) y la suspensión resultante se calentó a 85 °C durante 4 h, se enfrió hasta 25 °C, se diluyó con diclorometano y se acidificó con ácido clorhídrico 1N. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró hasta $\frac{1}{4}$ del volumen y se filtró proporcionando *Cap-138* (0,44 g, 88,9 %) como un sólido amarillo. RMN de 1H ($DMSO-d_6$, 400 MHz) δ 13,6 (s ancho, 1H), 8,56 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,71-7,67 (m, 1H), 7,30 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,02 (s, 3H); $T_R = 0,70$ min (Condiciones-D1); índice de homogeneidad del 95 %; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{11}H_{10}NO_3$: 204,07; hallado: 204,05.

Estrategia de síntesis. Procedimiento B (derivado de *Tetrahedron Letters*, 2001, 42, 6707).

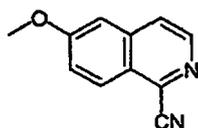


Cap-139



25

Cap-139, etapa a



- A un vial a rosca de pared gruesa que contenía una suspensión desgasificada en argón de 1-cloro-6-metoxiisquinolina (1,2 g, 6,2 mmol; preparado de acuerdo con el procedimiento del documento WO 2003/ 099274), cianuro potásico (0,40 g, 6,2 mmol), 1,5-bis(difenilfosfino)pentano (0,27 g, 0,62 mmol) y acetato de paladio (II) (70 mg, 0,31 mmol) en tolueno anhidro (6 ml) se añadió N,N,N',N' -tetrametiletilendiamina (0,29 ml, 2,48 mmol). El vial se selló, se calentó hasta 150 °C durante 22 h y luego se dejó enfriar hasta 25 °C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (elución con gradiente de acetato de etilo al 5 %/hexanos hasta acetato de etilo al 25 %/hexanos) proporcionando *Cap-139, etapa a* (669,7 mg, 59 %) como un sólido blanco. RMN de 1H ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8,54 (d,

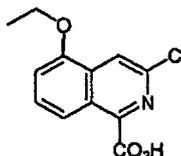
35

$J = 6,0$ Hz, 1H), 8,22 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,41-7,39 (m, 1H), 7,13 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 3,98 (s, 3H); $T_R = 1,66$ min (Condiciones-D1); índice de homogeneidad del 90 %; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{11}H_9N_2O$: 185,07; hallado: 185,2.

Cap-139

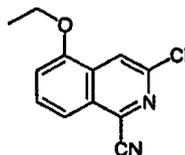
- 5 **Cap-139** se preparó a partir de la hidrólisis básica de **Cap-139**, *etapa a* con NaOH 5N de acuerdo con el procedimiento descrito para **Cap 138**. RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,63 s muy ancho, 1H), 8,60 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 8,45 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 9,3, 2,5$ Hz, 1H), 3,95 (s, 3H); $T_R = 0,64$ min (Condiciones-D1); índice de homogeneidad del 90 %; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{11}H_{10}NO_3$: 204,07; hallado: 204,05.

Cap-140



10

Cap-140, etapa a



15

20

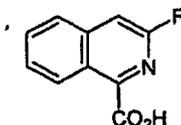
A una mezcla agitada vigorosamente de 1,3-dicloro-5-etoxiisquinolina (482 mg, 2,00 mmol; preparada de acuerdo con el procedimiento del documento WO 2005/ 051410), acetato de paladio (II) (9 mg, 0,04 mmol), carbonato sódico (223 mg, 2,10 mmol) y 1,5-bis(difenilfosino)pentano (35 mg, 0,08 mmol) en dimetilacetamida seca (2 ml) a 25 °C en nitrógeno se añadió N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (60 ml, 0,40 mmol). Después de 10 min, la mezcla se calentó hasta 150 °C, y luego se añadió una solución patrón de acetona cianohidrina (preparada a partir de 457 μ l de acetona cianohidrina en 4,34 ml de DMA) en porciones de 1 ml durante 18 h usando una bomba de jeringa. La mezcla se repartió entonces entre acetato de etilo y agua y se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (elución con gradiente de acetato de etilo al 10 % en hexanos hasta acetato de etilo al 40 % en hexanos) proporcionando **Cap-140, etapa a** (160 mg, 34 %) como un sólido amarillo. $T_R = 2,46$ min (Condiciones de EM-W2); índice de homogeneidad del 90 %; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{12}H_9ClN_2O$: 233,05; hallado: 233,08.

Cap-140

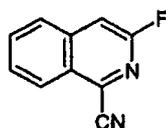
25

Cap-140 se preparó por la hidrólisis ácida de **Cap-140, etapa a** con HCl 12N como se describe en el procedimiento para la preparación de **Cap 141**, descrito más adelante. $T_R = 2,24$ min (Condiciones de EM-W2); índice de homogeneidad del 90 %; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{12}H_{11}ClNO_3$: 252,04; hallado: 252,02.

Cap-141



Cap-141, etapa a



30

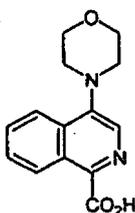
Cap-141, etapa a se preparó a partir de 1-bromo-3-fluoroisquinolina (preparada a partir de 3-amino-1-bromoisquinolina usando el procedimiento esbozado en *J. Med. Chem.* **1970**, 13, 613) como se describe en el procedimiento para la preparación de **Cap-140, etapa a** (*vide supra*). RMN de 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,35 (d, $J = 8,5$

Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,83 (t, $J = 7,63$ Hz, 1H), 7,77-7,73 (m, 1H), 7,55 (s, 1H); $T_R = 1,60$ min (Condiciones-D1); índice de homogeneidad del 90 %; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{10}H_6FN_2$: 173,05; hallado: 172,99.

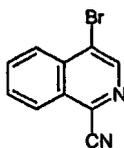
Cap-141

- 5 Se trató *Cap-141, etapa a* (83 mg, 0,48 mmol) con HCl 12N (3 ml) y la suspensión resultante se calentó a 80 °C durante 16 h antes de enfriar hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua (3 ml). La mezcla se agitó durante 10 min y luego se filtró proporcionando *Cap-141* (44,1 mg, 47,8 %) como un sólido blanquecino. El filtrado se diluyó con diclorometano y se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró proporcionando más *Cap-141* (29,30 mg, 32 %) que era suficientemente puro para usarlo posteriormente. RMN de 1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 14,0 (s ancho, 1H), 8,59-8,57 (m, 1H), 8,10 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,88-7,85 (m, 2H), 7,74-7,71 (m, 1H); $T_R = 1,33$ min (Condiciones-D1); índice de homogeneidad del 90 %; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{10}H_7FNO_2$: 192,05; hallado: 191,97.

Cap-142

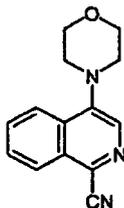


Cap-142, etapa a



- 15 *Cap-142, etapa a* se preparó a partir de N-óxido de 4-bromoisquinolina como se describe en el procedimiento en dos etapas para la preparación de *Cap-138, etapas b y c*. $T_R = 1,45$ min (Condiciones de EM-W1); índice de homogeneidad del 90 %; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{10}H_6BrN_2$: 232,97; hallado: 233,00.

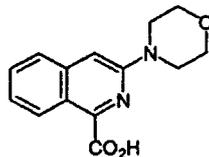
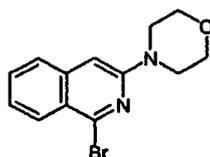
Cap-142, etapa b



- 20 A una suspensión desgasificada en argón de *Cap-142, etapa a* (116 mg, 0,50 mmol), fosfato potásico tribásico (170 mg, 0,80 mmol), acetato de paladio (II) (3,4 mg, 0,015 mmol) y 2-(diciclohexilfosfina)bifenilo (11 mg, 0,03 mmol) en tolueno anhidro (1 ml) se añadió morfolina (61 μ l, 0,70 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 16 h, se enfrió hasta 25 °C, se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite[®]) y se concentró. La purificación del residuo sobre gel de sílice, (elución con gradiente de acetato de etilo del 10 % a 70 % en hexanos proporcionó *Cap-142, etapa b* (38 mg, 32 %) como un sólido amarillo, que se llevó a etapas posteriores directamente. $T_R = 1,26$ min (Condiciones de EM-W1); índice de homogeneidad del 90 %; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{14}H_{14}N_3O$: 240,11; hallado: 240,13.

Cap-142

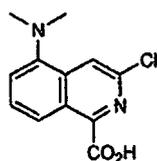
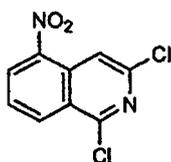
- 30 *Cap-142* se preparó a partir de *Cap-142, etapa b* con hidróxido sódico 5N como se describe en el procedimiento para *Cap 138*. $T_R = 0,72$ min (Condiciones de EM-W1); índice de homogeneidad del 90 %; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{14}H_{15}N_2O_3$: 259,11; hallado: 259,08.

Cap-143**Cap-143, etapa a**

5 A una solución agitada de 3-amino-1-bromoisquinolina (444 mg, 2,00 mmol) en dimetilformamida anhidra (10 ml) se
añadió hidruro sódico (60 %, sin lavar, 96 mg, 2,4 mmol) en una porción. Esta mezcla se agitó a 25 °C durante 5
min antes de añadir éter 2-bromoetilico (90 %, 250 µl, 2,00 mmol). La mezcla se agitó otra vez a 25 °C durante 5 h y
a 75 °C durante 72 h antes de enfriar hasta 25 °C, se inactivó con solución saturada de cloruro amónico y se diluyó
con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se
10 concentró. La purificación del residuo sobre gel de sílice (elución con gradiente de acetato de etilo al 0 % a 70 % en
hexanos proporcionó **Cap-143, etapa a** (180 mg, 31 %) a como un sólido amarillo. T_R = 1,75 min (Condiciones de EM-
W1); índice de homogeneidad del 90 %; CLEM: Análisis calculado para [M+H]⁺ C₁₃H₁₄BrN₂O: 293,03; hallado:
293,04.

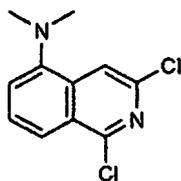
Cap-143

15 A una solución fría (-60 °C) de **Cap-143, etapa a** (154 mg, 0,527 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (5 ml) se añadió
una solución de *n*-butil litio en hexanos (2,5 M, 0,25 ml, 0,633 mmol). Después de 10 min, se burbujeó dióxido de
carbono en la mezcla de reacción durante 10 minutos antes que se inactivara con HCl 1N y se dejó calentar hasta 25
°C. La mezcla se extrajo entonces con diclorometano (3 x 30 ml) y los extractos orgánicos reunidos se concentraron
a vacío. La purificación del residuo por una HPLC de fase inversa (MeOH/agua/TFA) proporcionó **Cap-143** (16 mg,
12 %). T_R = 1,10 min (Condiciones de EM-W1); índice de homogeneidad del 90 %; CLEM: Análisis calculado para
20 [M+H]⁺ C₁₄H₁₅N₂O₃: 259,11; hallado: 259,08.

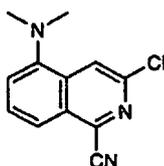
Cap-144**Cap-144, etapa a**

25

Se añadió 1,3-dicloroisquinolina (2,75 g, 13,89 mmol) en pequeñas porciones a una solución fría (0 °C) de ácido
nitríco fumante (10 ml) y ácido sulfúrico concentrado (10 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 horas antes de
que se calentara gradualmente hasta 25 °C a la que se agitó durante 16 horas. La mezcla se vertió entonces en un
vaso de precipitados que contenía hielo triturado y agua y la suspensión resultante se agitó durante 1 hora a 0 °C
30 antes de que se filtrara proporcionando **Cap-144, etapa a** (2,73 g, 81 %) como un sólido amarillo que se usó
directamente. T_R = 2,01 min. (Condiciones-D1); índice de homogeneidad del 95 %; CLEM: Análisis calculado para
[M+H]⁺ C₉H₅Cl₂N₂O₂: 242,97; hallado: 242,92.

Cap-144, etapa b

Se suspendió *Cap-144, etapa a* (0,30 g, 1,23 mmol) en metanol (60 ml) y se trató con óxido de platino (30 mg) y la suspensión se sometió a hidrogenación de Parr a 48,26 kPa de H₂ durante 1,5 h. Antes se añadieron formalina (5 ml) y más óxido de platino (30 mg). La suspensión se volvió a someter a hidrogenación de Parr a 310,26 kPa de H₂ durante 13 h antes de someter a filtración por succión a través de tierra de diatomeas (Celite®) y se concentró hasta ¼ de su volumen. La filtración por succión del precipitado proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo que se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (elución con gradiente de acetato de etilo al 5 % en hexanos hasta acetato de etilo al 25 % en hexanos) proporcionando *Cap-144, etapa b* (231 mg, 78 %) como un sólido amarillo pálido. T_R = 2,36 min (Condiciones-D1); índice de homogeneidad del 95 %; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,02 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,57-7,53 (m, 1H), 7,30 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 2,88 (s, 6H); CLEM: Análisis calculado para [M+H]⁺ C₁₁H₁₁Cl₂N₂: 241,03; hallado: 241,02. EMAR: Análisis calculado para [M+H]⁺ C₁₁H₁₁Cl₂N₂: 241,0299; hallado: 241,0296.

Cap-144, etapa c

Cap-144, etapa c se preparó a partir de *Cap-144, etapa b* de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de *Cap-139, etapa a*. T_R = 2,19 min (Condiciones-D1); índice de homogeneidad del 95 %; CLEM: Análisis calculado para [M+H]⁺ C₁₂H₁₁CIN₃: 232,06; hallado: 232,03. EMAR: Análisis calculado para [M+H]⁺ C₁₂H₁₁CIN₃: 232,0642; hallado: 232,0631.

20 Cap-144

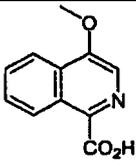
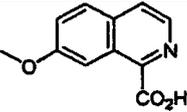
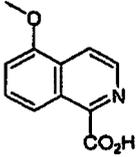
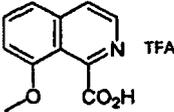
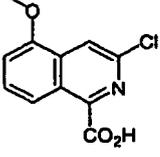
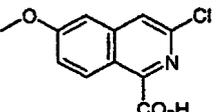
Cap-144 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para *Cap-141*. T_R = 2,36 min (Condiciones-D1); 90 %; CLEM: Análisis calculado para [M+H]⁺ C₁₂H₁₂CIN₂O₂: 238,01; hallado: 238,09.

Caps-145 a 162

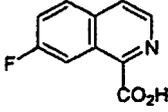
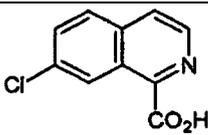
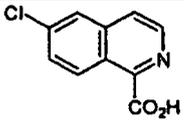
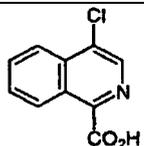
Caps-145 a 162 se prepararon a partir de las 1-cloroisoquinolinas apropiadas de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de *Cap-138* (Procedimiento A) o *Cap-139* (Procedimiento B) a no ser que se describa de otro modo más adelante.

Cap n°	Cap	Proced.	Hidrólisis	T _r (condiciones de CL); índice de homogeneidad, %; datos EM
Cap-145	<p>Se preparó a partir de 1,3-dicloroisoquinolina disponible comercialmente</p>	B	12N HCl	1,14 min (Condiciones de EM-W1); 90 %; CLEM: Análisis calculado para [M+H] ⁺ C ₁₀ H ₇ CINO ₂ : 208,02; hallado: 208,00.
Cap-146	<p>Se preparó a partir de 3-hidroxiisoquinolina disponible comercialmente</p>	A	NaOH 5N	1,40 min (Condiciones-D1); 95 %; CLEM: Análisis calculado para [M+H] ⁺ C ₁₁ H ₁₀ NO ₃ : 204,07; hallado: 204,06.

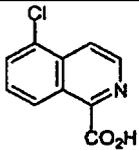
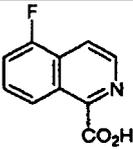
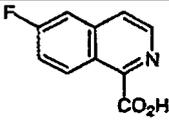
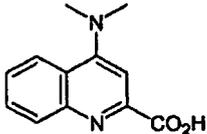
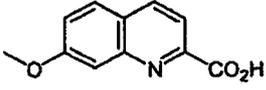
(continuación)

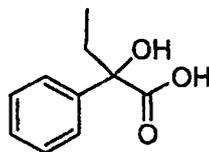
Cap-147	 <p>Se preparó a partir de 1-cloro-4-hidroxiisoquinolina disponible comercialmente</p>	B	NaOH 5N	0,87 min (Condiciones-D1); 95 %; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ C ₁₁ H ₁₀ NO ₃ : 204,07; hallado: 204,05.
Cap-148	 <p>Se preparó a partir de 7-hidroxiisoquinolina disponible comercialmente</p>	A	NaOH 5N	0,70 min (Condiciones-D1); 95 %; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ C ₁₁ H ₁₀ NO ₃ : 204,07; hallado: 204,05.
Cap-149	 <p>Se preparó a partir de 5-hidroxiisoquinolina disponible comercialmente</p>	A	NaOH 5N	0,70 min (Condiciones-D1); 95 %; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ C ₁₁ H ₁₀ NO ₃ : 204,07; hallado: 204,05.
Cap-150	 <p>Se preparó a partir de 8-metoxi-1-cloroisoquinolina, que se puede sintetizar siguiendo el procedimiento del documento WO 2003/ 099274</p>	A	HCl 12N	0,26 min (Condiciones-D1); 95 %; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ C ₁₁ H ₁₀ NO ₃ : 204,07; hallado: 204,04.
Cap-151	 <p>Se preparó a partir de 5-metoxi-1,3-dicloroisoquinolina, que se puede sintetizar siguiendo el procedimiento del documento WO 2005 / 051410.</p>	B	HCl 12N	1,78 min (Condiciones-D1); 90 %; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ C ₁₁ H ₉ ClNO ₃ : 238,03; hallado: 238,09.
Cap-152	 <p>Se preparó a partir de 6-metoxi-1,3-dicloroisoquinolina disponible comercialmente</p>	B	HCl 12N	1,65 min (Condiciones-D1); 95 %; CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ C ₁₁ H ₉ ClNO ₃ : 238,00; hallado: 238,09.

(continuación)

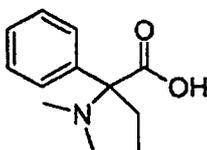
Cap-153	 <p>Se preparó a partir de 4-bromoisoquinolina, que se puede sintetizar siguiendo el procedimiento del documento WO 2003/ 062241</p>	A	HCl 6N	<p>1,18 min (Condiciones de EM-W1); 95 %;</p> <p>CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ C₁₀H₇BrNO₂: 251,97; hallado: 251,95.</p>
Cap-154	 <p>Se preparó a partir de 7-fluoro-1-cloroisoquinolina, que se puede sintetizar siguiendo el procedimiento del documento WO 2003/ 099274</p>	B	NaOH 5N	<p>0,28 min (Condiciones de EM-W1); 90 %;</p> <p>CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ C₁₀H₇FNO₂: 192,05; hallado: 192,03.</p>
Cap-155	 <p>Se preparó a partir de 1,7-dicloroisoquinolina, que se puede sintetizar siguiendo el procedimiento del documento WO 2003/ 099274</p>	B	NaOH 5N	<p>0,59 min (Condiciones de EM-W1); 90 %;</p> <p>CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ C₁₀H₇Cl₂NO₂: 208,02; hallado: 208,00.</p>
Cap-156	 <p>Se preparó a partir de 1,6-dicloroisoquinolina, que se puede sintetizar siguiendo el procedimiento del documento WO 2003/ 099274</p>	B	NaOH 5N	<p>0,60 min (Condiciones de EM-W1); 90 %;</p> <p>CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ C₁₀H₇Cl₂NO₂: 208,02; hallado: 208,03.</p>
Cap-157	 <p>Se preparó a partir de 1,4-dicloroisoquinolina, que se puede sintetizar siguiendo el procedimiento del documento WO 2003/ 062241</p>	B	HCl 12N	<p>1,49 min (Condiciones-D1); 95 %;</p> <p>CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ C₁₀H₇Cl₂NO: 208,02; hallado: 208,00.</p>

(continuación)

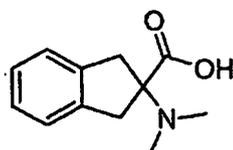
Cap-158	 <p>Se preparó a partir de 1,5-dicloroisoquinolina, que se puede sintetizar siguiendo el procedimiento del documento WO 2003/ 099274</p>	B	NaOH 5N	<p>0,69 min (Condiciones de EM-W1); 90 %;</p> <p>CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ C₁₀H₇ClNO₂: 208,02; hallado: 208,01.</p>
Cap-159	 <p>Se preparó a partir de 5-fluoro-1-cloroisoquinolina, que se puede sintetizar siguiendo el procedimiento del documento WO 2003/ 099274</p>	B	NaOH 5N	<p>0,41 min (Condiciones de EM-W1); 90 %;</p> <p>CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ C₁₀H₇FNO₂: 192,05; hallado: 192,03.</p>
Cap-160	 <p>Se preparó a partir de 6-fluoro-1-cloroisoquinolina, que se puede sintetizar siguiendo el procedimiento del documento WO 2003/ 099274</p>	B	NaOH 5N	<p>0,30 min (Condiciones de EM-W1); 90 %;</p> <p>CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ C₁₀H₇FNO₂: 192,05; hallado: 192,03.</p>
Cap-161	 <p>Se preparó a partir de ácido 4-bromoquinolin-2-carboxílico y dimetilamina (DMSO, 100 °C)</p>	--	--	<p>0,70 min (Cond. D1); 95 %;</p> <p>CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ C₁₂H₁₃N₂O₂: 217,10; hallado: 217,06.</p>
Cap-162	 <p>Se preparó a partir de <i>m</i>-anisidina siguiendo el procedimiento descrito en <i>J. Hetero. Chem.</i> 1993, 17 y <i>Heterocycles</i>, 2003, 60, 953.</p>	--	--	<p>0,65 min (Condiciones-M3); 95 %;</p> <p>CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ C₁₁H₁₀NO₃: 204,07; hallado: 203,94.</p>

Cap-163

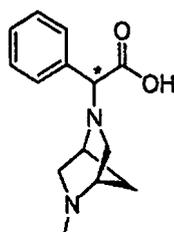
- 5 A una solución de ácido 2-cetobutírico (1,0 g, 9,8 mmol) en éter dietílico (25 ml) se añadió gota a gota bromuro de fenilmagnesio (22 ml, 1M en THF). La reacción se agitó a ~25 °C en nitrógeno durante 17,5h. La reacción se acidificó con HCl 1N y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La fase orgánica reunida se lavó con agua seguido por salmuera y se secó sobre MgSO₄. Después de concentrar a vacío se obtuvo un sólido blanco. El sólido se recristalizó en hexanos/acetato de etilo proporcionando *Cap-163* como agujas blancas (883,5 mg). RMN de ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): 12,71 (s ancho, 1 H), 7,54-7,52 (m, 2H), 7,34-7,31 (m, 2H), 7,26-7,23 (m, 1H), 5,52-5,39 (s ancho, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 0,79 (t ap, J = 7,4 Hz, 3H).

Cap-164

- 10 Se expuso a H₂ a 344,74 kPa en un frasco de Parr durante 42 horas una mezcla de ácido 2-amino-2-fenilbutírico (1,5 g, 8,4 mmol), formaldehído (14 ml, 37 % en agua), HCl 1N (10 ml) y Pd al 10 %/C (0,5 mg) en MeOH (40 ml). La reacción se filtró sobre Celite y se concentró a vacío, el residuo se suspendió en MeOH (36 ml) y el producto se purificó con una HPLC de fase inversa (MeOH/H₂O/TFA) proporcionando la sal TFA de *Cap-164* como un sólido blanco (1,7 g). RMN de ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,5 ppm, 500 MHz) 7,54-7,47 (m, 5H), 2,63 (m, 1H), 2,55 (s, 6H), 2,31 (m, 1H), 0,95 (t ap, J = 7,3 Hz, 3H).
- 15

Cap-165

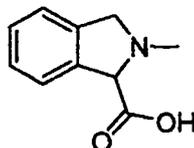
- 20 A una mezcla de ácido 2-amino-2-indanocarboxílico (258,6 mg, 1,46 mmol) y ácido fórmico (0,6 ml, 15,9 mmol) en 1,2-dicloroetano (7 ml) se añadió formaldehído (0,6 ml, 37 % en agua). La mezcla se agitó a ~25 °C durante 15 min luego se calentó a 70 °C durante 8h. El componente volátil se eliminó a vacío y el residuo se disolvió en DMF (14 ml) y se purificó por una HPLC de fase inversa (MeOH/H₂O/TFA) proporcionando la sal TFA de *Cap-165* como un aceite viscoso (120,2 mg). RMN de ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): 7,29-7,21 (m, 4 H), 3,61 (d, J = 17,4 Hz, 2H), 3,50 (d, J = 17,4 Hz, 2H), 2,75 (s, 6H). CL/EM: Análisis calculado para [M+H]⁺ C₁₂H₁₆NO₂: 206,12; hallado: 206,07.

Cap-166a y -166b

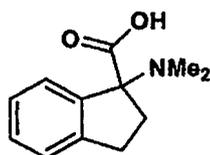
Cap-166a: Diastereómero-1
Cap-166b: Diastereómero-2

- 25 *Caps-166a* y *-166b* se prepararon a partir de (1S, 4S)-(+)-2-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano (2HBr) de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de *Cap-7a* y *Cap-7b*, con la salvedad de que se separó el éster bencílico intermedio usando una columna semipreparativa Chiralcel OJ, 20 x 250 mm, 10 μm eluyendo con una mezcla 85:15 de heptano/etanol a 10 ml/min de caudal de elución durante 25 min. *Cap-166b*: RMN de ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): 7,45 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,27-7,19 (m, 3H), 4,09 (s, 1H), 3,34 (s ancho ap, 1H), 3,16 (s
- 30

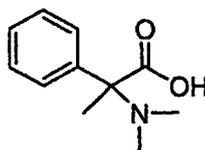
ancho ap, 1H), 2,83 (d, $J=10,1$ Hz, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,46 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,77 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 1,63 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H). CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{14}H_{19}N_2O_2$: 247,14; hallado: 247,11.

Cap-167

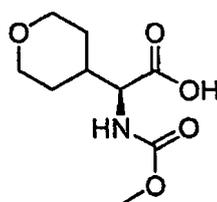
- 5 Se agitó una solución de ácido Boc-1,3-dihidro-2H-isoindol carboxílico racémico (1,0g, 3,8 mmol) en TFA al 20 %/ CH_2Cl_2 a ~ 25 °C durante 4h. Se eliminó todo el componente volátil a vacío. Se expuso una mezcla del material bruto resultante, formaldehído (15 ml, 37 % en agua), HCl 1N (10 ml) y Pd al 10 %/C (10 mg) en MeOH a H_2 (275,71 kPa) en un frasco de Parr durante 23 h. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y se concentró a vacío proporcionando *Cap-167* como una espuma amarilla (873,5 mg). RMN de 1H (DMSO- d_6 , $\delta = 2,5$ ppm, 500 MHz) 7,59-7,38 (m, 4H), 5,59 (s, 1H), 4,84 (d, $J = 14$ Hz, 1H), 4,50 (d, $J = 14,1$ Hz, 1H), 3,07 (s, 3H). CL/EM: Análisis
- 10 calculado para $[M+H]^+$ $C_{10}H_{12}NO_2$: 178,09; hallado: 178,65.

Cap-168

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

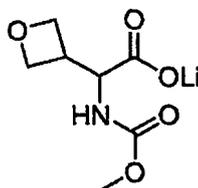
Cap-169

- 15 Se colocó una mezcla de clorhidrato de ácido 2-amino-2-fenilpropanoico (5,0 g, 2,5 mmol), formaldehído (15 ml, 37 % en agua), HCl 1N (15 ml) y Pd al 10 %/C (1,32 g) en MeOH (60 ml) en un frasco de Parr y se agitó en hidrógeno (379,11 kPa) durante 4 días. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y se concentró a vacío. El residuo se suspendió en MeOH y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (MeOH/agua/TFA) proporcionando la sal TFA de *Cap-169* como un semisólido viscoso (2,1 g). RMN de 1H ($CDCl_3$, $\delta = 7,26$ ppm, 500 MHz): 7,58-7,52 (m, 2 H), 7,39-7,33 (m, 3H), 2,86 (s ancho, 3H), 2,47 (s ancho, 3H), 1,93 (s, 3H). CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{11}H_{16}NO_2$: 194,12; hallado: 194,12.
- 20

Cap-170

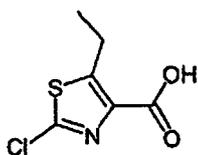
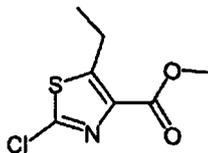
- A ácido (S)-2-amino-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acético (505 mg; 3,18 mmol; obtenido de Astatech) en agua (15ml) se añadió carbonato sódico (673 mg; 6,35 mmol) y la mezcla resultante se enfrió hasta 0 °C momento en el que se añadió cloroformiato de metilo (0,26ml; 3,33mmol) gota a gota durante 5 minutos. Se dejó agitando la reacción durante 18 horas llegando lentamente a temperatura ambiente a medida que se fundía el baño de hielo. La mezcla de reacción se repartió entonces entre HCl 1N y acetato de etilo. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo de nuevo con dos porciones más de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío dando un residuo incoloro. RMN de 1H
- 25

(500 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 12,65 (1 H, s ancho), 7,44 (1 H, d, $J=8,24$ Hz), 3,77 - 3,95 (3 H, m), 3,54 (3 H, s), 3,11 - 3,26 (2 H, m), 1,82 - 1,95 (1 H, m), 1,41 - 1,55 (2 H, m), 1,21 - 1,39 (2 H, m); CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_9H_{16}NO_5$: 218,1; encontrado 218,1.

Cap-171

- 5 Una solución de 2-(benciloxicarbonilamino)-2-(oxetan-3-iliden)acetato de metilo (200 mg, 0,721 mmol; II Farmaco (2001), 56, 609-613) en acetato de etilo (7 ml) y CH_2Cl_2 (4,00 ml) se desgasificó burbujeando nitrógeno durante 10min. Se añadieron entonces dicarbonato de dimetilo (0,116 ml, 1,082 mmol) y Pd/C (20 mg, 0,019 mmol), la mezcla de reacción se ajustó bajo un globo de hidrógeno y se dejó agitando a temperatura ambiente durante la noche momento en el que la TLC (95:5 CH_2Cl_2 / MeOH: visualizada con tinción realizada en 1g de $Ce(NH_4)_2SO_4$, 6g de molibdato amónico, 6 ml de ácido sulfúrico y 100 ml de agua) indicó la conversión completa. La reacción se filtró a través de Celite y se concentró. El residuo se purificó por Biotage® (cada con diclorometano en 25 de muestra; elución en columna 25S con diclorometano para 3CV luego 0 a 5 % de MeOH / diclorometano sobre 250ml luego mantenido a 5 % de MeOH / diclorometano para 250ml; fracciones de 9 ml). Las fracciones obtenidas que contenían material deseado y se concentraron hasta 120 mg (81 %) de 2-(metoxicarbonilamino)-2-(oxetan-3-il)acetato de metilo como un aceite incoloro. RMN de 1H (500 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 3,29 - 3,40 (m, $J=6,71$ Hz, 1 H) 3,70 (s, 3 H) 3,74 (s, 3 H) 4,55 (t, $J=6,41$ Hz, 1 H) 4,58 - 4,68 (m, 2 H) 4,67 - 4,78 (m, 2 H) 5,31 (s ancho, 1 H). CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_8H_{14}NO_5$: 204,2; encontrado 204,0.

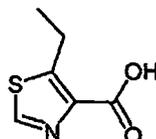
- 20 Se añadió a 2-(metoxicarbonilamino)-2-(oxetan-3-il)acetato de metilo (50 mg, 0,246 mmol) en THF (2 ml) y agua (0,5 ml) hidróxido de litio monohidratado (10,33 mg, 0,246 mmol). La solución resultante se dejó agitando durante la noche a temperatura ambiente. La TLC (1:1 EA / Hex; tinción de Hanessian [1g de $Ce(NH_4)_2SO_4$, 6 g de molibdato amónico, 6 ml de ácido sulfúrico y 100 ml de agua]) indicó que quedaba ~10 % de material de partida. Se añadieron otros 3 mg de LiOH y se dejó agitando durante la noche momento en el que la TLC mostró que no quedaba material de partida. Se concentró a vacío y se colocó en alto vacío durante la noche proporcionando 55 mg de 2-(metoxicarbonilamino)-2-(oxetan-3-il)acetato de litio como un sólido incoloro. RMN de 1H (500 MHz, MeOD) δ ppm 3,39 - 3,47 (m, 1 H) 3,67 (s, 3 H) 4,28 (d, $J=7,93$ Hz, 1 H) 4,64 (t, $J=6,26$ Hz, 1 H) 4,68 (t, $J=7,02$ Hz, 1 H) 4,73 (d, $J=7,63$ Hz, 2 H).

Cap-172**Cap-172, etapa a**

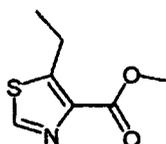
- 30 La siguiente etapa de diazotación se adaptó de Barton, A.; Breukelman, S. P.; Kaye, P. T.; Meakins, G. D.; Morgan, D. J. *J. C. S. Perkin Trans I* **1982**, 159-164: Se añadió una solución de $NaNO_2$ (166 mg, 2,4 mmol) en agua (0,6 ml) a una solución agitada, fría (0 °C) de 2-amino-5-etil-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo (186 mg, 1,0 mmol), $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (330 mg, 1,32 mmol), NaCl (260 mg, 4,45 mmol) y H_2SO_4 (5,5 ml) en agua (7,5 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 45 min y se dejó calentar hasta temperatura ambiente donde se agitó durante otra 1 h antes de añadir CuCl (118 mg). Esta mezcla se agitó de nuevo a temperatura ambiente durante 16 h antes de diluirse con salmuera y extraerse con éter dos veces. Las fases orgánicas se reunieron, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron dando 2-cloro-5-etiltiazol-4-carboxilato de metilo (es decir, **Cap-172, etapa a**) (175 mg, 85 %) como un aceite naranja (80 % de pureza) que se usó directamente en la siguiente reacción. $T_R = 1,99$ min (Condición-MD1); CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_7H_9ClNO_2S$: 206,01; hallado: 206,05.

Cap-172

A una solución de 2-cloro-5-etiltiazol-4-carboxilato de metilo (175 mg) en THF/H₂O/MeOH (20 ml/ 3 ml/ 12 ml) se añadió LiOH (305 mg, 12,76 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de concentrar y neutralizar con HCl 1N en éter (25 ml). El residuo se extrajo dos veces con acetato de etilo y las fases orgánicas se reunieron, se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron proporcionando **Cap-172** (60 mg, 74 %) como un sólido rojo que se usó sin purificación posterior. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,03-13,42 (1 H, m), 3,16 (2 H, q, *J* = 7,4 Hz), 1,23 (3 H, t, *J* = 7,5 Hz). T_R = 1,78 min (Condición-MD1); CL/EM: Análisis calculado para [M+H]⁺ C₆H₇ClNO₂S: 191,99; hallado: 191,99.

Cap-173

10

Cap-173, etapa a

15

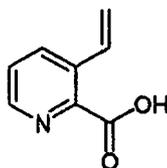
20

La siguiente etapa de diazotación se adaptó de Barton, A.; Breukelman, S. P.; Kaye, P. T.; Meakins, G. D.; Morgan, D. J. *J. C. S. Perkin Trans I* **1982**, 159-164: Se añadió una solución de NaNO₂ (150 mg, 2,17 mmol) en agua (1,0 ml) gota a gota a una solución agitada, fría (0 °C) de 2-amino-5-etil-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo (186 mg, 1,0 mmol) en H₃PO₂ al 50 % (3,2 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y se dejó calentar hasta temperatura ambiente donde se agitó durante otras 2h. Después de volver a enfriar hasta 0 °C, la mezcla se trató lentamente con una solución de NaOH (85 mg) en agua (10 ml). La mezcla se diluyó entonces con solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo dos veces con éter. Las fases orgánicas se reunieron, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron dando 5-etiltiazol-4-carboxilato de metilo (es decir, **Cap-173, etapa a**) (134 mg, 78 %) como un aceite naranja (85 % de pureza) que se usó directamente en la siguiente reacción. T_R = 1,58 min (Condición-MD1); CL/EM: Análisis calculado para [M+H]⁺ C₇H₁₀NO₂S: 172,05; hallado: 172,05.

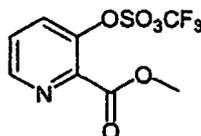
Cap-173

25

A una solución de 5-etiltiazol-4-carboxilato de metilo (134 mg) en THF/H₂O/MeOH (18 ml/ 2,7 ml/ 11 ml) se añadió LiOH (281 mg, 11,74 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de concentrar y neutralizar con HCl 1N en éter (25 ml). El residuo se extrajo dos veces con acetato de etilo y las fases orgánicas se reunieron, se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron proporcionando **Cap-173** (90 mg, 73 %) como un sólido naranja que se usó sin purificación posterior. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,74-13,04 (1 H, m), 3,20 (2 H, q, *J* = 7,3 Hz), 1,25 (3 H, t, *J* = 7,5 Hz). T_R = 1,27 min (Condición-MD1); CL/EM: Análisis calculado para [M+H]⁺ C₆H₈NO₂S: 158,03; hallado: 158,04.

Cap-174

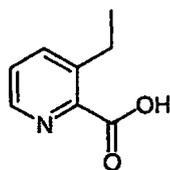
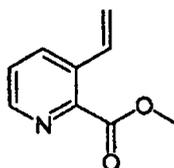
30

Cap-174, etapa a

Se añadió anhídrido triflico (5,0 g, 18,0 mmol) gota a gota a una solución fría (0 °C) de 3-hidroxicolinato de metilo (2,5 g, 16,3 mmol) y TEA (2,5 ml, 18,0 mmol) en CH₂Cl₂ (80 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1h antes de dejar calentar hasta temperatura ambiente, momento en el que se agitó durante una hora más. La mezcla se inactivó entonces con solución saturada de NaHCO₃ (40 ml) y la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró dando 3-(trifluorometilsulfonyloxi)picolinato de metilo (*es decir, Cap-174, etapa a*) (3,38 g, 73 %) como un aceite marrón oscuro (>95 % de pureza) que se usó directamente sin purificación posterior. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,72-8,79 (1 H, m), 7,71 (1 H, d, *J* = 1,5 Hz), 7,58-7,65 (1 H, m), 4,04 (3 H, s). T_R = 1,93 min (Condición-MD1); CL/EM: Análisis calculado para [M+H]⁺ C₈H₇F₃NO₅S: 286,00; hallado: 286,08.

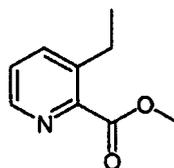
Cap-174

10 A una solución de 3-(trifluorometilsulfonyloxi)picolinato de metilo (570 mg, 2,0 mmol) en DMF (20 ml) se añadió LiCl (254 mg, 6,0 mmol), tributil(vinil)estannano (761 mg, 2,4 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (42 mg, 0,06 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante la noche antes de añadir una solución saturada de KF (20 ml) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Esta mezcla se agitó durante 4 h antes de filtrar a través de Celite y el lecho de Celite se lavó con acetato de etilo. La fase acuosa del filtrado se separó entonces y se concentró a vacío. El residuo se trató con HCl 4*N* en dioxanos (5 ml) y la mezcla resultante se extrajo con metanol, se filtró y se evaporó proporcionando **Cap-174** (260 mg) como un sólido verde que estaba ligeramente contaminado con sales inorgánicas pero que se usó sin purificación posterior. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,21 (1 H, d, *J* = 3,7 Hz), 7,81-7,90 (1 H, m), 7,09 (1 H, dd, *J* = 7,7, 4,8 Hz), 6,98 (1 H, dd, *J* = 17,9, 11,3 Hz), 5,74 (1 H, dd, *J* = 17,9, 1,5 Hz), 5,20 (1 H, d, *J* = 11,0 Hz). T_R = 0,39 min (Condición-MD1); CL/EM: Análisis calculado para [M+H]⁺ C₈H₈NO₂: 150,06; hallado: 150,07.

Cap-175**Cap-175, etapa a**

25 A una solución de 3-(trifluorometilsulfonyloxi)picolinato de metilo (*es decir, Cap 173, etapa a*) (570 mg, 2,0 mmol), un intermedio en la preparación de **Cap-174**, en DMF (20 ml) se añadió LiCl (254 mg, 6,0 mmol), tributil(vinil)estannano (761 mg, 2,4 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (42 mg, 0,06 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 4 h antes de eliminar el disolvente a vacío. El residuo se suspendió en acetonitrilo (50 ml) y hexanos (50 ml) y la mezcla resultante se lavó dos veces con hexanos. Se separó entonces la fase de acetonitrilo, se filtró a través de Celite y se evaporó. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida en un aparato Horizon (elución con gradiente de acetato de etilo al 25 % en hexanos hasta acetato de etilo al 65 % en hexanos) proporcionó 3-vinilpicolinato de metilo (*es decir, Cap-175, etapa a*) (130 mg, 40 %) como un aceite amarillo. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,60 (1 H, dd, *J* = 4,6, 1,7 Hz), 7,94 (1 H, d, *J* = 7,7 Hz), 7,33-7,51 (2 H, m), 5,72 (1 H, d, *J* = 17,2 Hz), 5,47 (1 H, d, *J* = 11,0 Hz), 3,99 (3 H, s). T_R = 1,29 min (Condición-MD1); CL/EM: Análisis calculado para [M+H]⁺ C₉H₁₀NO₂: 164,07; hallado: 164,06.

35

Cap-175, etapa b

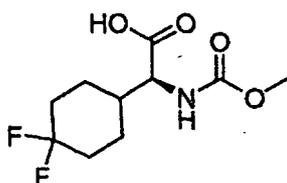
Se añadió paladio sobre carbón (10 %, 25 mg) a una solución de 3-vinilpicolinato de metilo (120 mg, 0,74 mmol) en etanol (10 ml). La suspensión se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 1 h antes de filtrar a través de Celite y se lavó el lecho de Celite con metanol. El filtrado se concentró hasta sequedad

proporcionando 3-etilpicolinato de metilo (es decir, *Cap-175*, etapa b) que se llevó directamente a la siguiente reacción. $T_R = 1,15$ min (Condición-MD1); CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_9H_{12}NO_2$: 166,09; hallado: 166,09.

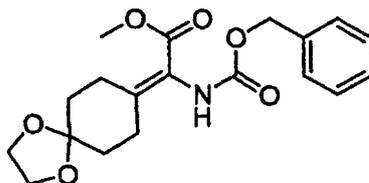
Cap-175

5 A una solución de 3-etilpicolinato de metilo en THF/H₂O/MeOH (5 ml/ 0,75 ml/ 3 ml) se añadió LiOH (35 mg, 1,47 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días antes de añadir más LiOH (80 mg). Después de otras 24 horas más a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se trató entonces con HCl 4*N* en dioxanos (5 ml) y la suspensión resultante se concentró hasta sequedad proporcionando *Cap-175* como un sólido amarillo que se usó sin purificación posterior. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,47 (1 H, dd, $J = 4,8, 1,5$ Hz), 7,82-7,89 (1 H, m), 7,53 (1 H, dd, $J = 7,7, 4,8$ Hz), 2,82 (2 H, q, $J = 7,3$ Hz), 1,17 (3 H, t, $J =$
10 7,5 Hz). $T_R = 0,36$ min (Condición-MD1); CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_8H_{10}NO_2$: 152,07; hallado: 152,10.

Cap-176



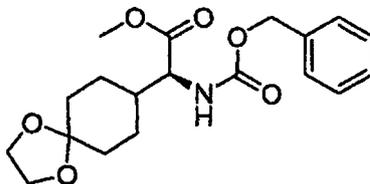
Cap-176, etapa a



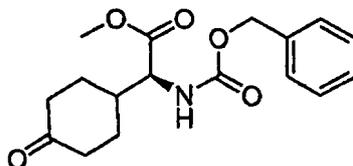
15 Se añadió una solución de 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ona (15 g, 96 mmol) en EtOAc (150 ml) a una solución de 2-(benciloxycarbonilamino)-2-(dimetoxifosforil)acetato de metilo (21,21 g, 64,0 mmol) en 1,1,3,3-tetrametilguanidina (10,45 ml, 83 mmol) y EtOAc (150 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 72 h y luego se diluyó con EtOAc (25 ml). La fase orgánica se lavó con HCl 1*N* (75 ml), H₂O (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por Biotage (EtOAc al 5 % hasta 25 %/Hexanos; 300g columna). Las fracciones reunidas que contenían el producto se concentraron entonces a vacío y el residuo se volvió
20 a cristalizar en hexanos/EtOAc dando cristales blancos que corresponden a 2-(benciloxycarbonilamino)-2-(1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-iliden)acetato de metilo (6,2 g) RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃-*d*) δ ppm 7,30 - 7,44 (5 H, m), 6,02 (1 H, s ancho), 5,15 (2 H, s), 3,97 (4 H, s), 3,76 (3 H, s ancho), 2,84 - 2,92 (2 H, m), 2,47 (2 H, t, $J=6,40$ Hz), 1,74 - 1,83 (4 H, m). LC (Cond. OL1): $T_R = 2,89$ min. CL/EM: Análisis calculado para $[M+Na]^+$ $C_{19}H_{23}NNaO_6$: 745,21; hallado: 745,47

25

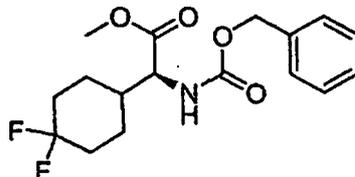
Cap 176, etapa b



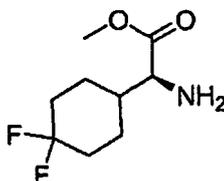
Se preparó el éster *Cap 176, etapa b* a partir del alqueno *Cap 176, etapa a* de acuerdo con el procedimiento de Burk, M. J.; Gross, M. F. and Martinez J. P. (*J. Am. Chem. Soc.*, 1995, 117, 9375-9376 y referencias en el mismo):
30 Se cargó una botella a alta presión de 500 ml con el alqueno *Cap 176, etapa a* (3,5 g, 9,68 mmol) en MeOH desgasificado (200 ml) en una capa de N₂. La solución se cargó entonces con tetrafluoroborato de (-)-1,2-bis((2*S*,5*S*)-2,5-dimetilfosfolano)etano(ciclooctadieno)rodio (I) (0,108 g, 0,194 mmol) y la mezcla resultante se cubrió con N₂ (3x) y se cargó con H₂ (3x). La solución se agitó vigorosamente a 482 kPa de H₂ a temperatura ambiente durante 72 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo que quedó se suspendió en EtOAc. La solución pardusca se filtró entonces a través de un lecho de gel de sílice y se eluyó con EtOAc. El disolvente se concentró a
35 vacío proporcionando un aceite transparente que correspondía al éster *Cap 176, etapa b* (3,4 g), RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃-*d*) δ ppm 7,28 - 7,43 (5 H, m), 5,32 (1 H, d, $J=9,16$ Hz), 5,06 - 5,16 (2 H, m), 4,37 (1 H, dd, $J=9,00, 5,04$ Hz), 3,92 (4 H, t, $J=3,05$ Hz), 3,75 (3 H, s), 1,64 - 1,92 (4 H, m), 1,37 - 1,60 (5 H, m). LC (Cond. OL1): $T_R = 1,95$ min. CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{19}H_{26}NO_6$: 364,18; hallado: 364,27.

Cap 176, etapa c

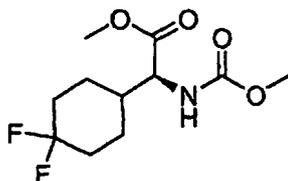
Se disolvió el éster *Cap 176, etapa b* (4,78 g, 13,15 mmol) en THF (15 ml) seguido por la adición secuencial de agua (10 ml), ácido acético glacial (26,4 ml, 460 mmol) y ácido dicloroacético (5,44 ml, 65,8 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 72 h a temperatura ambiente, y la reacción se inactivó mediante la adición lenta de Na₂CO₃ sólido con agitación vigorosa hasta que no fue visible la generación de gas. El producto bruto se extrajo en acetato de etilo al 10 %-diclorometano y las fases orgánicas se reunieron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y concentraron. El residuo resultante se purificó por Biotage (EtOAc al 0 hasta 30 %/Hex; 25 g de columna) proporcionando la cetona *Cap 176, etapa c* (3,86g) como un aceite transparente. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 7,28 - 7,41 (5 H, m), 5,55 (1 H, d, J=8,28 Hz), 5,09 (2 H, s), 4,46 (1 H, dd, J=8,16, 5,14 Hz), 3,74 (3 H, s), 2,18 - 2,46 (5 H, m), 1,96 - 2,06 (1 H, m), 1,90 (1 H, ddd, J=12,99, 5,96, 2,89 Hz), 1,44 - 1,68 (2 H, m, J=12,36, 12,36, 12,36, 12,36, 4,77 Hz). LC (Cond. OL1): T_R = 1,66 min. CL/EM: Análisis calculado para [M+Na]⁺ C₁₇H₂₁NNaO₅: 342,13; hallado: 342,10.

Cap 176, etapa d

Se añadió Deoxo-Fluor® (3,13 ml, 16,97 mmol) a una solución de la cetona *Cap 176, etapa c* (2,71 g, 8,49 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) seguido por la adición de una cantidad catalítica de EtOH (0,149 ml, 2,55 mmol). La solución amarillenta resultante se agitó a ta durante la noche. La reacción se inactivó mediante la adición de NaHCO₃ acuoso saturado (25 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3X75 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se secaron dando un aceite amarillento. El residuo se purificó por cromatografía en Biotage (EtOAc al 2 % hasta 15 %/Hex; 90g de columna) y se recuperó un sólido blanco correspondiente al difluoruro de difluoro aminoácido *Cap 176, etapa d* (1,5 g). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 7,29 - 7,46 (5 H, m), 5,34 (1 H, d, J=8,28 Hz), 5,12 (2 H, s), 4,41 (1 H, dd, J=8,66, 4,89 Hz), 3,77 (3 H, s), 2,06 - 2,20 (2 H, m), 1,83 - 1,98 (1 H, m), 1,60 - 1,81 (4 H, m), 1,38 - 1,55 (2 H, m). RMN de ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃-d) δ ppm -92,15 (1 F, d, J=237,55 Hz), -102,44 (1 F, d, J=235,82 Hz). LC (Cond. OL1): T_R = 1,66 min. CL/EM: Análisis calculado para [2M+Na]⁺ C₃₄H₄₂F₄N₂NaO₈: 705,28; hallado: 705,18.

Cap 176, etapa e

Se disolvió el difluoruro *Cap 176, etapa d* (4 g, 11,72 mmol) en MeOH (120 ml) y se cargó con Pd/C (1,247 g, 1,172 mmol). Se inyectó en la suspensión N₂ (3x) y la mezcla de reacción se colocó bajo una presión de 101 kPa de H₂ (globo). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La suspensión se filtró entonces a través de un lecho de Celite y se concentró a vacío dando un aceite que corresponde al aminoácido *Cap 176, etapa e* (2,04 g) y que se usó sin purificación posterior. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,62 (3 H, s), 3,20 (1 H, d, J=5,77 Hz), 1,91 - 2,09 (2 H, m), 1,50 - 1,88 (7 H, m), 1,20 - 1,45 (2 H, m). RMN de ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -89,39 (1 F, d, J=232,35 Hz), -100,07 (1 F, d, J=232,35 Hz). RMN de ¹³C (101 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 175,51 (1 C, s), 124,10 (1 C, t, J=241,21, 238,90 Hz), 57,74 (1 C, s), 51,39 (1 C, s), 39,23 (1 C, s ancho), 32,02 - 33,83 (2 C, m), 25,36 (1 C, d, J=10,02 Hz), 23,74 (1 C, d, J=9,25 Hz). LC (Cond. OL2): T_R = 0,95 min. CL/EM: Análisis calculado para [2M+H]⁺ C₁₈H₃₁F₄N₂O₂: 415,22; hallado: 415,40.

Cap 176, etapa f

Se añadió cloroformiato de metilo (1,495 ml, 19,30 mmol) a una solución de aminoácido *Cap 176, etapa e* (2 g, 9,65 mmol) y DIEA (6,74 ml, 38,6 mmol) en CH_2Cl_2 (100 ml). La solución resultante se agitó a ta durante 3 h y se eliminaron los volátiles a presión reducida. El residuo se purificó por Biotage (EtOAc al 0 % hasta 20 %/Hex; 90 g de columna). Se recuperó un aceite transparente que solidificó en reposo a vacío y que correspondía al carbamato *Cap-176, etapa f* (2,22 g). RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3 -d) δ ppm 5,27 (1 H, d, $J=8,55$ Hz), 4,39 (1 H, dd, $J=8,85, 4,88$ Hz), 3,77 (3 H, s), 3,70 (3 H, s), 2,07 - 2,20 (2 H, m), 1,84 - 1,96 (1 H, m), 1,64 - 1,82 (4 H, m), 1,39 - 1,51 (2 H, m). RMN de ^{19}F (471 MHz, CDCl_3 -d) δ ppm -92,55 (1 F, d, $J=237,13$ Hz), -102,93 (1 F, d, $J=237,12$ Hz). RMN de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3 -d) δ ppm 171,97 (1 C, s), 156,69 (1 C, s), 119,77 - 125,59 (1 C, m), 57,24 (1 C, s ancho), 52,48 (1 C, s ancho), 52,43 (1 C, s), 39,15 (1 C, s), 32,50 - 33,48 (2 C, m), 25,30 (1 C, d, $J=9,60$ Hz), 24,03 (1 C, d, $J=9,60$ Hz). LC (Cond. OL1): $T_R = 1,49$ min. CL/EM: Análisis calculado para $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{NNaO}_4$: 288,10; hallado: 288,03.

Cap-176

Se añadió una solución de LiOH (0,379 g, 15,83 mmol) en agua (25 ml) a una solución de carbamato *Cap-176, etapa f* (2,1 g, 7,92 mmol) en THF (75 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se eliminó el THF a vacío y la fase acuosa restante se acidificó con solución de HCl 1N (2 ml) y luego se extrajo con EtOAc (2 X 50 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron dando una espuma que correspondía al *Cap-176* (1,92 g). RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12,73 (1 H, s), 7,50 (1 H, d, $J=8,78$ Hz), 3,97 (1 H, dd, $J=8,53, 6,02$ Hz), 3,54 (3 H, s), 1,92 - 2,08 (2 H, m), 1,57 - 1,90 (5 H, m), 1,34 - 1,48 (1 H, m), 1,27 (1 H, qd, $J=12,72, 3,26$ Hz). RMN de ^{19}F (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm -89,62 (1 F, d, $J=232,35$ Hz), -99,93 (1 F, d, $J=232,35$ Hz). CL (Cond. OL2): $T_R = 0,76$ min. CL/EM: Análisis calculado para $[\text{M}-\text{H}]^+$ $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{NO}_4$: 250,09; hallado: 250,10.

Ejemplos

La presente divulgación se describirá ahora con relación a ciertas realizaciones que no pretenden limitar su alcance. Por el contrario, la presente divulgación cubre todas las alternativas, las modificaciones y los equivalentes que se pueden incluir en el alcance de las reivindicaciones. Así, los siguientes ejemplos que incluyen realizaciones específicas, ilustrarán una práctica de la presente divulgación, sobreentendiéndose que los ejemplos tienen fines ilustrativos de ciertas realizaciones y se presentan proporcionando lo que se cree es la descripción más útil y fácilmente comprensible de sus procedimientos y aspectos conceptuales.

Los porcentajes en solución expresan una relación peso a volumen y las relaciones de solución expresan una relación volumen a volumen, a no ser que se indique de otro modo. Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se registraron bien en un espectrómetro Bruker 300, 400 o 500 MHz; los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón.

La valoración de la pureza y el análisis de masas de baja resolución se llevaron a cabo en un sistema de CL Shimadzu acoplado con un sistema de EM Waters Micromass ZQ. Se apreciará que los tiempos de retención pueden variar ligeramente entre máquinas. A no ser que se indique de otro modo, las condiciones de CL empleadas en la determinación del tiempo de retención (T_R) fueron:

Condiciones-J1

Columna	= Phenomenex-Luna 3,0X 50 mm S10
% Inicial de B	= 0
% Final de B	= 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 %/agua al 90 %
Disolvente B	= TFA al 0,1 % en metanol al 90 %/agua al 10 %

Condiciones-J2

Columna	= Phenomenex-Luna 3,0X50 mm S10
% Inicial de B	= 0
% Final de B	= 100
Tiempo de gradiente	= 4 min
Tiempo de parada	= 5 min
Caudal	= 4 ml/min
Longitud de onda	= 220 nm
Disolvente A	= TFA al 0,1 % en metanol al 10 %/agua al 90 %
Disolvente B	= TFA al 0,1 % en metanol al 90 %/agua al 10 %

Condiciones-J3

Columna	= XTERRA C18 S7 (3,0 x 50mm)
% Inicial de B	= 0
% Final de B	= 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 %/agua al 90 %
Disolvente B	= TFA al 0,1 % en metanol al 90 %/agua al 10 %

Condiciones-D1

Columna	= Phenomenex-Luna 3,0X 50 mm S10
% Inicial de B	= 0
% Final de B	= 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 %/agua al 90 %
Disolvente B	= TFA al 0,1 % en metanol al 90 %/agua al 10 %

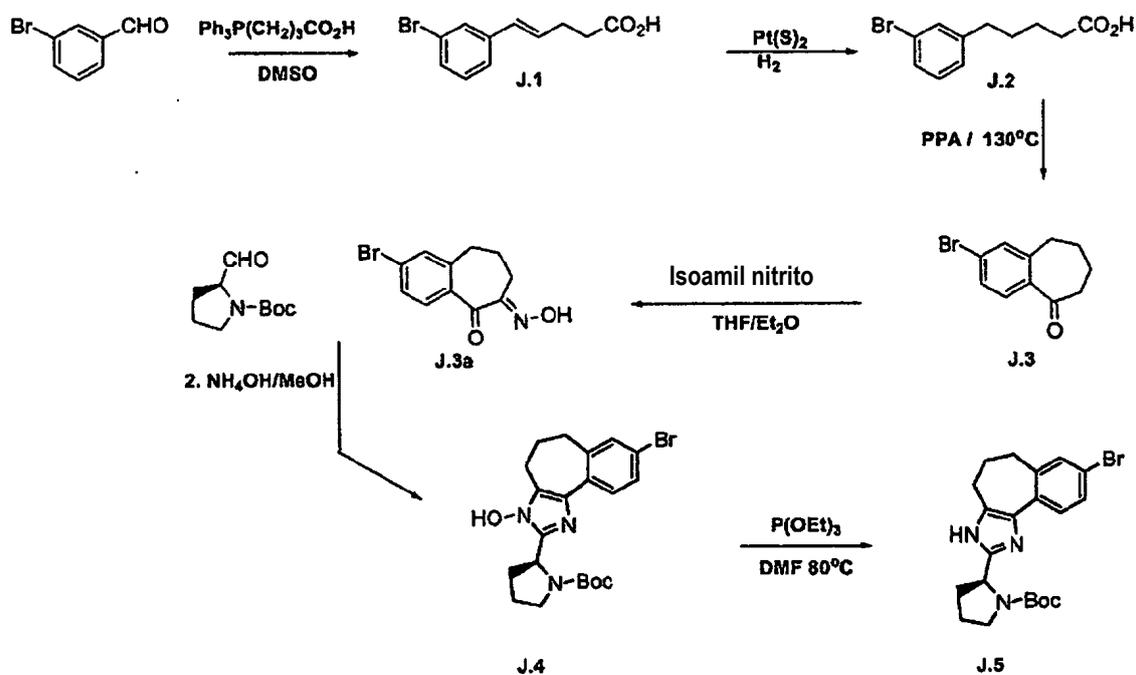
Condiciones-D2

Columna	= Phenomenex-Luna 4,6X50 mm S10
% Inicial de B	= 0
% Final de B	= 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 %/agua al 90 %
Disolvente B	= TFA al 0,1 % en metanol al 90 %/agua al 10 %

Condiciones-JB-1

Columna	= Water Sunfire 5 u C 18 4,6 x 30 mm
% Inicial de B	= 0
% Final de B	= 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 acetonitrilo al 10 %/agua al 90 %
Disolvente B	= TFA al 0,1 % en acetonitrilo al 90 %/agua al 10 %

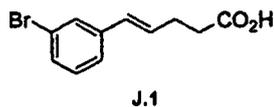
Ruta de síntesis 1:



5

Referencia: *J. Med. Chem.* (2005) 48, 7351.

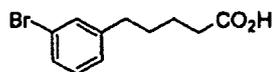
Ejemplos J.1 - J.5



10 Se añadió una solución 1M de terc-butóxido potásico en tetrahydrofurano (80 ml) gota a gota a bromuro de (3-carboxipropil)trifenilfosfonio (17 g, 40 mol) en DMSO anhidro (20 ml) en nitrógeno a 24°C , y la solución se agitó 30 min. antes de la adición de 3-bromobenzaldehído (4,7 ml, 40 mmol). Después de varios minutos se observó un precipitado y se añadieron otros 20 ml de DMSO para ayudar a solvatar, y la reacción se agitó 18 horas. La solución se vertió en agua (120 ml) y se lavó con cloroformo. La fase acuosa se acidificó con HCl conc. y se extrajo con cloroformo (3 x 250 ml). La fase orgánica se concentró y se aplicó a una columna de gel de sílice 65i Biotage, elución con gradiente desde 15-65 % de B (A = Hexanos; B = acetato de etilo) durante 2 l dando J.1, ácido (E)-5-(3-bromofenil)pent-4-enoico, 8,2 g (82 %). RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,45 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,30 (dt, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,2-7,16 (m, 1H), 7,12 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,40-6,32 (m, 1H), 6,23-6,14 (m, 1H), 2,52 (s, 4H). CL

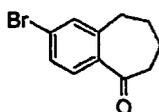
15

(Condiciones-J1): $T_R = 2,0$ min; EMBR: Análisis calculado para $[M-H]^-$ $C_{11}H_{11}BrO_2$: 252,97; hallado: 252,98.



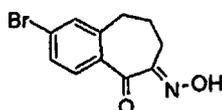
J.2

J.1, Se disolvió ácido (E)-5-(3-bromofenil)pent-4-enoico (4 g, 15,8 mmol) en etanol absoluto (200 ml) y se inyectó con nitrógeno antes de la adición de sulfuro de platino al 5 % sobre carbón (2,5 g). La solución se inyectó con hidrógeno a presión atmosférica y se agitó 5 horas. El catalizador se separó por filtración sobre tierra de diatomeas (Celite®) y el disolvente se eliminó inmediatamente por evaporación rotatoria (con el fin de minimizar la esterificación) dando J.2, ácido 5-(3-bromofenil)pentanoico 4 g (99 %) que se utilizó a continuación sin purificación adicional. RMN de 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,31-7,30 (m, 2H), 7,13 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,09-7,07 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 2,60 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,37 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,68-1,65 (m, 4H). CL (Condiciones-J1): $T_R = 2,1$ min; EMBR: Análisis calculado para $[M-H]^-$ $C_{11}H_{13}BrO_2$: 255,00; hallado: 254,99.



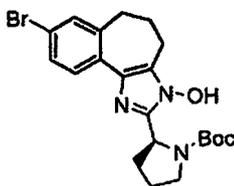
J.3

J.2, Se suspendió ácido 5-(3-bromofenil)pentanoico (4 g, 15,6 mmol) en ácido polifosfórico (15 g) y se calentó hasta 140 °C durante 8 h en un recipiente a presión de 150 ml, tapado para evitar la pérdida de producto debido a sublimación. La mezcla de reacción se repartió entre 150 ml de agua y diclorometano (600 ml). [Precaución, es necesario evitar la ebullición del diclorometano.] La fase orgánica se lavó con agua, salmuera y se concentró. El producto bruto se aplicó a una columna de gel de sílice 40 (S) Biotage y se eluyó con gradiente desde 5 - 60 % (acetato de etilo/hexanos) y dio J.3 2-bromo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]annulen-5-ona 1,7 g (40 %). RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,56 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 8,4$ Hz, 1,8 Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 2,86 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,69 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 1,90-1,73 (m, 4H). CL (Condiciones-J1): $T_R = 2,1$ min; EMBR: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{11}H_{11}BrO$: 239,00; hallado: 239,14.



J.3a

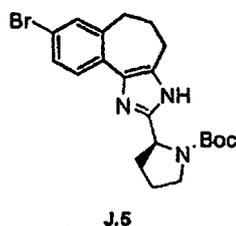
J.3, Se disolvió 2-bromo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]annulen-5-ona (1,5 g, 5,9 mmol) en éter/tetrahidrofurano 2:1 (120 ml) y se añadió HCl 1N en éter (9 ml). La solución se enfrió hasta 0 °C antes de añadir isoamil nitrito (1,2 ml, 9 mmol) y la reacción se agitó 18 h a 24 °C, se concentró, y se aplicó a una columna de gel de sílice 25 (M) Biotage. Elución con gradiente desde 15-100 % de B (A = Hexanos; B = acetato de etilo) durante 1 l y dio J.3a (E)-2-bromo-6-(hidroxiimino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]annulen-5-ona 1 g (64 %). CL (Condiciones-J1); $T_R = 1,9$ min; CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{11}H_{10}NBrO_2$: 268; hallado: 268.



J.4

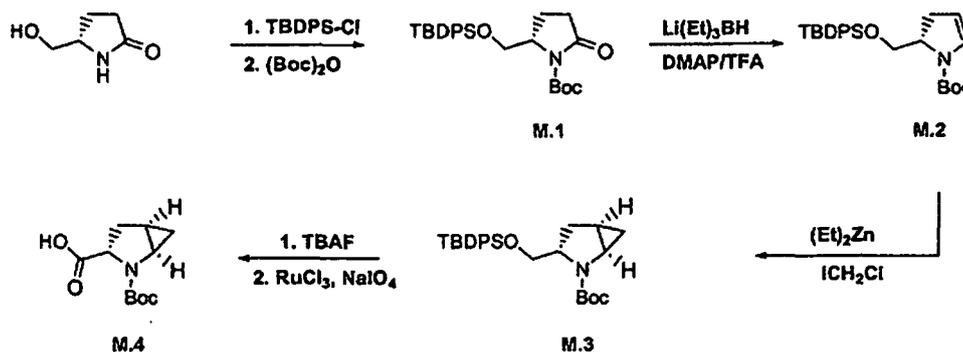
Se añadió hidróxido de amonio concentrado (12 ml, 28 %) a una solución de J.3a(E)-2-bromo-6-(hidroxiimino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]annulen-5-ona (1g, 3,7 mmol) y N-Boc-L-prolinal (850 mg, 4,3 mmol) en metanol (35 ml) y la reacción se agitó 18 h a 24 °C. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el metanol, la solución acuosa se extrajo con diclorometano, y la fase orgánica se lavó con agua. La aplicación del producto bruto en diclorometano a una columna de gel de sílice 40 (S) Biotage y someter a elución con gradiente; Segmento 1. 15 %-30 % de B durante 300 ml; Segmento 2. 30 %-100 % de B durante 700 ml (A = 1:1 hexanos/diclorometano; B = acetato de etilo) dio J.4 700 mg (44 %). RMN de 1H (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11,3 (s ancho, 1H), 7,91 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 8,4, 1,5$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 5,0/4,87 (m, 1H), 3,51-3,46 (m, 1H), 3,42-3,36 (m, 1H), 2,90-2,70 (m, 4H), 2,27-1,80 (m, 6H), 1,38/1,11 (s, 9H). CL (Condiciones-J1): $T_R = 1,9$ min; EMBR: Análisis calculado

para $[M+H]^+$ $C_{21}H_{26}BrN_3O_3$: 488,12; hallado: 488,14. EMAR: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{21}H_{26}BrN_3O_3$: 488,1236; hallado: 488,1242.



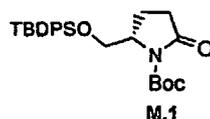
5 Se añadió trietilfosfito (0,78 ml, 4,7 mmol) a una solución de J.4 (700 mg, 1,57 mmol) en dimetilformamida (2 ml) y la solución se calentó a 80 °C durante 18 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se suspendió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua y salmuera. Después de concentrar el producto bruto se aplicó a una columna de gel de sílice 40 (S) Biotage y sometió a elución con gradiente; Segmento 1. 5 %-15 % de B durante 300 ml; Segmento 2. 15 %-100 % de B durante 600 ml (A = diclorometano; B = acetato de etilo) dando J.5 675 mg (100 %). RMN de 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,7 (s ancho, 1H), 7,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 4,78/4,69 (s ancho, 1H), 3,57-3,48 (m, 1H), 3,38-3,32 (m, 1H), 2,85-2,78 (m, 4H), 2,28-1,77 (m, 6H), 1,39/1,14 (s, 9H). CL (Condiciones-J1): T_R = 1,9 min; EMBR: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{21}H_{26}BrN_3O_2$: 432,13; hallado: 432,14.

Ruta de síntesis 2



15

Ejemplos M.1 - M.4

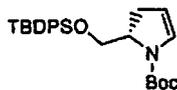


20 A una solución de (S)-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona (10 g, 87 mmol) en diclorometano (50 ml) se añadió terc-butilclorodifenilsilano (25,6 g, 93 mmol), Et_3N (12,1 ml, 87 mmol) y DMAP (1,06 g, 8,7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que la pirrolidinona de partida se consumió totalmente y luego se diluyó con diclorometano (50 ml) y se lavó con agua (50 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a vacío, y el material bruto se sometió a cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; 30 hasta 100 % de acetato de etilo/hexanos) proporcionando el éter de sililo como un aceite incoloro (22,7 g, 74 % de rendimiento). RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ = 2,5 ppm) 7,69 (s ancho, 1H), 7,64-7,61 (m, 4H), 7,50-7,42 (m, 6H), 3,67-3,62 (m, 1H), 3,58-3,51 (m, 2H), 2,24-2,04 (m, 3H), 1,87-1,81 (m, 1H), 1,00 (s, 9H). CL/EM $[M+H]^+$ = 354,58.

30 Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (38,5 g, 177 mmol) en porciones como un sólido durante 10 min a una solución en diclorometano (200 ml) de éter de sililo (31,2 g, 88,3 mmol), Et_3N (8,93 g, 88 mmol) y DMAP (1,08 g, 8,83 mmol) y se agitó durante 18 h a 24 °C. La mayor parte del material volátil se eliminó a vacío y el material bruto se suspendió en acetato de etilo al 20 %/hexanos y se aplicó a un embudo de 2 litros que contenía 1,3 l de gel de sílice y luego eluyó con 3 l de acetato de etilo al 20 %/hexano y 2 l de acetato de etilo al 50 %. Tras concentrar las fracciones deseadas en un evaporador rotatorio, una suspensión blanca del sólido formado que se filtró, se lavó con hexanos y se secó a vacío proporcionando carbamato M.1 como un sólido blanco (32,65 g, 82 % de rendimiento). RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ = 2,5 ppm) 7,61-7,59 (m, 2H), 7,56-7,54 (m, 2H), 7,50-7,38 (m, 6H), 4,18 (m, 1H), 3,90 (dd, J = 10,4, 3,6, 1H), 3,68 (dd, J = 10,4, 2,1, 1H), 2,68-2,58 (m, 1H), 2,40-2,33 (m, 1H), 2,22-2,12 (m, 1H),

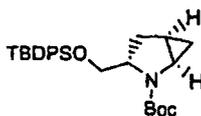
ES 2 400 951 T3

2,01-1,96 (m, 1H), 1,35 (s, 9H), 0,97 (s, 9H). CL/EM [M-Boc+H]⁺ = 354,58. Calculado 454,24.



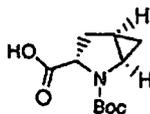
M.2

Se cargó un matraz de tres bocas equipado con un termómetro y una entrada de nitrógeno con el carbamato M.1 (10,05 g, 22,16 mmol) y tolueno (36 ml), y se sumergió en un baño de enfriamiento a -55 °C. Cuando la temperatura interna de la mezcla alcanzó -50 °C, se añadió gota a gota durante 30 min trietilborohidruro de litio (23 ml de 1,0 M/tetrahidrofurano, 23,00 mmol) y la mezcla se agitó durante 35 min manteniendo la temperatura interna entre -50 °C y -45 °C. Se añadió gota a gota durante 10 min base de Hunig (16,5 ml, 94 mmol). A continuación, se añadió DMAP (34 mg, 0,278 mmol) en una porción, seguido por la adición de anhídrido trifluoroacético (3,6 ml, 25,5 mmol) durante 15 min, manteniendo la temperatura interna entre -50 °C y -45 °C. El baño se retiró 10 minutos después, y la mezcla de reacción se agitó durante 14 h mientras se dejaba llegar hasta temperatura ambiente. Se diluyó con tolueno (15 ml), se enfrió con un baño de hielo-agua, y se trató lentamente con agua (55 ml) durante 5 min. Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con agua (50 ml, 2x) y se concentró a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; acetato de etilo al 5 %/hexanos) proporcionando dihidropirrol M.2 como un aceite viscoso incoloro (7,947 g, 82 % de rendimiento). $T_R = 2,41$ min en las siguientes condiciones de HPLC: Gradiente de disolvente desde 100 % de A : 0 % de B hasta 0 % de A : 100 % de B (A = TFA al 0,1 % en metanol/agua 1:9; B = TFA al 0,1 % en 9:1 metanol/agua) durante 2 min y mantenido durante 1 min; detección a 220 nm; Columna Phenomenex-Luna 3,0X50 mm S10. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ = 2,5 ppm) 7,62-7,58 (m, 4H), 7,49-7,40 (m, 6H), 6,47 (s ancho, 1H), 5,07/5,01 (d ancho solapando 1H), 4,18 (s ancho, 1H), 3,89 (s ancho, 0,49H), 3,69 (s ancho, 1,51H), 2,90-2,58 (m ancho, 2H), 1,40/1,26 (s ancho solapando 9H), 0,98 (s, 9H). CL/EM: [M+Na]⁺ = 460,19.



M.3

Se añadió gota a gota durante 15 min dietilcinc (19 ml de ~1,1 M en tolueno, 20,9 mmol) a una solución en tolueno (27 ml) enfriada (-30 °C) de dihidropirrol M.2 (3,94 g, 9,0 mmol). Se añadió gota a gota durante 10 min cloroyodometano (estabilizado sobre cobre; 3,0 ml, 41,2 mmol) y se agitó mientras se mantenía la temperatura del baño a -25 °C durante 1 h y de -25 °C a -21 °C durante 18,5 h. Se abrió al aire la mezcla de reacción y se inactivó mediante la adición lenta de solución saturada al 50 % de NaHCO₃ (40 ml), y luego se retiró del baño de enfriamiento y se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se filtró a través de un papel de filtro y la torta blanca se lavó con 50 ml de tolueno. La fase orgánica del filtrado se separó y se lavó con agua (40 ml, 2x), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío. El material bruto se purificó usando un sistema Biotage (350 g de gel de sílice; la muestra se cargó con acetato de etilo al 7 %/hexanos; eluyó con acetato de etilo 7-20 % /hexanos) proporcionando una mezcla de metanopirrolidinas (M.3 predomina) como un aceite viscoso incoloro (3,69 g, 90,7 %). [Nota: la relación exacta de isómeros cis/trans no se determinó en esta etapa]. $T_R = 2,39$ min en las siguientes condiciones de HPLC: Gradiente de disolvente desde 100 % de A : 0 % de B hasta 0 % de A : 100 % de B (A = TFA al 0,1 % en metanol/agua 1:9; B = TFA al 0,1 % en 9:1 metanol/agua) durante 2 min, y mantenido durante 1 min; detección a 220 nm; columna Phenomenex-Luna 3,0X50 mm S10. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ = 2,5 ppm) 7,62-7,60 (m, 4H), 7,49-7,40 (m, 6H), 3,77/3,67 (s ancho solapando, 3H), 3,11-3,07 (m, 1H), 2,23 (s ancho aparente, 1H), 2,05-2,00 (m, 1H), 1,56-1,50 (m, 1H), 1,33 (s muy ancho, 9H), 1,00 (s, 9H), 0,80 (m, 1H), 0,30 (m, 1H). CL/EM: [M+Na]⁺ = 474,14.



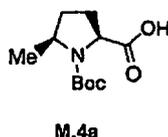
M.4

Se añadió gota a gota durante 5 min TBAF (7,27 ml de 1,0 M en tetrahidrofurano, 7,27 mmol) a una solución en tetrahidrofurano (30 ml) de éteres de sililo M.3 (3,13 g, 6,93 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4,75 h. Después de la adición de solución saturada de cloruro amónico (5 ml), la mayor parte del material volátil se eliminó a vacío y el residuo se repartió entre diclorometano (70 ml) y solución saturada al 50 % de cloruro amónico (30 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (30 ml), y la fase orgánica reunida se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró a vacío y luego se expuso a alto vacío durante la noche. El material bruto se purificó usando

un sistema Biotage (gel de sílice; 40-50 % de acetato de etilo/hexanos) proporcionando una mezcla de alcoholes, contaminada con trazas de una mancha de Rf menor, como un aceite incoloro (1,39 g, ~94 % de rendimiento). [Nota: la relación exacta de isómeros cis/trans no se determinó en esta etapa.] RMN de ^1H (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6 , $\delta = 2,5$ ppm) 4,70 (t, J = 5,7, 1H), 3,62-3,56 (m, 1H), 3,49-3,44 (m, 1H), 3,33-3,27 (m, 1H), 3,08-3,04 (m, 1H), 2,07 (m ancho, 1H), 1,93-1,87 (m, 1H), 1,51-1,44 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 0,76-0,71 (m, 1H), 0,26 (m, 1H). CL/EM $[\text{M}+\text{Na}]^+$ = 236,20.

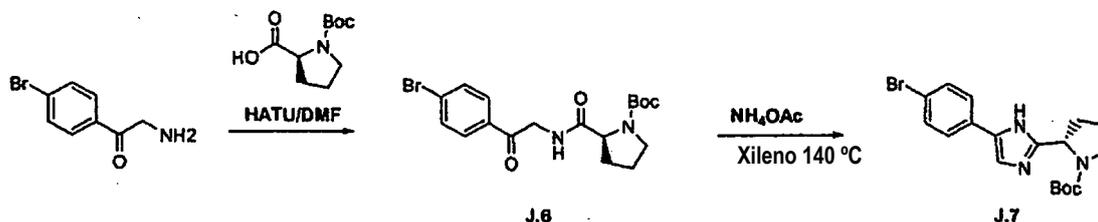
Una semisolución de peryodato sódico (6,46 g, 30,2 mmol) en agua (31 ml) se añadió a una solución de alcoholes (2,15 g, 10,08 mmol) en acetonitrilo (20 ml) y tetracloruro de carbono (20 ml). Se añadió inmediatamente tricloruro de rutenio (0,044 g, 0,212 mmol) y la mezcla de reacción heterogénea se agitó intensamente durante 75 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua (60 ml) y se extrajo con diclorometano (50 ml, 3x). La fase orgánica reunida se trató con 1 ml metanol, se dejó reposar durante aproximadamente 5 min, y luego se filtró a través de tierra de diatomeas. El lecho se lavó con diclorometano (50 ml), y el filtrado se concentró a vacío proporcionando un sólido claro color carbón. El material bruto se disolvió en acetato de etilo (~10 ml) con calentamiento y se dejó reposar a temperatura ambiente con iniciadores. Aproximadamente 15 minutos en la fase de enfriamiento se observó una rápida formación de cristales. Aproximadamente 1 hora después, se añadieron hexanos (~6 ml) y la mezcla se refrigeró durante la noche (no parecía que precipitara material adicional). La mezcla se filtró y se lavó con hexanos/acetato de etilo enfriado con hielo/agua (relación 2:1; 20 ml) y se secó a alto vacío proporcionando la primera tanda del ácido M.4 (cristales blanquecinos, 1,222 g). Las aguas madres se concentraron a vacío, y el residuo se volvió a disolver en ~3 ml de acetato de etilo con calentamiento, se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 h, y luego se añadieron 3 ml de hexanos y se almacenó en un frigorífico durante ~15 h. Se obtuvo igualmente una segunda tanda del ácido M.4 (cristales grises, 0,133 g), con un rendimiento combinado de 59 %. $T_R = 1,48$ min en las siguientes condiciones de HPLC: Gradiente de disolvente desde 100 % de A : 0 % de B hasta 0 % de A : 100 % de B (A = TFA al 0,1 % en metanol/agua 1:9; B = TFA al 0,1 % en 9:1 metanol/agua) durante 3 min; detección a 220 nm; columna Phenomenex-Luna 3,0X50 mm S10. PF (desc.) para la primera tanda = 147,5-149,5 °C. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , $\delta = 2,5$ ppm) 12,46 (s, 1H), 3,88 (s ancho aparente, 1H), 3,27 (s ancho aparente, 1H; solapado con la señal del agua), 2,28 (m ancho, 1H), 2,07 (s ancho aparente, 1H), 1,56 (s ap, 1H), 1,40/1,34 (dos s solapados, 9H), 0,71 (m, 1H), 0,45 (m, 1H). RMN de ^{13}C (100,6 MHz, DMSO- d_6 , $\delta = 39,21$ ppm) 172,96, 172,60, 154,45, 153,68, 78,74, 59,88, 59,58, 36,91, 31,97, 31,17, 27,77, 27,52, 14,86, 14,53, 13,69. CL/EM $[\text{M}+\text{Na}]^+$ = 250,22. Análisis calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_4$: C, 58,13; H, 7,54; N, 6,16. Encontrado (para la primera tanda): C, 58,24; H, 7,84; N, 6,07. Rotación óptica (10 mg/ml en CHCl_3): $[\alpha]_D = -216$ y -212 para la primera y segunda tanda, respectivamente.

Ejemplo M.4a

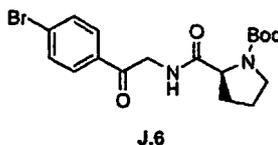


La síntesis del ácido M.4a se describe en la solicitud de patente US 2009/0068140.

Ruta de síntesis 3

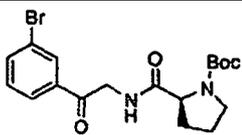
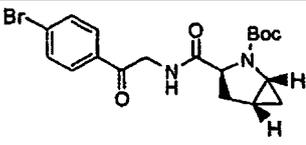


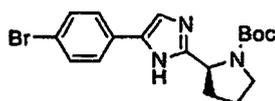
Ejemplos J.6 - J.7b



Se añadió gota a gota durante 15 minutos *N,N*-diisopropiletilamina (18 ml, 103,3 mmol) a una mezcla heterogénea de *N*-Boc-*L*-prolina (7,139 g, 33,17 mmol), HATU (13,324 g, 35,04 mmol), la sal HCl de 2-amino-1-(4-bromofenil)etanona (8,127 g, 32,44 mmol), en dimetilformamida (105 ml) y se agitó en condiciones ambientales durante 55 minutos. Se eliminó la dimetilformamida a vacío, y el residuo resultante se repartió entre acetato de etilo (300 ml) y

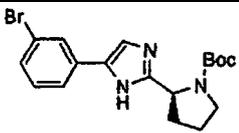
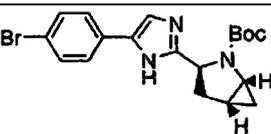
5 agua (200 ml). La fase orgánica se lavó con agua (200 ml) y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. Se preparó una malla de gel de sílice a partir del residuo y se sometió a cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; acetato de etilo al 50-60 %/hexanos) proporcionando J.6 2-(2-(4-bromofenil)-2-oxoetilcarbamoil)pirrolidín-1-carboxilato de (S)-terc-butilo como un sólido blanco (12,8 g). RMN de ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 8,25-8,14 (m, 1H), 7,92 (d ancho, J = 8,0, 2H), 7,75 (d ancho, J = 8,6, 2H), 4,61 (dd, J = 18,3, 5,7, 1H), 4,53 (dd, J = 18,1, 5,6, 1H), 4,22-4,12 (m, 1H), 3,43-3,35 (m, 1H), 3,30-3,23 (m, 1H), 2,18-2,20 (m, 1H), 1,90-1,70 (m, 3H), 1,40/1,34 (dos s anchos aparentes, 9H). CL (Condiciones-J1): T_R = 1,70 min; CLEM: Análisis calculado para [M+Na]⁺ C₁₈H₂₃BrN₂NaO₄: 433,07; encontrado 433,09.

J.6a		EMBR: Análisis calculado para [M+Na] ⁺ C ₁₈ H ₂₃ BrN ₂ NaO ₄ : 433,07; hallado: 433,12
J.6b	 A partir de M.4	CL (Condiciones-J1): T _R = 1,7 min; Análisis calculado para [M+Na] ⁺ C ₁₉ H ₂₃ BrN ₂ NaO ₄ : 445,08; hallado: 446,93.



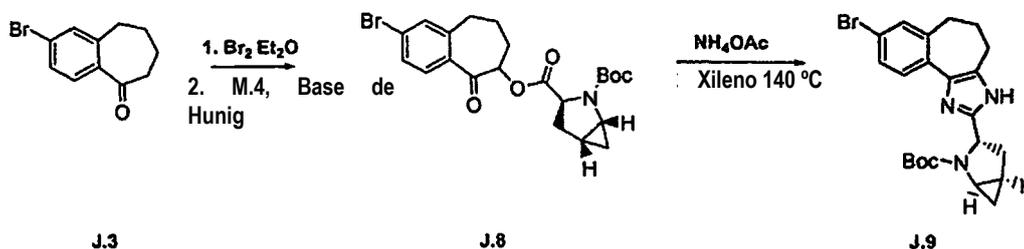
J.7

10 Se calentó en un tubo sellado a 140 °C durante 2 horas una mezcla de J.6 2-(2-(4-bromofenil)-2-oxoetilcarbamoil)pirrolidín-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (12,8 g, 31,12 mmol) y acetato amónico (12,0 g, 155,7 mmol) en xilenos (155 ml). El componente volátil se eliminó a vacío, y el residuo se repartió cuidadosamente entre acetato de etilo y agua, tras lo cual se añadió suficiente solución saturada de NaHCO₃ para que el pH de la fase acuosa fuera ligeramente básico después de agitar el sistema bifásico. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional. La fase orgánica reunida se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El material resultante se recristalizó en acetato de etilo/hexanos proporcionando dos tandas de J.7 2-(5-(4-bromofenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidín-1-carboxilato de (S)-terc-butilo, 5,85 g. Las aguas madres se concentraron a vacío y sometieron a una cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; 30 % acetato de etilo/hexanos) proporcionando otros 2,23 g. RMN de ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 12,17/11,92/11,86 (m, 1H), 7,72-7,46/7,28 (m, 5H), 4,86-4,70 (m, 1H), 3,52 (s ancho aparente, 1H), 3,36 (m, 1H), 2,30-1,75 (m, 4H), 1,40/1,15 (s ancho aparente, 9H). CL (Condiciones-J1): T_R = 1,71 min; CL/EM: Análisis calculado para [M+H]⁺ C₁₈H₂₃BrN₃O₂: 392,10; encontrado 391,96. EMAR: Análisis calculado para [M+H]⁺ C₁₈H₂₃BrN₃O₂: 392,0974; encontrado 392,0959.

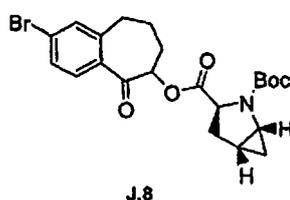
J.7a	 A partir de J.6a	EMBR: Análisis calculado para [M+H] ⁺ C ₁₈ H ₂₃ BrN ₃ O ₂ : 392,10; hallado: 391,96.
J.7b	 A partir de J.6b	CL (Condiciones-J1): T _R = 1,5 min; Análisis calculado para [M+H] ⁺ C ₁₉ H ₂₃ BrN ₃ O ₂ : 405,09; hallado: 406,04.

25

Ruta de síntesis 4



Ejemplos J.8 - J.9e



5

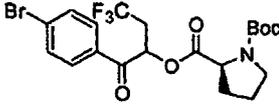
Se añadió bromo (0,23 ml, 4,18 mmol) gota a gota a una solución de J.3 2-bromo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-ona (1,0 g, 4,18 mmol) en éter (50 ml), después de enfriarse hasta 0 °C. La solución se agitó 3 h y se añadieron unas pocas gotas de bromo adicional y mientras se seguía la reacción por TLC hasta finalización. El disolvente se eliminó por evaporación rotatoria, el residuo se suspendió en acetonitrilo (25 ml), M.4 (950 mg, 4,18 mmol) y se añadió gota a gota base de Hunig (1,4 ml). La reacción se agitó 18 horas a 60 °C antes de eliminar el disolvente por evaporación rotatoria. El producto bruto se cargó (diclorometano) en un cartucho de gel de sílice de 40 g Thompson y la elución con gradiente 15 - 100 % de B durante 1 l (A/B hexanos/acetato de etilo) dio J.8 2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxilato de (1R,3S,5R)-3-(2-bromo-5-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-6-ilo) y 2-terc-butilo 1 g (51,5 %) como un aceite. $T_R = 2,2$ minutos (Condiciones-J1). CLEM: Análisis calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{BrNO}_5\text{Na}$: 486,10; hallado: 486,07 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

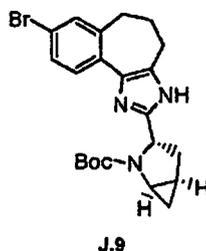
10

15

J.8a (Derivado de 6-bromo tetral-1-ona adquirido de J & W PharmLab, LLC)		$T_R = 3,1$ min (Condiciones-D2); CL/EM: Análisis calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{BrNO}_5$: 438; hallado: 438.
J.8b (Derivado de 6-bromo tetral-1-ona adquirido de J & W PharmLab, LLC)	 A partir de M.4	$T_R = 2,99$ min (Cond. D2), CLEM: Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{BrNO}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+ 472,07$; hallado: 472,10
J.8c (Derivado de 4-bromo 2- fluoroacetofenona)	 A partir de M.4	$T_R = 2,87$ min (Cond. D2), CLEM: Calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{22}\text{BrFNO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+ 464,05$; hallado: 463,98
J.8d Derivado de 1-(4-bromofenil)butan- 1-ona)		$T_R = 2,2$ min, (Cond.-J1); Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{BrNO}_5$ $[\text{M}-\text{Boc}]^+$ 340,11; hallado: 340,02.

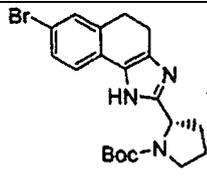
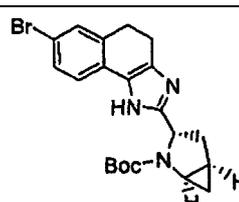
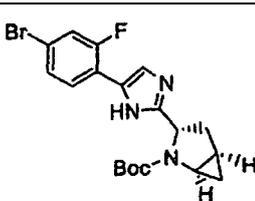
(continuación)

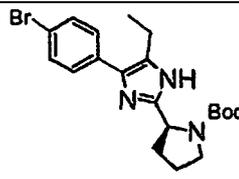
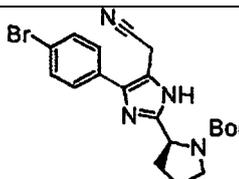
J.8e Derivado de 1-(4-bromofenil)-4,4,4-trifluorobutan-1-ona		$T_R = 2,21$ min, (Cond.-J1); Calculado para $C_{20}H_{24}BrF_3NO_5$ [M-Boc] ⁺ 394,08; hallado: 394,03.
---	---	--



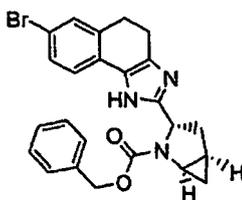
Se añadió acetato amónico (1,7 g, 21,54 mmol) a una solución de J.8 (1,0 g, 2,15 mmol) en xileno (15 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 140 °C durante 3 h en un recipiente a presión con tapa a rosca. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y solución saturada de NaHCO₃, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se concentraron, y el residuo se aplicó a una columna de gel de sílice de 20 g Thomson. La elución con gradiente (10-50 % de B durante 1 l; A/B hexanos/acetato de etilo). El producto mayoritario y menos polar (oxazol 450 mg) se separó proporcionando J.9 192 mg (20 %) como una mezcla diastereomérica (favoreciendo J.9; una mezcla 3:1 de S/R prolina). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,6/10,3 (s ancho, 1H), 8,06 (d, J = 8,2 Hz, 0,6H), 7,34 (dd, J = 6,4, 1,8 Hz, 1H), 7,28 (s, 0,3H), 7,21 (d, J = 1,8 Hz, 0,7H), 7,11 (d, J = 8,6 Hz, 0,3H), 4,83-4,77 (m, 1H), 3,48 (m, 0,68H), 3,23 (m, 1,2H), 2,98 (t, J = 6,4 Hz, 0,65H), 2,88 (t, H = 6,7 Hz, 1,35H), 2,82-2,79 (m, 2H), 2,33 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 2,01-1,95 (m, 2,4H), 1,76-1,72 (m, 1H), 1,57/1.48 (s, 9H), 0,87-0,83 (m, 1,3H), 0,44 (s ancho, 1H). CL (Condiciones-J1): $T_R = 1,7$ min; CLEM: Análisis calculado para [M+H]⁺ C₂₂H₂₆BrN₃O₂: 444,13; hallado: 444,07.

15

J.9a	 A partir de J.8a	$T_R = 2,4$ min (Condiciones-D2); CL/EM: Análisis calculado para [M+H] ⁺ C ₂₀ H ₂₅ BrN ₃ O ₂ : 418,11; hallado: 418,10.
J.9b	 A partir de J.8b	$T_R = 2,3$ min (Condiciones-D2); CL/EM: Análisis calculado para [M+H] ⁺ C ₂₁ H ₂₅ BrN ₃ O ₂ : 430,11; hallado: 430,16. EMAR: Análisis calculado para [M+H] ⁺ C ₂₁ H ₂₅ BrN ₃ O ₂ : 430,1125; encontrado 430,1123.
J.9c	 A partir de J.8c	$T_R = 2,2$ min (Condiciones-D2); CL/EM: Análisis calculado para [M+H] ⁺ C ₁₉ H ₂₂ BrFN ₃ O ₂ : 422,09; hallado: 422,10. EMAR: Análisis calculado para [M+H] ⁺ C ₁₉ H ₂₂ BrFN ₃ O ₂ : 422,0877; encontrado 422,0874.

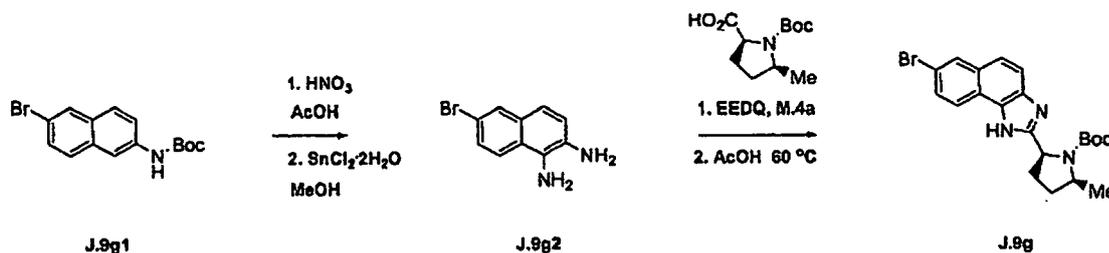
(continuación)		
J.9d	 <p>A partir de J.8d</p>	$T_R = 1,69 \text{ min, (Cond.-J1);}$ Calculado para $C_{20}H_{27}BrN_3O_2$ $[M+H]^+$ 420,13; hallado: 420,13.
J.9e	 <p>A partir de J.8e</p>	$T_R = 1,55 \text{ min, (Cond.-J1);}$ Calculado para $C_{20}H_{24}BrN_4O_2$ $[M+H]^+$ 431,11; hallado: 431,15.

Ejemplo J.9f

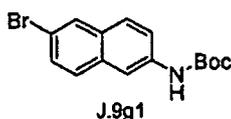


- 5 Se añadió una solución fría (0 °C) de HCl (0,871 ml, 3,49 mmol, 4N en dioxanos) a una solución de J.9b (1,5 g, 3,49 mmol) en MeOH (20 ml). La mezcla se agitó durante 2 h antes de concentrar a sequedad. El sólido color castaño se suspendió en dioxano (20 ml) y agua (20 ml), se enfrió hasta 0 °C, y se trató con carbonato sódico (0,369 g, 3,49 mmol) y CBZ-Cl (0,498 ml, 3,49 mmol). Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se agitó durante 5 horas, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución saturada de carbonato sódico. La fase orgánica
- 10 se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico proporcionando J.9f (0,97 g, 60 %) como una espuma color castaño, $T_R = 2,47 \text{ min}$ (Condición-D1); CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{24}H_{23}BrN_3O_2$: 464,10 y 466,10; hallado: 463,95 y 465,98.

Ruta de síntesis 4.a

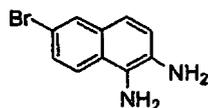


- 15 Ejemplos J.9g1 - J.9g



- 20 Se añadió azida de difenilfosforilo (17,09 ml, 79 mmol) a una solución de ácido 6-bromo-2-naftoico (16,5 g, 65,7 mmol), trietilamina (18,32 ml, 131 mmol) y alcohol *tert*-butílico (7,54 ml, 79 mmol) en tolueno (225 ml) y se agitó durante 4 h a 100 °C. Los volátiles se eliminaron por evaporación rotatoria y el residuo se suspendió en EtOAc (500 ml) y se lavó con agua y salmuera. Tras concentración se formó un precipitado que se aisló por filtración y se lavó con Et₂O/Hex 1:1 dando el Ejemplo J.9g1 (10,5 g). Se aisló una segunda tanda de producto menos puro tras

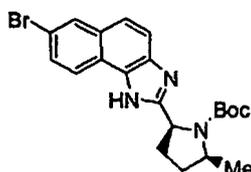
concentrar las aguas madres (9,8 g); rendimiento combinado (93 %). CL/EM (Cond. J2): $T_R = 3,44$ min. CL/EM Análisis calculado para $[M+Na]^+$ $C_{15}H_{16}BrNO_2$: 345,02; encontrado 345,03.



J.9g2

5 Se diluyó el Ejemplo J.9g1 (5 g, 15,52 mmol) en ácido acético (50 ml) y se añadió gota a gota ácido nítrico fumante (2,3 ml) durante 20 min. La reacción se agitó durante 2 h y el producto se aisló por filtración, se repartió entre CH_2Cl_2 y solución saturada de $NaHCO_3$. La fase orgánica se concentró proporcionando 6-bromo-1-nitronaftalen-2-ilcarbamato de terc-butilo 5,7 g (cuant). CL/EM (Cond. J2): $T_R = 3,52$ min. CL/EM Análisis calculado para $[M+Na]^+$ $C_{15}H_{15}BrN_2O_4$: 390,02.; encontrado 390,99.

10 Se añadió cloruro de estaño (II) deshidratado (3 g, 16,34 mmol) a una solución de 6-bromo-1-nitronaftalen-2-ilcarbamato de terc-butilo (2 g, 5,47 mmol) en MeOH (100 ml) y la solución se agitó durante 18 h a 70 °C. El disolvente se eliminó por evaporación rotatoria y se secó el Ejemplo J.9g2 (se supone teórico 1,25 g) a alto vacío. CL/EM (Cond. J2): $T_R = 1,49$ min. CL/EM Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{10}H_9BrN_2$: 237,00; encontrado 236,96.

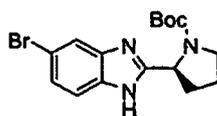
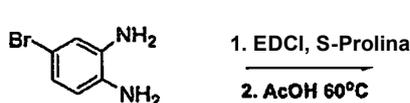


J.9g

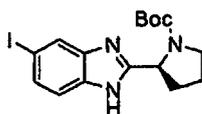
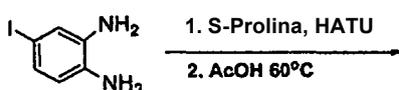
15 Se añadió EEDQ (1,67 g, 6,75 mmol) a una solución de Ejemplo J.9g2 (1,6 g, 6,75 mmol) y M.4a (1,55 g, 6,75 mmol) en DCM (100 ml) y se agitó durante 6h. (Nota: La dianilina no era totalmente soluble). La mezcla de reacción se diluyó con DCM (1 vol) y se lavó con la mitad del volumen de solución saturada de $NaHCO_3$. La concentración dio un sólido (2,5 g). CL/EM (Cond. J2): $T_R = 3,07$ min. CL/EM Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{21}H_{27}BrN_3O_3$: 448,13; encontrado 448,11.

20 El sólido bruto (2,5 g, 5,58 mmol) se suspendió en AcOH (200 ml) y se agitó durante 18 h a 60 °C. La concentración a alto vacío eliminó el disolvente. El residuo se suspendió en DCM, se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$ y se concentró. El residuo se cargó (DCM) en un cartucho de gel de sílice de 80 g Thompson y se llevó a cabo una elución con gradiente desde 15 % hasta 100 % B durante 750 ml. (A/B Hex/EtOAc) dando el Ejemplo J.9g (2,6 g). RMN de 1H (MeOD, 500 MHz, δ): 8,36-8,35 (m, 2H), 8,0 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,91 (dd, $J = 9, 2$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 5,31-5,28 (m, 1H), 4,17 (s ancho, 1H), 2,59-2,56 (m, 1H), 2,39-2,31 (m, 2H) 1,86-1,83 (m, 1H), 1,52-1,19 (m, 12H). CL/EM (Cond. J2): $T_R = 2,57$ min. CL/EM Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{21}H_{25}BrN_3O_2$: 430,12; encontrado 430,09.

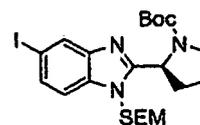
Ruta de síntesis 5



J.10

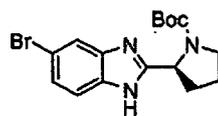


J.11



J.12

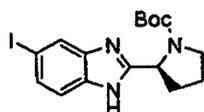
30 Ejemplos J.10 - J.12



J.10

Se añadió EDCI·HCl (2,35 g, 12,25 mmol) a una mezcla de 4-bromobenceno-1,2-diamina (2,078 g, 11,11 mmol), N-Boc-L-prolina (2,311 g, 10,74 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (1,742 g, 12,89 mmol) en diclorometano (40 ml), y se agitó en condiciones ambientales durante 19 h. La mezcla se diluyó entonces con diclorometano, se lavó con agua (2x), se secó (salmuera; MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío proporcionando una espuma marrón. Se añadió ácido acético (40 ml) a la espuma y la mezcla se calentó a 65 °C durante 90 min. El componente volátil se eliminó a vacío, y el residuo se disolvió en acetato de etilo y lavó cuidadosamente con solución saturada de NaHCO₃ (2x), y la fase orgánica se secó (salmuera; MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío. El material bruto resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; acetato de etilo) proporcionando J.10 como una espuma color castaño (2,5 g). RMN de ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): 12,49-12,33 (cuatro s anchos, 1H), 7,71 (d, J = 2, 0,54H), 7,60 (s ancho aparente, 0,46H), 7,50 (d, J = 8,6, 0,45H), 7,40 (d, J = 8,4, 0,55H), 7,26 (m, 1H), 4,96-4,87 (m, 1H), 3,64-3,51 (m, 1H), 3,44-3,38 (m, 1H), 2,38-2,21 (m, 1H), 1,99-1,85 (m, 3H), 1,39 (s, 3,7H), 1,06 (s, 5,3H). (Condiciones-D2) CL/EM: Análisis calculado para [M+H]⁺ C₁₆H₂₁BrN₃O₂: 368,03; hallado: 368,18.

J.10a		T _R = 1,9 min (Condiciones-J1) CL/EM: Análisis calculado para [M+Na] ⁺ C ₁₆ H ₂₀ BrN ₃ NaFO ₂ : 406,06; hallado: 406,06.
J.10b	<p>A partir de M.4</p>	T _R = 1,7 min (Condiciones-D2) CL/EM: Análisis calculado para [M+Na] ⁺ C ₁₇ H ₂₀ BrN ₃ NaO ₂ : 400,06; hallado: 400,09
J.10c	<p>A partir de M.4</p>	T _R = 1,9 min (Condiciones-J1) CL/EM: Análisis calculado para [M+Na] ⁺ C ₁₇ H ₂₀ BrN ₃ NaFO ₂ : 418,06; hallado: 418,06.
J.10d	<p>A partir de M.4a</p>	T _R = 2,0 min (Cond.-J2) CL/EM: Análisis. Calculado para [M+H] ⁺ C ₁₇ H ₂₃ BrN ₃ O ₂ : 380,10; hallado: 380,03.

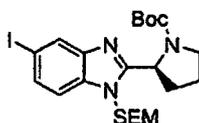


J.11

Se añadió 4-yodo-2-nitroanilina (35,2 g, 0,133 mol) en lotes a través de un embudo abierto durante 25 minutos a una mezcla calentada (65 °C) de SnCl₂·2H₂O (106,86 g, 0,465 mol) y HCl 12N (200 ml). Se añadió más HCl 12N (30 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 1 hora más, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se colocó en un frigorífico durante 15 h, y se filtró el precipitado. El sólido resultante se transfirió a un matraz que contenía agua (210 ml), se enfrió (hielo/agua), y se añadió al mismo durante 10 minutos con agitación una solución de NaOH (ac) (35 g en 70 ml de agua). Se retiró el baño de enfriamiento y se continuó con agitación vigorosa durante 45 min. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con agua y se secó a vacío proporcionando 4-yodobenceno-1,2-diamina como un sólido color castaño (25,4 g). El producto se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , δ = 2,5 ppm, 500 MHz): 6,79 (d, J = 2,1H), 6,63 (dd, J = 1,9, 8,1, 1H), 6,31 (d, J = 8,1, 1H), 4,65 (s ancho, 2H), 4,59 (s ancho, 2H). CL/EM: Análisis calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_6\text{H}_8\text{IN}_2$: 234,97; hallado: 234,9.

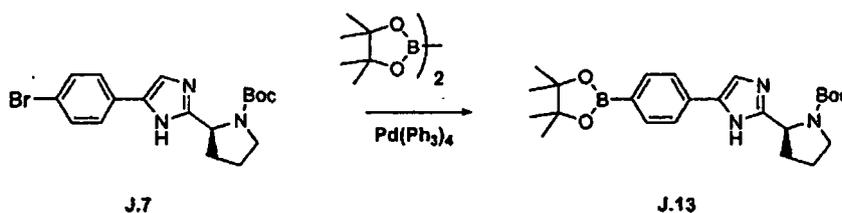
Se añadió HATU (6,5 g, 17,1 mmol) a una solución de 4-yodobenceno-1,2-diamina (4 g, 17,1 mmol), ácido (S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-carboxílico (3,67 g, 17,1 mmol), y base de Hunig (3 ml) en dimetilformamida (100 ml).
 5 La mezcla de reacción se agitó durante 4 h antes de diluir con acetato de etilo (300 ml) y se lavó con NaHCO_3 saturado, salmuera y se secó (Na_2SO_4). La fase acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo y se combinó con el extracto orgánico inicial antes de secar. La concentración dio un residuo que se suspendió en ácido acético glacial (100 ml) y se calentó a 65 °C durante 2h. La mezcla fría se concentró a vacío, se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y solución 1N de NaOH (hasta pH = 10), se lavó con salmuera y se secó (Na_2SO_4). El producto bruto se
 10 aplicó a un cartucho de gel de sílice 65 (i) Biotage. Segmento 1. Mantenimiento 15 % de B durante 450 ml; Segmento 2. Elución con gradiente desde 15 % hasta 100 % de B durante 4,5 l (A = hexano; B = acetato de etilo); Segmento 3. Mantenimiento 100 % de B durante 2,5 l dando J.11 2-(5-yodo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-1-(S)-carboxilato de terc-butilo 7,0 g (99 %). RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,85 (s ancho, 1H), 7,42 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,34 (s ancho, 1H), 4,97-4,84 (m, 1H), 3,6 (s ancho, 1H), 3,44-3,40 (m, 1H), 2,37-2,25 (m, 1H), 1,99-1,87 (m, 3H), 1,4/ 1,07 (s, 9H). CL (Condiciones-D2): 2,1 min; CLEM: Análisis calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{IN}_3\text{O}_2$: 414,07; hallado: 414,08.



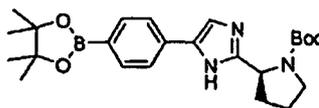
J.12

Se añadió en una porción hidruro sódico sin lavar al 60 % (48 mg, 1,21 mmol) a una solución agitada de J.11 2-(5-yodo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-1-(S)-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 1,21 mmol) en dimetilformamida
 20 seca (10 ml) en nitrógeno. La mezcla se agitó 5 min antes de la adición de SEM-Cl (0,21 ml, 1,21 mmol), se agitó durante 3 h, se inactivó con cloruro amónico saturado (1 ml), se diluyó con acetato de etilo (50 ml), y la fase orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO_3 y salmuera. La fase acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo y se combinó con el extracto orgánico inicial antes de secar. La concentración dio un residuo que se aplicó (diclorometano) a un cartucho de gel de sílice 40 (i) Biotage. Segmento 1. Mantenimiento 5 % de B durante 150 ml;
 25 Segmento 2. Elución con gradiente desde 5 % hasta 100 % de B durante 2,5 l (A = hexano; B = acetato de etilo) B dando productos regioisoméricos (localización SEM) J.12 316 mg (48 %). RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,99 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,54-7,49 (m, 2H), 5,77-5,64 (m, 2H), 5,20-5,11 (m, 1H), 3,61-3,43 (m, 4H), 2,89-2,05 (m, 2H), 1,98-1,87 (m, 2H), 1,36/1,04 (s, 9H), 0,91-0,81 (m, 2H), -0,06 (s, 9H). CL (Condiciones-D2): T_R = 3,1 min; EMBR: Análisis calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{IN}_3\text{O}_3\text{Si}$: 544,15; hallado: 544,15.

30 Ruta de síntesis 6.



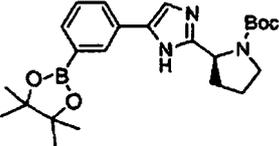
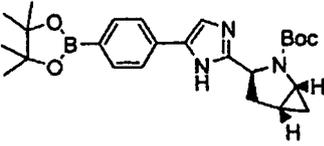
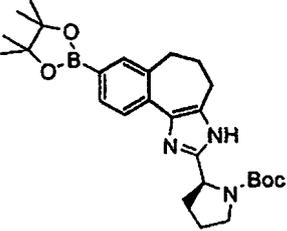
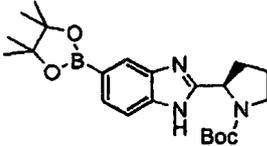
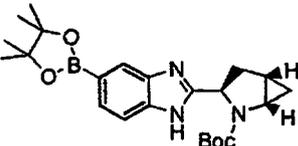
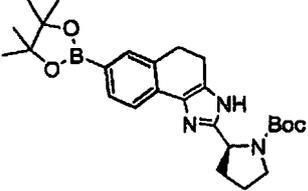
Ejemplos J.13 - J.13f



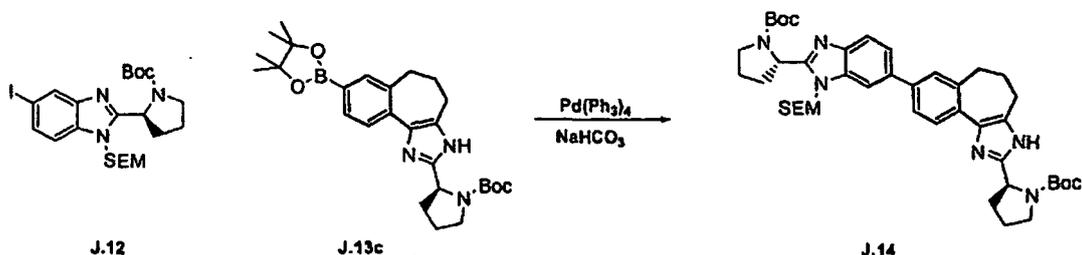
J.13

Se añadió $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (469 mg, 0,406 mmol) a un tubo de presión que contenía una mezcla de J.7 2-(5-(4-bromofenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (4 g, 10,22 mmol), bis(pinacolato)diboro (5,4 g, 21,35 mmol), acetato potásico (2,6 g, 26,21 mmol) y 1,4-dioxano (80 ml). El matraz de reacción se purgó con nitrógeno, se tapó y se calentó (baño de aceite 80 °C) durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El material bruto se repartió cuidadosamente entre diclorometano (150 ml) y un medio acuoso (50 ml agua + 10 ml de solución saturada de NaHCO_3). La fase acuosa se extrajo con diclorometano, y la fase orgánica reunida se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró a vacío. El material resultante se purificó con
 35
 40

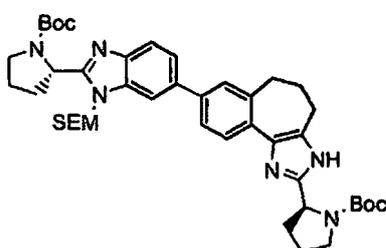
5 cromatografía ultrarrápida (la muestra se cargó con disolvente de elución; 20-35 % de acetato de etilo/diclorometano) proporcionando J.13 2-(5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo, contaminado con pinacol, como un sólido denso blanquecino; la relación molar relativa de J.13 a pinacol fue de aproximadamente 10:1 (RMN de ^1H). La muestra pesó 3,9 g después de ~2,5 días de exposición a alto vacío. RMN de ^1H (DMSO- d_6 , δ = 2,5 ppm, 400 MHz): 12,22/11,94/ 11,87 (m, 1H), 7,79-7,50/ 7,34-7,27 (m, 5H), 4,86-4,70 (m, 1H), 3,52 (s ancho aparente, 1H), 3,36 (m, 1H), 2,27-1,77 (m, 4H), 1,45-1,10 (m, 21H). CL (Condiciones-J1): T_R = 1,64 min; CL/EM: Análisis calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{BN}_3\text{O}_4$: 440,27; encontrado 440,23.

J.13a	 <p>A partir de J.7a</p>	T_R = 1,6 min (Condiciones-J1); CL/EM: Análisis calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{BN}_3\text{O}_4$: 440,27; hallado: 440,36.
J.13b	 <p>A partir de J.7b</p>	T_R = 1,6 min (Condiciones-J1); CL/EM: Análisis calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{BN}_3\text{O}_4$: 452,27; hallado: 452,17.
J.13c	 <p>A partir de J.5</p>	T_R = 1,9 min (Condiciones-D2); CL/EM: Análisis calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{BN}_3\text{O}_4$: 480; hallado: 480.
J.13d	 <p>A partir de J.10</p>	T_R = 1,7 (Condiciones-J1) CLEM: Análisis calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{BN}_3\text{O}_4$ 414,25; hallado: 414,28.
J.13e	 <p>A partir de J.10a</p>	T_R = 2,1 (Condiciones-D2) CLEM: Análisis calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{BN}_3\text{O}_4$ 426,29; hallado: 426,21.
J.13f	 <p>A partir de J.9a</p>	T_R = 2,46 (Cond.-D2) CLEM: Análisis calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{BN}_3\text{O}_4$ 466,28; hallado: 466,33.

Ruta de síntesis 7



Ejemplos J.14 - J.14f.1



5

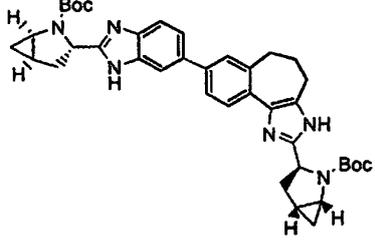
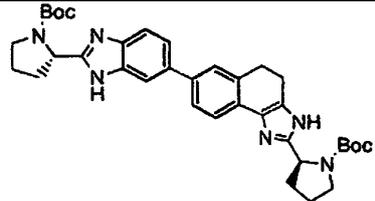
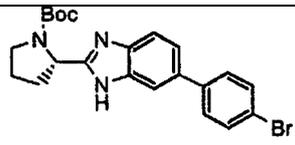
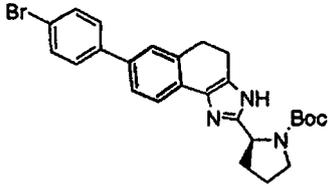
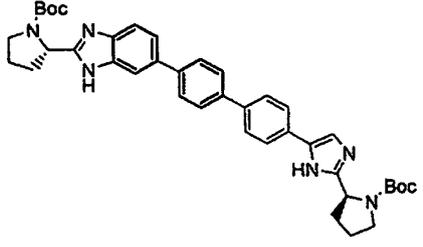
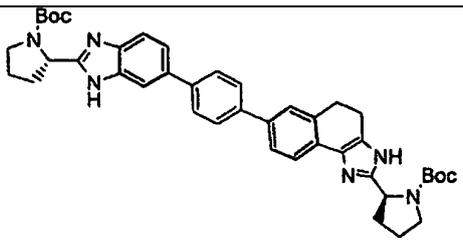
Se disolvieron el benzimidazol J.12 (250 mg, 0,46 mmol), éster borónico J.13c (217 mg, 0,46 mmol) y NaHCO_3 (95 mg, 1,13 mmol) en 1,2-dimetoxietano (4,5 ml) y se añadió agua (1,1 ml). La mezcla de reacción se evacuó y se inyectó nitrógeno (3x), se añadió $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (26 mg, 0,022 mmol), y la mezcla se calentó (baño de aceite a 80°C) en un recipiente a presión tapado durante 14 h. Después de enfriar, la solución se repartió en acetato de etilo/agua y la fase orgánica se lavó con NaHCO_3 saturado, salmuera y se secó (Na_2SO_4). La concentración dio un residuo que se aplicó a una columna 25M Biotage de SiO_2 previamente equilibrada con 25 % de B (300 ml). Elución con gradiente: Segmento 1: 25 % de B (60 ml); Segmento 2: 25-100 % de B (1440 ml); Segmento 3: Mantenimiento a 100 % (600 ml). A = Hexanos; B = acetato de etilo dio J.14, 101,1 mg (29 %). RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10-8,09 (m, 1H), 7,96/7,91 (s, 1H), 7,65-7,47 (m, 4H), 5,85-5,70 (m, 2H), 5,12/5,14 (s, 1H), 4,83/4,73 (s, 1H), 3,62-3,54 (m, 4H), 3,48-3,26 (m, 2H), 2,90 (s ancho, 4H), 2,37-1,84 (m, 10H), 1,42/1,08 (s, 9H), 1,37/1,06 (s, 9H), 0,92-0,83 (m, 2H), 0,06 (s, 9H). CL (Condiciones-D2): 2,8 min; CLEM: Análisis calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{43}\text{H}_{61}\text{N}_6\text{O}_5\text{Si}$ 769,45; hallado: 769,43. EMAR: Análisis calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{43}\text{H}_{61}\text{N}_6\text{O}_5\text{Si}$: 769,4473; encontrado 769,4484.

10

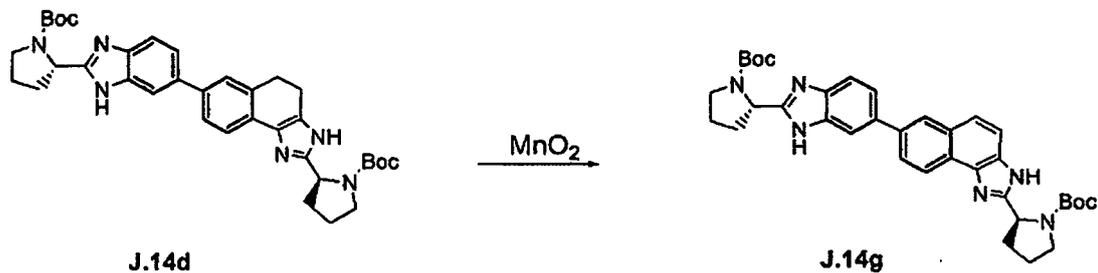
15

J.14a	<p style="text-align: center;">A partir de J.12 y J.13</p>	<p>$T_R = 2,71$ min (Condiciones-D2); CLEM: Análisis calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{40}\text{H}_{57}\text{N}_6\text{O}_5\text{Si}$ 729,42; hallado: 729,43.</p> <p>EMAR: Análisis calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{40}\text{H}_{57}\text{N}_6\text{O}_5\text{Si}$: 729,4160; hallado: 729,4188.</p>
J.14b	<p style="text-align: center;">A partir de J.12 y J.13a</p>	<p>$T_R = 2,75$ min (Condiciones-D2); CLEM: Análisis calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{40}\text{H}_{57}\text{N}_6\text{O}_5\text{Si}$ 729,42; hallado: 729,44.</p> <p>EMAR: Análisis calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{40}\text{H}_{57}\text{N}_6\text{O}_5\text{Si}$: 729,4160; hallado: 729,4191.</p>

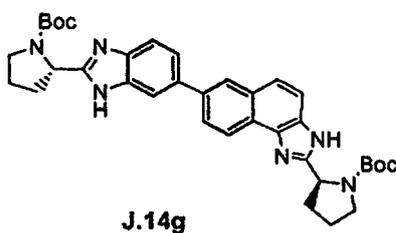
(continuación)

J.14c	 <p>A partir de J.13e y J.9</p>	<p>$T_R = 1,6$ min (Condiciones-J1);</p> <p>CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{39}H_{46}N_6O_4$ 663,37; hallado: 663,46.</p> <p>EMAR: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{39}H_{46}N_6O_4$ 663,3653; hallado: 663,3648.</p>
J.14d	 <p>A partir de J.13d y J.9a</p>	<p>$T_R = 2,11$ min, (Condiciones-D2); Calculado para $C_{36}H_{45}N_6O_4$ $[M+H]^+$ 625,35; hallado: 625,42.</p> <p>EMAR: Calculado para $C_{36}H_{45}N_6O_4$ $[M+H]^+$ 625,3497; hallado: 625,3486.</p>
J.14e	 <p>A partir de J.13d y 1,4-dibromobenceno</p>	<p>$T_R = 1,83$ min, (Condiciones-J1); Calculado para $C_{22}H_{25}BrN_3O_2$ $[M+H]^+$ 442,12; hallado: 442,20.</p>
J.14e.1	 <p>A partir de J.13f y 1,4-dibromobenceno</p>	<p>$T_R = 2,40$ min, (Cond.-D2); Calculado para $C_{26}H_{29}BrN_3O_2$ $[M+H]^+$ 494,15; hallado: 494,14.</p>
J.14f	 <p>A partir de J.14e y J.13</p>	<p>$T_R = 1,66$ min, (Condiciones-J1); Calculado para $C_{40}H_{47}N_6O_4$ $[M+H]^+$ 675,36; hallado: 675,52.</p>
J.14f.1	 <p>A partir de J.13d y J.14e.1</p>	<p>$T_R = 2,15$ min, (Cond.-D1); Calculado para $C_{42}H_{49}N_6O_4$ $[M+H]^+$ 701,38; hallado: 701,35.</p>

Ruta de síntesis 8



Ejemplos J.14g - J.14g.1



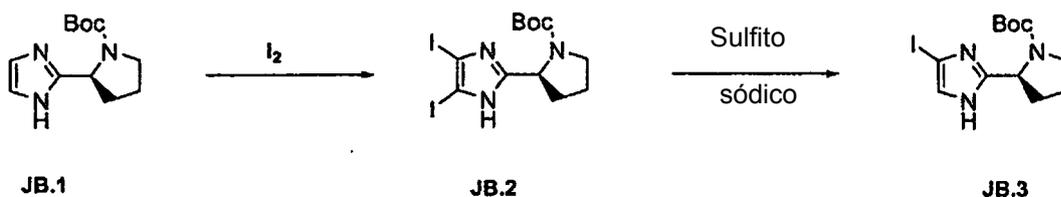
5

Se añadió dióxido de manganeso activado (122 mg, 1,409 mmol) en una porción a una solución agitada de J.14d 2-(7-(2-((S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4,5-dihidro-1H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (88 mg, 0,141 mmol) en diclorometano seco (2 ml). La suspensión se agitó durante 14 h y se añadió dióxido de manganeso adicional (1,5 g). La suspensión se agitó durante 16 h y se añadió de nuevo dióxido de manganeso (1,5 g) y se dejó continuar la agitación durante 24h. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®), se concentró y se colocó en alto vacío durante 1 hora. Se aisló J.14g (85,0 mg, 92 %) como un sólido amarillento-naranja. CLEM: 2,14 min (Condiciones-D2) Calculado para C₃₆H₄₃N₆O₄ [M+H]⁺ 623,33; hallado: 623,46. EMAR: Calculado para C₃₆H₄₃N₆O₄ [M+H]⁺ 623,3340; hallado: 623,3327.

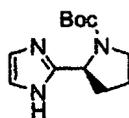
10

J.14g.1	 A partir de J.14f.1	T _R : 2,20 min, (Condición-D1); Calculado para C ₄₂ H ₄₇ N ₆ O ₄ [M+H] ⁺ 699,37; hallado: 699,32.
---------	-------------------------	---

15 Ruta de síntesis 8a



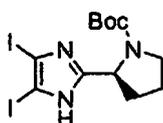
Ejemplos JB.1 - JB.3



JB.1

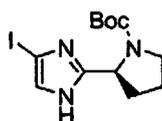
Se añadió glicoxal (2,0 ml de 40 % en agua) gota a gota durante 11 minutos a una solución en metanol de NH_4OH (32 ml) y (S)-Boc-prolinal (8,56 g, 43,0mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. El componente volátil se eliminó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc) seguido por
 5 recristalización (EtOAc, temperatura ambiente) proporcionando 2-(1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (4,43g) como un sólido blanco apaludado. RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): 11,68/11,59 (s ancho, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,76 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,35-3,29 (m, 1H), 2,23-1,73 (m, 4H), 1,39/1,15 (s, 9H).

$T_R = 0,87$ min (Condición-JB,1) CL/EM: Análisis calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2$: 238,16; encontrado 238,22. El compuesto mostró que tenía un ee del 98,9 % cuando se analizó en las condiciones de HPLC quiral indicadas a
 10 continuación. Columna: Chiralpak AD, 10 μm , 4,6 x 50 mm Disolvente: 1,7 % etanol/heptano (isocrático) Caudal: 1 ml/min Longitud de onda: bien 220 o 256 nm. Tiempo de retención relativo: 3,25 min (R), 5,78 minutos (S)



JB.2

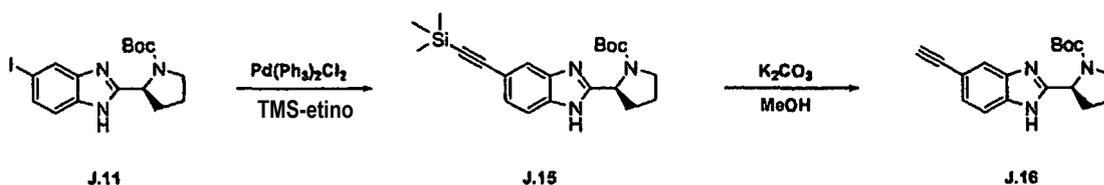
Se añadió yodo (16,17 g, 63,7 mmol) a una solución de Ejemplo JB.1 (6,87 g, 29,0 mmol) y carbonato sódico (9,21 g, 87 mmol) en dioxano (72 ml) y agua (72 ml) a temperatura ambiente. El matraz se cubrió con una lámina de
 15 aluminio y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico. La mezcla se agitó durante 15 minuto y se separaron las fases. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron a vacío proporcionando 2-(4,5-diiodo-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (12,5 g)
 20 como un sólido color castaño. RMN de ^1H (500 MHz, MeOD) δ ppm 4,72 - 4,84 (m, 1H), 3,58 - 3,70 (m, 1H), 3,43 - 3,54 (m, 1H), 2,36 (s ancho, 1H), 1,88 - 2,08 (m, 3H), 1,47 (s ancho, 3H), 1,27 (s ancho, 6H). $T_R = 1,40$ min (Condición-JB,1) CL/EM: Análisis calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{I}_2\text{N}_3\text{O}_2$: 488,94 Encontrado; 489,96.



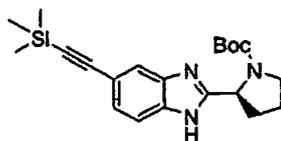
JB.3

Se añadió sulfito sódico (10,31 g, 82 mmol) a una solución de Ejemplo JB.2 (4,0 g, 8,2 mmol) en etanol (75 ml) y
 25 agua (75 ml). La suspensión se calentó con un baño de aceite a 100 °C durante 4 horas y a 90 °C durante 16h. La reacción se diluyó con EtOAc y agua. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo varias veces con EtOAc. Las fases orgánicas reunidas se secaron (salmuera, Na_2SO_4), se filtraron y concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (la muestra se cargó seca sobre gel de sílice y eluyó con 0 hasta 40 % de acetato de etilo/ CH_2Cl_2) proporcionando 2-(5-yodo-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (2,17 g)
 30 como un sólido blanco. RMN de ^1H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,52-7,64 (m, 1H), 4,95 - 5,10 (m, 1H), 3,57 - 3,70 (m, 1H), 3,47 - 3,57 (m, 1H), 2,37 - 2,55 (m, 1H), 1,94 - 2,10 (m, 3H), 1,46 (s, 4H), 1,27 (s, 5H). $T_R = 0,93$ min (Condición-JB,1) CL/EM: Análisis calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{I}\text{N}_3\text{O}_2$ 363,04; Hallado: 364,06.

Ruta de síntesis 9



Ejemplos J.15 - JB.4

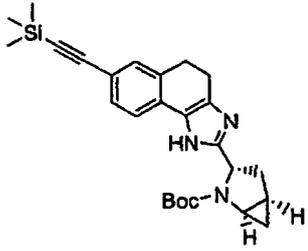
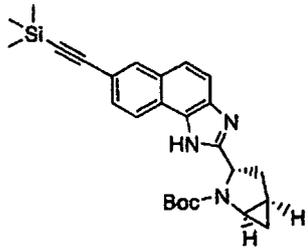
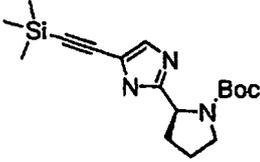


J.15

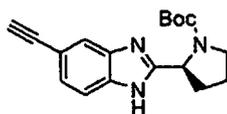
Se añadió una mezcla de yoduro de cobre (299,6 mg, 48,1 mmol) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1,29 g, 4,41 mmol) a una solución en dimetilformamida (200 ml) de J.11 (16,0 g, 38,7 mmol), (trimetilsilil)acetileno (6,8 ml, 48,1 mmol), y trietilamina (16 ml), y la mezcla de reacción se agitó a ~25 °C durante 19,5 h. El componente volátil se eliminó a *vacío* y se preparó una malla de gel de sílice a partir del residuo y se sometió a una cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; eluyendo con 40 % acetato de etilo/hexanos) proporcionando el alquino J.15 como una espuma color castaño (13,96 g). RMN de ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): 12,52-12,38 (m, 1H), 7,62-7,41(m, 2H), 7,24-7,19 (m, 1H), 5,01-4,85 (m, 1H), 3,64-3,51 (m, 1H), 3,46-3,35 (m, 1H), 2,38-2,21 (m, 1H), 2,07-1,81 (m, 3H), 1,39 (s, 4H), 1,04 (s, 5H), 0,23 (s, 9H). T_R = 2,09 min (Condiciones-J1) CL/EM: Análisis calculado para [M+H]⁺ C₂₁H₃₀N₃O₂Si: 384,21; hallado: 384,27.

J.15a	<p>A partir de J.10a</p>	T _R = 1,89 min, (Condiciones-J1); Calculado para C ₂₁ H ₂₉ N ₃ O ₂ Si [M+H] ⁺ 402,20; hallado: 402,26.
J.15b	<p>A partir de J.10b</p>	T _R = 1,92 min, (Condiciones-J1); Calculado para C ₂₂ H ₃₀ N ₃ O ₂ Si [M+H] ⁺ 396,21; hallado: 396,22.
J.15c	<p>A partir de J.10c</p>	T _R = 2,2 min, (Condiciones-J1); Calculado para C ₂₂ H ₂₉ FN ₃ O ₂ Si [M+H] ⁺ 414,20; hallado: 414,26.
J.15d	<p>A partir de J.9d</p>	T _R = 1,70 min, (Cond.-J1); Calculado para C ₂₅ H ₃₆ N ₃ O ₂ Si [M+H] ⁺ 438,26; hallado: 438,33.
J.15d.1	<p>A partir de J.10.d</p>	T _R = 1,70 min, (Cond.-J1); Calculado para C ₂₂ H ₃₂ N ₃ O ₂ Si [M+H] ⁺ 398,23; hallado: 398,19.

(continuación)

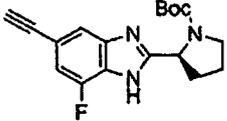
<p>J.15e</p>	 <p>A partir de J.9b</p>	<p>$T_R = 2,43$ min, (Cond.-D1); Calculado para $C_{26}H_{34}N_3O_2Si$ $[M+H]^+$ 448,24; hallado: 448,82.</p>
<p>J.15f</p>	 <p>A partir de J.15e de acuerdo con el procedimiento descrito para J.14g.</p>	<p>LCMS: 2,51 min, (Cond.-D1); Calculado para $C_{26}H_{32}N_3O_2Si$ (M+H)+ 446,23; hallado: 446,05.</p>
<p>JB.4</p>	 <p>A partir de JB.3</p>	<p>LCMS: 1,5 min, (Cond.-JB.1); Calculado para $C_{17}H_{28}N_3O_2Si$ (M+H)+ 334,20; hallado: 334,14.</p>

Ejemplo J.16 - JB.5

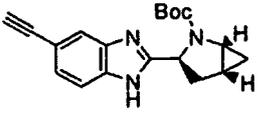
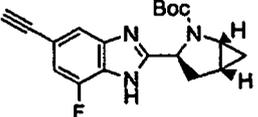
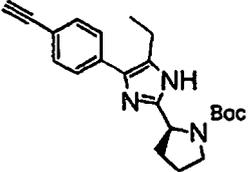
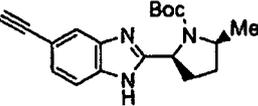
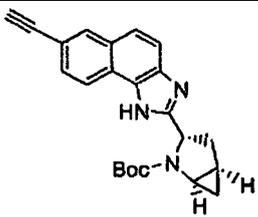
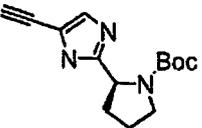


J.16

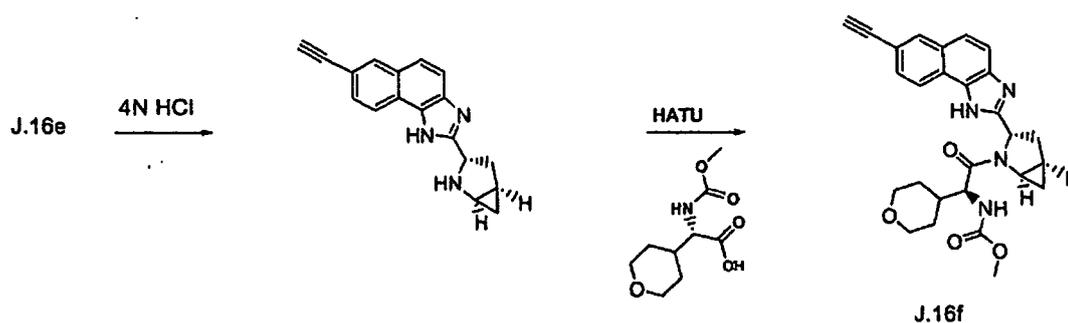
- 5 Se añadió carbonato potásico (0,5526 g, 4 mmol) a solución del alquino J.15 (13,9 g, 36,2 mmol) en metanol (200 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. El componente volátil se eliminó a *vacío*, y el residuo se repartió entre acetato de etilo y solución de cloruro amónico saturado (ac) y la fase orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a *vacío* proporcionando el alquino J.16 como una espuma color castaño (9,3 g). RMN de 1H (DMSO- d_6 , $\delta = 2,5$ ppm, 500 MHz): 12,58-12,30 (s ancho, 1H), 7,72-7,36 (dos s anchos aparentes solapando, 2H), 7,23 (d, $J = 8,1$, 1H), 4,97-4,88 (m, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,64-3,52 (m, 1H), 3,44-3,36 (m, 1H), 2,40-2,20 (m, 1H), 2,06-1,81 (m, 3H), 1,39 (s, 4H), 1,05 (s, 5H). CL/EM: Análisis calculado para $[M+Na]^+$ $C_{18}H_{21}N_3NaO_2$: 334,15; hallado: 334,24.
- 10

<p>J.16a</p>	 <p>A partir de J.15a</p>	<p>$T_R = 1,69$ min, (Condiciones-J1); Calculado para $C_{18}H_{20}N_3O_2$ $[M+Na]^+$ 352,14; hallado: 352,15.</p>
--------------	--	---

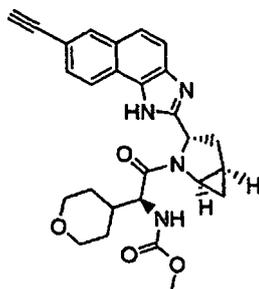
(continuación)

J.16b	 <p>A partir de J.15b</p>	$T_R = 1,40$ min, (Condiciones-J1); Calculado para $C_{19}H_{21}N_3O_2$ $[M+Na]^+$ 346,15; hallado: 346,19.
J.16c	 <p>A partir de J.15c</p>	$T_R = 1,36$ min, (Condiciones-J1); Calculado para $C_{19}H_{20}FN_3O_2$ $[M+Na]^+$ 364,14; hallado: 364,15.
J.16d	 <p>A partir de J.15d</p>	$T_R = 1,30$ min, (Condiciones-J1); Calculado para $C_{22}H_{28}N_3O_2$ $[M+H]^+$ 366,22; hallado: 366,25.
J.16d.1	 <p>A partir de J.15d.1</p>	$T_R = 2,74$ min, (Condiciones-J2); Calculado para $C_{19}H_{24}N_3O_2$ $[M+H]^+$ 326,19; hallado: 326,13.
J.16e	 <p>A partir de J.15f</p>	CLEM: 1,88 min, (Condiciones-D1) Calculado para $C_{23}H_{24}N_3O_2$ $(M+H)^+$ 374,19; hallado: 374,04.
JB.5	 <p>A partir de JB.4</p>	CLEM: 0,88 min, (Condiciones-JB-1) Calculado para $C_{10}H_{11}N_3O_2$ $(M+H)^+$; - tBu)+ 206,10; hallado: 206,05.

Ruta de síntesis 9a



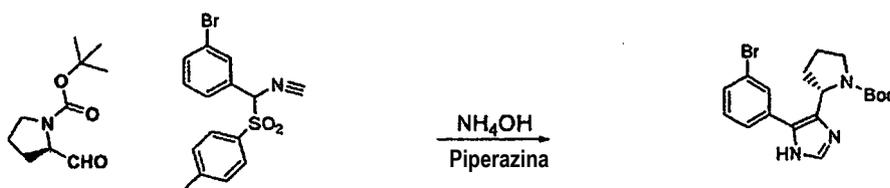
Ejemplo J.16f



J.16f

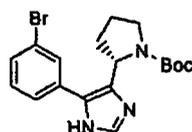
El Ejemplo J.16f se obtuvo a partir del Ejemplo J.16e de acuerdo con el procedimiento en dos etapas descrito a continuación. Desprotección como en la preparación de J.19 para formar una sal HCl que se acopló con cap-170 con HATU de acuerdo con la preparación de J.21 siguiendo dando J.16f $T_R = 1,59$ min, (Condición-D1); Calculado para $C_{27}H_{29}N_4O_4$ $[M+H]^+$ 473,22; hallado: 473,06.

Ruta de síntesis 10



10

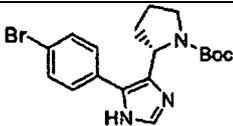
Ejemplo J.17 - 17.a

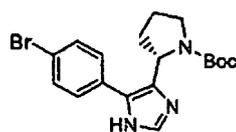


J.17

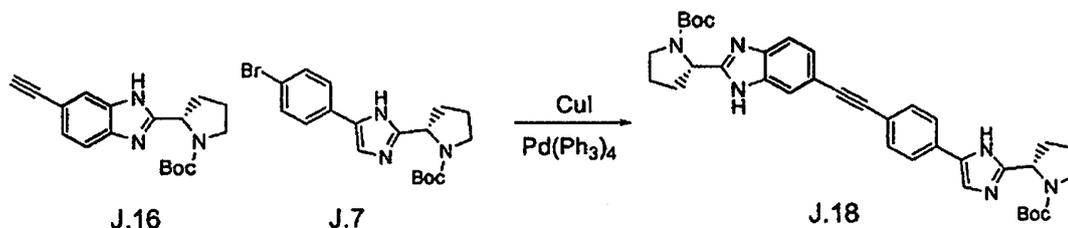
El hidróxido de amonio (4 ml) se añadió a una solución de (S)-prolinal (650 mg, 3,26 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) y se agitó durante 6 h a 48 °C en un recipiente a presión sellado. Se añadieron isocianuro de α -tosil-(3-bromobencilo) (974 mg, 2,77 mmol) y piperazina (281 mg, 3,26 mmol) y la mezcla de reacción se agitó 18 h a 48 °C. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con agua y salmuera y se concentró. El producto bruto se suspendió en diclorometano y se cargó en un cartucho de gel de sílice de 40 g Thomson. La elución con gradiente realizada desde 20-100 % de B durante 750 ml dio J.17 2-(5-(3-bromofenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo 413 mg (31 %). RMN de 1H ($CDCl_3$, δ 500 MHz): 10,36/9,90 (s ancho, 1H), 7,75 (s ancho, 1H), 7,53 (s ancho, 2H), 7,38 (s ancho, 1H), 7,24 (s ancho, 1H), 5,11 (s ancho, 1H), 3,54 (s ancho, 2H), 2,32/2,19 (m, 1H), 1,95-1,85 (m, 2H), 1,74 (s, 1H), 1,45/1,18 (s, 9H). $T_R = 1,7$ (Condiciones-J1) CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{18}H_{23}BrN_3O_2$: 392,09; hallado: 392,13.

20

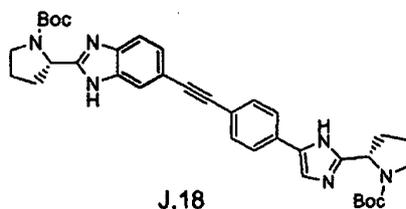
J.17a	 <p>A partir de isocianuro de α-tosil-(4-bromobencilo)</p>	$T_R = 1,7$ min, (Condiciones-J1); Calculado para $C_{18}H_{23}BrN_3O_2$ $[M+H]^+$ 392,09; hallado: 392,13.
-------	---	---



Ruta de síntesis 11.



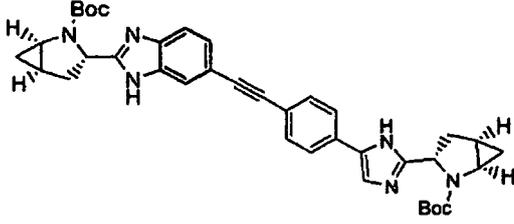
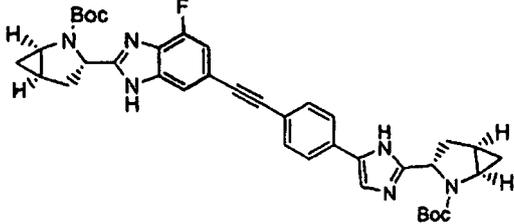
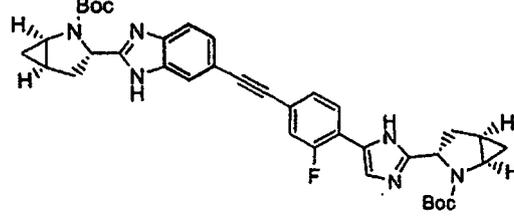
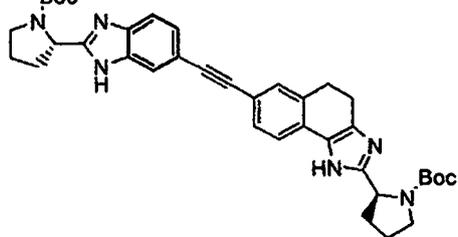
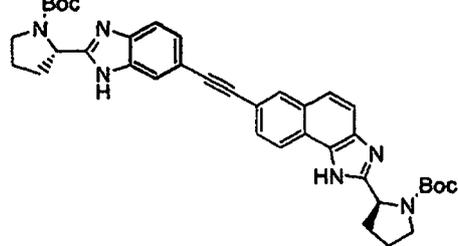
5 Ejemplos J.18 JB.6



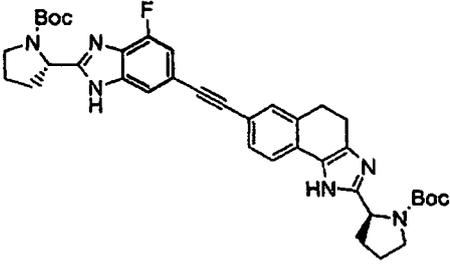
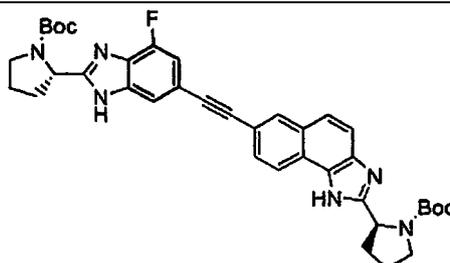
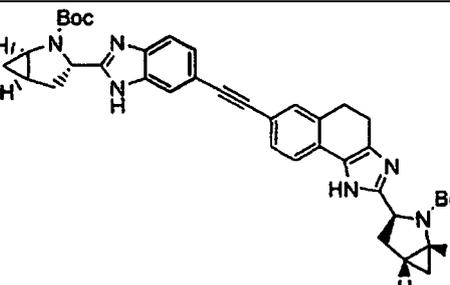
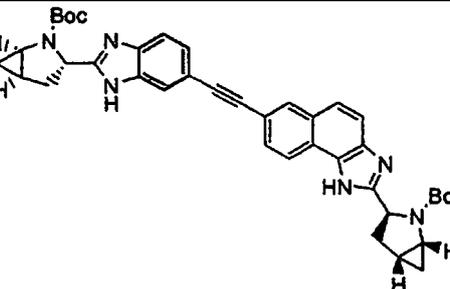
Se añadieron yoduro de cobre (9,8 mg, 0,051 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (59,4 mg, 0,051 mmol) a una solución purgada en nitrógeno de J.16 2-(5-etinil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (160 mg, 0,514 mmol) y J.7 2-(4-(4-bromofenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (171 mg, 0,437 mmol) que contenía Et₃N (0,2 ml) en dimetilformamida (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. El componente volátil se eliminó *vacío* y el residuo se aplicó (diclorometano) a una columna de 20 g Thomson y eluyó con 50-100 % de B durante 500 ml (A/B diclorometano /20 % de metanol en acetato de etilo) proporcionando J.18; 87 mg (26 %). RMN de ¹H (CDCl₃, δ, 500 MHz): 10,97-10,51 (m, 2H), 7,9 (s, 0,41H), 7,75 (d, J = 8,2, 1,26H), 7,69-7,66 (m, 0,55H), 7,59 (s, 0,54H), 7,54-7,51 (m, 1,85H), 7,42-7,32 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,22 (s ancho, 0,32) (s ancho, 1H), 4,99-4,94 (m, 1H), 3,31 (s ancho, 3H), 3,04/2,92 (s ancho, 2H), 2,19-2,15 (m, 3H), 2,03-1,95 (m, 2H), 1,62/1,50 (s ancho, 20H). CL (Cond-J1): 1,6 min; CL/EM: Análisis calculado para [M+H]⁺ C₃₆H₄₃N₆O₄: 623,34; hallado: 623,52; EMAR: Análisis calculado para [M+H]⁺ C₃₆H₄₃N₆O₄: 623,3340; hallado: 623,3344.

J.18.1	<p>A partir de J.10 y J.16d</p>	<p>T_R = 1,4 min (Condición-J1); CLEM: Análisis calculado para [M+H]⁺ C₃₈H₄₇N₆O₄ 651,36; hallado: 651,46.</p>
J.18.2	<p>A partir de J.16 y J.9e</p>	<p>T_R = 1,34 min (Condición-J1); CLEM: Análisis calculado para [M+H]⁺ C₃₈H₄₄N₇O₄ 662,35; hallado: 662,35.</p>

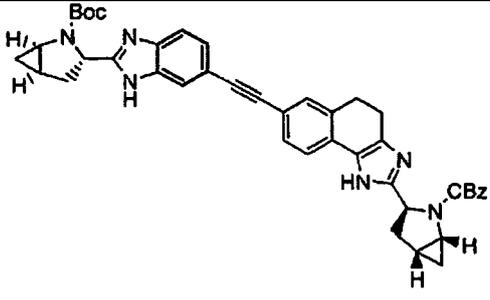
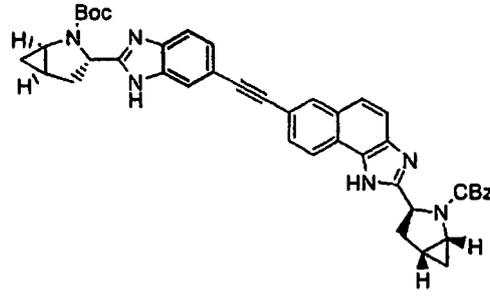
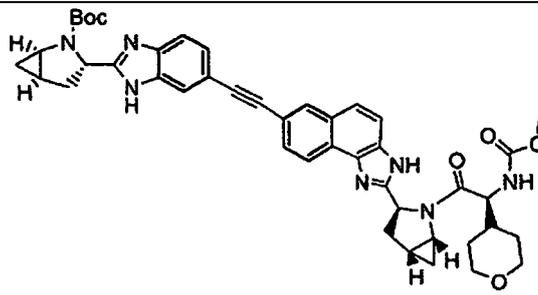
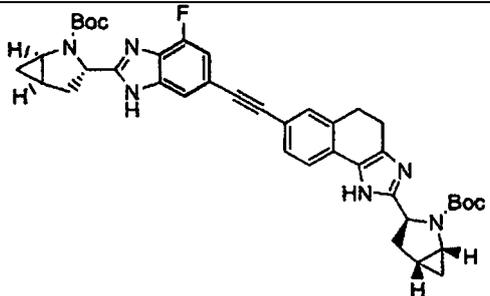
(continuación)

<p>J.18a</p>	 <p>A partir de J.16b y J.7b</p>	<p>$T_R = 1,6$ min (Condición-J1); CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{38}H_{43}N_6O_4$ 647,33; hallado: 647,39.</p>
<p>J.18b</p>	 <p>A partir de J.16c y J.7b</p>	<p>$T_R = 1,57$ min (Condición-J1); CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{38}H_{42}FN_6O_4$ 665,33; hallado: 665,49.</p>
<p>J.18c</p>	 <p>A partir de J.16b y J.9c</p>	<p>$T_R = 1,42$ min (Condición-J1); CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{38}H_{42}FN_6O_4$ 665,33; hallado: 665,49.</p>
<p>J.18d</p>	 <p>A partir de J.16 y J.9a</p>	<p>T_R: 2,27 min, (Condición-D2); Calculado para $C_{38}H_{45}N_6O_4$ $[M+H]^+$ 649,35; hallado: 649,49. EMAR: Calculado para $C_{38}H_{45}N_6O_4$ $[M+H]^+$ 649,3497; hallado: 649,3484.</p>
<p>J.18e</p>	 <p>A partir de J.18d de acuerdo con el procedimiento descrito para J.14g.</p>	<p>T_R: 2,31 min, (Condición-D2); Calculado para $C_{38}H_{43}N_6O_4$ $[M+H]^+$ 647,33; hallado: 647,46. EMAR: Calculado para $C_{38}H_{43}N_6O_4$ $[M+H]^+$ 647,3340; hallado: 647,3328.</p>

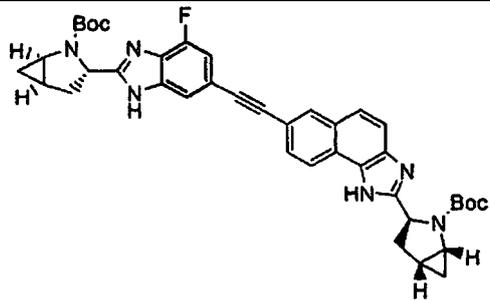
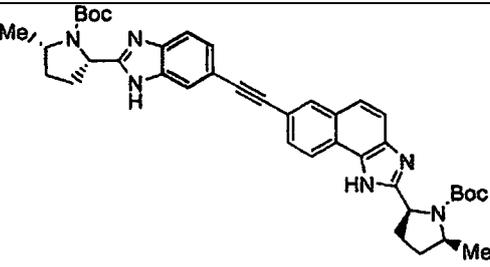
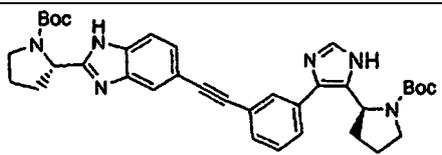
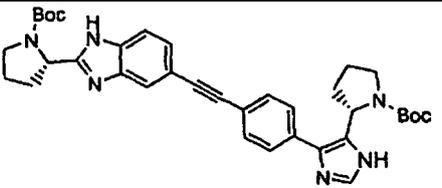
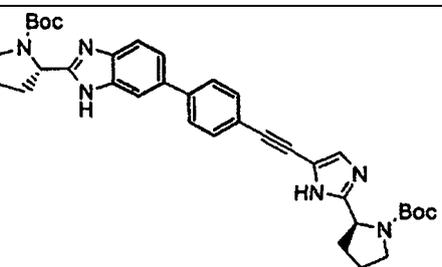
(continuación)

<p>J.18f</p>	 <p>A partir de J.16a y J.9a</p>	<p>T_R: 1,61 min, (Condición-J1); Calculado para C₃₈H₄₄FN₆O₄ [M+H]⁺ 667,34; hallado: 667,46.</p>
<p>J.18g</p>	 <p>A partir de J.18f de acuerdo con el procedimiento descrito para J.14g.</p>	<p>T_R: 1,64 min, (Condición-J1); Calculado para C₃₈H₄₂FN₆O₄ [M+H]⁺ 665,33; hallado: 665,49.</p>
<p>J.18h</p>	 <p>A partir de J.16b y J.9b</p>	<p>T_R: 1,44 min, (Condición-J1); Calculado para C₄₀H₄₅N₆O₄ [M+H]⁺ 673,35; hallado: 673,43.</p>
<p>J.18i</p>	 <p>A partir de J.18h de acuerdo con el procedimiento descrito para J.14g.</p>	<p>T_R: 1,48 min, (Condición-J1); Calculado para C₄₀H₄₃N₆O₄ [M+H]⁺ 670,34; hallado: 670,46.</p>

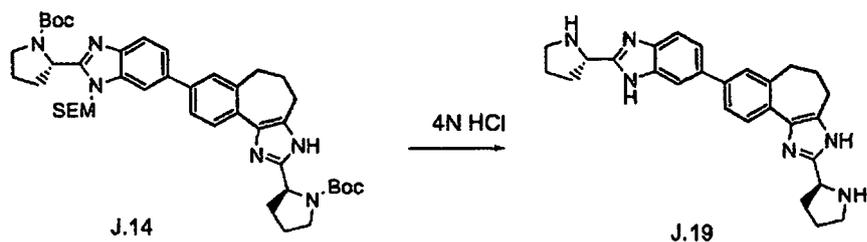
(continuación)

J.18i.1	 <p>A partir de J.16b y J.9f</p>	<p>T_R: 2,03 min, (Condición-D1); Calculado para $C_{43}H_{43}N_6O_4$</p> <p>$[M+H]^+$ 707,34; hallado: 707,28.</p>
J.18i.2	 <p>A partir de J.18i,1 de acuerdo con el procedimiento descrito para J.14g.</p>	<p>T_R: 2,10 min, (Condición-D1); Calculado para $C_{43}H_{41}N_6O_4$</p> <p>$[M+H]^+$ 705,32; hallado: 705,19.</p>
J.18i.3	 <p>A partir de J.16f y J.10b</p>	<p>$T_R = 1,92$ min (Condición-D1); CLEM: Calculado para $C_{44}H_{48}N_7O_6$ $(M+H)^+$ 770,37; hallado: 770,29.</p>
J.18j	 <p>A partir de J.16c y J.9b</p>	<p>T_R: 1,62 min, (Condición-J1); Calculado para $C_{40}H_{44}FN_6O_4$ $[M+H]^+$ 691,34; hallado: 691,46.</p>

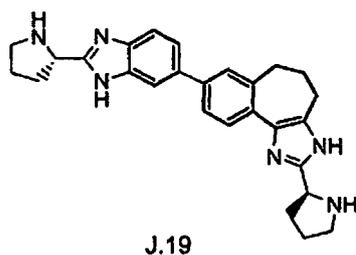
(continuación)

J.18k	 <p>A partir de J.18j de acuerdo con el procedimiento descrito para J.14g.</p>	<p>T_R: 1,66 min, (Condición-J1); Calculado para C₄₀H₄₂FN₆O₄ [M+H]⁺ 689,33; hallado: 689,43.</p>
J.18k.1	 <p>A partir de J.16d.1 y J.9g</p>	<p>T_R: 3,44 min, (Condición-J2); Calculado para C₄₀H₄₇N₆O₄ [M+H]⁺ 675,37; hallado: 675,33</p>
J.18l	 <p>A partir de J.16 y J.17</p>	<p>T_R = 1,67 min, (Condición-J1); Calculado para C₃₆H₄₃N₆O₄ [M+H]⁺ 623,34; hallado: 623,46.</p>
J.18m	 <p>A partir de J.16 y J.17a</p>	<p>T_R = 1,67 min, (Condición-J1); Calculado para C₃₆H₄₃N₆O₄ [M+H]⁺ 623,34; hallado: 623,46.</p>
JB.6	 <p>A partir de J.14e y JB.5</p>	<p>T_R = 1,33 min, (Condición-JB,1); Calculado para C₃₆H₄₃N₆O₄ [M+H]⁺ 623,34; hallado: 623,24.</p>

Ruta de síntesis 12



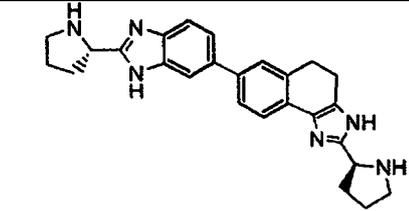
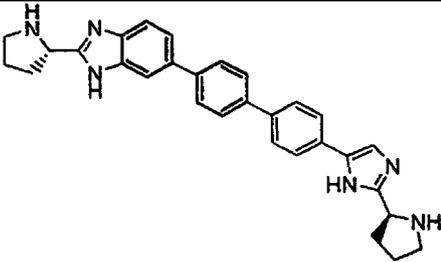
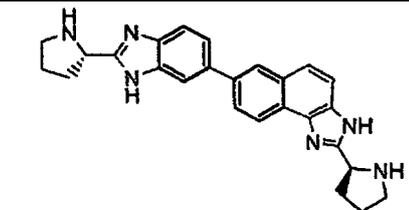
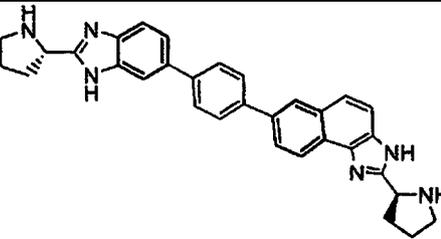
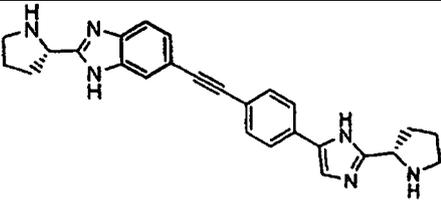
Ejemplos J.19 - JB.7



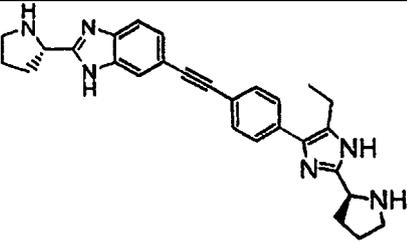
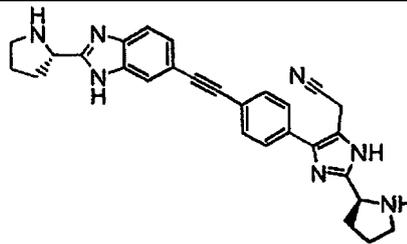
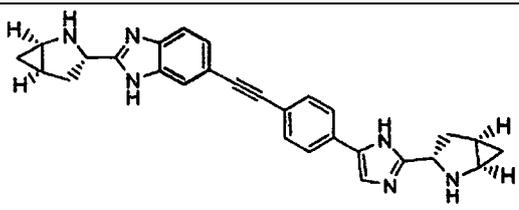
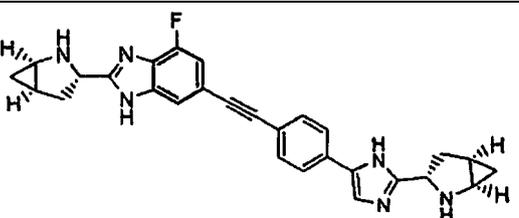
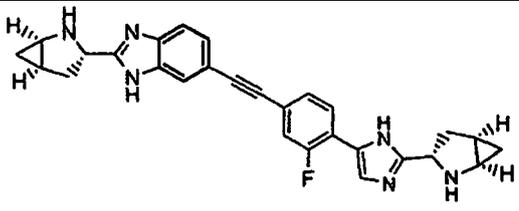
- 5 El Ejemplo J.14 (85 mg, 0,11 mmol) se disolvió en metanol (1 ml) y se añadió HCl 4N/Dioxano (5 ml) y la reacción se agitó 16 hr. Los disolventes se eliminaron a vacío, y la sal tetra HCl J.19 se expuso a alto vacío durante 18 h. CL (Cond-D2): 1,4 min; EMBR: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{27}H_{31}N_6$: 439,26; hallado: 439,29. EMAR: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{27}H_{31}N_6$: 439,2610; encontrado 439,2593.

J.19a	<p>A partir de J.14a</p>	<p>$T_R = 1,34$ min (Condición-D2) CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{24}H_{27}N_6$: 399,23; hallado: 399,24. EMAR: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{24}H_{27}N_6$: 399,2297; hallado: 399,2316.</p>
J.19b	<p>A partir de J.14b</p>	<p>$T_R = 1,46$ min (Condición-D2) CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{24}H_{27}N_6$: 399,23; hallado: 399,24. EMAR: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{24}H_{27}N_6$: 399,2297; hallado: 399,2298.</p>
J.19c	<p>A partir de J.14c</p>	<p>$T_R = 1,13$ min (Condición-J1) CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{29}H_{30}N_6$: 463,26; hallado: 463,38.</p>

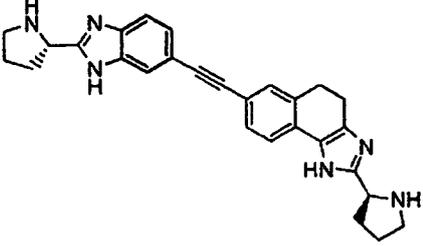
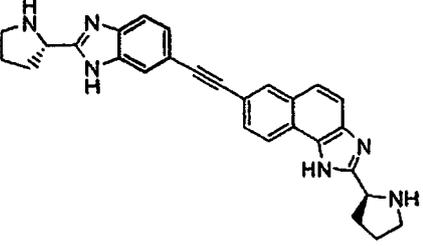
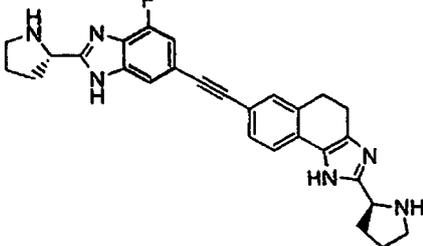
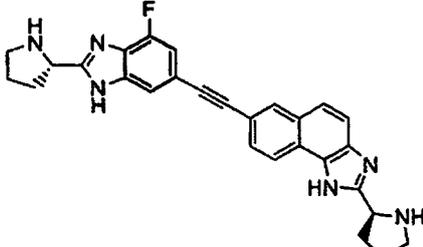
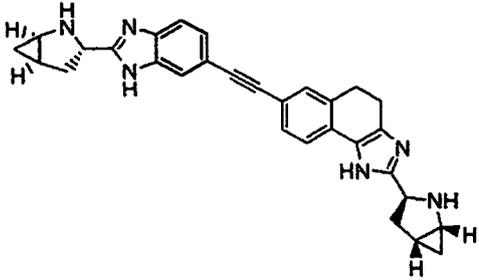
(continuación)

<p>J.19d</p>	 <p>A partir de J.14d</p>	<p>$T_R = 1,27$ min, (Condición-D2) CLEM: Calculado para $C_{26}H_{29}N_6$ $[M+H]^+$ 425,24; hallado:425,28.</p> <p>EMAR: Calculado para $C_{26}H_{29}N_6$ $[M+H]^+$ 425,2448; hallado: 425,2444.</p>
<p>J.19e</p>	 <p>A partir de J.14f</p>	<p>$T_R = 1,30$ min, (Condición-J1) CLEM: Calculado para $C_{30}H_{31}N_6$ $[M+H]^+$ 475,26; hallado: 475,25.</p>
<p>J.19f</p>	 <p>A partir de J.14g</p>	<p>$T_R = 1,46$ min, (Condición-D2) CLEM: Calculado para $C_{26}H_{27}N_6$ $[M+H]^+$ 423,23; hallado:423,31.</p> <p>EMAR: Calculado para $C_{26}H_{27}N_6$ $[M+H]^+$ 423,2292; hallado: 423,2287.</p>
<p>J.19f.1</p>	 <p>A partir de J.14g.1</p>	<p>$T_R: 1,73$ min, (Condición-D1); Calculado para $C_{32}H_{31}N_6$</p> <p>$[M+H]^+$ 499,26; hallado: 499,22.</p>
<p>J.20</p>	 <p>A partir de J.18</p>	<p>$T_R = 1,18$ min, (Condición-J1) CLEM: Calculado para $C_{26}H_{27}N_6$ $[M+H]^+$ 423,23; hallado:423,24.</p>

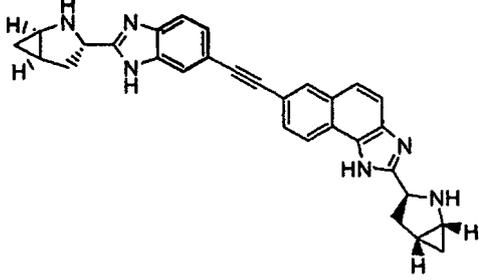
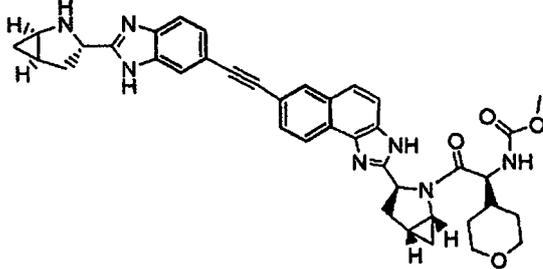
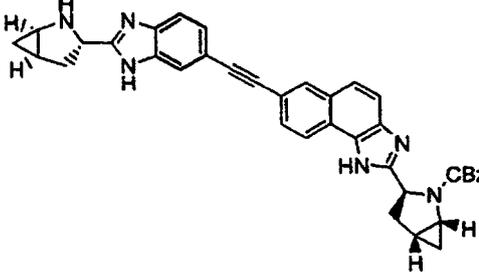
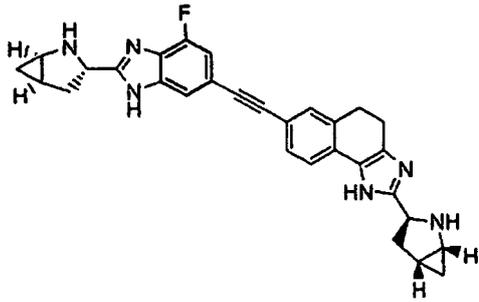
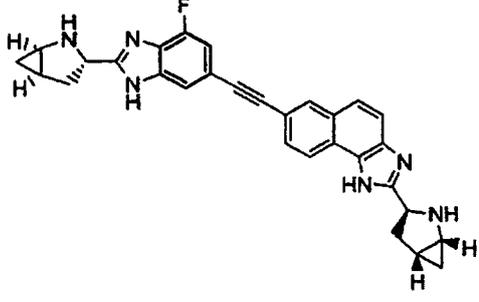
(continuación)

J.20.1	 <p>A partir de J.18.1</p>	$T_R = 0,99$ min (Condición-J1); CLEM: Calculado para $C_{28}H_{31}N_6$ $[M+H]^+$ 451,25; hallado: 451,28.
J.20.2	 <p>A partir de J.18.2</p>	$T_R = 0,98$ min (Condición-J1); CLEM: Calculado para $C_{28}H_{28}N_7$ $[M+H]^+$ 462,24; hallado: 462,24.
J.20a	 <p>A partir de J.18a</p>	$T_R = 1,21$ min, (Condición-J1) CLEM: Calculado para $C_{28}H_{27}N_6$ $[M+H]^+$ 447,23; hallado: 447,18.
J.20b	 <p>A partir de J.18b</p>	$T_R = 1,04$ min, (Condición-J1) CLEM: Calculado para $C_{28}H_{26}FN_6$ $[M+H]^+$ 465,21; hallado: 465,28.
J.20c	 <p>A partir de J.18c</p>	$T_R = 1,07$ min, (Condición-J1) CLEM: Calculado para $C_{28}H_{26}FN_6$ $[M+H]^+$ 465,21; hallado: 465,28.

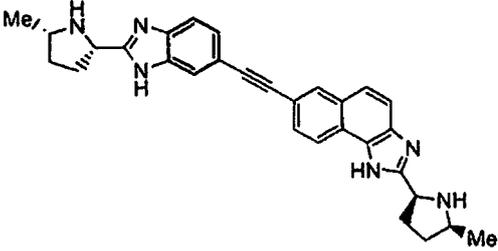
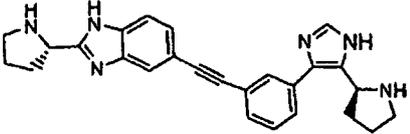
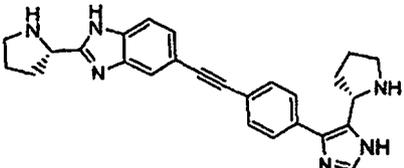
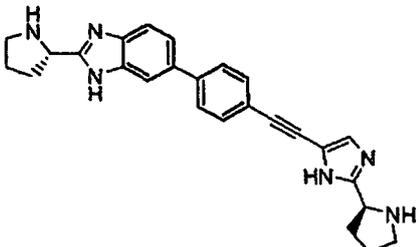
(continuación)

J.20d	 <p>A partir de J.18d</p>	<p>$T_R = 1,60$ min, (Condición-D2) CLEM: Calculado para $C_{28}H_{29}N_6$ $[M+H]^+$ 449,24; hallado: 449,28.</p>
J.20e	 <p>A partir de J.18e</p>	<p>$T_R = 1,78$ min, (Condición-D2) CLEM: Calculado para $C_{28}H_{27}N_6$ $[M+H]^+$ 447,23; hallado: 447,25.</p>
J.20f	 <p>A partir de J.18f</p>	<p>$T_R = 1,07$ min, (Condición-J1) CLEM: Calculado para $C_{28}H_{28}FN_6$ $[M+H]^+$ 467,24; hallado: 467,25.</p>
J.20g	 <p>A partir de J.18g</p>	<p>$T_R = 1,17$ min, (Condición-J1) CLEM: Calculado para $C_{28}H_{26}FN_6$ $[M+H]^+$ 465,22; hallado: 465,28.</p>
J.20g.1	 <p>A partir de J.18h</p>	<p>$T_R = 1,43$ min, (Condición-D1) CLEM: Calculado para $C_{30}H_{29}N_6$ $[M+H]^+$ 473,25; hallado: 473,13.</p>

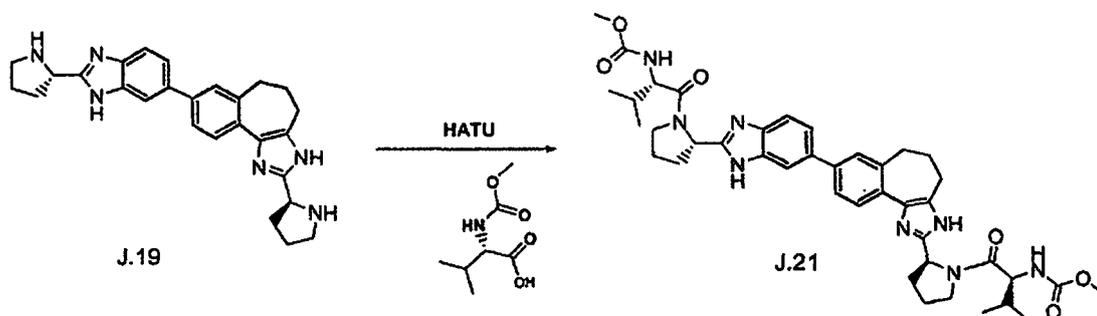
(continuación)

J.20h	 <p>A partir de J.18i</p>	<p>$T_R = 1,09$ min, (Condición-J1) CLEM: Calculado para $C_{30}H_{27}N_6$ $[M+H]^+$ 471,23; hallado: 471,25.</p>
J.20h.1	 <p>A partir de J.18i.3</p>	<p>$T_R = 1,60$ min, (Condición-D1); Calculado para $C_{39}H_{40}N_7O_4$ $[M+H]^+$ 670,32; hallado: 670,24.</p>
J.20h.2	 <p>A partir de J.18i.2</p>	<p>$T_R = 1,77$ min, (Condición-D1); Calculado para $C_{38}H_{33}N_6O_2$ $[M+H]^+$ 605,27; hallado: 605,20.</p>
J.20i	 <p>A partir de J.18j</p>	<p>$T_R = 1,09$ min, (Condición-J1) CLEM: Calculado para $C_{30}H_{28}FN_6$ $[M+H]^+$ 491,24; hallado: 491,25.</p>
J.20j	 <p>A partir de J.18k</p>	<p>$T_R = 1,17$ min, (Condición-J1) CLEM: Calculado para $C_{30}H_{26}FN_6$ $[M+H]^+$ 489,22; hallado: 489,22.</p>

(continuación)

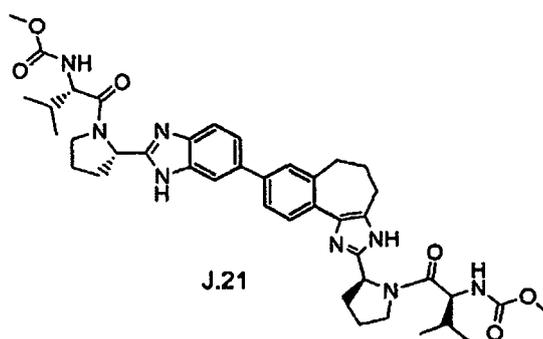
J.20j.1	 <p>A partir de J.18k.1</p>	$T_R = 2,73$ min, (Condición-J2) CLEM: Calculado para $C_{30}H_{31}N_6$ $[M+H]^+$ 475,26; hallado: 475,17.
J.20k	 <p>A partir de J.18l</p>	$T_R = 1,0$ min (Condición-J1) CLEM: Calculado para $C_{26}H_{27}N_6$ $[M+H]^+$ 423,23; hallado: 423,24.
J.20l	 <p>A partir de J.18m</p>	$T_R = 1,01$ min (Condición-J1) CLEM: Calculado para $C_{26}H_{27}N_6$ $[M+H]^+$ 423,23; hallado: 423,31.
JB.7	 <p>A partir de JB.6</p>	$T_R = 1,0$ min (Condición-JB,1) CLEM: Calculado para $C_{26}H_{27}N_6$ $[M+H]^+$ 423,23; hallado: 423,17.

Ruta de síntesis 13.



5

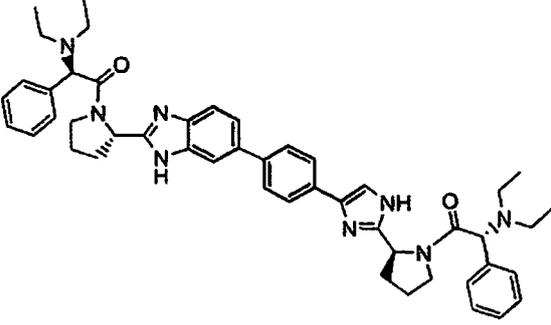
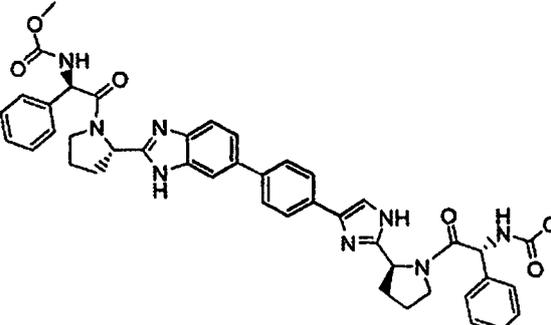
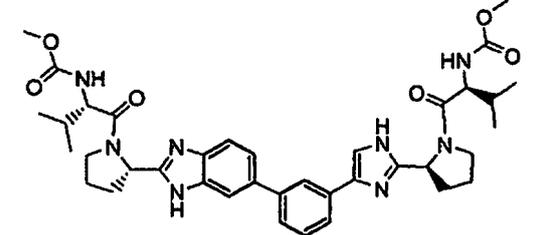
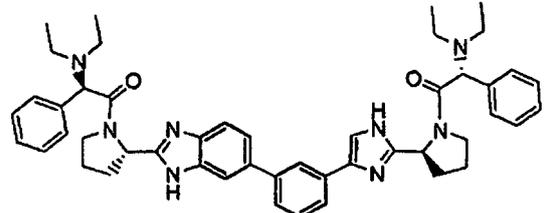
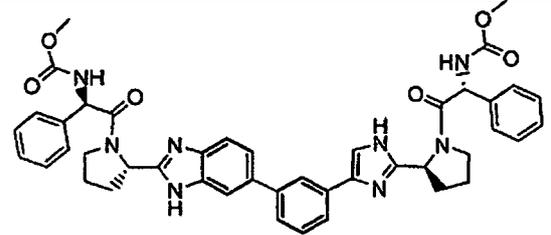
Ejemplos J.21 a JB.12



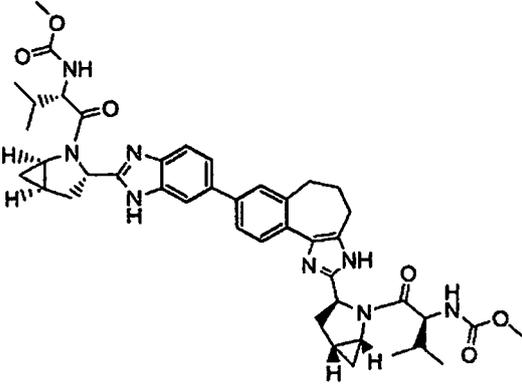
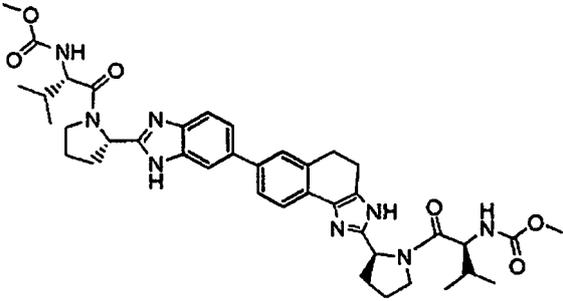
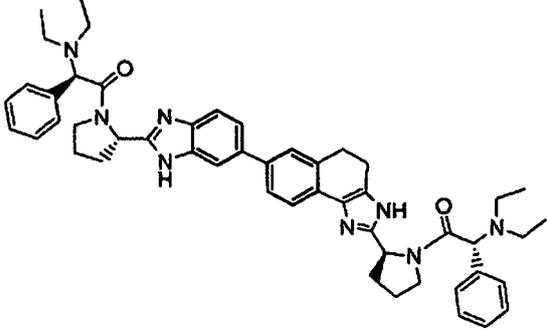
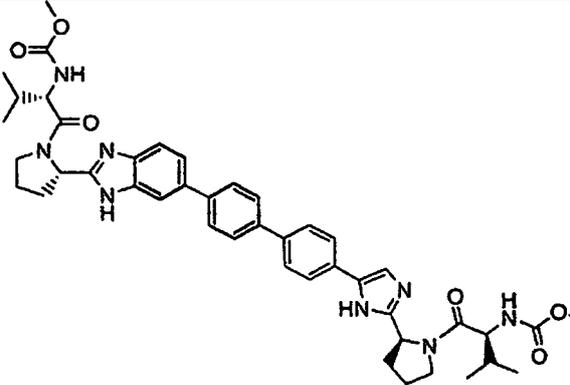
Se añadió HATU (60 mg, 0,16 mmol) a una solución rápidamente agitada del Ejemplo J.19 (38,18 mg, 0,075 mmol), N-metoxicarbonil-L-valina (26,2 mg, 0,15 mmol), y base de Hunig (0,095 ml, 0,54 mmol) en dimetilformamida (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y el disolvente se eliminó en purga de nitrógeno. El residuo se diluyó con metanol y se sometió a HPLC prep. (Phenomenex LUNA C18 (30 x 100 mm); 5 % - 100 % de B durante 40 min; Caudal = 40 ml/min; Longitud de onda = 220 nm; Disolvente A = TFA al 0,1 % en 10 % metanol / 90 % agua; Disolvente B = TFA al 0,1 % en 90 % metanol / 10 % agua) dando la sal bis TFA de J.21, 17,6 mg (24 %). RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,91-7,84 (m, 1H), 7,72-7,57 (serie m, 5H), 7,30-6,8 (m, 2H), 5,50-5,17 (serie m, 4H), 4,20 (m, 1H), 4,10 (s ancho, 1H), 3,34-3,25 (m, 6H), 3,17 (s, 6H), 3,14-2,90 (serie m, 4H), 2,23-2,20 (m, 2H), 2,13-1,93 (m, 8H), 1,32-1,03 (m, 12H). CL (Condiciones-D2): 1,8 min; CLEM: Análisis calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{41}\text{H}_{53}\text{N}_8\text{O}_6$ 753,41; hallado: 753,55. EMAR: Análisis calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{41}\text{H}_{53}\text{N}_8\text{O}_6$ 753,4088; hallado: 753,4108.

J.21a	<p style="text-align: center;">A partir de J.19</p>	<p>$T_R = 2,1$ min (Condición-D2); CLEM: Análisis calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{51}\text{H}_{61}\text{N}_8\text{O}_2$: 817,49; hallado: 817,63. EMAR: Análisis calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{51}\text{H}_{61}\text{N}_8\text{O}_2$: 817,4917; hallado: 817,4927.</p>
J.22	<p style="text-align: center;">A partir de J.19a</p>	<p>$T_R = 1,88$ min (Condición-D2) CLEM: Análisis calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{38}\text{H}_{49}\text{N}_8\text{O}_6$: 713,38; hallado: 713,31. EMAR: Análisis calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{38}\text{H}_{49}\text{N}_8\text{O}_6$: 713,3775; hallado: 713,3804.</p>

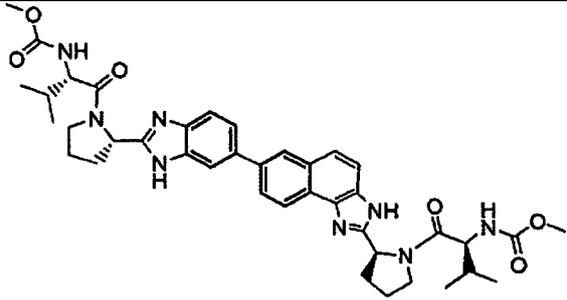
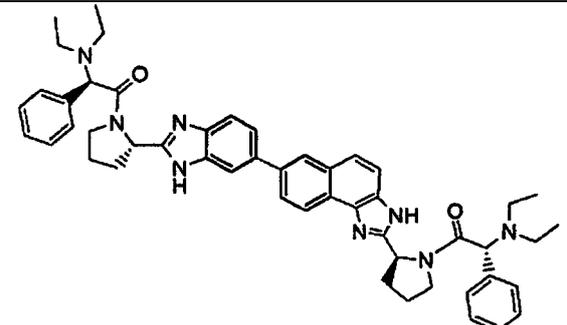
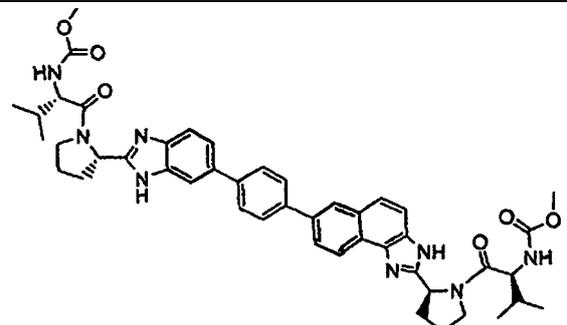
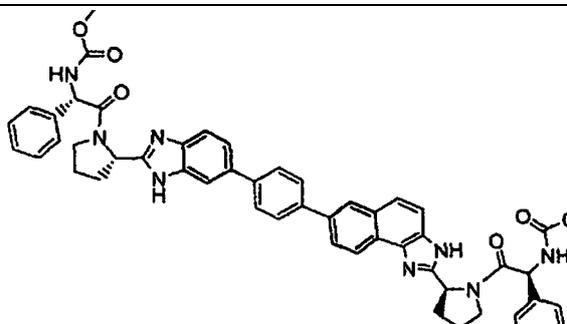
(continuación)

J.22a	 <p>A partir de J.19a</p>	<p>$T_R = 1,65$ min (Condición-D2) CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{48}H_{56}N_8O_2$: 777,46; hallado: 777,48. EMAR: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{48}H_{56}N_8O_2$: 777,4604; hallado: 777,4636.</p>
J.22b	 <p>A partir de J.19a</p>	<p>$T_R = 1,99$ min (Condición-D2); CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{44}H_{45}N_8O_6$: 781,35; hallado: 781,37. EMAR: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{44}H_{45}N_8O_6$: 781,3462; hallado: 781,3483.</p>
J.23	 <p>A partir de J.19b</p>	<p>$T_R = 1,92$ min (Condición-D2); CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{38}H_{49}N_8O_6$: 713,38; hallado: 713,40. EMAR: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{38}H_{49}N_8O_6$: 713,3804; hallado: 713,3798.</p>
J.23a	 <p>A partir de J.19b</p>	<p>$T_R = 1,72$ min (Condición-D2); CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{48}H_{56}N_8O_2$: 777,46; hallado: 777,48. EMAR: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{48}H_{56}N_8O_2$: 777,4604; hallado: 777,4579.</p>
J.23b	 <p>A partir de J.19b</p>	<p>$T_R = 2,02$ min (Condición-D2); CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{44}H_{45}N_8O_6$: 781,35; hallado: 781,37. EMAR: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{44}H_{45}N_8O_6$: 781,3462; hallado: 781,3497.</p>

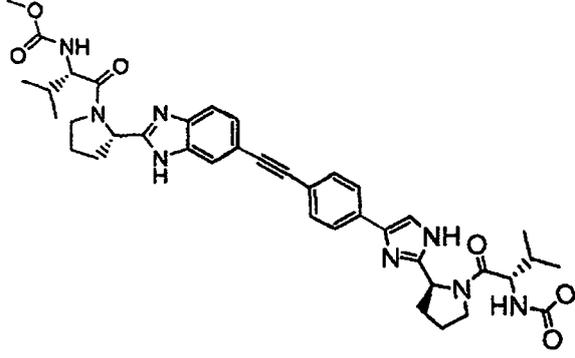
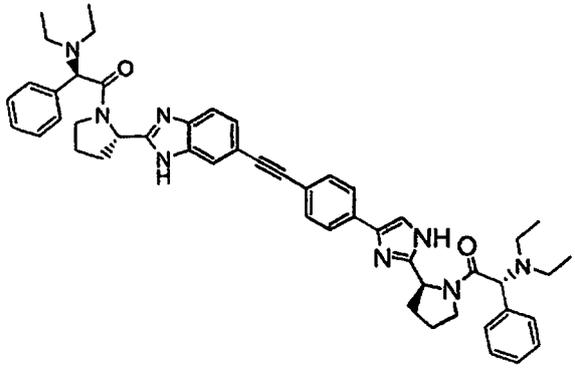
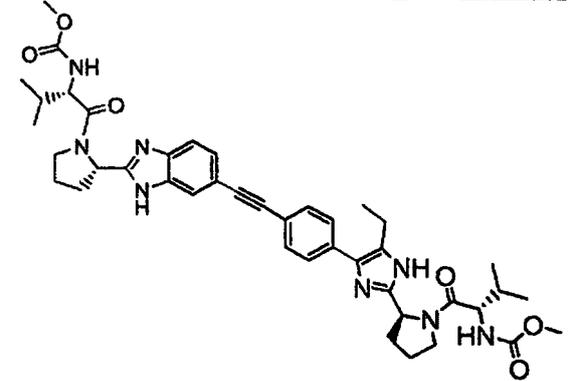
(continuación)

J.24	 <p>A partir de J.19c</p>	<p>$T_R = 1,5$ min (Condición-J1); 87 %; CLEM: Calculado para $C_{43}H_{53}N_8O_6$ (M+H)⁺ 777,41; hallado: 777,49. EMAR: Calculado para $C_{43}H_{53}N_8O_6$ (M+H)⁺ 777,4083; hallado: 777,4088.</p>
J.25	 <p>A partir de J.19d</p>	<p>$T_R = 1,83$ min (Condición-D2); CLEM: 95 %, Calculado para $C_{40}H_{51}N_8O_6$ (M+H)⁺ 739,39; hallado: 739,59. EMAR: Calculado para $C_{40}H_{51}N_8O_6$ (M+H)⁺ 739,3926; hallado: 739,3916.</p>
J.25.a	 <p>A partir de J.19d</p>	<p>$T_R = 1,58$ min (Condición-D2); CLEM: Calculado para $C_{50}H_{59}N_8O_2$ (M+H)⁺ 803,47; hallado: 803,65. EMAR: Calculado para $C_{50}H_{59}N_8O_2$ (M+H)⁺ 803,4755; hallado: 803,4749.</p>
J.26	 <p>A partir de J.19e</p>	<p>$T_R = 1,51$ min (Condición-J1); CLEM Calculado para $C_{44}H_{53}N_8O_6$ (M+H)⁺ 789,41; hallado: 789,55.</p>

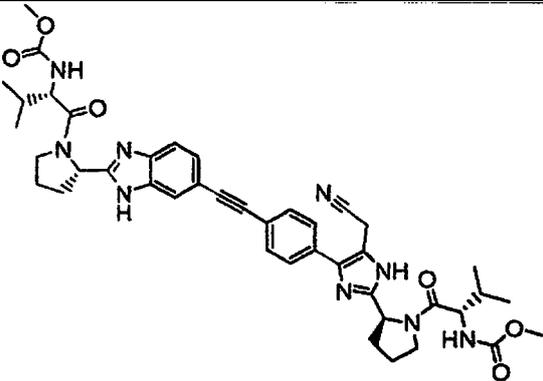
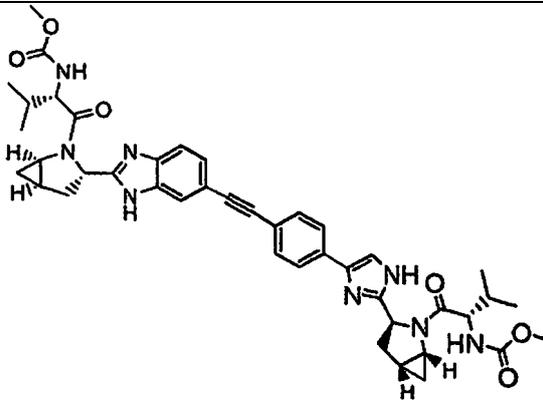
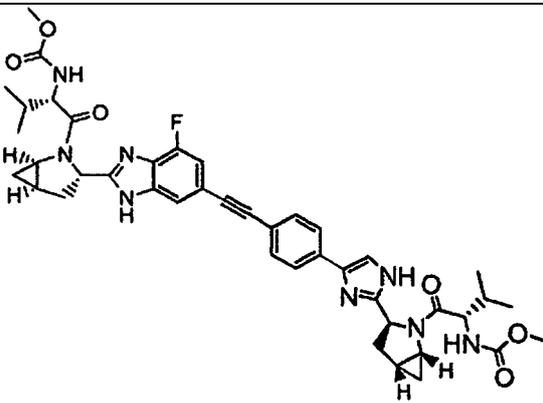
(continuación)

J.27	 <p>A partir de J.19f</p>	<p>$T_R = 1,94$ min (Condición-D2); CLEM: 95 %, Calculado para $C_{40}H_{49}N_8O_6$ (M+H)⁺ 737,38; hallado: 737,56. EMAR: Calculado para $C_{40}H_{49}N_8O_6$ (M+H)⁺ 737,3770; hallado: 737,3756.</p>
J.27a	 <p>A partir de J.19f</p>	<p>$T_R = 1,67$ min (Condición-D2); CLEM: Calculado para $C_{50}H_{57}N_8O_2$ (M+H)⁺ 801,46; hallado: 801,68. EMAR: Calculado para $C_{50}H_{57}N_8O_2$ (M+H)⁺ 801,4599; hallado: 801,4592.</p>
J.27b	 <p>A partir de J.19f.1</p>	<p>$T_R = 1,94$ min (Condición-D1); CLEM: Calculado para $C_{46}H_{53}N_8O_6$ (M+H)⁺ 813,41; hallado: 813,46.</p>
J.27c	 <p>A partir de J.19f.1</p>	<p>$T_R = 2,01$ min (Condición-D1); CLEM: Calculado para $C_{52}H_{49}N_8O_6$ (M+H)⁺ 881,38; hallado: 881,37.</p>

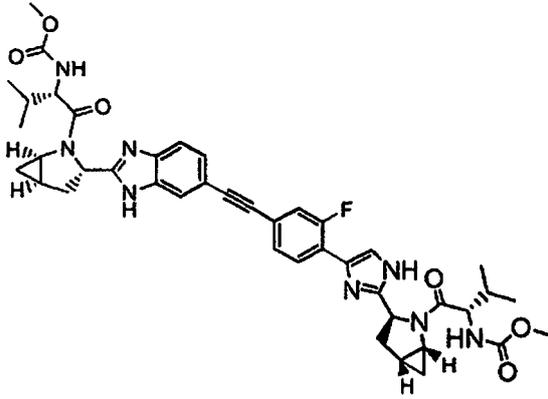
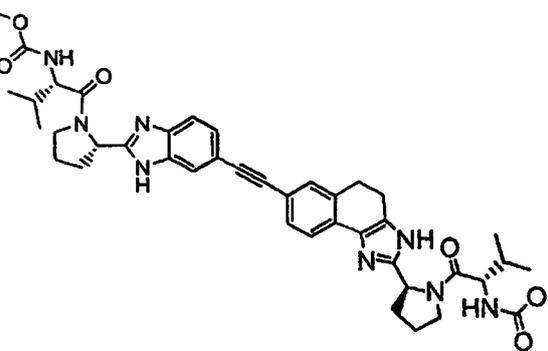
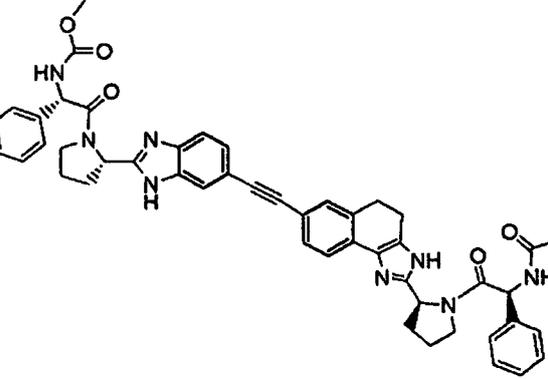
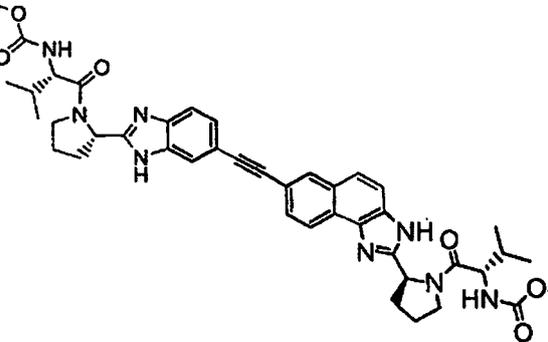
(continuación)

J.28	 <p>A partir de J.20</p>	<p>$T_R = 1,46$ min (Condición-J1); CLEM Calculado para $C_{40}H_{49}N_8O_6$ $(M+H)^+$ 737,38; hallado: 737,42. EMAR: Calculado para $C_{40}H_{49}N_8O_6$ $(M+H)^+$ 737,3770; hallado: 737,3774.</p>
J.28a	 <p>A partir de J.20</p>	<p>$T_R = 1,30$ min (Condición-J1); CLEM Calculado para $C_{50}H_{57}N_8O_2$ $(M+H)^+$ 801,46; hallado: 801,62. EMAR: Calculado para $C_{50}H_{57}N_8O_2$ $(M+H)^+$ 801,4599; hallado: 801,4585.</p>
J.28a.1	 <p>A partir de J.20.1</p>	<p>$T_R = 1,29$ min (Condición-J1); CLEM Calculado para $C_{42}H_{53}N_8O_6$ $(M+H)^+$ 765,41; hallado: 765,49.</p>

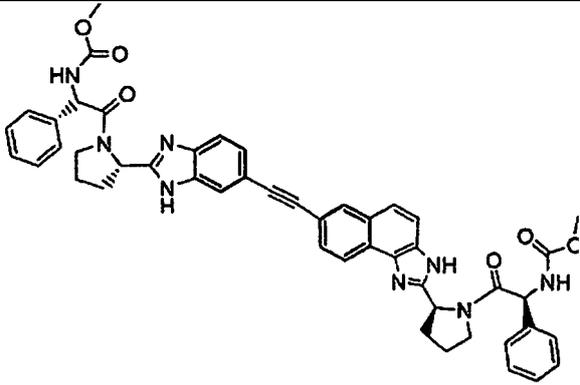
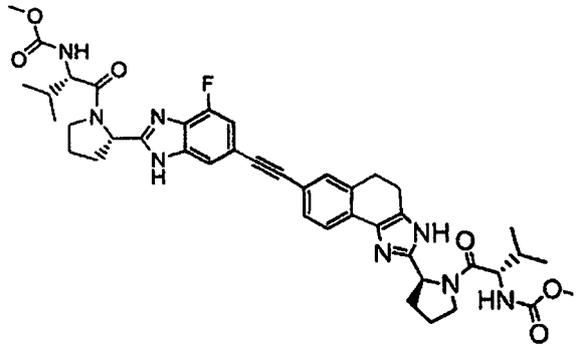
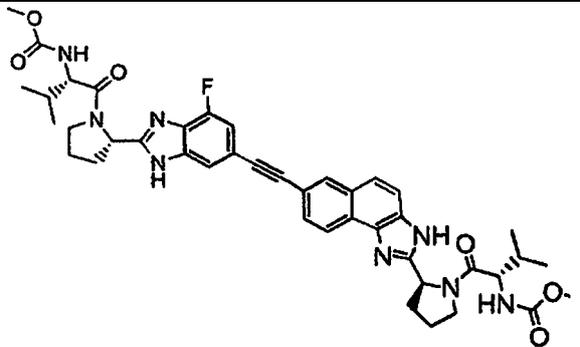
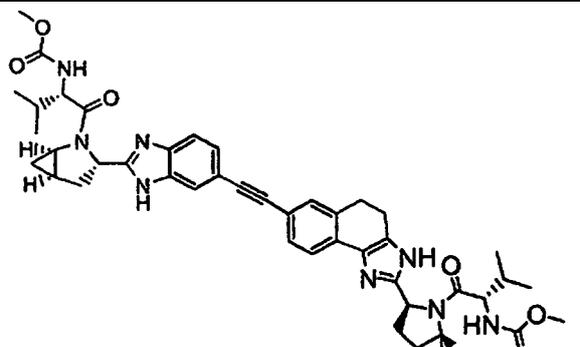
(continuación)

J.28a.2	 <p>A partir de J.20.2</p>	<p>$T_R = 1,22$ min (Condición-J1); CLEM Calculado para $C_{42}H_{50}N_9O_6$ $(M+H)^+$ 776,39; hallado: 776,42.</p>
J.28b	 <p>A partir de J.20a</p>	<p>$T_R = 1,25$ min (Condición-J1); CLEM Calculado para $C_{42}H_{49}N_8O_6$ $(M+H)^+$ 761,38; hallado: 761,49.</p>
J.28c	 <p>A partir de J.20b</p>	<p>$T_R = 1,44$ min (Condición-J1); CLEM Calculado para $C_{42}H_{48}FN_8O_6$ $(M+H)^+$ 779,37; hallado: 779,45.</p>

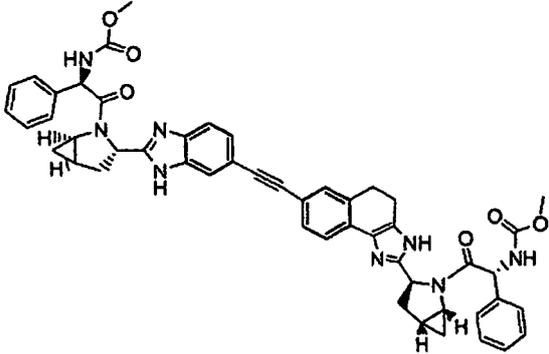
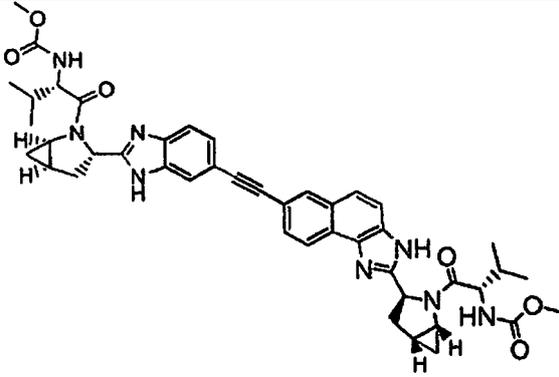
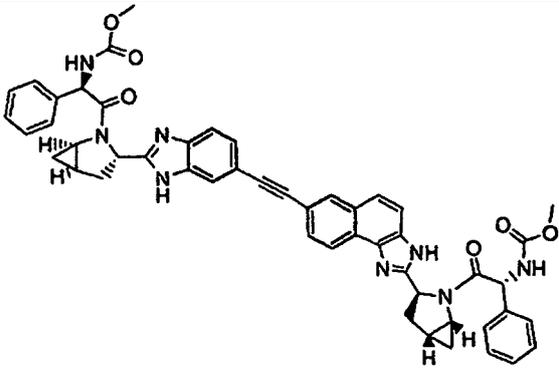
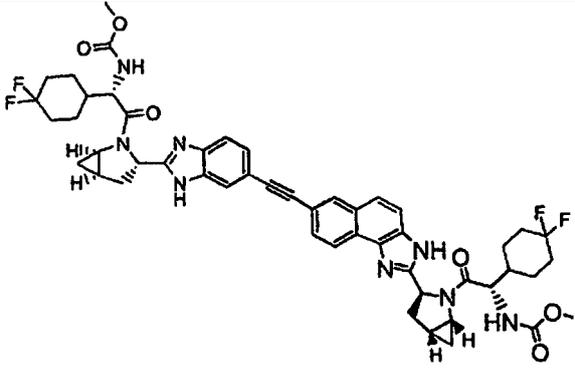
(continuación)

<p>J.28d</p>	 <p>J.20c</p>	<p>$T_R = 1,30$ min (Condición-J1); CLEM Calculado para $C_{42}H_{48}FN_8O_6$ (M+H)⁺ 779,37; hallado: 779,45.</p>
<p>J.28e</p>	 <p>A partir de J.20d</p>	<p>$T_R = 2,02$ min (Condición-D2); 95 % Calculado para $C_{42}H_{51}N_8O_6$ (M+H)⁺ 763,39; hallado: 763,59. EMAR: Calculado para $C_{42}H_{51}N_8O_6$ (M+H)⁺ 763,3926; hallado: 763,3918.</p>
<p>J.28e.1</p>	 <p>A partir de J.20d</p>	<p>$T_R = 1,97$ min (Condición-D1); CLEM: Calculado para $C_{48}H_{47}N_8O_6$ (M+H)⁺ 831,43; hallado: 831,36.</p>
<p>J.28f</p>	 <p>A partir de J.20e</p>	<p>$T_R = 2,10$ min (Condición-D2); 95 % Calculado para $C_{42}H_{49}N_8O_6$ (M+H)⁺ 761,38; hallado: 761,55. EMAR: Calculado para $C_{42}H_{49}N_8O_6$ (M+H)⁺ 761,3770; hallado: 761,3765.</p>

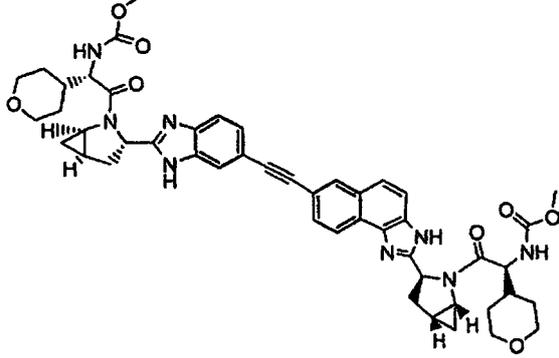
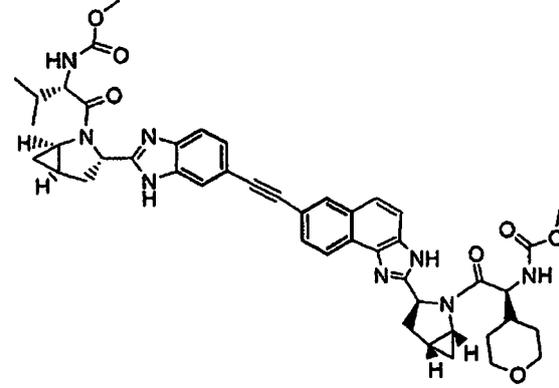
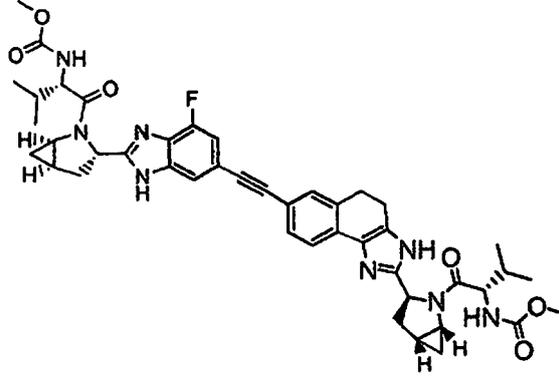
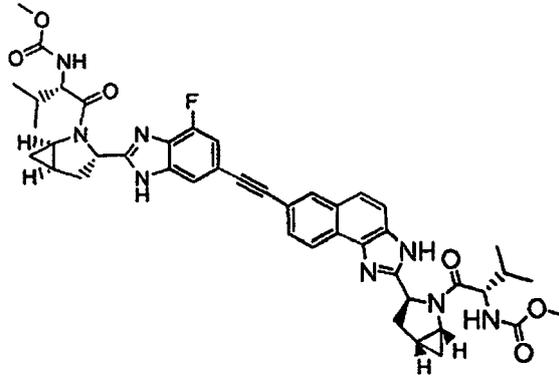
(continuación)

J.28f,1	 <p>A partir de J.20e</p>	<p>$T_R = 1,95$ min (Condición-D1); CLEM: Calculado para $C_{48}H_{45}N_8O_6$ (M+H)⁺ 829,35; hallado: 829,45.</p>
J.28g	 <p>A partir de J.20f</p>	<p>$T_R = 1,46$ min (Condición-J1); CLEM Calculado para $C_{42}H_{50}FN_8O_6$ (M+H)⁺ 781,39; hallado: 781,49.</p>
J.28h	 <p>A partir de J.20g</p>	<p>$T_R = 1,52$ min, (Condición-J1); Calculado para $C_{42}H_{48}FN_8O_6$ [M+H]⁺ 779,37; hallado: 779,52.</p>
J.28h.1	 <p>A partir de J.20g.1</p>	<p>$T_R = 1,83$ min (Condición-D1); CLEM: Calculado para $C_{44}H_{51}N_8O_6$ (M+H)⁺ 787,23; hallado: 787,40.</p>

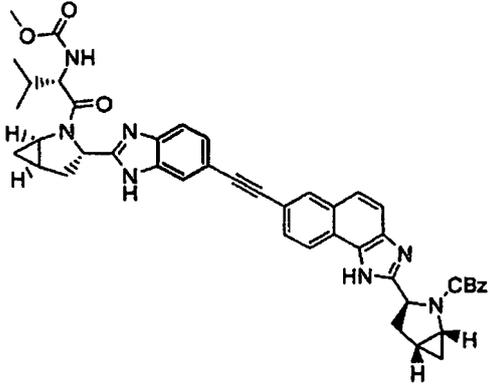
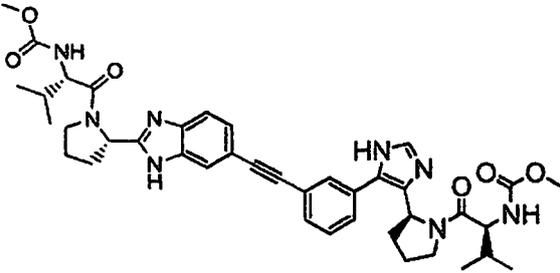
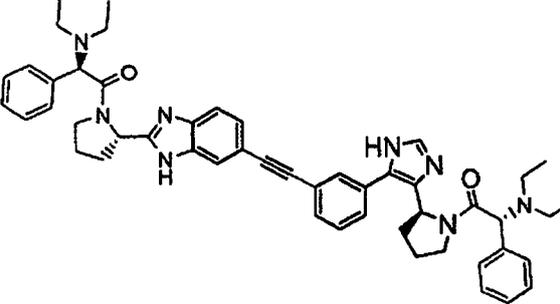
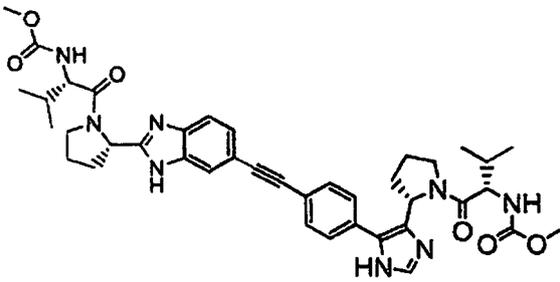
(continuación)

<p>J.28h.2</p>	 <p>A partir de J.20g.1</p>	<p>$T_R = 1,92$ min (Condición-D1); CLEM: Calculado para $C_{50}H_{47}N_8O_6$ (M+H)⁺ 855,36; hallado: 855,21.</p>
<p>J.28i</p>	 <p>A partir de J.20h</p>	<p>$T_R: 1,34$ min, (Condición-J1); Calculado para $C_{44}H_{49}N_8O_6$ [M+H]⁺ 785,38; hallado: 785,55.</p>
<p>J.28i.1</p>	 <p>A partir de J.20h</p>	<p>$T_R = 2,01$ min (Condición-D1); CLEM: Calculado para $C_{50}H_{45}N_8O_6$ (M+H)⁺ 853,35; hallado: 853,25.</p>
<p>J.28i.2</p>	 <p>A partir de J.20h</p>	<p>$T_R = 2,14$ min (Condición-D1); CLEM: Calculado para $C_{50}H_{55}F_2N_8O_6$ (M+H)⁺ 937,40; hallado: 937,46.</p>

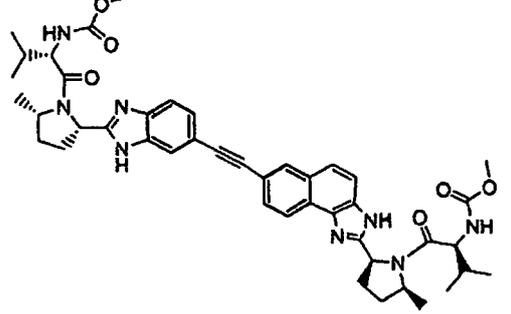
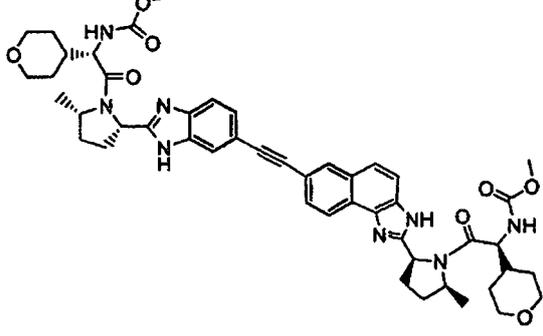
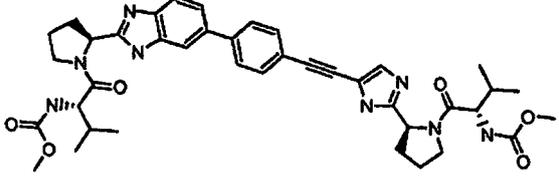
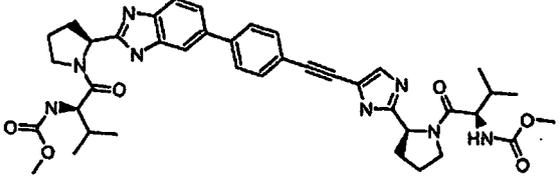
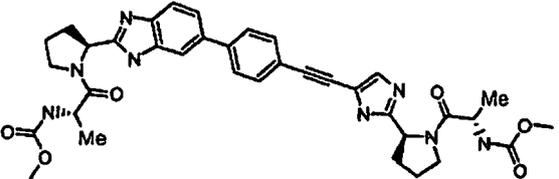
(continuación)

<p>J.28i.3</p>	 <p>A partir de J.20h</p>	<p>$T_R = 2,83$ min (Condición-D1); CLEM: Calculado para $C_{48}H_{53}N_8O_8$ (M+H)⁺ 869,40; hallado: 869,35.</p>
<p>J.28i.4</p>	 <p>A partir de J.20h.1</p>	<p>$T_R = 1,81$ min (Condición-D1); CLEM: Calculado para $C_{46}H_{51}N_8O_7$ (M+H)⁺ 827,39; hallado: 827,26.</p>
<p>J.28j</p>	 <p>A partir de J.20i</p>	<p>$T_R: 1,49$ min, (Condición-J1); Calculado para $C_{44}H_{50}FN_8O_6$ [M+H]⁺ 805,39; hallado: 805,55.</p>
<p>J.28k</p>	 <p>A partir de J.20j</p>	<p>$T_R: 1,54$ min, (Condición-J1); Calculado para $C_{44}H_{48}FN_8O_6$ [M+H]⁺ 803,37; hallado: 803,58.</p>

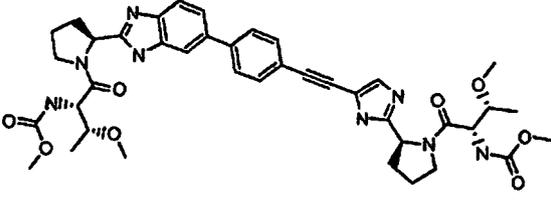
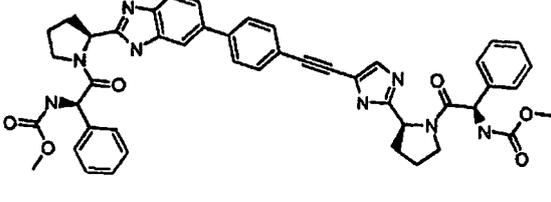
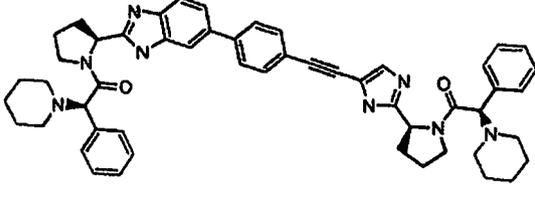
(continuación)

J.28k.1	 <p>A partir de J.20h.2</p>	<p>T_R: 2,01 min, (Condición-D1); Calculado para $C_{45}H_{44}N_7O_5$ $[M+H]^+$ 762,34; hallado: 762,16.</p>
J.28l	 <p>A partir de J.20k</p>	<p>T_R = 1,46 min (Condición-J1); CLEM Calculado para $C_{40}H_{49}N_8O_6$ $(M+H)^+$ 737,38; hallado: 737,56. EMAR: Calculado para $C_{40}H_{49}N_8O_6$ $(M+H)^+$ 737,3770; hallado: 737,3760.</p>
J.28m	 <p>A partir de J.20k</p>	<p>T_R = 1,36 min (Condición-J1); CLEM Calculado para $C_{50}H_{57}N_8O_2$ $(M+H)^+$ 801,46; hallado: 801,62. EMAR: Calculado para $C_{50}H_{57}N_8O_2$ $(M+H)^+$ 801,4599; hallado: 801,4597.</p>
J.28n	 <p>A partir de J.20l</p>	<p>T_R = 1,43 min (Condición-J1); CLEM Calculado para $C_{40}H_{49}N_8O_6$ $(M+H)^+$ 737,38; hallado: no aparente EMAR: Calculado para $C_{40}H_{49}N_8O_6$ $(M+H)^+$ 737,3770; hallado: 737,3759.</p>

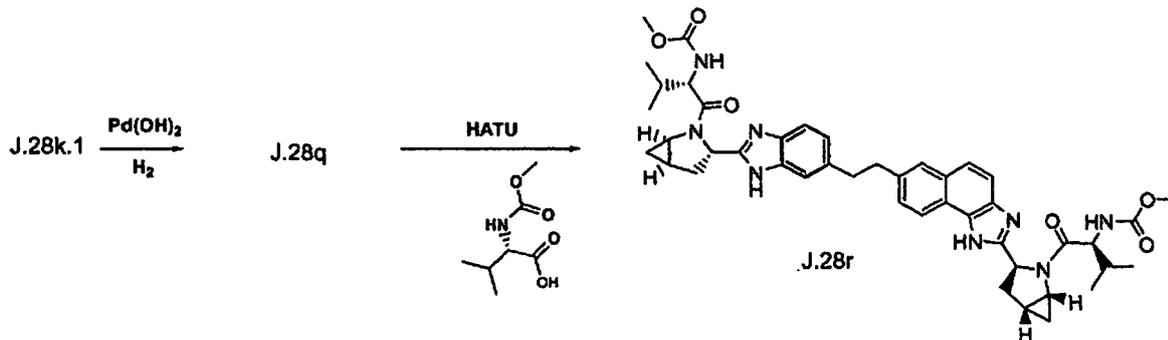
(continuación)

J.28o	 <p>A partir de J.20j.1</p>	<p>T_R: 1,88 min, (Condición-J2); Calculado para C₄₄H₅₃N₈O₆ [M+H]⁺ 789,41; hallado: 789,36.</p>
J.28p	 <p>A partir de J.20j.1</p>	<p>T_R: 1,76 min, (Condición-J2); Calculado para C₄₈H₅₇N₈O₈ [M+H]⁺ 873,43; hallado: 873,43.</p>
JB.8	 <p>A partir de JB.7</p>	<p>T_R: 1,17 min, (Condición-JB,1); Calculado para C₄₀H₄₉N₈O₆ [M+H]⁺ 737,38; hallado: 737,31.</p>
JB.8.1	 <p>A partir de JB.7</p>	<p>T_R: 1,23 min, (Condición-JB,1); Calculado para C₄₀H₄₉N₈O₆ [M+H]⁺ 737,38; hallado: 737,33.</p>
JB.9	 <p>A partir de JB.7</p>	<p>T_R: 1,39 min, (Condición-JB,1); Calculado para C₃₆H₄₁N₈O₆ [M+H]⁺ 681,32; hallado: 681,21.</p>

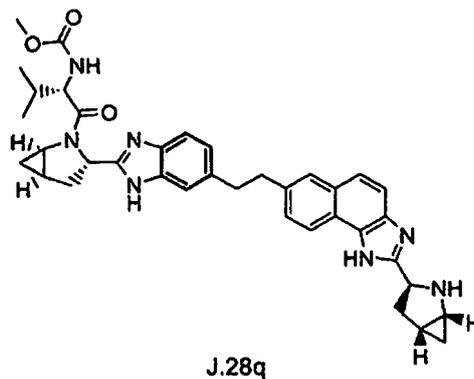
(continuación)

<p>JB.10</p>	 <p>A partir de JB.7</p>	<p>T_R: 1,08 min, (Condición-JB,1); Calculado para C₄₀H₄₉N₈O₈ [M+H]⁺ 769,37; hallado: 769,31.</p>
<p>JB.11</p>	 <p>A partir de JB.7</p>	<p>T_R: 1,33 min, (Condición-JB,1); Calculado para C₄₆H₄₅N₈O₆ [M+H]⁺ 805,35; hallado: 805,27.</p>
<p>JB.12</p>	 <p>A partir de JB.7</p>	<p>T_R: 1,35 min, (Condición-JB,1); Calculado para C₅₂H₅₆N₈O₂ [M+H]⁺ 825,46; hallado: 825,34.</p>

Ruta de síntesis 13a.

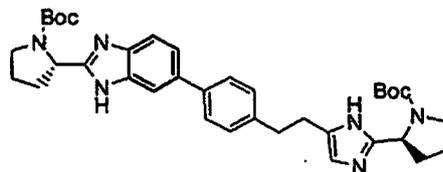


5 Ejemplos J.28q - JB.13



Se añadió una solución del Ejemplo J.28k,1 (286,6 mg, 0,376 mmol) en MeOH (2 ml) a una suspensión agitada de

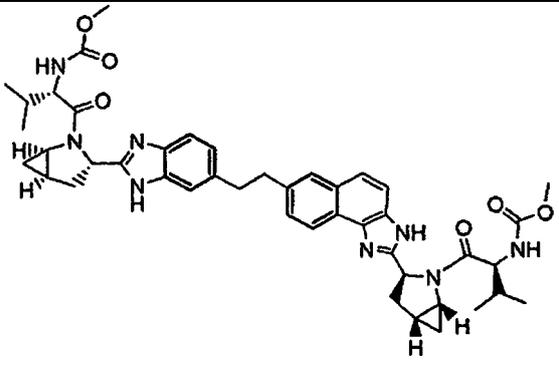
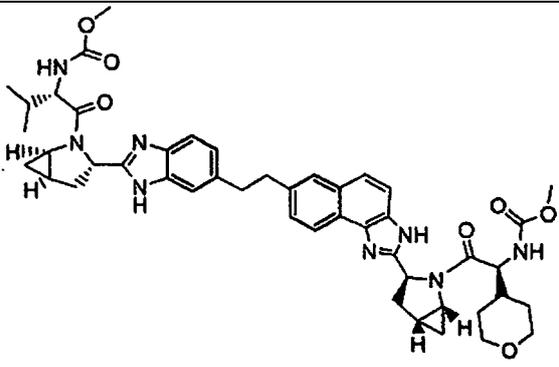
- 5 hidróxido de paladio al 20 % sobre carbón (52,8 mg, 0,376 mmol) y carbonato potásico (104 mg, 0,752 mmol) en MeOH (4 ml) en una atmósfera de nitrógeno. El matraz se evacuó y se cargó con hidrógeno (3x; globo, 96,5 kPa) y se agitó durante 3 h. Nota: Si se deja más de 3 horas se forman cantidades significativas de producto N-metilado. La mezcla se filtró sobre Celite y se lavó el lecho de Celite con MeOH (100 ml), cloruro de metileno (50 ml) y MeOH (100 ml) de nuevo. El filtrado se concentró y se colocó a alto vacío durante 0,5 h antes de que se suspendiera en MeOH y se hiciera pasar a través de una frita de jeringa de nailon (para eliminar las trazas de catalizador). El Ejemplo, J.28q se obtuvo (202 mg, 85 % de rendimiento) como un sólido amarillo. T_R : 1,62 min, (Condición-D1); Calculado para $C_{37}H_{42}N_7O_2 [M+H]^+$ 632,34; hallado: 632,21.



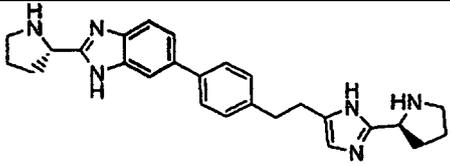
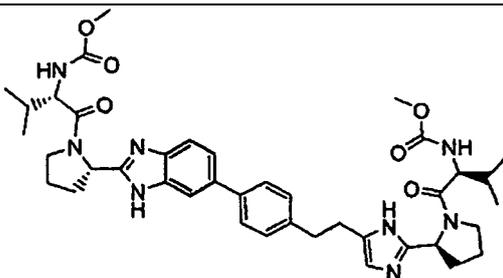
JB.13

- 10 Se añadió Pd al 10 %/C (50 mg, 0,470 mmol) en una porción a una suspensión de una sal TFA del Ejemplo JB.6 (100 mg, 0,118 mmol) en MeOH (10 ml). La mezcla de reacción se purgó con hidrógeno y se agitó bajo un globo de hidrógeno durante la noche a ta. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró. El residuo se purificó por HPLC prep (columna Waters Sunfire C18 30 X 150 mm 5u que eluyó con un gradiente de 10 hasta 100 % de ACN -agua + TFA al 0,1 %) proporcionando una sal TFA de (2S)-2-(4-(2-(4-(2-((2S)-1-(terc-butoxicarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-benzimidazol-5-il)fenil)etil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidincarbonilato de terc-butilo (70 mg) como un sólido blanco. RMN de 1H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,95 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J=9,2$ Hz, 2H), 7,66 (s ancho, 2H), 7,31 - 7,44 (m, 2H), 7,26 (s, 0,5H), 7,14 (s, 0,5H), 5,29 (s ancho, 1H), 5,04 (s ancho, 1H), 3,73 - 3,82 (m, 1H), 3,64 (s ancho, 2H), 3,55 (s ancho, 1H), 3,02 - 3,15 (m, 4H), 2,56 - 2,70 (m, 1H), 2,41 - 2,55 (m, 1H), 2,24 (s ancho, 1H), 2,08 - 2,18 (m, 2H), 2,03 (s ancho, 3H), 1,49 (d, $J=7,9$ Hz, 9H), 1,26 (s ancho, 4,5H), 1,22 (s ancho, 4,5H). T_R : 1,16 min, (Condición-JB-1); Calculado para $C_{36}H_{46}N_6O_4 [M+H]^+$ 627,37; hallado: 627,31[M+H] $^+$.

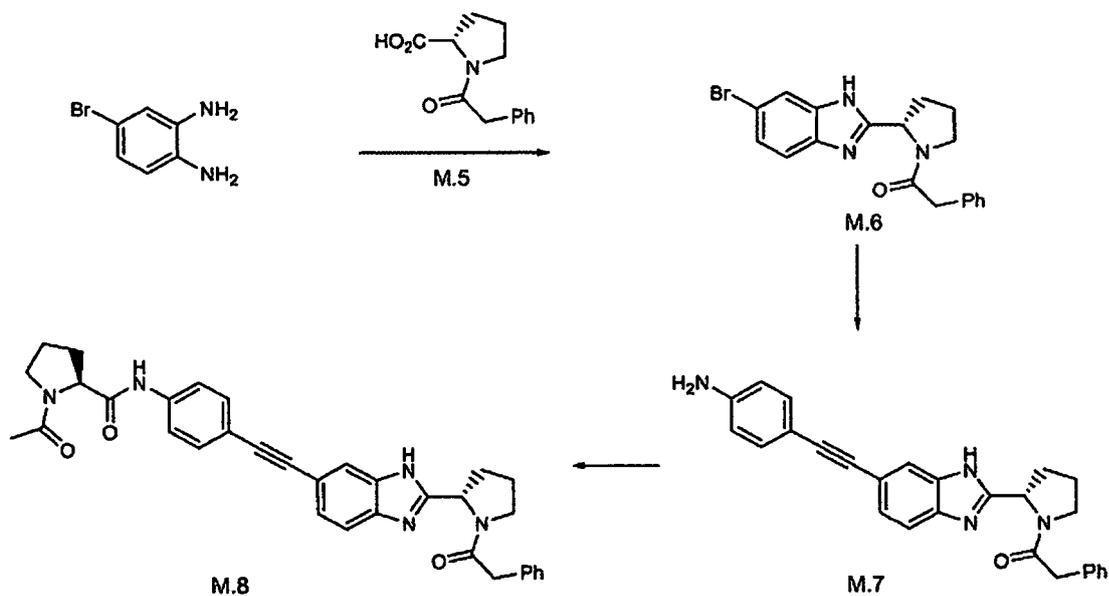
Ejemplos J.28r - JB.15

J.28r	 <p>A partir de J.28q de acuerdo con el procedimiento descrito para J.21</p>	<p>T_R = 1,78 min (Condición-D1); CLEM: Calculado para $C_{44}H_{53}N_8O_6 (M+H)^+$ 789,41; hallado: 789,24.</p>
J.28s	 <p>A partir de J.28q de acuerdo con el procedimiento descrito para J.21</p>	<p>T_R = 1,67 min (Condición-D1); CLEM: Calculado para $C_{46}H_{55}N_8O_7 (M+H)^+$ 831,42; hallado: 831,26.</p>

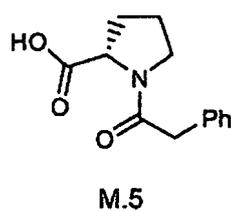
(continuación)

JB.14	 <p>A partir de JB.13 de acuerdo con el procedimiento descrito para J.19</p>	<p>$T_R = 0,82$ min (Condición-JB-1); LC MS: Calculado para $C_{26}H_{31}N_6$ $(M+H)^+$ 427,26; hallado: 427,28.</p>
JB.15	 <p>A partir de JB.14 de acuerdo con el procedimiento descrito para J.21</p>	<p>$T_R = 1,06$ min (Condición-JB-1); LC MS: Calculado para $C_{40}H_{56}N_6O_6$ $(M+H)^+$ 741,41; hallado: 741,39.</p>

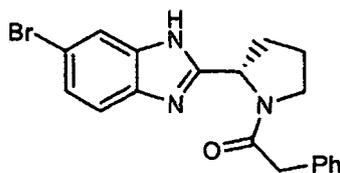
Ruta de síntesis 14.



5 Ejemplos M.5 - M.9

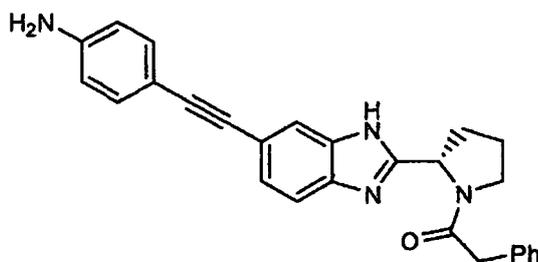


El Ejemplo M.5 se preparó a partir de L-prolina de acuerdo con el procedimiento descrito en Gudasheva, et al. Eur. J. Med. Chem. 1996, 31, 151.



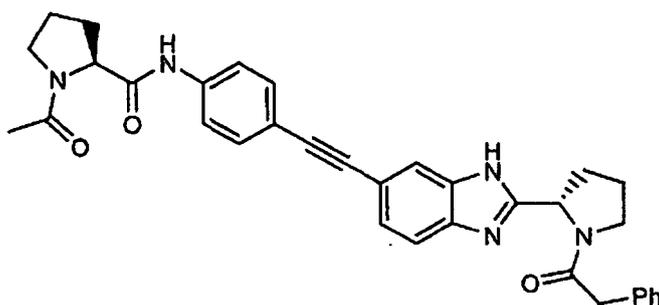
M.6

- Se añadió EDCI·HCl (1,76 g, 9,22 mmol) a una mezcla de 4-bromobenceno-1,2-diamina (1,50 g, 8,03 mmol), M.5 (1,88 g, 8,06 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (1,31 g, 9,70 mmol) en diclorometano (30 ml) y se agitó en condiciones ambientales durante 19 horas. La mezcla se diluyó entonces con diclorometano, se lavó con agua (2x), se secó (salmuera; MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío proporcionando una espuma marrón. Se añadió ácido acético (30 ml) a la espuma y la mezcla se calentó a 65 °C durante 90 minutos. El componente volátil se eliminó a vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó cuidadosamente con solución saturada de NaHCO₃ (2x), y la fase orgánica se secó (salmuera; MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío. El material bruto resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; acetato de etilo) proporcionando el Ejemplo M.6 como una espuma color castaño (1,67 g). RMN de ¹H (CDCl₃, δ= 7,24 ppm, 500 MHz): 10,71/10,68 (s ancho solapando, 1H), 7,85 (s, 0,48H), 7,56 (d, J = 8,6, 0,52H), 7,50 (s, 0,52H), 7,35-7,22 (m, 6,48H), 5,38 (d ancho aparente, J = 8,1, 1H), 3,73 (d, J = 15,7, 1H), 3,67 (d, J = 15,6, 1H), 3,64-3,51 (m, 2H), 3,12-3,04 (m, 1H), 2,41-2,28 (m, 1H), 2,20-2,08 (m, 2H). CL/EM: Análisis calculado para [M+H]⁺ C₁₉H₁₈BrN₃O: 386,07; hallado: 386,10.



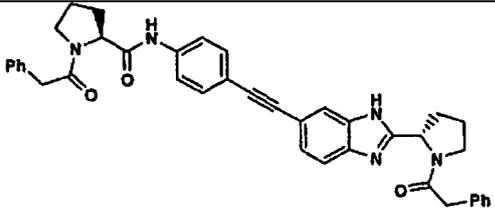
M.7

- 15 Se añadió Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (13,3 mg, 0,019 mmol) a una mezcla de M.6 (152,9 mg, 0,40 mmol), 4-etinilanilina (69,6 mg, 0,59 mmol) y Et₃N (2,20 ml) en dimetilformamida (2,0 ml) y la reacción se calentó hasta 50 °C durante 8,5 horas. El componente volátil se eliminó a vacío y el residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida (metanol al 0-30 %/diclorometano), luego se volvió a purificar sobre HPLC de fase inversa (metanol/agua/TFA) proporcionando la sal TFA de M.7 (50 mg). CL/EM: Análisis calculado para [M+H]⁺ C₂₇H₂₅N₄O: 421,2; Encontrado 421,21.

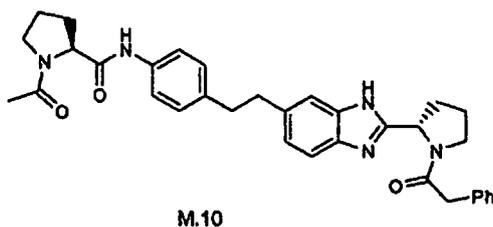


M.8

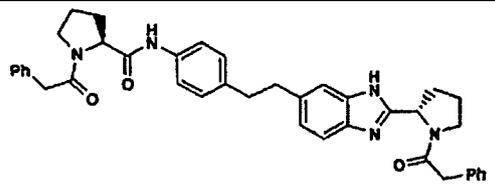
- 20 Se añadió diclorometano (3,0 ml) a una mezcla de M.7 (57,0 mg, 0,14 mmol), ácido (S)-1-acetilpirrolidin-2-carboxílico (23,3 mg, 0,15 mmol) y EEDQ (39,0 mg, 0,16 mmol) y se agitó en condiciones ambientales durante 16 horas. Los componentes volátiles se eliminaron a vacío y el residuo se disolvió en metanol y se sometió a purificación por HPLC de fase inversa (metanol/agua/TFA), seguido por desbasicación (columna SCX; lavado con metanol; elución con amoníaco 2,0 M/metanol) y purificación por cromatografía ultrarrápida (metanol al 5-15 %/acetato de etilo) proporcionando M.8 como un sólido marrón (38,0 mg). CL/EM: Análisis calculado para [M+H]⁺ C₃₄H₃₄N₅O₃: 560,27; hallado: 560,28.

M.9	 <p data-bbox="555 510 785 546">A partir de M.5 y M.7</p>	<p data-bbox="1040 362 1439 443">CL/EM: Análisis calculado para [M+H]⁺ C₄₀H₃₇N₅O₃: 636,30; hallado: 636,29.</p>
-----	--	--

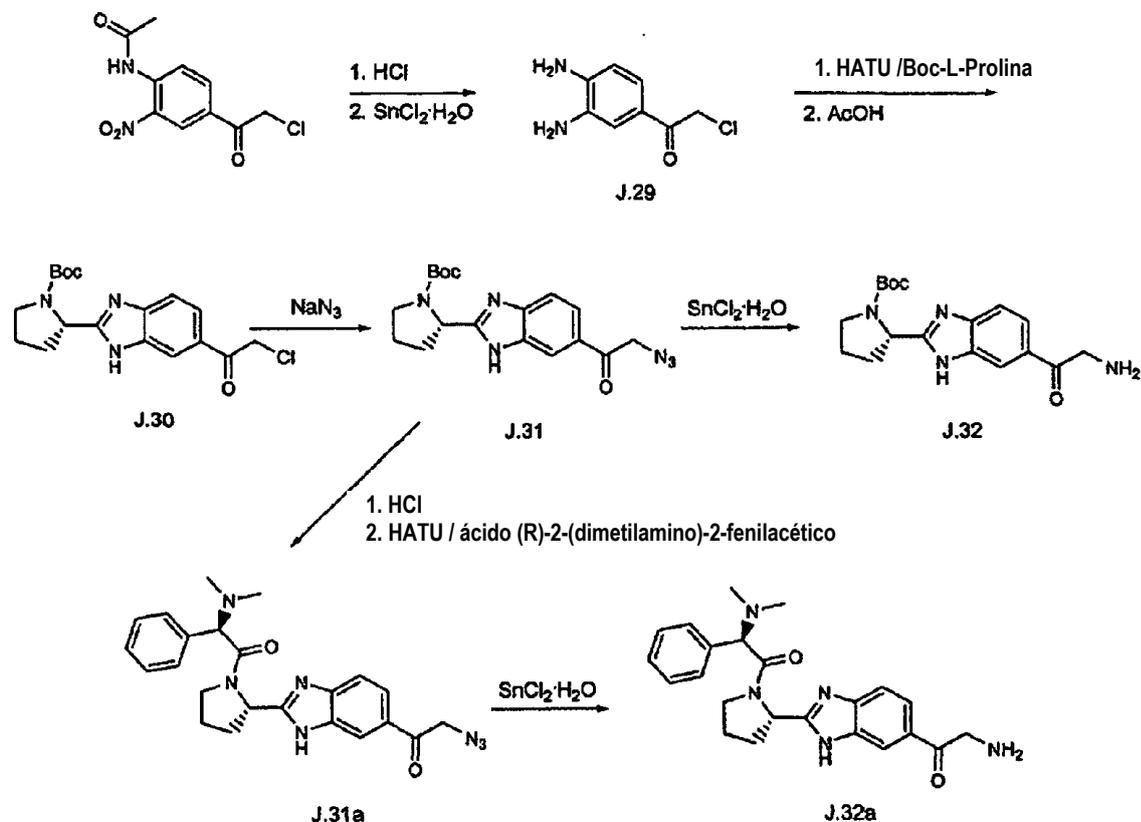
Ejemplos M.10 - M.11



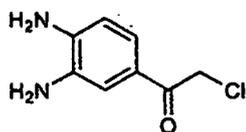
5 Se agitó una mezcla de M.8 (24,0 mg, 0,04 mmol) y Pd/C (10 %, 14,1 mg) en metanol (3,0 ml) bajo un globo de H₂ (101 kPa) durante 3 horas. La suspensión se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas (Celite®) y se concentró a vacío proporcionando M.10 como una espuma blanquecina (22,0 mg). CL/EM: Análisis calculado para [M+H]⁺ C₃₄H₃₈N₅O₃: 564,30; hallado: 564,43.

M.11	 <p data-bbox="603 1265 769 1283">A partir de M.9</p>	<p data-bbox="1082 1153 1423 1234">CL/EM: Análisis calculado para [M+H]⁺ C₄₀H₄₂N₅O₃: 640,33; hallado: 640,35.</p>
------	--	--

Ruta de síntesis 15

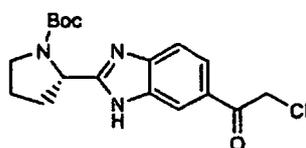


Ejemplos J.29 - J.32a



J.29

- 5 Se suspendió N-(4-(2-cloroacetyl)-2-nitrofenil)acetamida (25,7 g, 0,1 mol) en 250 ml de HCl 3N y se calentó a 80 °C en un recipiente a presión de 1 litro durante 20 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se aisló 1-(4-amino-3-nitrofenil)-2-cloroetanol·HCl (23,2 g, 92 %) por filtración a vacío como un sólido amarillo brillante. La sal (23,2 g, 0,092 mol) se suspendió en metanol (600 ml) y se añadió en una porción cloruro de estaño dihidrato (65 g, 0,29 mol). La mezcla se calentó a 70 °C durante 14 h mientras se agitaba intensamente. Se añadieron otros 20 g más de cloruro de estaño dihidrato y la reacción se agitó 8 h. El disolvente se eliminó por evaporación rotatoria y el residuo se suspendió en solución de acetato de etilo/ NaHCO_3 (precaución: gran generación de dióxido de carbono). Las sales precipitadas se separaron por filtración y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo dos veces más (acetato de etilo) y las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y concentraron hasta $\frac{1}{4}$ del volumen. Se aisló 2-cloro-1-(3,4-diaminofenil) etanol, J.29, 10,03 g (59 %) por filtración a vacío como un sólido color rojo ladrillo. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,17 (dd, $J = 8,3, 2,3$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,51 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,57 (s ancho, 2H), 4,85 (s, 2H), 4,78 (s ancho, 2H). CL (Condiciones-D2): 0,65 min; CL/EM: Análisis calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{ClN}_2\text{O}$: 185,05; hallado: 185,02. EMAR: Análisis calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{ClN}_2\text{O}$: 185,0482; hallado: 185,0480. La reacción se repitió para suministrar más material.

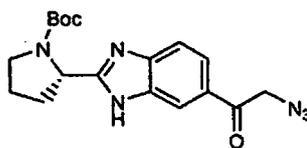


J.30

- 20 Se añadió HATU (38,5 g, 101,3 mmol) en varias porciones a una solución intensamente agitada de J.29 (17,0 g, 92

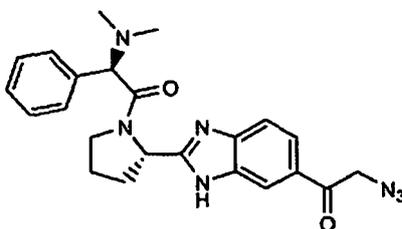
mmol), N-Boc-L-prolina (19,82 g, 92 mmol) y base de Hunig (17,6 ml, 101,3 mmol) en dimetilformamida (200 ml). Después de 6 h, la mezcla de reacción se concentró a vacío para eliminar el disolvente y el residuo se suspendió en acetato de etilo, se lavó con solución saturada de NaHCO₃, salmuera y se secó (Na₂SO₄). La concentración proporcionó un aceite viscoso que se suspendió en ácido acético glacial (100 ml) y se calentó a 60 °C durante 20 h.

- 5 El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se suspendió en acetato de etilo, se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (ajustando con solución 1N de NaOH hasta pH = 9), salmuera y se secó (Na₂SO₄). El residuo obtenido tras concentrar se adsorbió previamente sobre SiO₂ (diclorometano) y se sometió a cromatografía ultrarrápida sucesivamente eluyendo con acetato de etilo al 50 %, 75 %, 100 %/hexanos dando J.30 2-(6-(2-cloroacetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo, se obtuvieron 22,37 g (67 %) como una espuma amarilla. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,20 (s, 1H), 7,81 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,99/4,93 (s, 1H), 3,60 (s ancho, 1H), 3,46-3,41 (m, 1H), 2,36-2,30 (m, 1H), 2,01-1,89 (m, 3H), 1,39/1,06 (s, 9H). CL (Condiciones-D2): 1,85 min; CL/EM: Análisis calculado para [M+H]⁺ C₁₈H₂₃ClN₃O₃: 364,14; hallado: 364,20. EMAR: Análisis calculado para [M+H]⁺ C₁₈H₂₃ClN₃O₃: 364,1428; hallado: 364,1427.



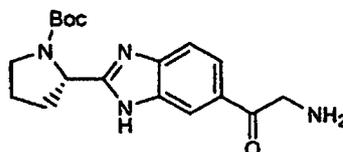
J.31

- 15 Se añadió azida de sodio (1,79 g, 27,48 mmol) en una porción a una solución de J.30 2-(6-(2-cloroacetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (10,0 g, 27,48 mmol) en acetonitrilo (200 ml) y se agitó a 60 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró hasta 1/5 del volumen, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua y salmuera antes de secar (Na₂SO₄). La concentración dio J.31 2-(6-(2-azidoacetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo 6,8 g (48 %) como una espuma naranja dorada. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,22/8,03 (s, 1H), 7,80-7,75 (m, 1H), 7,65/7,56 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,99-4,93 (m, 3H), 3,60 (s ancho, 1H), 3,46-3,41 (m, 1H), 2,38-2,27 (m, 1H), 2,01-1,89 (m, 3H), 1,40/1,06 (s, 9H). CL (Condiciones-D2): 1,97 min; CL/EM: Análisis calculado para [M+H]⁺ C₁₈H₂₃N₆O₃: 371,19; hallado: 371,32. EMAR: Análisis calculado para [M+H]⁺ C₁₈H₂₃N₆O₃: 371,1832; hallado: 371,1825.



J.31a

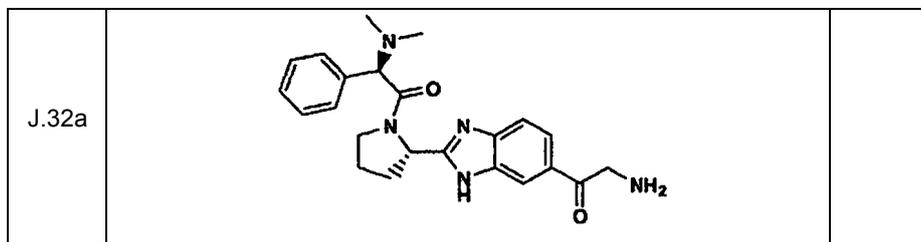
- 25 A una solución de J.31 (1,8 g, 4,86 mmol) en acetato de etilo (5 ml) se añadió HCl/dioxano (10 ml de 4N), y la reacción se agitó 4 horas. Los disolventes se eliminaron a vacío, y la sal HCl se expuso a alto vacío durante 18 h dando (S)-2-azido-1-(2-(pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)etanona·2HCl como un sólido amarillo. Se añadió HATU (1,94 g, 5,10 mmol) a la sal HCl de (S)-2-azido-1-(2-(pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)etanona (1,8 g, 4,86 mmol), ácido (R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacético, sal HCl (1,05 g, 4,86 mmol), y base de Hunig (3,4 ml, 19,4 mmol) en dimetilformamida (50 ml) mientras se agitaba rápidamente 6 h. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se repartió en dos lotes y se preadsorbió por separado sobre SiO₂ (diclorometano), y se sometió a cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice 40 M Biotage previamente equilibrada con B al 2 %, y eluyó con 2 % de B (150 ml); Segmento 2: 2-40 % de B (1200 ml); Segmento 3: 40 - 80 % (600 ml). A = diclorometano; B = 25 % metanol/ diclorometano dando J.31a (R)-1-((S)-2-(6-(2-azidoacetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2-(dimetilamino)-2-feniletanona (lotes combinados: 1,05 g (50 %)) como una espuma amarilla. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,16 (s, 1H), 7,82 (dd, J = 8,8, 1,5 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,60-7,56 (m, 5H), 5,51 (s, 1H), 5,22 (dd, J = 8,2, 2,8, 1H), 4,95 (m, 2H), 4,09-4,05 (m, 1H), 3,17-3,12 (m, 1H), 2,90/2,84 (s ancho, 6H), 2,23-2,19 (m, 1H), 2,21-1,89 (m, 3H). CL (D-Cond. 1): T_R = 1,5 min; CL/EM: Análisis calculado para [M+H]⁺ C₂₃H₂₆N₇O₂: 432,22; hallado: 431,93. EMAR: Análisis calculado para [M+H]⁺ C₂₃H₂₆N₇O₂: 432,2148; hallado: 432,2127.



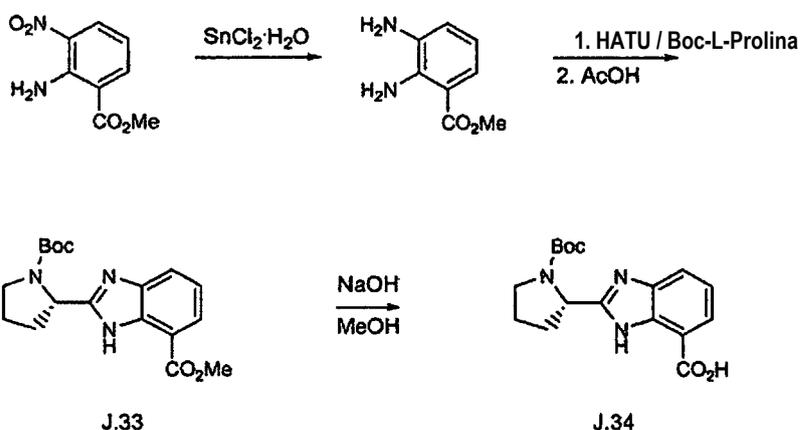
J.32

Se añadió dicloruro de estaño (II) deshidratado (12,24 g, 54,26 mmol) a J.31 (6,8 g, 18,08 mmol) disuelto en metanol (200 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 6 h y se concentró y secó a alto vacío dando la sal HCl de J.32 2-(6-(2-aminoacetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo, 16,6 g que contenía sales de estaño. CL (Condiciones-D2): 1,21 min; CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{18}H_{25}N_4O_3$: 345,18; hallado: 345. El material se usó sin purificación.

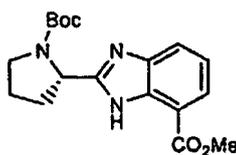
5



Ruta de síntesis 16



Ejemplos J.33 - J34.a



J.33

10

Se añadió cloruro de estaño (II) dihidratado (17,25 g, 76,5 mmol) en una porción a 2-amino-3-nitrobenzoato de metilo (5,0 g, 25,5 mmol) en metanol (100 ml) en nitrógeno. La mezcla amarilla se agitó intensamente a 65 °C durante 16 h, y el disolvente se eliminó por evaporación rotatoria casi hasta sequedad. El residuo se suspendió en acetato de etilo y la solución se vertió en un vaso de precipitados grande que contenía solución 1:1 de acetato de etilo/ $NaHCO_3$ (300 ml) y se agitó 15 min. Los precipitados se eliminaron por filtración y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo, y las fases orgánicas reunidas se lavaron con solución saturada de $NaHCO_3$, salmuera y se secó (Na_2SO_4). La concentración dio 2,3-diaminobenzoato de metilo como un aceite viscoso rojo intenso 4,1 g (97 %).

15

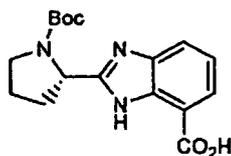
Se añadió HATU (10,66 g, 28,0 mmol) en una porción a una solución agitada de 2,3-diaminobenzoato de metilo (4,1 g, 24,7 mmol), N-Boc-L-prolina (5,49 g, 25,5 mmol) y base de Hunig (4,9 ml, 28,0 mmol) en dimetilformamida (50 ml). La mezcla de reacción se agitó 3 h y el disolvente se eliminó a vacío, y el residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con HCl 0,1N, $NaHCO_3$ saturado, salmuera y se secó (Na_2SO_4). La concentración dio un aceite viscoso rojizo que se suspendió en ácido acético glacial (60 ml) y se calentó a 60 °C durante 16 h. El disolvente se eliminó a vacío, y el residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$, salmuera y se secó (Na_2SO_4). La concentración dio un residuo que se dividió en dos lotes, y se preadsorbió cada lote sobre SiO_2 (diclorometano), se aplicó a una columna 40 M Biotage de SiO_2 , y eluyó en gradiente 10 % - 100 % de B (1440 ml); A = hexanos; B = acetato de etilo dando J.33 2-(1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de (S)-metilo 7,05 g (83 %) como un aceite rojizo. RMN de 1H (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 7,86 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,78 (t, J = 5 Hz, 1H), 7,28-7,24 (m, 1H), 5,20-5,11 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,60-3,52 (m, 1H), 3,43-3,38 (m,

25

1H), 2,33-2,22 (m, 1H), 2,15-2,0 (m, 2H), 1,91-1,86 (m, 1H), 1,40/1,05 (s, 9H). CL (Condiciones-D2): $T_R = 1,86$ min; CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{18}H_{24}N_3O_4$: 346,18; encontrado 346,26; EMAR: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{18}H_{24}N_3O_4$: 346,1767; hallado: 346,1776.

J.33a		$T_R = 0,72$ min (Condiciones-J3); CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{18}H_{24}N_3O_4$: 346,18; hallado: 346.
-------	--	--

5 Ejemplo J.34

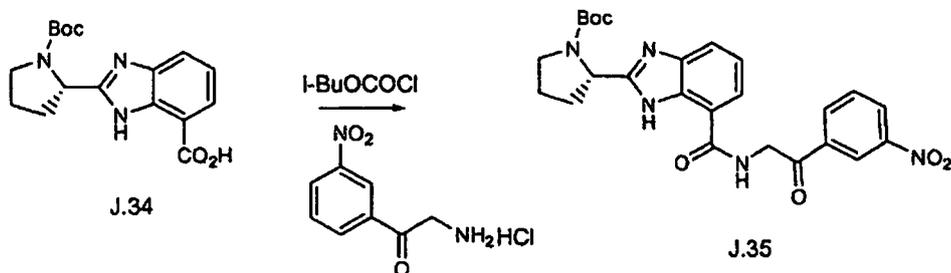


J.34

Se añadió una solución de hidróxido sódico 5N (8 ml) a éster metílico J.33 (7,0 g, 20,3 mmol) en metanol (80 ml) y se agitó 8 h. Se añadieron otros 4 ml y se continuó agitando durante 18 h, momento en el que se elevó la temperatura hasta 45 °C durante las 8 horas finales hasta completar la hidrólisis. Se eliminó la mayor parte del metanol por evaporación rotatoria, y la solución acuosa básica se diluyó con acetato de etilo. Se formó un precipitado y se aisló por filtración. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera. Se formaron lotes adicionales de precipitado durante la concentración parcial hasta $\frac{1}{4}$ del volumen y los lotes reunidos de J.34 ácido (S)-2-(1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxílico totalizaron 5,49 g (82 %) . RMN de 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,04-8,0 (m, 2H), 7,58 (s ancho, 1H), 5,32 (s, 1H), 3,67-3,63 (m, 1H), 3,47-3,43 (m, 1H), 2,44-2,36 (m, 1H), 2,17-2,11 (m, 1H), 2,05-1,93 (m, 2H), 1,40/1,06 (s, 9H). CL (Condiciones-D2): 1,68 min; CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{17}H_{22}N_3O_4$: 332,16; hallado: 332,25. EMAR: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{17}H_{22}N_3O_4$: 322,1610; hallado: 322,1625.

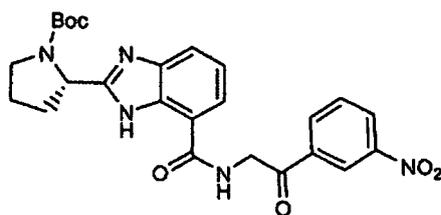
J.34a		$T_R = 1,64$ min (Condiciones-D2); CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{17}H_{22}N_3O_4$: 332,16; hallado: 332,14. EMAR: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{17}H_{22}N_3O_4$: 322,1605; hallado: 322,1603.
-------	--	---

Ruta de síntesis 17.



20

Ejemplos J.35 - J35.a

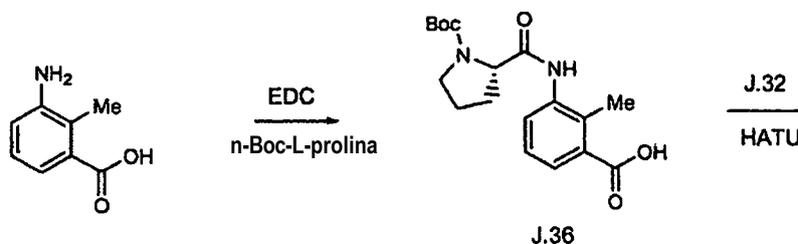


J.35

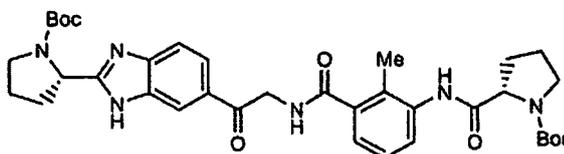
Se añadió cloroformiato de *iso*-butilo (0,45 ml, 3,4 mmol) gota a gota a una solución del ácido J.34 (1,0 g, 3,02 mmol) y N-metilmorfolina (1,2 ml, 10 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) enfrida hasta 0 °C en nitrógeno, y se retiró el baño de hielo y la reacción se agitó 30 min. La solución se volvió a enfriar y se añadieron otros 0,5 ml de base seguido por 2-nitrofenilamina HCl (700 mg, 3,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo y solución saturada de NaHCO₃. Se separó un precipitado por filtración y la fase orgánica se concentró. El residuo se suspendió en metanol y se filtró proporcionando un segundo lote de precipitado. Los lotes reunidos de J.35, 796 mg (65 %) se llevaron a la siguiente etapa sin purificación posterior. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,5 (s ancho, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,52-8,49 (m, 1H), 7,88 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 5,11-5,05 (m, 3H), 3,70-3,33 (m, 2H), 2,39-2,31 (m, 1H), 2,14-1,89 (m, 3H), 1,38/1,07 (s, 9H). CL (Condiciones-J1): 1,64 min; EMBR: Análisis calculado para [M+H]⁺ C₂₅H₂₈N₅O₆: 494,21; hallado: 494,17.

J.35a	<p>A partir de J.34a y 2-amino-1-(3-nitrofenil)etanona</p>	<p>T_R = 1,5 min (Condiciones-J1); CLEM: Análisis calculado para [M+H]⁺ C₂₅H₂₈N₅O₆: 494,20; encontrado 494.</p>
-------	--	--

Ruta de síntesis 18



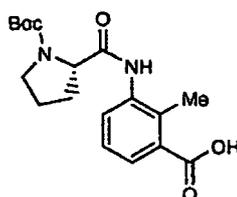
J.36



J.37

15

Ejemplos J.36 - J.37.e

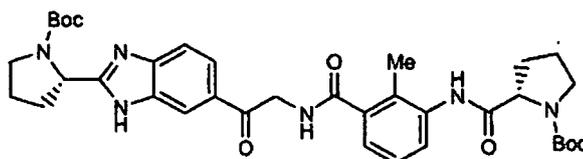


J.36

Se añadió sal HCl de N-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodimida (3,1 g, 16,6 mmol) a una suspensión de ácido 3-amino-2-metilbenzoico (2,5 g, 16,6 mmol) y N-Boc-L-prolina (3,5 g, 16,6 mmol) en diclorometano (40 ml). La mezcla de reacción se agitó en nitrógeno durante 18 h, se diluyó con disolvente (1 vol) y se lavó con HCl 1N, salmuera y se secó (MgSO₄). La concentración dio una espuma que se aplicó a una columna 40 M Biotage de SiO₂, y eluyó con gradiente de 20 % - 60 % de B (1000 ml); A = ácido acético al 1 % / hexanos; B = ácido acético al 1 % / acetato de etilo dando J.36 ácido (S)-3-(1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-carboxamido)-2-metilbenzoico 2,6 g (45 %). RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,5 (s ancho, 1H), 9,52/9,46 (s, 1H), 7,57 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,29-7,24 (m, 1H), 4,32-4,28 (m, 1H), 3,47-3,48 (m, 1H), 3,34-3,29 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,93-1,80 (m, 4H), 1,41/1,36 (s, 9H). CL (Condiciones-J1): 1,55 min; CLEM: Análisis calculado para [M+H]⁺ C₁₈H₂₅N₂O₅: 349,18; encontrado 349,33.

10

J.36a		T _R = 2,12 min (Condiciones-D2); CLEM: Análisis calculado para [M+H] ⁺ C ₁₇ H ₂₃ N ₂ O ₅ : 335,16; encontrado 335,26. EMAR: Análisis calculado para [M-H] ⁻ C ₁₇ H ₂₁ N ₂ O ₅ : 333,1450; hallado: 333,1440.
J.36b		T _R = 2,14 min (Condiciones-D2); CLEM: Análisis calculado para [M+H] ⁺ C ₁₈ H ₂₅ N ₂ O ₅ : 349,18; encontrado 349,25. EMAR: Análisis calculado para [M+H] ⁺ C ₁₈ H ₂₅ N ₂ O ₅ : 349,1763; hallado: 349,1748.
J.36c		T _R = 2,09 min (Condiciones-D2); CLEM: Análisis calculado para [M+H] ⁺ C ₁₇ H ₂₃ N ₂ O ₅ : 335,16; encontrado 335,25. EMAR: Análisis calculado para [M-H] ⁻ C ₁₇ H ₂₃ N ₂ O ₅ : 333,1450; hallado: 333,1467.
J.36d	 (Obtenido tras desprotección del éster alilo mediante Pd(Ph ₃) ₄).	T _R = 2,24 min (Condiciones-D2); CLEM: Análisis calculado para [M+H] ⁺ C ₁₇ H ₂₂ FN ₂ O ₅ : 353,15; encontrado 353,22. EMAR: Análisis calculado para [M-H] ⁻ C ₁₇ H ₂₀ FN ₂ O ₅ : 351,1356; hallado: 351,1369.

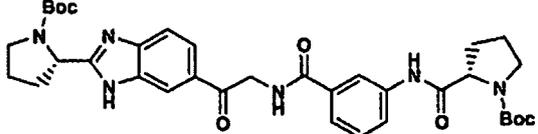
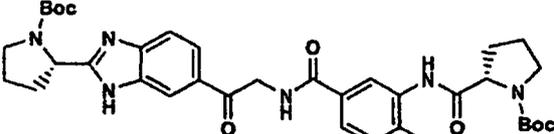
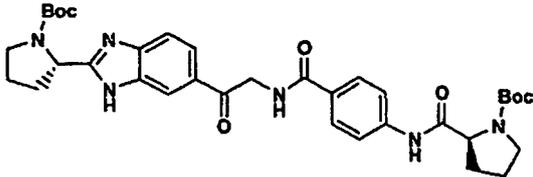
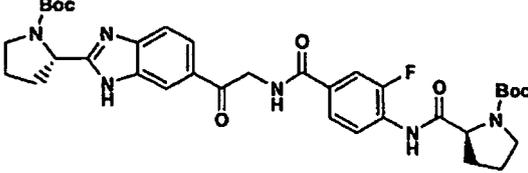
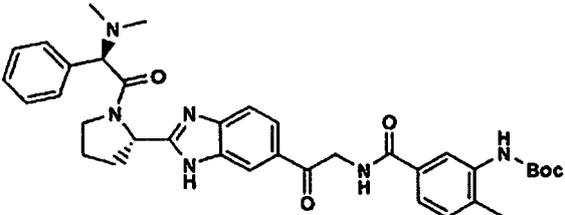


J.37

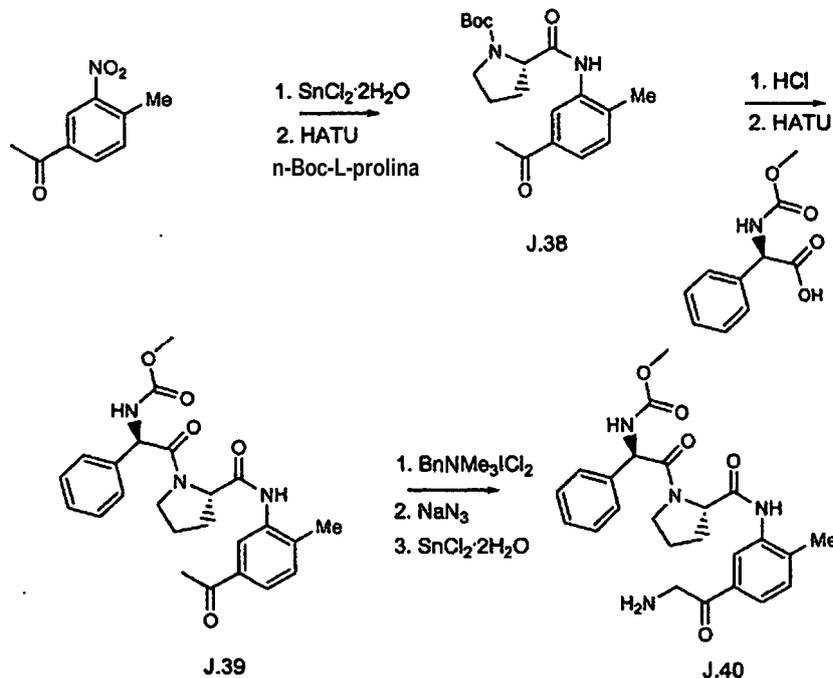
Se añadió HATU (462 mg, 1,22 mmol) en una porción a una solución agitada de J.32 (450 mg, 1,22 mmol), J.36 (423 mg, 1,22 mmol), y base de Hunig (1,0 ml) en dimetilformamida (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó 18 h. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se aplicó a una columna 25 M Biotage de SiO₂, y eluyó con gradiente de 5 % - 60 % de B (500 ml); A = acetato de etilo; B = 10 % metanol/acetato de etilo dando J.37, 439,6 mg (50 %). RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,73-12,58 (m, 1H), 9,45/9,35 (s, 1H), 8,59 (s ancho, 1H), 8,33/8,12 (s, 1H) 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,66/7,56 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,40-7,36 (m, 1H), 7,25 (s ancho aparente, 2H), 5,0-4,92 (m, 1H), 4,79 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 4,33-4,30 (m, 1H), 3,60 (s ancho, 1H), 3,47-3,41 (m, 2H), 3,35-3,29 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,02-1,87 (m, 8H), 1,42-1,37/1,05 (m, 18H). CL (Condiciones-J1): 1,65 min; EMBR: Análisis calculado para [M+H]⁺ C₃₆H₄₇N₆O₇: 675,35; encontrado 675,30.

15

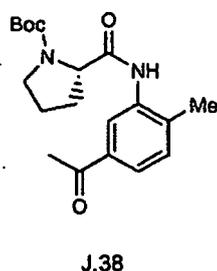
20

<p>J.37a</p>	 <p>A partir de J.32 y J.36a</p>	<p>$T_R = 2,29$ min (Condiciones-J1); CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{35}H_{45}N_6O_7$: 661,34; encontrado 661,42.</p>
<p>J.37b</p>	 <p>A partir de J.32 y J.36b</p>	<p>$T_R = 1,73$ min (Condiciones-J1); CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{36}H_{47}N_6O_7$: 675,37; encontrado 675,31.</p>
<p>J.37c</p>	 <p>A partir de J.32 y J.36c</p>	<p>$T_R = 2,25$ min (Condiciones-D2); CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{35}H_{45}N_6O_7$: 661,34; encontrado 661,42.</p>
<p>J.37d</p>	 <p>A partir de J.32 y J.36d</p>	<p>$T_R = 2,33$ min (Condiciones-D2); CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{35}H_{44}FN_6O_7$: 679,33; encontrado 679,42.</p>
<p>J.37e</p>	 <p>A partir de J.32a y ácido 3-(t-butoxicarbonil-amino)-4-metilbenzoico</p>	<p>$T_R = 2,08$ min (Condiciones-D2); CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{36}H_{43}N_6O_5$: 639,33; encontrado 639,67.</p>

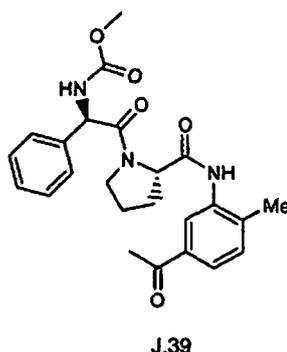
Ruta de síntesis 19



Ejemplos J.38 - J.40

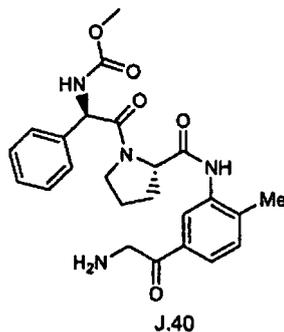


- 5 Se añadió dicloruro de estaño (II) dihidratado (37 g, 168 mmol) a 4-metil-3-nitroacetofenona (10 g, 56 mmol) disuelta en metanol (350 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 18 h, se concentró y se secó bajo alto vacío dando 1-(3-amino-4-metilfenil)etanona que contenía sales de estaño. CL (Condiciones-J1): 0,73 min; CL/EM: Análisis calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}$: 150,08; hallado: 150. El material se usó sin purificación. Se añadió HATU (10,6 g, 28 mmol) en una porción a una solución agitada de 1-(3-amino-4-metilfenil)etanona (4,1 g, 28 mmol), N-Boc-L-prolina (6 g, 28 mmol), y base de Hunig (25 ml) en DMF (225 ml) y la mezcla de reacción se agitó 18 h. Se eliminó el disolvente a vacío y el residuo se suspendió en acetato de etilo/metanol (1:1) y se aplicó a una columna ultrarrápida de SiO_2 . Se llevó a cabo una etapa de elución con gradiente de 20 %; 50 %; 75 %; 100 % de B (volumen total de elución 1500 ml); A = hexanos; B = acetato de etilo; y una elución final con; 10 % de metanol/acetato de etilo dando J.38, 4,4 g (46 %). RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,51/9,45 (s, 1H), 7,95-7,92 (m, 1H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,33-4,29 (m, 1H), 3,48-3,29 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,98-1,80 (m, 4H), 1,41/1,36 (m, 9H). CL (Condiciones-J1): 1,70 min; EMBR: Análisis calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4$: 347,20; encontrado 347,41.



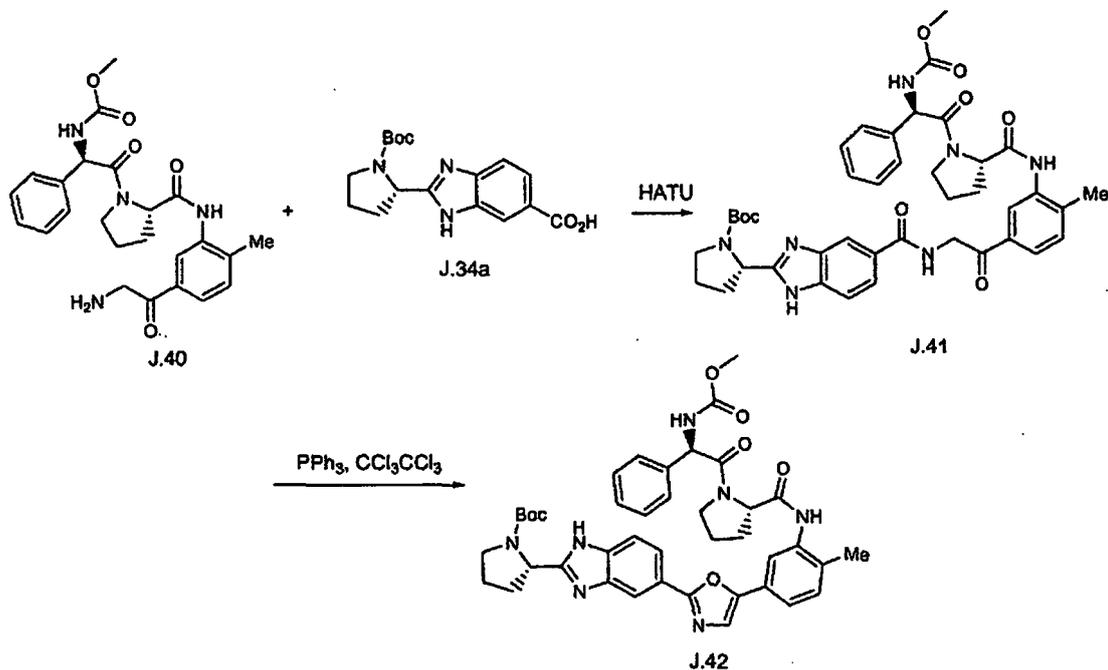
- Se disolvió el Ejemplo J.38 (3 g, 83 mmol) en metanol (30 ml) y se añadió HCl 4N/dioxano (50 ml) y la reacción se agitó 18 horas. Los disolventes se eliminaron a vacío, y se expuso a vacío la sal HCl de (S)-N-(5-acetil-2-metilfenil)pirrolidin-2-carboxamida. CL (Cond-J1): 0,9 min. HATU (1,4 g, 3,5 mmol) se añadió en una porción a una solución agitada de (S)-N-(5-acetil-2-metilfenil)pirrolidin-2-carboxamida HCl (1,0 g, 3,5 mmol), ácido (R)-2-(metoxycarbonilamino)-2-fenilacético (740 mg, 3,5 mmol), y base de Hunig (2,9 ml) en dimetilformamida (25 ml) y la mezcla de reacción se agitó 18 h. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se aplicó a una columna 40 M Biotage de SiO₂, y eluyó con gradiente de 50 % - 100 % de B (500 ml); A = hexanos; B = acetato de etilo dando J.39, (R)-2-((S)-2-(5-acetil-2-metilfenilcarbamoyl)pirrolidin-1-il)-2-oxo-1-feniletilcarbomato de metilo 1,25 g (87 %). RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,42 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,75-7,69 (m, 2H), 7,43-7,19 (m, 6H), 5,50/5,40 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,49-4,47 (m, 1H), 3,87-3,81 (m, 1H), 3,58-3,54 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,99-1,83 (m, 4H). CL (Condiciones-J1): 1,65 min; EMBR: Análisis calculado para [M+H]⁺ C₂₄H₂₈N₃O₅: 438,20; encontrado 438,20.

Referencia: Synthesis (1988) página 545. (Chlorination).

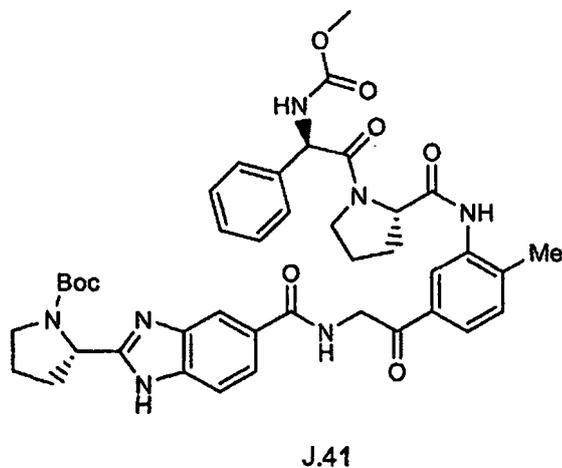


- 15 Se añadió trimetildicloroyodato de bencilo (2,0 g, 5,72 mmol) a una solución de J.39 (1,25 g, 2,86 mmol) en diclorometano (65 ml) y metanol (20 ml). La reacción se calentó durante 3 h a 75 °C antes de concentrarse por evaporación rotatoria. El residuo se suspendió en acetato de etilo y se lavó con solución de tiosulfato sódico, salmuera y se secó (MgSO₄) proporcionando una α-clorocetona. CL (Condiciones-J1): 1,70 min; CL/EM: Análisis calculado para [M+H]⁺ C₂₄H₂₇ClN₃O₅: 471,16; hallado: 471.
- 20 La α-clorocetona se convirtió en la α-aminocetona J.40 como se describe en el Ejemplo J.31. [α-azidocetona: CL (Condiciones-J1): 1,70 min; EMBR: Análisis calculado para [M+H]⁺ C₂₄H₂₇N₆O₅: 479,20; hallado: 479,20.] J.26 CL (Condiciones-J1): 1,70 min; EMBR: Análisis calculado para [M+H]⁺ C₂₄H₂₉N₄O₅: 453,21; hallado: 453.

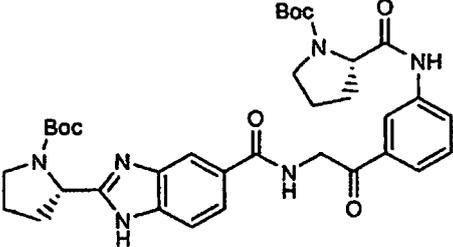
Ruta de síntesis 20.



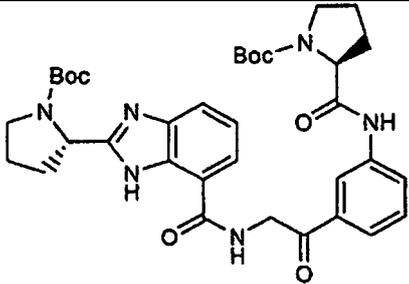
Ejemplo J.41- J.42h

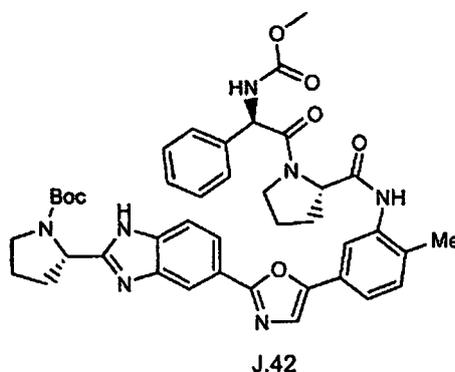


- 5 La α -aminocetona J.40 se acopló con J.34a como se describe en el Ejemplo J.37 dando J.41: CL (Condiciones-J1): 1,90 min; EMBR: Análisis calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{41}\text{H}_{48}\text{N}_7\text{O}_8$: 766,36; hallado: 766,37.

J.41a	 <p>A partir de J.35a y N-Boc-L-prolina, preparado como se describe en la ruta para J.38.</p>	$T_R = 1,64$ min (Condiciones-J1); CLEM: Análisis calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{35}\text{H}_{45}\text{N}_6\text{O}_7$: 661,34; encontrado 661,30.
-------	--	--

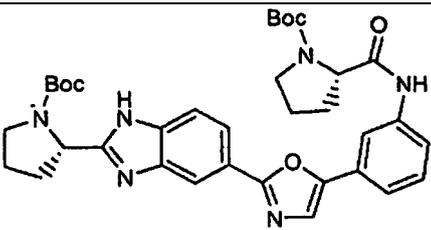
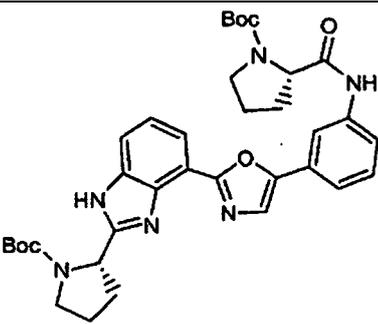
(continuación)

J.41b	 <p>A partir de J.35 y N-Boc-L-prolina, preparado como se describe en la ruta para J.38.</p>	<p>$T_R = 1,82$ min (Condiciones-J1); CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{35}H_{45}N_6O_7$: 661,34; encontrado 661,32.</p>
-------	---	--

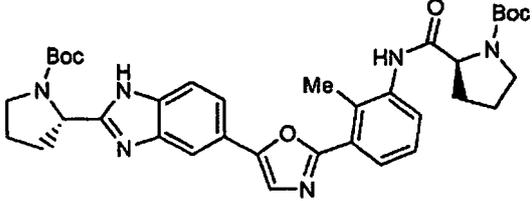
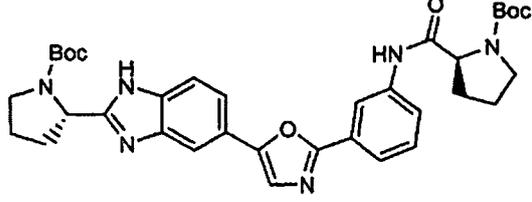
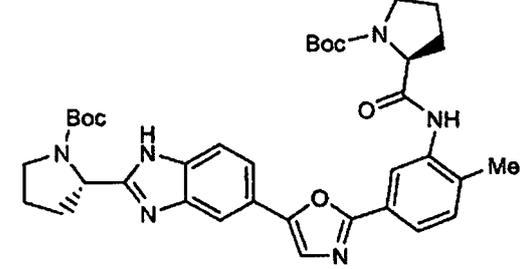
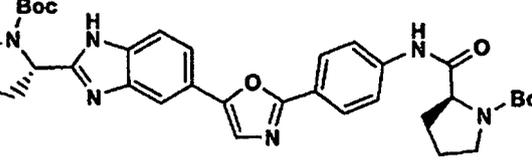
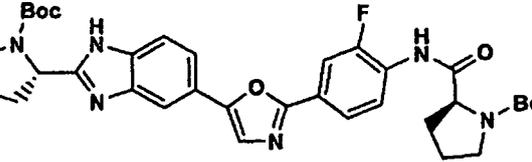
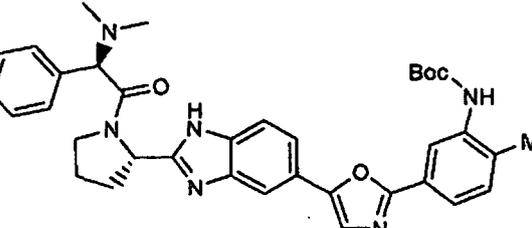


5 Se agitó aproximadamente 5 minutos en atmósfera de nitrógeno antes de la adición de hexacloroetano (146 mg, 0,62 mmol) en una porción una solución de J.41 (237 mg, 0,31 mmol), trifetilfosfina (162 mg, 0,62 mmol) y trietilamina (0,2 ml, 1,74 mmol) en diclorometano (3 ml). La mezcla de reacción se agitó 18 h, se concentró parcialmente, y se aplicó a una columna de gel de sílice 12 M Biotage y eluyó con gradiente de 40 % - 100 % de B. A = hexanos; B = acetato de etilo dando J.42, 95 mg (41 %). CL (Condiciones-J1): 1,95 min; EMBR: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{41}H_{46}N_7O_7$: 748,36; hallado: 748,29.

10

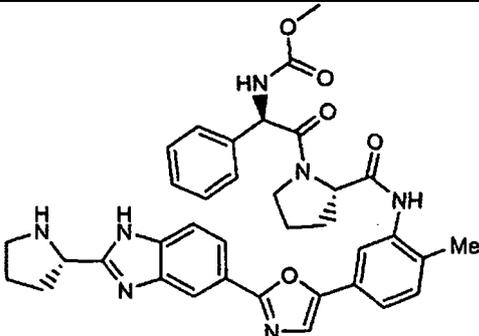
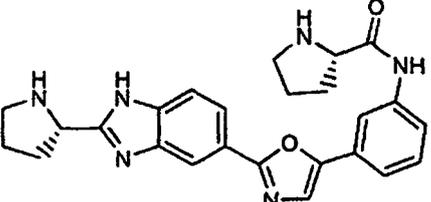
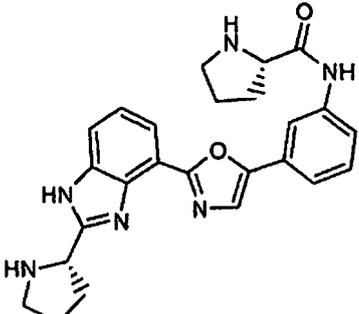
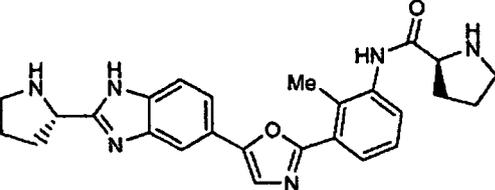
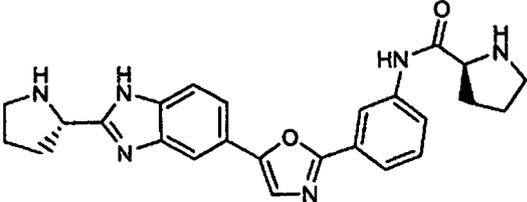
J.42a	 <p>A partir de J.41a</p>	<p>$T_R = 2,64$ min (D-Cond. 2); CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{35}H_{43}N_6O_6$: 643,32; hallado: 643,35.</p> <p>EMAR: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{35}H_{43}N_6O_6$: 643,3244; encontrado 643,3242.</p>
J.42b	 <p>A partir de J.41b</p>	<p>$T_R = 2,97$ min (D-Cond. 2); CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{35}H_{43}N_6O_6$: 643,32; hallado: 643,37.</p> <p>EMAR: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{35}H_{43}N_6O_6$: 643,3244; encontrado 643,3265.</p>

(continuación)

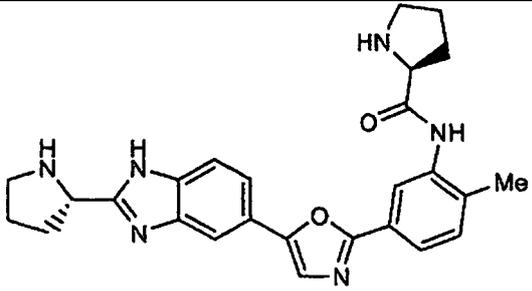
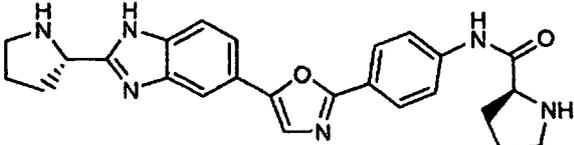
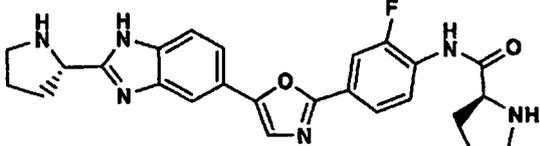
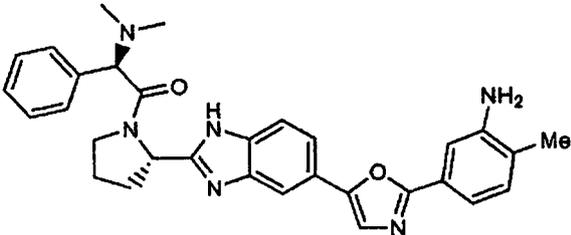
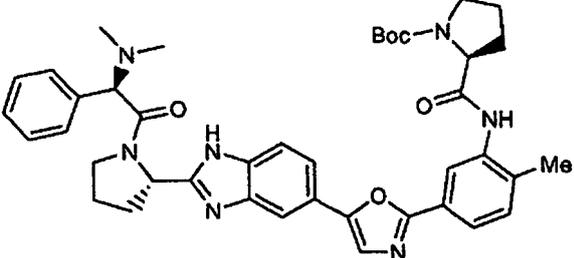
J.42c	 <p>A partir de J.37</p>	<p>$T_R = 2,51$ min (D-Cond. 2); CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{36}H_{45}N_6O_6$: 657,34; hallado: 657,36.</p> <p>EMAR: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{36}H_{45}N_6O_6$: 657,3401; encontrado 657,3407.</p>
J.42d	 <p>A partir de J.37a</p>	<p>$T_R = 2,61$ min (D-Cond. 2); CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{35}H_{43}N_6O_6$: 643,32; hallado: 643,41.</p>
J.42e	 <p>A partir de J.37b</p>	<p>$T_R = 2,63$ min (D-Cond. 2); CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{36}H_{45}N_6O_6$: 657,34; hallado: 657,73.</p> <p>EMAR: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{36}H_{45}N_6O_6$: 657,3401; encontrado 657,3397.</p>
J.42f	 <p>A partir de J.37c</p>	<p>$T_R = 1,59$ min (D-Cond. 2); CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{35}H_{43}N_6O_6$: 643,32; hallado: 643,41.</p>
J.42g	 <p>A partir de J.37d</p>	<p>$T_R = 2,64$ min (D-Cond. 2); CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{35}H_{42}FN_6O_6$: 661,32; hallado: 661,40.</p>
J.42h	 <p>A partir de J.37e</p>	<p>$T_R = 2,41$ min (D-Cond. 2); CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{36}H_{41}N_6O_4$: 621,32; hallado: 621,21.</p>

Ejemplos J.43 - J.43j

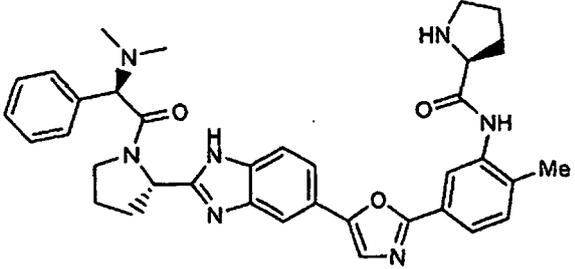
Las pirrolidinas Ejemplos J.42 - J.42h se trataron con HCl como se describe en el Ejemplo J.39 dando los ejemplos J.43 - J.43j como sales HCl.

J.43	 <p>A partir de J.42</p>	<p>$T_R = 1,80$ min (Condiciones-J1) CLEM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{36}H_{38}N_7O_5$: 648,29; encontrado 648.</p>
J.43a	 <p>A partir de J.42a</p>	<p>$T_R = 1,69$ min (D-Cond. 2); CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{25}H_{27}N_6O_2$: 443,22; hallado: 443,23.</p>
J.43b	 <p>A partir de J.42b</p>	<p>$T_R = 1,86$ min (D-Cond. 2); CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{25}H_{27}N_6O_2$: 443,22; hallado: 443,07.</p> <p>EMAR: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{25}H_{27}N_6O_2$: 443,2195; encontrado 443,2213.</p>
J.43c	 <p>A partir de J.42c</p>	<p>$T_R = 1,51$ min (D-Cond. 2); CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{26}H_{29}N_6O_2$: 457,24; hallado: 457,19.</p>
J.43d	 <p>A partir de J.42d</p>	<p>$T_R = 1,64$ min (D-Cond. 2); CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{25}H_{27}N_6O_2$: 443,22; hallado: 443,31.</p> <p>EMAR: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{25}H_{27}N_6O_2$: 443,2195; encontrado 443,2205.</p>

(continuación)

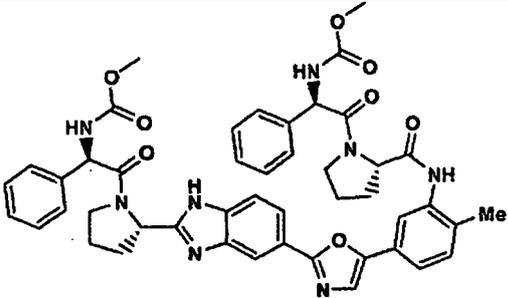
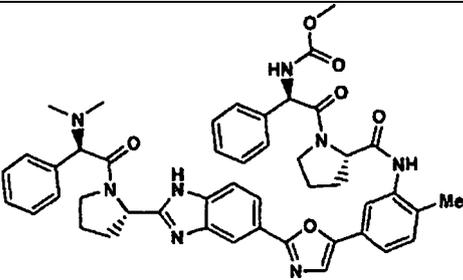
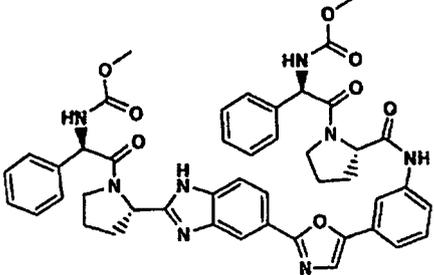
J.43e	 <p>A partir de J.42e</p>	<p>$T_R = 1,70$ min (D-Cond. 2); CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{26}H_{29}N_6O_2$: 457,24; hallado: 457,29.</p> <p>EMAR: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{26}H_{29}N_6O_2$: 457,2352; encontrado 457,2332.</p>
J.43f	 <p>A partir de J.42f</p>	<p>$T_R = 1,59$ min (D-Cond. 2); CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{25}H_{27}N_6O_2$: 443,22; hallado: 443,31.</p> <p>EMAR: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{25}H_{27}N_6O_2$: 443,2195; encontrado 443,2206.</p>
J.43g	 <p>A partir de J.42g</p>	<p>$T_R = 1,61$ min (D-Cond. 2); CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{25}H_{26}FN_6O_2$: 461,21; hallado: 461,31.</p> <p>EMAR: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{25}H_{26}FN_6O_2$: 461,2101; encontrado 461,2101.</p>
J.43h	 <p>A partir de J.42h</p>	<p>$T_R = 1,70$ min (D-Cond. 2); CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{31}H_{33}N_6O_2$: 521,27; hallado: 521,48.</p> <p>EMAR: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{31}H_{33}N_6O_2$: 521,2665; encontrado 521,2673.</p>
J.43i	 <p>A partir de J.43h y N-Boc-L-prolina como se describe en el Ejemplo J.38.</p>	<p>$T_R = 2,33$ min (D-Cond. 2); CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{41}H_{48}N_7O_5$: 718,37; hallado: 718,19.</p> <p>EMAR: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{41}H_{48}N_7O_5$: 718,3717; encontrado 718,3692.</p>

(continuación)

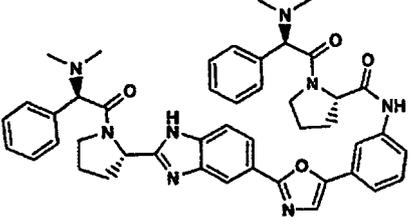
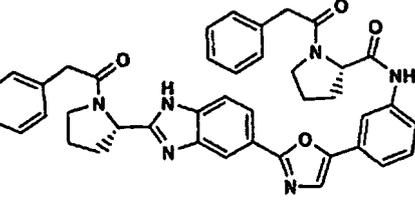
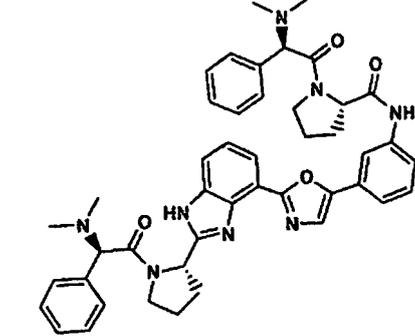
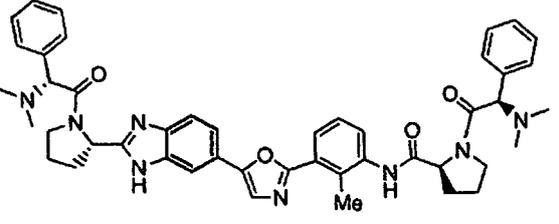
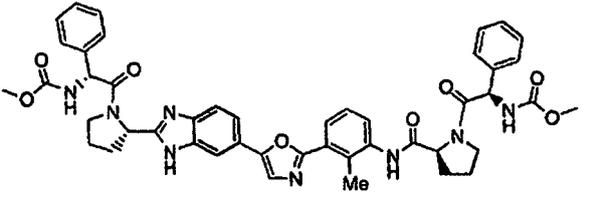
J.43j	 <p>A partir de J.43i como se describe en el Ejemplo J.39</p>	<p>$T_R = 1,69$ min (D-Cond. 2); CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{36}H_{40}N_7O_3$: 618,32; hallado: 618,38.</p>
-------	--	---

Ejemplos J.44 - J53.a

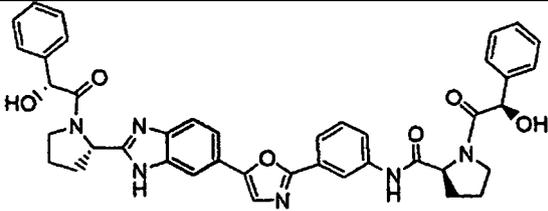
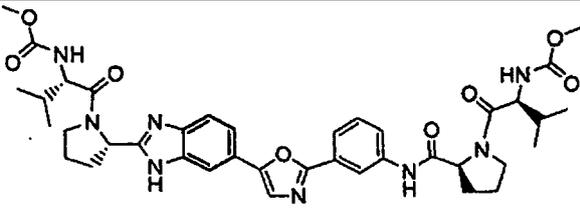
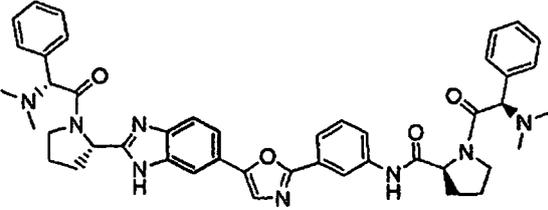
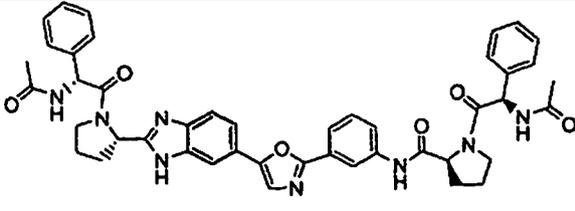
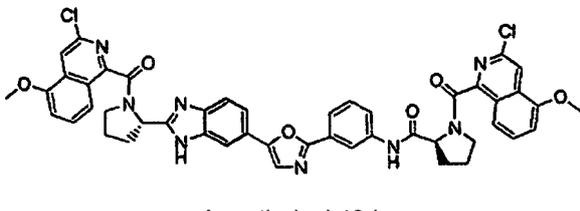
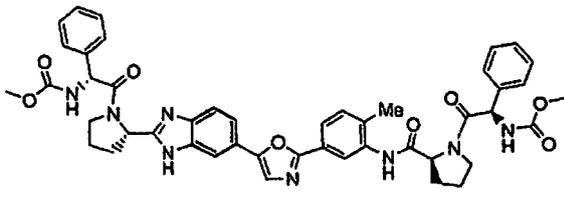
Los Ejemplos J.44 - J.53a se prepararon como se describe en el Ejemplo J.21.

J.44	 <p>A partir de J.43</p>	<p>$T_R = 1,91$ min (Condiciones-J1) EMBR: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{46}H_{47}N_8O_8$: 839,35; encontrado 839,29.</p> <p>EMAR: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{46}H_{47}N_8O_8$: 839,3517; encontrado 839,3492.</p>
J.44a	 <p>A partir de J.43</p>	<p>$T_R = 1,80$ min (Condiciones-J1) EMBR: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{46}H_{49}N_8O_6$: 809,38; encontrado 809,29.</p> <p>EMAR: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{46}H_{49}N_8O_6$: 809,3775; encontrado 809,3768.</p>
J.45	 <p>A partir de J.43a</p>	<p>$T_R = 2,42$ min (D-Cond. 2); CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{45}H_{45}N_8O_8$: 825,34; hallado: 825,40.</p> <p>EMAR: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{45}H_{45}N_8O_8$: 825,3360; encontrado 825,3366.</p>

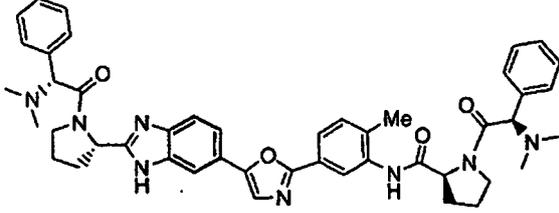
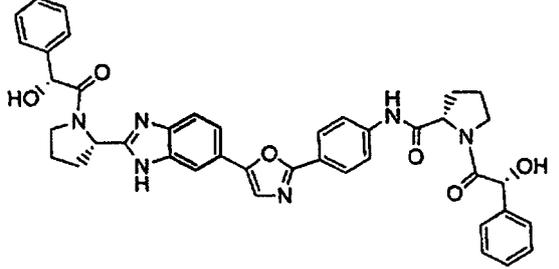
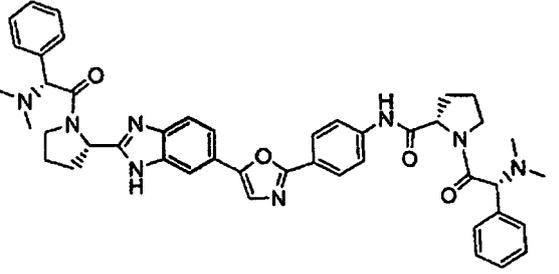
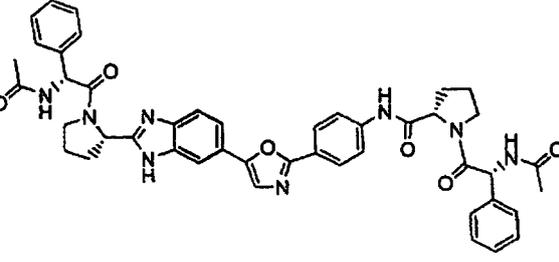
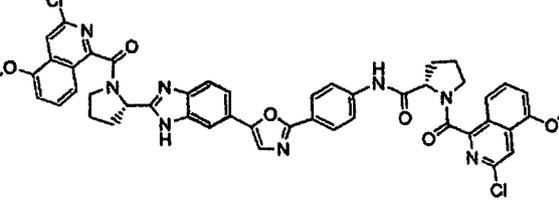
(continuación)

J.45a	 <p>A partir de J.43a</p>	<p>$T_R = 2,27$ min (D-Cond. 2); CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{45}H_{49}N_8O_4$: 765,39; hallado: 765,36.</p> <p>EMAR: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{45}H_{49}N_8O_4$: 765,3877; encontrado 765,3879.</p>
J.45b	 <p>A partir de J.43a</p>	<p>$T_R = 2,48$ min (D-Cond. 2); CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{41}H_{39}N_6O_4$: 679,30; hallado: 679,37.</p> <p>EMAR: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{41}H_{39}N_6O_4$: 679,3033; encontrado 679,3037.</p>
J.46	 <p>A partir de J.43b</p>	<p>$T_R = 2,10$ min (D-Cond. 2); CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{45}H_{49}N_8O_4$: 765,39; hallado: 765,72.</p> <p>EMAR: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{45}H_{49}N_8O_4$: 765,3877; encontrado 765,3899.</p>
J.47	 <p>A partir de J.43c</p>	<p>$T_R = 1,77$ min (Condiciones-D2); CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{46}H_{51}N_8O_4$: 779,40; hallado: 779,49.</p> <p>EMAR: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{46}H_{51}N_8O_4$: 779,4033; hallado: 779,4042.</p>
J.47a	 <p>A partir de J.43c</p>	<p>$T_R = 2,28$ min (Condiciones-D2); CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{46}H_{47}N_8O_8$: 839,35; hallado: 839,43.</p> <p>EMAR: Análisis calculado para $[M+H]^+$ $C_{46}H_{47}N_8O_8$: 839,3517; hallado: 839,3519.</p>

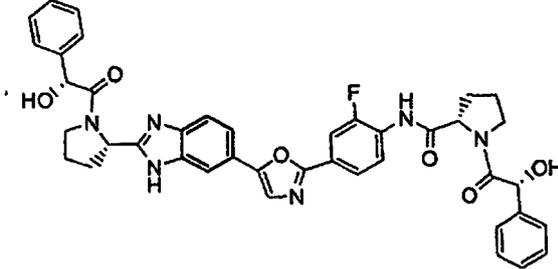
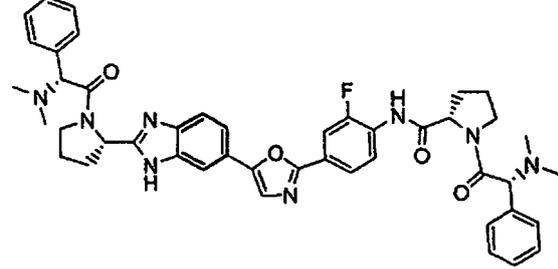
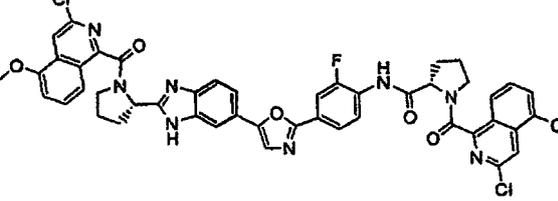
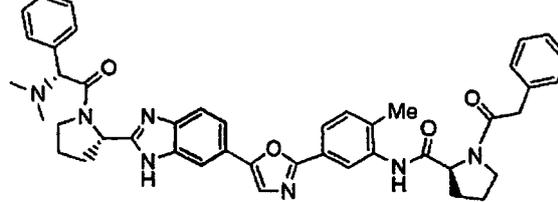
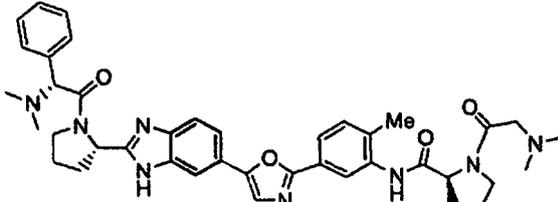
(continuación)

J.48	 <p>A partir de J.43d</p>	<p>$T_R = 2,21$ min (Condiciones-D2); CL/EM: Análisis calculado para [M+H]⁺ C₄₁H₃₉N₈O₆: 711,29; hallado: 711,46.</p> <p>EMAR: Análisis calculado para [M+H]⁺ C₄₁H₃₉N₈O₆: 711,2931; hallado: 711,2942.</p>
J.48a	 <p>A partir de J.43d</p>	<p>$T_R = 2,37$ min (Condiciones-D2); CL/EM: Análisis calculado para [M+H]⁺ C₃₉H₄₉N₈O₆: 757,37; hallado: 757,37.</p> <p>EMAR: Análisis calculado para [M+H]⁺ C₃₉H₄₉N₈O₆: 757,3673; hallado: 757,3705.</p>
J.48b	 <p>A partir de J.43d</p>	<p>$T_R = 1,92$ min (Condiciones-D2); CL/EM: Análisis calculado para [M+H]⁺ C₄₅H₄₉N₈O₄: 765,39; hallado: 765,59.</p> <p>EMAR: Análisis calculado para [M+H]⁺ C₄₅H₄₉N₈O₄: 765,3877; hallado: 765,3841.</p>
J.48c	 <p>A partir de J.43d</p>	<p>$T_R = 2,26$ min (Condiciones-D2); CL/EM: Análisis calculado para [M+H]⁺ C₄₅H₄₅N₈O₆: 793,35; hallado: 793,52.</p> <p>EMAR: Análisis calculado para [M+H]⁺ C₄₅H₄₅N₈O₆: 793,3462; hallado: 793,3452.</p>
J.48d	 <p>A partir de J.43d</p>	<p>$T_R = 2,88$ min (Condiciones-D2); CL/EM: Análisis calculado para [M+H]⁺ C₄₇H₃₉Cl₂N₈O₆: 881,24; hallado: 881,50.</p> <p>EMAR: Análisis calculado para [M+H]⁺ C₄₇H₃₉Cl₂N₈O₆: 881,2370; hallado: 881,2347.</p>
J.49	 <p>A partir de J.43e</p>	<p>$T_R = 2,41$ min (Condiciones-D2); CL/EM: Análisis calculado para [M+H]⁺ C₄₆H₄₇N₈O₈: 839,35; hallado: 839,27.</p> <p>EMAR: Análisis calculado para [M+H]⁺ C₄₆H₄₇N₈O₈: 839,3517; hallado: 839,3535.</p>

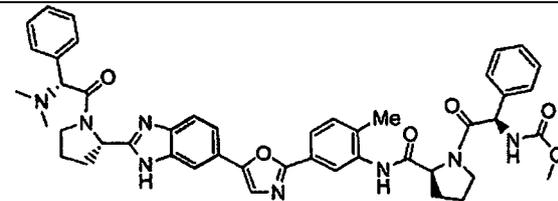
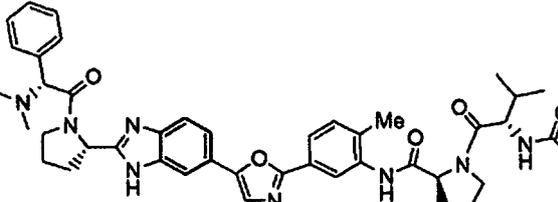
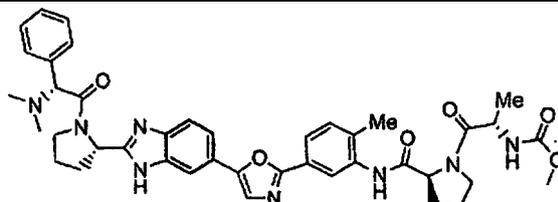
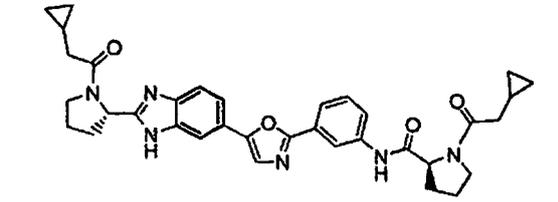
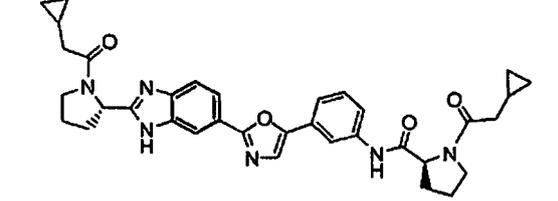
(continuación)

J.49a	 <p>A partir de J.43e</p>	<p>$T_R = 2,07$ min (Condiciones-D2); CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ C₄₆H₅₁N₈O₄: 779,40; hallado: no aparente.</p> <p>EMAR: Análisis calculado para $[M+H]^+$ C₄₆H₅₁N₈O₄: 779,4033; hallado: 779,4014.</p>
J.50	 <p>A partir de J.43f</p>	<p>$T_R = 2,26$ min (Condiciones-D2); CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ C₄₁H₃₉N₆O₆: 711,29; hallado: 711,39.</p> <p>EMAR: Análisis calculado para $[M+H]^+$ C₄₁H₃₉N₆O₆: 711,2931; hallado: 711,2958.</p>
J.50a	 <p>A partir de J.43f</p>	<p>$T_R = 1,92$ min (Condiciones-D2); CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ C₄₅H₄₉N₈O₄: 765,39; hallado: 765,53.</p> <p>EMAR: Análisis calculado para $[M+H]^+$ C₄₅H₄₉N₈O₄: 765,3877; hallado: 765,3843.</p>
J.50b	 <p>A partir de J.43f</p>	<p>$T_R = 2,29$ min (Condiciones-D2); CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ C₄₅H₄₅N₈O₆: 793,35; hallado: 793,49.</p> <p>EMAR: Análisis calculado para $[M+H]^+$ C₄₅H₄₅N₈O₆: 793,3462; hallado: 793,3442.</p>
J.50c	 <p>A partir de J.43f</p>	<p>$T_R = 2,99$ min (Condiciones-D2); CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ C₄₇H₃₉Cl₂N₈O₆: 881,24; hallado: 883,41.</p> <p>EMAR: Análisis calculado para $[M+H]^+$ C₄₇H₃₉Cl₂N₈O₆: 881,2370; hallado: 881,2349.</p>

(continuación)

J.51	 <p>A partir de J.43g</p>	<p>$T_R = 2,29$ min (Condiciones-D2); CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ C41H38FN6O6: 729,28; hallado: 729,36.</p> <p>EMAR: Análisis calculado para $[M+H]^+$ C41H38FN6O6: 729,2837; hallado: 729,2847.</p>
J.51a	 <p>A partir de J.43g</p>	<p>$T_R = 1,93$ min (Condiciones-D2); CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ C45H48FN8O4: 783,38; hallado: 783,52.</p> <p>EMAR: Análisis calculado para $[M+H]^+$ C45H48FN8O4: 783,3783; hallado: 783,3764.</p>
J.51b	 <p>A partir de J.43g</p>	<p>$T_R = 2,89$ min (Condiciones-D2); EMBR: Análisis calculado para $[M+H]^+$ C47H38ClFN8O6: 899,23; hallado: 897,19.</p> <p>EMAR: Análisis calculado para $[M+H]^+$ C47H38ClFN8O6: 899,2275; hallado: 899,2287.</p>
J.52	 <p>A partir de J.43j</p>	<p>$T_R = 2,23$ min (Condiciones-D2); CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ C44H46N7O4: 736,36; hallado: 737,00.</p> <p>EMAR: Análisis calculado para $[M+H]^+$ C44H46N7O4: 736,3611; hallado: 736,3622.</p>
J.52a	 <p>A partir de J.43j</p>	<p>$T_R = 1,75$ min (Condiciones-D2); CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ C40H47N8O4: 703,37; hallado: 703,81.</p> <p>EMAR: Análisis calculado para $[M+H]^+$ C40H47N8O4: 703,3720; hallado: 703,3748.</p>

(continuación)

J.52b	 <p>A partir de J.43j</p>	<p>$T_R = 2,22$ min (Condiciones-D2); CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ C₄₆H₄₉N₈O₆: 809,38; hallado: 809,57.</p> <p>EMAR: Análisis calculado para $[M+H]^+$ C₄₆H₄₉N₈O₆: 809,3775; hallado: 809,3803.</p>
J.52c	 <p>A partir de J.43j</p>	<p>$T_R = 2,27$ min (Condiciones-D2); CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ C₄₃H₅₁N₈O₆: 775,39; hallado: 775,39.</p> <p>EMAR: Análisis calculado para $[M+H]^+$ C₄₃H₅₁N₈O₆: 775,3932; hallado: 775,3921.</p>
J.52d	 <p>A partir de J.43j</p>	<p>$T_R = 2,09$ min (Condiciones-D2); CL/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ C₄₁H₄₇N₈O₆: 747,36; hallado: 747,34.</p> <p>EMAR: Análisis calculado para $[M+H]^+$ C₄₁H₄₇N₈O₆: 747,3619; hallado: 747,3610.</p>
J.53	 <p>A partir de J.43d</p>	<p>$T_R = 2,22$ min (Cond.-D2); CLC/EM: Análisis calculado para $[M+H]^+$ C₃₅H₃₉N₆O₄: 607,30; hallado: 607,71.</p> <p>EMAR: Análisis calculado para $[M+H]^+$ C₃₅H₃₉N₆O₄: 607,3033; hallado: 607,3015.</p>
J.53a	 <p>A partir de J.43a</p>	<p>$T_R = 2,28$ min (Cond.-D2); CL/ES: Análisis calculado para $[M+H]^+$ C₃₅H₃₉N₆O₄: 607,30; hallado: 607,34.</p>

ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Se utilizó un ensayo de replicón del VHC en la presente divulgación y se preparó, llevó a cabo y validó como se describe en el documento PCT/US2006/022197 del mismo solicitante y en O'Boile et. al. Antimicrob Agents Chemother. 2005 Apr;49(4):1346-53. También se han usado procedimientos de ensayo que incorporan informadores de luciferasa como se describe (Apath. com).

Se usaron células de replicón de VCH y células de replicón que contienen mutaciones en la región NS5A para ensayar la familia de compuestos. Los compuestos se determinó que tenían más de 10 veces menos actividad inhibidora sobre células que contienen las mutaciones sobre las células naturales. Así, los compuestos de la presente divulgación pueden ser eficaces en la inhibición de la función de la proteína NS5A del VHC y se

sobreentiende que son eficaces en combinaciones que se han descrito previamente en la solicitud PCT/US2006/022197 y el documento WO/O4014852 del mismo solicitante. Además, los compuestos de la presente divulgación pueden ser eficaces contra el genotipo 1b del VHC. Se sobreentiende que los compuestos de la presente divulgación pueden inhibir múltiples genotipos de VHC. La tabla 2 muestra los valores de CE_{50} (concentración inhibitoria eficaz al 50 %) de compuestos representativos de la presente divulgación contra el genotipo 1b del VHC. En una realización los compuestos de la presente divulgación son inhibidores contra genotipos 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a y 5a. Los valores de CE_{50} contra VHC 1b son como sigue: A (1-10 μ M); B (100-999 nM); C (4,57-99 nM); D (2 pM-4,57 nM).

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

Tabla 2

Ejemplo	CE_{50}	Intervalo	Nombre
J.21		D	((1S)-1-(((2S)-2-(8-(4-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)fenil)-1,4,5,6-tetrahidrobenzo[3,4]ciclohepta[1,2-d]imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo
J.21a		D	(1R)-2-((2S)-2-(8-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-5-il)-1,4,5,6-tetrahidrobenzo[3,4]ciclohepta[1,2-d]imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dietil-2-oxo-1-feniletanamina
J.22		D	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)fenil)-1H-bencimidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo
J.22a		D	(1R)-2-((2S)-2-(4-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-5-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dietil-2-oxo-1-feniletanamina
J.22b		D	((1R)-2-((2S)-2-(4-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-5-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletal)carbamato de metilo
J.23		D	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(3-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)fenil)-1H-bencimidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo
J.23a		D	(1R)-2-((2S)-2-(4-(3-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-5-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dietil-2-oxo-1-feniletanamina
J.23b		D	((1R)-2-((2S)-2-(4-(3-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-5-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletal)carbamato de metilo
J.24	10 pM	D	((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(8-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-bencimidazol-5-il)-1,4,5,6-tetrahidrobenzo[3,4]ciclohepta[1,2-d]imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo
J.25		D	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-4,5-dihidro-3H-nafto[1,2-d]imidazol-7-il)-1H-bencimidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo
J.26	5 pM	D	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-bencimidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo
J.27		D	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-3H-nafto[1,2-d]imidazol-7-il)-1H-bencimidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo

(continuación)

<i>Ejemplo</i>	<i>CE₅₀</i>	<i>Intervalo</i>	<i>Nombre</i>
J.27a		D	(1R)-2-((2R)-2-(7-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-5-il)-1H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dietil-2-oxo-1-feniletanamina
J.27b		D	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-nafto[1,2-d]imidazol-7-il)fenil)-1H-bencimidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo
J.27c	3.0 pM	D	((1R)-2-((2S)-2-(7-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-5-il)fenil)-1H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo
J.28		D	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)fenil)etinil)-1H-bencimidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo
J.28a		D	(1R)-2-((2S)-2-(4-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-5-il)etinil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dietil-2-oxo-1-feniletanamina
J.28a.1		D	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4-(4-etil-2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)etinil)-1H-bencimidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo
J.28a.2		D	((1S)-1-(((2S)-2-(4-(cianometil)-5-(4-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-5-il)etinil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo
J.28b		D	((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(5-(4-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)etinil)-1H-bencimidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo
J.28c		D	((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(4-(4-fluoro-2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-bencimidazol-6-il)etinil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo
J.28d		D	((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(2-fluoro-4-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-bencimidazol-5-il)etinil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo
J.28e		D	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-4,5-dihidro-3H-nafto[1,2-d]imidazol-7-il)etinil)-1H-bencimidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo
J.28e.1		D	((1R)-2-((2S)-2-(7-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-5-il)etinil)-4,5-dihidro-1H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo
J.28f		D	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-3H-nafto[1,2-d]imidazol-7-il)etinil)-1H-bencimidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo
J.28f.1		D	((1R)-2-(((2S)-2-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-benzimidazol-5-il)etinil)-1H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo
J.28g		D	((1S)-1-(((2S)-2-(4-fluoro-6-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-4,5-dihidro-1H-nafto[1,2-d]imidazol-7-il)etinil)-1H-bencimidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo

ES 2 400 951 T3

J.28h	120 pM	D	((1S)-1-(((2S)-2-(4-fluoro-6-((2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-nafto[1,2-d]imidazol-7-il)etilil)-1H-bencimidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo
-------	--------	---	---

(continuación)

<i>Ejemplo</i>	<i>CE₅₀</i>	<i>Intervalo</i>	<i>Nombre</i>
J.28h.1		D	((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(5-((2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-4,5-dihidro-1H-nafto[1,2-d]imidazol-7-il)etnil)-1H-bencimidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo
J.28h.2		D	((1R)-2-((1R,3S,5R)-3-(7-((2-((1R,3S,5R)-2-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-bencimidazol-5-il)etnil)-4,5-dihidro-1H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo
J.28i		D	((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(5-((2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-nafto[1,2-d]imidazol-7-il)etnil)-1H-bencimidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo
J.28i.1		D	((1R)-2-((1R,3S,5R)-3-(7-((2-((1R,3S,5R)-2-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-bencimidazol-5-il)etnil)-1H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo
J.28i.2	0.51 pM	D	((1S)-1-(4,4-difluorociclohexil)-2-((1R,3S,5R)-3-(7-((2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-(4,4-difluorociclohexil)-2-((metoxicarbonil)amino)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-bencimidazol-5-il)etnil)-1H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxoetil)carbamato de metilo
J.28i.3		D	((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(7-((2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-bencimidazol-5-il)etnil)-1H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo
J.28i.4		D	((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(7-((2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-bencimidazol-5-il)etnil)-1H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo
J.28j		D	((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-fluoro-6-((2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-4,5-dihidro-1H-nafto[1,2-d]imidazol-7-il)etnil)-1H-bencimidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo
J.28k		D	((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-fluoro-6-((2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-nafto[1,2-d]imidazol-7-il)etnil)-1H-bencimidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo
J.28k.1		D	(1R,3S,5R)-3-(7-((2-((1R,3S,5R)-2-(N-(metoxicarbonil)-L-valil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-bencimidazol-5-il)etnil)-1H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de bencilo
J.28l	7 nM	C	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(3-((2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-5-il)etnil)fenil)-1H-imidazol-4-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo
J.28m	55,7 nM	C	(1R)-2-((2S)-2-(5-(3-((2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-5-il)etnil)fenil)-1H-imidazol-4-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dietil-2-oxo-1-feniletanamina
J.28n		D	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4-(4-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)etnil)-1H-bencimidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo
J.28o		D	((1S)-1-(((2S,5S)-2-(5-((2-((2S,5S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-5-metil-2-pirrolidinil)-1H-nafto[1,2-d]imidazol-7-il)etnil)-1H-bencimidazol-2-il)-5-metil-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo

(continuación)

<i>Ejemplo</i>	<i>CE₅₀</i>	<i>Intervalo</i>	<i>Nombre</i>
J.28p		D	((1S)-2-((2S,5S)-2-(7-((2S,5S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetil)-5-metil-2-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-5-il)etinil)-1H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-5-metil-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo
JB.8		D	((1S)-1-(((2S)-2-(4-((4-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-5-il)fenil)etinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo
JB.8.1		B	((1R)-1-(((2S)-2-(4-((4-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-5-il)fenil)etinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo
JB.9		D	((1S)-2-((2S)-2-(5-(4-((2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)etinil)fenil)-1H-bencimidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metilo
JB.10		D	((1S,2R)-2-metoxi-1-(((2S)-2-(5-(4-((2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-treonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)etinil)fenil)-1H-bencimidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metilo
JB.11		D	((1R)-2-((2S)-2-(4-((4-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-5-il)fenil)etinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo
JB.12	65.2 pM	D	2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-5-(4-((2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)etinil)fenil)-1H-bencimidazol
J.28r	15.5 pM	D	((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(7-(2-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-bencimidazol-5-il)etil)-1H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo
J.28s		D	((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(7-(2-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-bencimidazol-5-il)etil)-1H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo
JB.15		D	((1S)-1-(((2S)-2-(4-(2-(4-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-5-il)fenil)etinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo
M.8	46,4 nM	C	(S)-1-acetil-N-(4-((2-((S)-1-(2-fenilacetil)pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)etinil)fenil)pirrolidin-2-carboxamida
M.9		C	(S)-1-(2-fenilacetil)-N-(4-((2-((S)-1-(2-fenilacetil)pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)etinil)fenil)pirrolidin-2-carboxamida
M.10	202 nM	B	(S)-1-acetil-N-(4-(2-(2-((S)-1-(2-fenilacetil)pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)etinil)fenil)pirrolidin-2-carboxamida
M.11		C	(S)-1-(2-fenilacetil)-N-(4-(2-(2-((S)-1-(2-fenilacetil)pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)etinil)fenil)pirrolidin-2-carboxamida
J.44		D	((1R)-2-((2S)-2-((5-(2-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-5-il)-1,3-oxazol-5-il)-2-metilfenil)carbamoil)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo
J.44a		D	(R)-2-((S)-2-(5-(2-(2-((S)-1-((R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxazol-5-il)-2-metilfenilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo

(continuación)

<i>Ejemplo</i>	<i>CE₅₀</i>	<i>Intervalo</i>	<i>Nombre</i>
J.45		D	((1R)-2-((2S)-2-((3-(2-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-5-il)-1,3-oxazol-5-il)fenil)carbamoil)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo
J.45a		D	1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-N-(3-(2-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-5-il)-1,3-oxazol-5-il)fenil)-L-prolinamida
J.45b		D	(S)-1-(2-fenilacetil)-N-(3-(2-(2-((S)-1-(2-fenilacetil)pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxazol-5-il)fenil)pirrolidin-2-carboxamida
J.46		D	(S)-1-((R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-N-(3-(2-(2-((S)-1-((R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)oxazol-5-il)fenil)pirrolidin-2-carboxamida
J.47		D	1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-N-(3-(5-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-5-il)-1,3-oxazol-2-il)-2-metilfenil)-L-prolinamida
J.47a		D	((1R)-2-((2S)-2-((3-(5-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-5-il)-1,3-oxazol-2-il)-2-metilfenil)carbamoil)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo
J.48		D	1-((2R)-2-hidroxi-2-fenilacetil)-N-(3-(5-(2-((2S)-1-((2R)-2-hidroxi-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-5-il)-1,3-oxazol-2-il)fenil)-L-prolinamida
J.48a		D	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(2-(3-(((2S)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-1-pirrolidinil)carbonil)amino)fenil)-1,3-oxazol-5-il)-1H-bencimidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo
J.48b		C	(2R)-2-(dimetilamino)-N-(3-(5-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-5-il)-1,3-oxazol-2-il)fenil)-2-fenilacetamida
J.48c		D	1-((2R)-2-acetamido-2-fenilacetil)-N-(3-(5-(2-((2S)-1-((2R)-2-acetamido-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-5-il)-1,3-oxazol-2-il)fenil)-L-prolinamida
J.48d	147 nM	B	1-((3-cloro-5-metoxi-1-isoquinolinil)carbonil)-N-(3-(5-(2-((2S)-1-((3-cloro-5-metoxi-1-isoquinolinil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-5-il)-1,3-oxazol-2-il)fenil)-L-prolinamida
J.49		D	((1R)-2-((2S)-2-((5-(5-(2-(1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-5-il)-1,3-oxazol-2-il)-2-metilfenil)carbamoil)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo
J.49a		D	(S)-1-((R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-N-(5-(5-(2-((S)-1-((R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)oxazol-2-il)-2-metilfenil)pirrolidin-2-carboxamida
J.50		C	1-((2R)-2-hidroxi-2-fenilacetil)-N-(4-(5-(2-((2S)-1-((2R)-2-hidroxi-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-5-il)-1,3-oxazol-2-il)fenil)-L-prolinamida
J.50a		D	1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-N-(4-(5-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-5-il)-1,3-oxazol-2-il)fenil)-L-prolinamida
J.50b		D	1-((2R)-2-acetamido-2-fenilacetil)-N-(4-(5-(2-((2S)-1-((2R)-2-acetamido-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-5-il)-1,3-oxazol-2-il)fenil)-L-prolinamida
J.50c	>10 μM	A	1-((3-cloro-5-metoxi-1-isoquinolinil)carbonil)-N-(4-(5-(2-((2S)-1-((3-cloro-5-metoxi-1-isoquinolinil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-5-il)-1,3-oxazol-2-il)fenil)-L-prolinamida
J.51		C	N-(2-fluoro-4-(5-(2-((2S)-1-((2R)-2-hidroxi-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-5-il)-1,3-oxazol-2-il)fenil)-1-((2R)-2-hidroxi-2-fenilacetil)-L-prolinamida

(continuación)

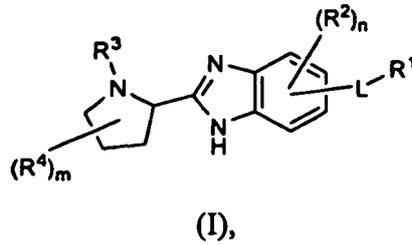
<i>Ejemplo</i>	<i>CE₅₀</i>	<i>Intervalo</i>	<i>Nombre</i>
J.51a		D	1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-N-(4-(5-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-5-il)-1,3-oxazol-2-il)-2-fluorofenil)-L-prolinamida
J.51b		B	1-((3-cloro-5-metoxi-1-isoquinolinil)carbonil)-N-(4-(5-(2-((2S)-1-((3-cloro-5-metoxi-1-isoquinolinil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-5-il)-1,3-oxazol-2-il)-2-fluorofenil)-L-prolinamida
J.52		D	N-(5-(5-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-5-il)-1,3-oxazol-2-il)-2-metilfenil)-1-(fenilacetil)-L-prolinamida
J.52a		C	N,N-dimetilglicil-N-(5-(5-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-5-il)-1,3-oxazol-2-il)-2-metilfenil)-L-prolinamida
J.52b		D	((1R)-2-((2S)-2-((5-(5-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-5-il)-1,3-oxazol-2-il)-2-metilfenil)carbamoil)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo
J.52c		D	N-(metoxicarbonil)-L-valil-N-(5-(5-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-5-il)-1,3-oxazol-2-il)-2-metilfenil)-L-prolinamida
J.52d		D	N-(metoxicarbonil)-L-alanil-N-(5-(5-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-5-il)-1,3-oxazol-2-il)-2-metilfenil)-L-prolinamida
J.53		B	1-(ciclopropilacetil)-N-(3-(5-(2-((2S)-1-(ciclopropilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-5-il)-1,3-oxazol-2-il)fenil)-L-prolinamida
J.53a		A	1-(ciclopropilacetil)-N-(3-(2-(2-((2S)-1-(ciclopropilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-5-il)-1,3-oxazol-5-il)fenil)-L-prolinamida

5 Será evidente para un experto en la técnica que la presente divulgación no queda limitada a los anteriores ejemplos ilustrativos, y que puede llevarse a la práctica en otras formas específicas sin apartarse de atributos esenciales de la misma. Por tanto, se desea que los ejemplos sean considerados en todos los aspectos como ilustrativos y no limitantes, haciéndose referencia a las reivindicaciones adjuntas, y no a los ejemplos anteriores y, por lo tanto, se pretende que todos los cambios que están dentro del significado y del alcance de equivalencia de las reivindicaciones estén incluidos en la presente.

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

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)

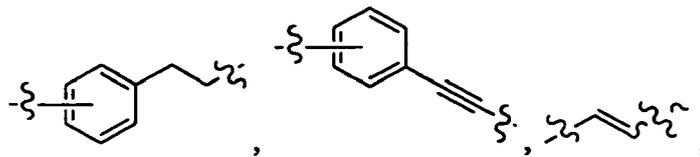
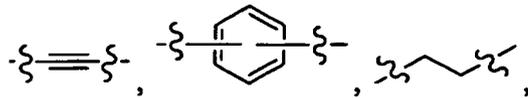


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

5 cada m es independientemente 0 o 1;

cada n es independientemente 0 o 1;

L es un enlace o se selecciona de



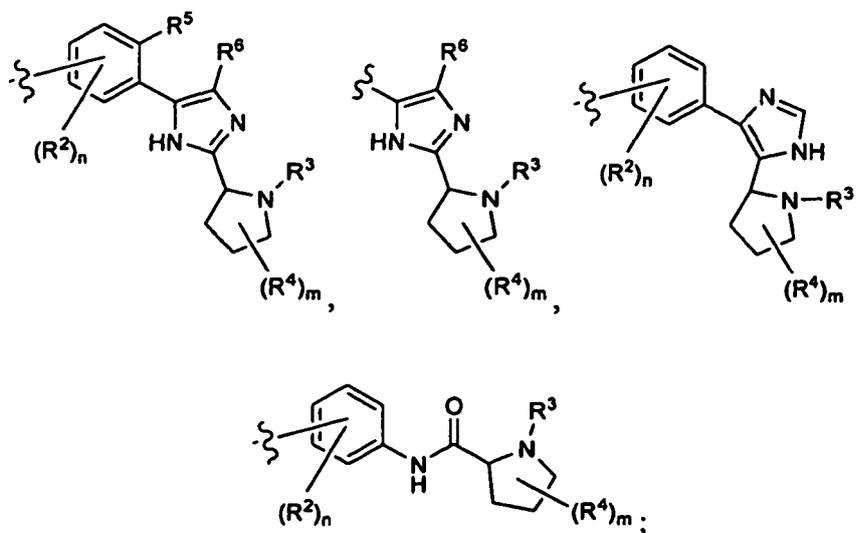
y



10

en los que cada grupo está representado con su extremo izquierdo unido al benzimidazol y su extremo derecho unido a R¹;

R¹ se selecciona de



cada R² se selecciona independientemente de alquilo y halo;

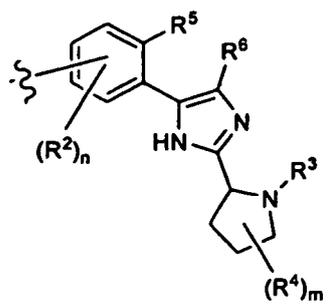
cada R³ se selecciona independientemente de hidrógeno y -C(O)R⁷;

R⁴ es alquilo;

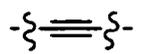
- 5 R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, cianoalquilo y halo, o R⁵ y R⁶, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de seis o siete miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo seleccionado de nitrógeno y oxígeno y opcionalmente un doble enlace adicional; y

cada R⁷ se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilalcoxi, arilalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterociclilo, heterocicli(al)quilo, (NR^cR^d)alqueno y (NR^cR^d)alquilo.

- 10 2. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L es un enlace.
 3. Un compuesto de la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es

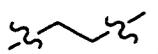


4. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L es

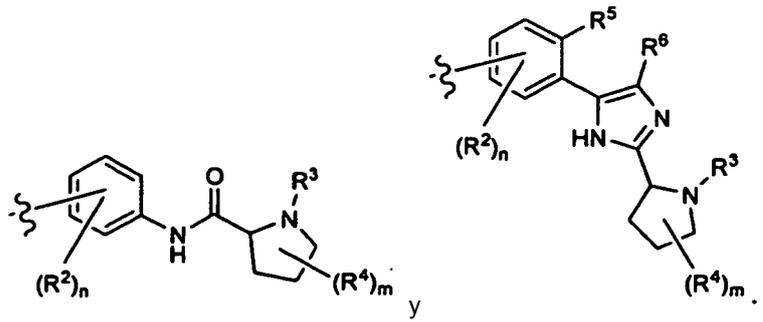


15

5. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L es



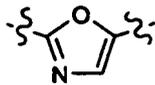
6. Un compuesto de la reivindicación 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ se selecciona de



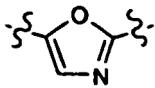
7. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L es



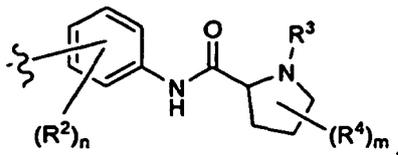
5 8. Un compuesto de la reivindicación 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L se selecciona de



y



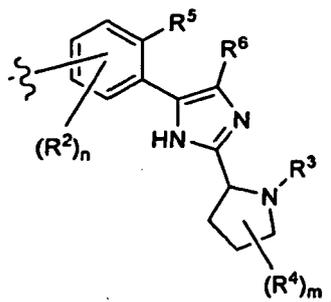
10 9. Un compuesto de la reivindicación 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es



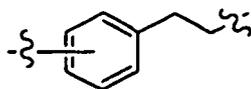
10. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L es



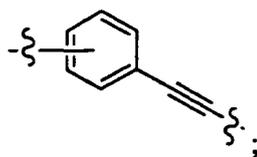
11. Un compuesto de la reivindicación 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es



12. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L se selecciona de



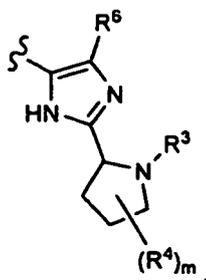
y



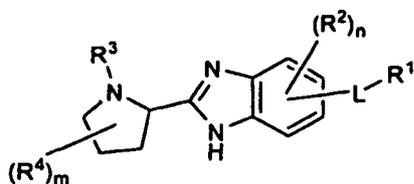
5

en donde cada grupo está representado con su extremo izquierdo unido al bencimidazol y su extremo derecho unido a R¹.

13. Un compuesto de la reivindicación 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es



10 14. Un compuesto de Fórmula (II)



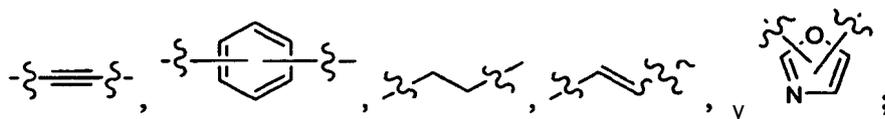
(II),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

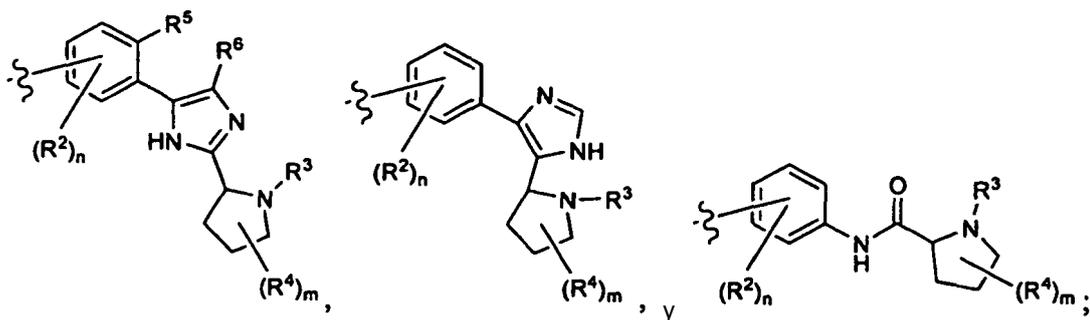
cada m es independientemente 0 o 1;

cada n es independientemente 0 o 1

15 L es un enlace o se selecciona de



R¹ se selecciona de



cada R^2 se selecciona independientemente de alquilo y halo;

cada R^3 se selecciona independientemente de hidrógeno y $-C(O)R^7$;

R^4 es alquilo;

5 R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno o halo, o

R^5 y R^6 , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de seis o siete miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo seleccionado de nitrógeno y oxígeno y que opcionalmente contiene un doble enlace adicional; y

10 cada R^7 se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, (NR^cR^d) alquenoilo y (NR^cR^d) alquilo.

15. Un compuesto seleccionado de

((1S)-1-(((2S)-2-(8-(4-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)fenil)-1,4,5,6-tetrahidrobenzo[3,4]ciclohepta[1,2-d]imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;

15 (1R)-2-((2S)-2-(8-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-5-il)-1,4,5,6-tetrahidrobenzo[3,4]ciclohepta[1,2-d]imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dietil-2-oxo-1-feniletanamina;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)fenil)-1H-bencimidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;

(1R)-2-((2S)-2-(4-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-5-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dietil-2-oxo-1-feniletanamina;

20 ((1R)-2-((2S)-2-(4-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-5-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletanil)carbamato de metilo;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(3-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)fenil)-1H-bencimidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;

25 (1R)-2-((2S)-2-(4-(3-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-5-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dietil-2-oxo-1-feniletanamina;

((1R)-2-((2S)-2-(4-(3-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-5-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletanil)carbamato de metilo;

30 ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(8-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-bencimidazol-5-il)-1,4,5,6-tetrahidrobenzo[3,4]ciclohepta[1,2-d]imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-4,5-dihidro-3H-nafto[1,2-d]imidazol-7-il)-1H-bencimidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;

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

35 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-3H-nafto[1,2-d]imidazol-7-il)-1H-bencimidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;

(1R)-2-((2R)-2-(7-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-5-il)-1H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dietil-2-oxo-1-feniletanamina;

- ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-nafto[1,2-d]imidazol-7-il)fenil)-1H-bencimidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- ((1R)-2-((2S)-2-(7-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-5-il)fenil)-1H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo;
- 5 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)fenil)etinil)-1H-bencimidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- (1R)-2-((2S)-2-(4-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-5-il)etinil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dietil-2-oxo-1-feniletanamina;
- 10 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4-(4-etil-2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)etinil)-1H-bencimidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(cianometil)-5-(4-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-5-il)etinil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(5-(4-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)etinil)-1H-bencimidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- 15 ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(4-(4-fluoro-2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-bencimidazol-6-il)etinil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- 20 ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(2-fluoro-4-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-bencimidazol-5-il)etinil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-4,5-dihidro-3H-nafto[1,2-d]imidazol-7-il)etinil)-1H-bencimidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- 25 ((1R)-2-((2S)-2-(7-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-5-il)etinil)-4,5-dihidro-1H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo;
- ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-3H-nafto[1,2-d]imidazol-7-il)etinil)-1H-bencimidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- ((1R)-2-((2S)-2-(7-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-5-il)etinil)-1H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo;
- 30 ((1S)-1-(((2S)-2-(4-fluoro-6-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-4,5-dihidro-1H-nafto[1,2-d]imidazol-7-il)etinil)-1H-bencimidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- ((1S)-1-(((2S)-2-(4-fluoro-6-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-nafto[1,2-d]imidazol-7-il)etinil)-1H-bencimidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- 35 ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(5-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-4,5-dihidro-1H-nafto[1,2-d]imidazol-7-il)etinil)-1H-bencimidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- ((1R)-2-((1R,3S,5R)-3-(7-(2-((1R,3S,5R)-2-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-bencimidazol-5-il)etinil)-4,5-dihidro-1H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo;
- 40 ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(5-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-nafto[1,2-d]imidazol-7-il)etinil)-1H-bencimidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- ((1R)-2-((1R,3S,5R)-3-(7-(2-((1R,3S,5R)-2-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-bencimidazol-5-il)etinil)-1H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo;
- 45 ((1S)-1-(4,4-difluorociclohexil)-2-((1R,3S,5R)-3-(7-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-(4,4-difluorociclohexil)-2-((metoxicarbonil)amino)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-bencimidazol-5-il)etinil)-1H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxoetil)carbamato de metilo;
- ((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(7-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-bencimidazol-5-il)etinil)-1H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-
- 50

(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo;

((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(7-((2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-bencimidazol-5-il)etil)-1H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo;

5 ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-fluoro-6-((2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-4,5-dihidro-1H-nafto[1,2-d]imidazol-7-il)etil)-1H-bencimidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;

10 ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-fluoro-6-((2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-nafto[1,2-d]imidazol-7-il)etil)-1H-bencimidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;

(1R,3S,5R)-3-(7-((2-((1R,3S,5R)-2-(N-(metoxicarbonil)-L-valil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-bencimidazol-5-il)etil)-1H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de bencilo;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(3-((2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-5-il)etil)fenil)-1H-imidazol-4-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;

15 (1R)-2-((2S)-2-(5-(3-((2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-5-il)etil)fenil)-1H-imidazol-4-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dietil-2-oxo-1-feniletanamina;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4-(4-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)etil)-1H-bencimidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;

20 ((1S)-1-(((2S,5S)-2-(5-((2-((2S,5S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-5-metil-2-pirrolidinil)-1H-nafto[1,2-d]imidazol-7-il)etil)-1H-bencimidazol-2-il)-5-metil-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;

((1S)-2-((2S,5S)-2-(7-((2-((2S,5S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-5-metil-2-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-5-il)etil)-1H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-5-metil-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo;

25 ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(7-(2-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-bencimidazol-5-il)etil)-1H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;

((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(7-(2-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-bencimidazol-5-il)etil)-1H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo;

30 (S)-1-acetil-N-(4-(2-((S)-1-(2-fenilacetil)pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)etil)fenil)pirrolidin-2-carboxamida;

(S)-1-(2-fenilacetil)-N-(4-(2-((S)-1-(2-fenilacetil)pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)etil)fenil)pirrolidin-2-carboxamida;

(S)-1-acetil-N-(4-(2-(2-((S)-1-(2-fenilacetil)pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)etil)fenil)pirrolidin-2-carboxamida;

35 (S)-1-(2-fenilacetil)-N-(4-(2-(2-((S)-1-(2-fenilacetil)pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)etil)fenil)pirrolidin-2-carboxamida;

((1R)-2-((2S)-2-(5-(2-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-5-il)-1,3-oxazol-5-il)-2-metilfenil)carbamoil)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo;

(R)-2-((S)-2-(5-(2-(2-((S)-1-((R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxazol-5-il)-2-metilfenilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo;

40 ((1R)-2-((2S)-2-(3-(2-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-5-il)-1,3-oxazol-5-il)fenil)carbamoil)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo;

1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-N-(3-(2-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-5-il)-1,3-oxazol-5-il)fenil)-L-prolinamida;

45 (S)-1-(2-fenilacetil)-N-(3-(2-(2-((S)-1-(2-fenilacetil)pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxazol-5-il)fenil)pirrolidin-2-carboxamida;

(S)-1-((R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-N-(3-(2-(2-((S)-1-((R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)oxazol-5-il)fenil)pirrolidin-2-carboxamida;

1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-N-(3-(5-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-

- bencimidazol-5-il)-1,3-oxazol-2-il)-2-metilfenil)-L-prolinamida;
- ((1R)-2-((2S)-2-((3-(5-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-5-il)-1,3-oxazol-2-il)-2-metilfenil)carbamoil)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo;
- 5 1-((2R)-2-hidroxi-2-fenilacetil)-N-(3-(5-(2-((2S)-1-((2R)-2-hidroxi-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-5-il)-1,3-oxazol-2-il)fenil)-L-prolinamida;
- ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(2-(3-(((2S)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-1-pirrolidinil)carbonil)amino)fenil)-1,3-oxazol-5-il)-1H-bencimidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- (2R)-2-(dimetilamino)-N-(3-(5-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-5-il)-1,3-oxazol-2-il)fenil)-2-fenilacetamida;
- 10 1-((2R)-2-acetamido-2-fenilacetil)-N-(3-(5-(2-((2S)-1-((2R)-2-acetamido-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-5-il)-1,3-oxazol-2-il)fenil)-L-prolinamida;
- 1-((3-cloro-5-metoxi-1-isoquinolinil)carbonil)-N-(3-(5-(2-((2S)-1-((3-cloro-5-metoxi-1-isoquinolinil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-5-il)-1,3-oxazol-2-il)fenil)-L-prolinamida;
- 15 ((1R)-2-((2S)-2-((5-(5-(2-(1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-5-il)-1,3-oxazol-2-il)-2-metilfenil)carbamoil)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo;
- (S)-1-((R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-N-(5-(5-(2-((S)-1-((R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)oxazol-2-il)-2-metilfenil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 1-((2R)-2-hidroxi-2-fenilacetil)-N-(4-(5-(2-((2S)-1-((2R)-2-hidroxi-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-5-il)-1,3-oxazol-2-il)fenil)-L-prolinamida;
- 20 1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-N-(4-(5-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-5-il)-1,3-oxazol-2-il)fenil)-L-prolinamida;
- 1-((2R)-2-acetamido-2-fenilacetil)-N-(4-(5-(2-((2S)-1-((2R)-2-acetamido-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-5-il)-1,3-oxazol-2-il)fenil)-L-prolinamida;
- 25 1-((3-cloro-5-metoxi-1-isoquinolinil)carbonil)-N-(4-(5-(2-((2S)-1-((3-cloro-5-metoxi-1-isoquinolinil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-5-il)-1,3-oxazol-2-il)fenil)-L-prolinamida;
- N-(2-fluoro-4-(5-(2-((2S)-1-((2R)-2-hidroxi-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-5-il)-1,3-oxazol-2-il)fenil)-1-((2R)-2-hidroxi-2-fenilacetil)-L-prolinamida;
- 1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-N-(4-(5-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-5-il)-1,3-oxazol-2-il)-2-fluorofenil)-L-prolinamida;
- 30 1-((3-cloro-5-metoxi-1-isoquinolinil)carbonil)-N-(4-(5-(2-((2S)-1-((3-cloro-5-metoxi-1-isoquinolinil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-5-il)-1,3-oxazol-2-il)-2-fluorofenil)-L-prolinamida;
- N-(5-(5-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-5-il)-1,3-oxazol-2-il)-2-metilfenil)-1-(fenilacetil)-L-prolinamida;
- 35 N,N-dimetilglicil-N-(5-(5-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-5-il)-1,3-oxazol-2-il)-2-metilfenil)-L-prolinamida;
- ((1R)-2-((2S)-2-((5-(5-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-5-il)-1,3-oxazol-2-il)-2-metilfenil)carbamoil)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo;
- N-(metoxicarbonil)-L-valil-N-(5-(5-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-5-il)-1,3-oxazol-2-il)-2-metilfenil)-L-prolinamida;
- 40 N-(metoxicarbonil)-L-alanil-N-(5-(5-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-5-il)-1,3-oxazol-2-il)-2-metilfenil)-L-prolinamida;
- ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-5-il)fenil)etnil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- 45 ((1R)-1-(((2S)-2-(4-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-5-il)fenil)etnil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)etnil)fenil)-1H-bencimidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metilo;

- ((1S,2R)-2-metoxi-1-(((2S)-2-(5-(4-((2-(2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-treonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)etil)fenil)-1H-bencimidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metilo;
- ((1R)-2-((2S)-2-(4-((4-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-5-il)fenil)etil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo;
- 5 2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-5-(4-((2-(2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)etil)fenil)-1H-bencimidazol;
- ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(7-(2-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-bencimidazol-5-il)etil)-1H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- 10 ((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(7-(2-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-bencimidazol-5-il)etil)-1H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo;
- ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(2-(4-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-5-il)fenil)etil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- 15 1-(ciclopropilacetil)-N-(3-(5-(2-((2S)-1-(ciclopropilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-5-il)-1,3-oxazol-2-il)fenil)-L-prolinamida; y
- 1-(ciclopropilacetil)-N-(3-(2-(2-((2S)-1-(ciclopropilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-5-il)-1,3-oxazol-5-il)fenil)-L-prolinamida;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 **16.** Una composición que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 17.** La composición de la reivindicación 16, que comprende además uno o dos compuestos adicionales que tienen actividad contra el VHC.
- 18.** La composición de la reivindicación 17, en la que al menos uno de los compuestos adicionales es un interferón o una ribavirina.
- 25 **19.** La composición de la reivindicación 18, en la que el interferón se selecciona de interferón alfa 2B, interferón alfa pegilado, interferón de consenso, interferón alfa 2A e interferón tau linfoblastoide.
- 20.** La composición de la reivindicación 17, en la que al menos uno de los compuestos adicionales se selecciona de interleucina 2, interleucina 6, interleucina 12, un compuesto que potencia el desarrollo de una respuesta de linfocitos T colaboradores de tipo 1, ARN de interferencia, ARN antisentido, Imiqimod, ribavirina, un inhibidor de inosina 5'-monofosfato deshidrogenasa, amantadina y rimantadina.
- 30 **21.** La composición de la reivindicación 17, 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 el VHC.
- 35 **22.** Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento de tratamiento de una infección por VHC.
- 23.** El compuesto para su uso según la reivindicación 22, que comprende además administrar uno o dos compuestos adicionales que tienen actividad contra el VHC antes de, después de, o simultáneamente con el compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 40 **24.** El compuesto para su uso según la reivindicación 23, en el que al menos uno de los compuestos adicionales es un interferón o una ribavirina.
- 25.** El compuesto para su uso según la reivindicación 24, en el que el interferón se selecciona de interferón alfa 2B, interferón alfa pegilado, interferón de consenso, interferón alfa 2A e interferón tau linfoblastoide.
- 45 **26.** El compuesto para su uso según la reivindicación 23, 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 linfocitos T colaboradores de tipo 1, ARN de interferencia, ARN antisentido, Imiqimod, ribavirina, un inhibidor de inosina 5'-monofosfato deshidrogenasa, amantadina y rimantadina.
- 50 **27.** El compuesto para su uso según la reivindicación 23, 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 el VHC.