

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 415 208**

51 Int. Cl.:

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

A61K 31/4178 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.02.2009 E 09710934 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2013 EP 2242750**

54 Título: **Derivados bifenilo con conformación restringida para su uso como inhibidores del virus de la hepatitis C**

30 Prioridad:

13.02.2008 US 28266

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

24.07.2013

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 05843-4000 , US**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 415 208 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

Derivados bifenilo con conformación restringida para su uso como inhibidores del virus de la hepatitis C

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

5 La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de EE.UU. nº de serie 61/028.266 presentada el 13 de febrero de 2008.

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

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

15 Actualmente, la terapia anti-VHC más eficaz emplea una combinación de interferón alfa y ribavirina, que conduce a una eficacia mantenida en el 40% de los pacientes. Resultados clínicos recientes demuestran que el interferón alfa pegilado es superior al interferón alfa no modificado en monoterapia. Sin embargo, incluso con regímenes terapéuticos experimentales que implican combinaciones de interferón alfa pegilado y ribavirina, una parte sustancial de pacientes no tienen una reducción mantenida de la carga viral. Por lo tanto, hay una clara y largamente percibida necesidad de desarrollar agentes terapéuticos eficaces para el tratamiento de la infección por VHC.

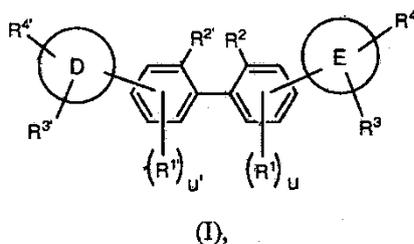
20 El VHC es un virus ARN de cadena positiva. Basándose en una comparación de la secuencia de aminoácidos deducida y la extensa similitud en la región 5' no traducida, el VHC se ha clasificado como un género independiente de la familia Flaviviridae. Todos los miembros de la familia Flaviviridae tienen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

25 Dentro de la secuencia de nucleótidos y de aminoácidos codificada en todo el genoma del VHC existe una considerable heterogeneidad. Se han caracterizado al menos seis genotipos principales y se han descrito más de 50 subtipos. Los principales genotipos del VHC difieren en su distribución en todo el mundo y la importancia clínica de la heterogeneidad genética del VHC sigue siendo imprecisa a pesar de los numerosos estudios realizados sobre el posible efecto de los genotipos sobre la patogénesis y la terapia.

30 El genoma del ARN del VHC de cadena sencilla es de aproximadamente 9500 nucleótidos de longitud y tiene un único marco de lectura abierto (ORF) que codifica una única poliproteína grande de aproximadamente 3000 aminoácidos. En las células infectadas, esta poliproteína se escinde 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 no estructurales maduras (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B) se efectúa por dos proteasas virales. La primera se cree que es una metaloproteasa y escinde en la unión NS2-NS3; la segunda es una serina proteasa contenida dentro de la región N-terminal de NS3 (también denominada en el presente documento como NS3 proteasa) y media todas las escisiones posteriores en sentido 3' de la NS3, tanto en cis, en el sitio de escisión NS3-NS4A, como en trans, para los restantes sitios NS4A-NS4B, NS4B-NS5A, NS5A-NS5B. La proteína NS4A parece servir para múltiples funciones, actuando como un cofactor para la proteasa NS3 y posiblemente ayudando en la localización de membrana de NS3 y otros componentes de replicasa viral. La compleja formación de la proteína NS3 con NS4A parece necesaria para los eventos de procesamiento, mejorando la eficiencia proteolítica en todos los sitios. La proteína NS3 también exhibe 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.

45 Se desea que los compuestos útiles para el tratamiento de pacientes infectados por el VHC inhiban selectivamente la replicación viral del VHC. En particular, se desean compuestos que sean eficaces para inhibir la función de la proteína NS5A. La proteína NS5A de VHC se describe, por ejemplo, en Tan, S.-L., Katzel, M.G. *Virology* 2001, 284, 1-12 y en Park, K.-J.; Choi, S.-H, *J. Biological Chemistry* 2003. El documento WO 2007/031791 divulga derivados bifenilo útiles en el tratamiento de la hepatitis C.

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



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

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

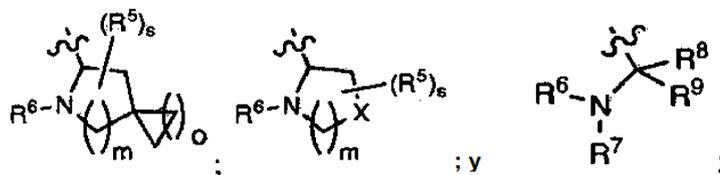
D y E son cada uno de ellos anillos aromáticos de cinco miembros que contienen uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

cada R¹ y R^{1'} se selecciona independientemente de alcoxi, alcoxilquilo, alcoxycarbonilo, alquilo, arilalcoxycarbonilo, carboxi, formilo, halo, haloalquilo, hidroxil, hidroxialquilo, -NR^aR^b, (NR^aR^b)alquilo y (NR^aR^b)carbonilo;

R² y R^{2'}, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo insaturado de cinco a ocho miembros que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; en el que el anillo de cinco a ocho miembros insaturado está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alcoxilquilo, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilsulfonilo, arilo, arilalquilo, arilsulfonilo, carboxi, formilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxil, hidroxialquilo, -NR^aR^b, (NR^aR^b)alquilo, (NR^aR^b)carbonilo, oxo y espirociclo;

R³ y R^{3'} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alcoxilquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, arilalcoxycarbonilo, carboxi, haloalquilo, heterociclilalquilo, hidroxialquilo, (NR^aR^b)carbonilo y trialquilsililalcoxialquilo;

R⁴ y R^{4'} se seleccionan cada uno independientemente de



en las que

cada m es independientemente 0, 1 o 2;

cada o es independientemente 1, 2 o 3;

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

cada X se selecciona independientemente de O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR⁵ y C(R⁵)₂; con la condición de que cuando n es 0, X se selecciona entre CH₂, CHR⁵ y C(R⁵)₂;

cada R⁵ se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxil, y -NR^aR^b, en el que el alquilo puede formar opcionalmente un anillo condensado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, en el que el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

cada R⁶ se selecciona independientemente de hidrógeno y R¹⁰-C(O)- y R¹⁰-C(S)-;

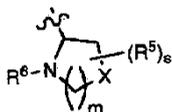
R⁷ se selecciona de hidrógeno y alquilo;

R⁸ y R⁹ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alqueno, alcoxilquilo, alquilo, haloalquilo y (NR^aR^b)alquilo; o,

R⁸ y R⁹, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo saturado de cinco o seis miembros que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de NR², O, y S; en el que R² se selecciona de hidrógeno y alquilo; y

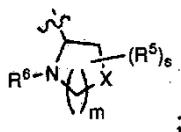
cada R¹⁰ se selecciona independientemente de alcoxi, alcoxilquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilalquilo, arilo, arilalqueno, arilalcoxi, arilalquilo, ariloxialquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alqueno, (cicloalquil)alquilo, cicloalquiloalquilo, haloalquilo, heterociclilo, heterociclilalqueno, heterociclilalcoxi, heterociclilalquilo, heterocicliloxialquilo, hidroxialquilo, -NR^cR^d, (NR^cR^d)alqueno, (NR^cR^d)alquilo y (NR^cR^d)carbonilo.

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 R⁴ y R^{4'} son cada uno



En una segunda realización del primer aspecto cada m es 1. En una tercera realización del primer aspecto cada X es CH₂.

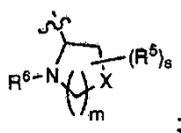
En una tercera realización del primer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁴ y R^{4'} son cada uno



5

y en la que s es 0.

En una cuarta realización del primer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁴ y R^{4'} son cada uno



10 y en la que cada R⁶ es R¹⁰-C(O)-. En una quinta realización del primer aspecto cada R¹⁰ se selecciona independientemente de arilalquilo, (cicloalquil)alquilo y (NR^cR^d)alquilo.

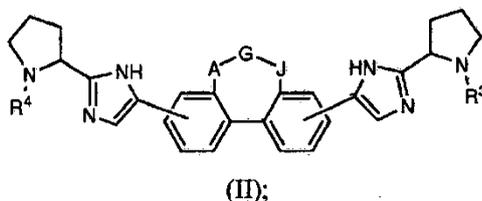
En una sexta realización del primer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que u y u' son cada uno 0.

15 En una séptima realización del primer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R³ y R^{3'} son cada uno hidrógeno.

20 En una octava realización del primer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R² y R^{2'}, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de cinco miembros que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno o nitrógeno, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alcóxialquilo, alcóxycarbonilo, alquilo, alquilsulfonilo, arilo, arilalquilo, arilsulfonilo, carboxi, formilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxí, hidroxialquilo, -NR^aR^b, (NR^aR^b)alquilo, (NR^aR^b)carbonilo y oxo.

25 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 R² y R^{2'}, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de siete miembros que contiene un heteroátomo seleccionado de oxígeno y nitrógeno, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alcóxialquilo, alcóxycarbonilo, alquilo, alquilsulfonilo, arilo, arilalquilo, arilsulfonilo, carboxi, formilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxí, hidroxialquilo, -NR^aR^b, (NR^aR^b)alquilo, (NR^aR^b)carbonilo y oxo.

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



30 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable de mismo, en la que

A está ausente o es CR¹¹R¹²,

G se selecciona entre CR¹¹R¹², O y NR¹³;

J está ausente o es CR¹¹R¹²;

R³ y R⁴ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y R¹⁰-C(O)-;

35 cada R¹⁰ se selecciona independientemente de arilalquilo, (cicloalquil)alquilo y (NR^cR^d)alquilo;

cada R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo y -NR^aR^b; o

R¹¹ y R¹² juntos forman un grupo oxo; o

R¹¹ y R¹², junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un espirociclo de tres a ocho miembros y cada R¹³ se selecciona independientemente de hidrógeno, alcóxialquilo, alquilo y arilsulfonilo.

40 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 anti-VHC. En una segunda realización del tercer aspecto, al menos uno de los compuestos adicionales es un interferón o ribavirina. En una tercera realización del tercer aspecto el interferón se selecciona de interferón alfa 2B, interferón alfa pegilado, interferón de consenso, interferón alfa 2a e interferón tau linfoblastoide.

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 anti-VHC, 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 cooperadores tipo 1, ARN de interferencia, ARN antisentido, Imiqimod, ribavirina, un inhibidor de la inosina 5'-monofosfato deshidrogenasa, amantadina y rimantadina.

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 anti-VHC, 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 de VHC, proteína NS5A de VHC e IMPDH para el tratamiento de una infección por VHC.

En un cuarto aspecto, la presente divulgación proporciona compuestos para su uso en el 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 aspecto, los compuestos para uso comprenden además la administración de uno o dos compuestos adicionales que tienen actividad anti-VHC antes, después o simultáneamente con el compuesto de Fórmula (I), o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una segunda realización del cuarto aspecto, al menos uno de los compuestos adicionales es un interferón o 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 tau linfoblastoide, inhibidor de la IMPDH para el tratamiento de una infección por VHC.

En una cuarta realización del cuarto aspecto, la presente divulgación proporciona compuestos para su uso en el 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 anti-VHC antes, después o simultáneamente con el compuesto de Fórmula (I), o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 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 cooperadores tipo 1, ARN de interferencia, ARN antisentido, Imiqimod, ribavirina, un inhibidor de la inosina 5'-monofosfato deshidrogenasa, amantadina y rimantadina.

En una quinta realización del cuarto aspecto, la presente divulgación proporciona compuestos para su uso en el 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 anti-VHC antes, después o simultáneamente con el compuesto de Fórmula (I), o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que al menos uno de los compuestos adicionales es efectivo para inhibir la función de una diana seleccionada entre metaloproteasa del VHC, serina proteasa del VHC, polimerasa del VHC, helicasa del VHC, proteína NS4B del VHC, entrada del VHC, ensamblaje del 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 divulgados en la presente memoria.

Además, otras realizaciones y aspectos de la divulgación serán evidentes según la descripción proporcionada a continuación.

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

La descripción de la presente divulgación de la presente memoria debe interpretarse en congruencia con las leyes y principios de los enlaces químicos. En algunos casos puede ser necesario eliminar un átomo de hidrógeno con el fin de acomodar un sustituyente en cualquier localización dada.

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

Se pretende que la definición de cualquier sustituyente o variable (por ejemplo, R¹, R², R⁵, R⁶, etc.) en una localización particular en una molécula sea independiente de su definición en otra parte en esa molécula. Por ejemplo, cuando u es 2, cada uno de los dos grupos R¹ puede ser igual o diferente.

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

En la presente memoria, las formas singulares "un", "una" y "el" incluyen referencias plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

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

El término "alqueniilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo de cadena lineal o ramificada de dos a seis átomos de carbono que contienen al menos un doble enlace carbono-carbono.

El término "alquenilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alqueniilo unido al resto molecular parental a través de un átomo de oxígeno.

El término "alqueniloxicarbonilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquenilo unido al resto molecular parental a través de un grupo carbonilo.

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

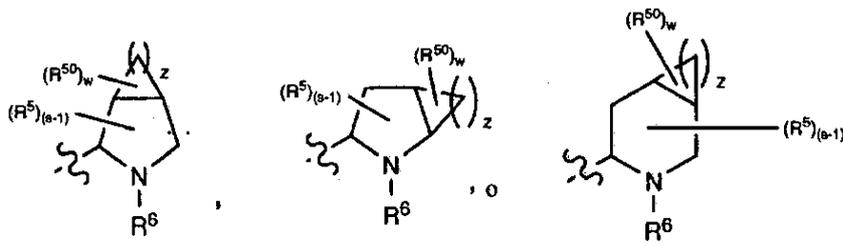
El término "alcoxialquilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos, o tres grupos alcoxi.

El término "alcoxialquilcarbonilo", como se utiliza en la presente memoria, se refiere a un grupo alcoxialquilo unido al resto molecular parental a través de un grupo carbonilo.

El término "alcoxicarbonilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alcoxi unido al resto molecular parental a través de un grupo carbonilo.

El término "alcoxialquilalquilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos, o tres grupos alcoxicarbonilo.

El término "alquilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo derivado de un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a seis átomos de carbono. En los compuestos de la presente divulgación, cuando m es 1 o 2; X es CHR^5 y R^5 es alquilo, cada alquilo puede opcionalmente formar un anillo condensado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente para proporcionar una de las estructuras que se muestran a continuación:



en las que z es 1, 2, 3, o 4, w es 0, 1, o 2 y R^5 es alquilo. Cuando w es 2, los dos grupos alquilo R^5 pueden ser iguales o diferentes.

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

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

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

El término "alquileo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo divalente derivado de un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a seis átomos de carbono.

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

El término "alquilsulfonilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular parental a través de un grupo sulfonilo.

El término "arilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo fenilo, o un sistema de anillo condensado bicíclico en el que uno o ambos de los anillos es un grupo fenilo. Los sistemas de anillos condensados bicíclicos consisten en 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 parental a través de cualquier átomo de carbono sustituible en el grupo. Los ejemplos representativos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, indanilo, indenilo, naftilo, fenilo y tetrahidronaftilo. Los grupos arilo de la presente divulgación están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, un segundo grupo arilo, arilalcoxi, arilalquilo, arilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heterocicilcarbonilo, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro, $-\text{NR}^x\text{R}^y$, (NR^xR^y) alquilo, oxo y $-\text{P}(\text{O})\text{OR}_2$, en el que cada R se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo y en el que la parte alquilo del arilalquilo y el heterocicilalquilo no están sustituidos y en el que el segundo grupo arilo, la parte arilo del arilalquilo y el heterocicilalquilo no están sustituidos y en el que el segundo grupo arilo, la parte arilo del arilalquilo y el heterocicilalquilo están

además opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo y nitro.

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

5 El término "arilalcoxi", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular parental a través de un grupo alcoxi.

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

10 El término "arilalcoxialquilcarbonilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo arilalcoxialquilo unido al resto molecular parental a través de un grupo carbonilo.

El término "arilalcoxicarbonilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo arilalcoxi unido al resto molecular parental a través de un grupo carbonilo.

15 El término "arilalquilo", 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 $-NR^cR^d$, en el que el heterociclilo está 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 y $-NR^xR^y$.

20 El término "arilalquilcarbonilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo arilalquilo unido al resto molecular parental a través de un grupo carbonilo.

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

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

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

El término "ariloxicarbonilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo ariloxi unido al resto molecular parental a través de un grupo carbonilo.

30 El término "arilsulfonilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular parental a través de un grupo sulfonilo.

Los términos "Cap" y "cap", como se usan en la presente memoria, se refieren al grupo que se coloca sobre el átomo de nitrógeno del anillo que contiene nitrógeno terminal, es decir, los anillos de pirrolidina del compuesto de Fórmula (I). Se debe entender que "Cap" o "cap" pueden referirse al reactivo utilizado para añadir el grupo al anillo que contiene nitrógeno terminal o al fragmento en el producto final, es decir, "Cap-51" o "El fragmento Cap-51 hallado en el Ejemplo 5".

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

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

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

40 El término "cicloalquilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo monocíclico saturado que tiene de tres a siete átomos de carbono y cero heteroátomos. Los ejemplos representativos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Los grupos cicloalquilo de la presente divulgación están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro y $-NR^xR^y$, en el que el arilo y el heterociclilo están además opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxilo y nitro.

45 El término "(cicloalquil)alquenilo", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquenilo sustituido con uno, dos, o tres grupos cicloalquilo.

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

El término "cicloalquiloxi", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo cicloalquilo unido al resto molecular parental a través de un átomo de oxígeno.

55 El término "cicloalquiloxialquilo", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos, o tres grupos cicloalquiloxi.

El término "cicloalquilsulfonilo", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo cicloalquilo unido al resto molecular parental a través de un grupo sulfonilo.

El término "formilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a $-CHO$.

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

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

El término "haloalcoxicarbonilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo haloalcoxi unido al resto molecular parental a través de un grupo carbonilo.

65 El término "haloalquilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo sustituido por uno, dos, tres, o cuatro átomos de halógeno.

El término "heterociclilo", 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 tiene cero dobles enlaces, el anillo de cinco miembros tiene de cero a dos dobles enlaces y los anillos de seis y siete miembros tienen de cero a tres dobles enlaces. El término "heterociclilo" también incluye grupos bicíclicos en los que el anillo heterociclilo está condensado con otro grupo heterociclilo monocíclico, o un anillo carbocíclico aromático o no aromático de cuatro a seis miembros; así como grupos bicíclicos puenteados, tales como 7-azabicyclo[2.2.1]hept-7-ilo, 2-azabicyclo[2.2.2]oc-2-tilo y 2-azabicyclo[2.2.2]oc-3-tilo. Los grupos heterociclilo de la presente divulgación pueden estar unidos al resto molecular parental a través de cualquier átomo de carbono o nitrógeno en el grupo. Los ejemplos de grupos heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, benzotienilo, furilo, imidazolilo, indolinilo, indolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, piperazinilo, piperidinilo, pirazolilo, piridinilo, pirrolidinilo, pirrolpiridinilo, pirrolilo, tiazolilo, tienilo, tiomorfolinilo, 7-azabicyclo[2.2.1]hept-7-ilo, 2-azabicyclo[2.2.2]oc-2-tilo y 2-azabicyclo[2.2.2]oc-3-tilo. Los grupos heterociclilo de la presente divulgación están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro, o cinco sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alcoxilalquilo, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, un segundo grupo heterociclilo, heterocicilalquilo, heterocicilcarbonilo, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro, $-NR^xR^y$, (NR^xR^y) alquilo y oxo, en el que la parte alquilo del arilalquilo y el heterocicilalquilo no están sustituidos y en el que el arilo, la parte arilo del arilalquilo, la parte arilo del arilcarbonilo, el segundo grupo heterociclilo y la parte heterociclilo del heterocicilalquilo y el heterocicilcarbonilo están además opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo y nitro.

El término "heterocicilalqueno", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alqueno sustituido con uno, dos, o tres grupos heterociclilo.

El término "heterocicilalcoxi", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo heterociclilo unido al resto molecular parental a través de un grupo alcoxi.

El término "heterocicilalcoxycarbonilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo heterocicilalcoxi unido al resto molecular parental a través de un grupo carbonilo.

El término "heterocicilalquilo", 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 $-NR^cR^d$, en el que el arilo está 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 $-NR^xR^y$.

El término "heterocicilalquilcarbonilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo heterocicilalquilo unido al resto molecular parental a través de un grupo carbonilo.

El término "heterocicilcarbonilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo heterociclilo unido al resto molecular parental a través de un grupo carbonilo.

El término "heterociciloxi", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo heterociclilo unido al resto molecular parental a través de un átomo de oxígeno.

El término "heterociciloxialquilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos, o tres grupos heterociciloxi.

El término "heterociciloxycarbonilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo heterociciloxi unido al resto molecular parental a través de un grupo carbonilo.

El término "hidroxilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a $-OH$.

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

El término "hidroxialquilcarbonilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo hidroxialquilo unido al resto molecular parental a través de un grupo carbonilo.

El término "nitro", como se usa en la presente memoria, se refiere a $-NO_2$.

El término " $-NR^aR^b$ ", como se usa en la presente memoria, se refiere a dos grupos, R^a y R^b , los cuales están unidos al radical molecular parental a través de un átomo de nitrógeno. R^a y R^b se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alqueno y alquilo.

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

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

El término " $-NR^cR^d$ ", como se usa en la presente memoria, se refiere a dos grupos, R^c y R^d , los cuales están unidos al radical molecular parental 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, cicloalquilsulfonilo, formilo, haloalcoxycarbonilo, heterociclilo, heterocicilalcoxycarbonilo, heterocicilalquilo, heterocicilalquilcarbonilo, heterocicilcarbonilo, heterociciloxycarbonilo, hidroxialquilcarbonilo, (NR^eR^f) alquilo, (NR^eR^f) alquilcarbonilo, (NR^eR^f) carbonilo, (NR^eR^f) sulfonilo, $-C(NCN)OR'$ y $-C(NCN)NR^xR^y$, en la que R' se selecciona de alquilo y fenilo no sustituido, y en la que la parte alquilo del arilalquilo, el arilalquilcarbonilo, el heterocicilalquilo y el heterocicilalquilcarbonilo están además opcionalmente sustituidos con un grupo $-NR^eR^f$ y en la que el arilo, la parte arilo del arilalcoxycarbonilo,

el arilalquilo, el arilalquilcarbonilo, el arilcarbonilo, el ariloxicarbonilo y el arilsulfonilo, el heterociclilo y la parte heterociclilo del heterocicilalcoxycarbonilo, el heterocicilalquilo, el heterocicilalquilcarbonilo, el heterocicilcarbonilo y el heterociciloxicarbonilo están además opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo y nitro.

5 El término "(NR^eR^d)alquenilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquenilo sustituido con uno, dos, o tres grupos -NR^eR^d.

10 El término "(NR^eR^d)alquilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos, o tres- grupos NR^eR^d. La parte alquilo del (NR^eR^d)alquilo está además opcionalmente sustituida con uno o dos grupos adicionales seleccionados de alcoxi, alcoxialquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, alquilsulfanilo, arilalcoxialquilcarbonilo, carboxi, heterociclilo, heterocicilcarbonilo, hidroxilo y (NR^eR^f)carbonilo; en el que el heterociclilo está además opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro, o cinco sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo y nitro.

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

El término "-NR^eR^f" como se usa en la presente memoria, se refiere a dos grupos, R^e y R^f, que están unidos al radical molecular parental a través de un átomo de nitrógeno. R^e y R^f se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, arilo no sustituido, arilalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, (cicloalquil)alquilo no sustituido, heterociclilo no sustituido, heterocicilalquilo no sustituido, (NR^xR^y)alquilo y (NR^xR^y)carbonilo.

20 El término "(NR^eR^f)alquilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos, o tres grupos -NR^eR^f.

El término "(NR^eR^f)alquilcarbonilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo(NR^eR^f) unido al resto molecular parental a través de un grupo carbonilo.

25 El término "(NR^eR^f)carbonilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo -NR^eR^f unido al resto molecular parental a través de un grupo carbonilo.

El término "(NR^eR^f)sulfonilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo -NR^eR^f unido al resto molecular parental a través de un grupo sulfonilo.

30 El término "-NR^xR^y", como se usa en la presente memoria, se refiere a dos grupos, R^x y R^y, que están unidos al radical molecular parental a través de un átomo de nitrógeno. R^x y R^y se seleccionan independientemente de hidrógeno, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo no sustituido, arilalcoxycarbonilo no sustituido, arilalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterociclilo no sustituido y (NR^xR^y)carbonilo, en la que R^x y R^y se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo.

El término "(NR^xR^y)alquilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos, o tres grupos -NR^xR^y.

35 El término "(NR^xR^y)carbonilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo -NR^xR^y unido al resto molecular parental a través de un grupo carbonilo.

El término "oxo", como se usa en la presente memoria, se refiere a =O.

40 El término "espirociclilo," como se usa en la presente memoria, se refiere a un dirradical alquilenilo, cada uno de cuyos extremos está unido al mismo átomo de carbono del resto molecular parental formando un resto bicíclico.

El término "sulfonilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a -SO₂-.

40 El término "trialquilsililo," como se usa en la presente memoria, se refiere a -SiR₃, en la que R es alquilo. Los grupos R pueden ser iguales o diferentes.

El término "trialquilsililalquilo," tal como se utiliza aquí, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos, o tres grupos trialquilsililo.

45 El término "trialquilsililalcoxi" como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo trialquilsililalquilo unido al resto molecular parental a través de un átomo de oxígeno.

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

50 En los compuestos de la presente divulgación existen centros asimétricos. Estos centros se designan por los símbolos "R" o "S", dependiendo de la configuración de los sustituyentes alrededor del átomo de carbono quiral. Se debe entender que la divulgación abarca todas las formas isoméricas estereoquímicas, o mezclas de las mismas, que poseen la capacidad de inhibir NS5A. Los estereoisómeros individuales de los compuestos se pueden preparar sintéticamente a partir de materiales de partida disponibles comercialmente que contienen centros quirales o por preparación de mezclas de productos enantioméricos seguida de separación, tal como conversión en una mezcla de diastereómeros seguida de separación o recristalización, técnicas cromatográficas, o separación directa de los enantiómeros en columnas cromatográficas quirales. Los compuestos de partida de estereoquímica particular están o bien disponibles comercialmente o se pueden preparar y resolver por técnicas conocidas en la técnica.

60 Ciertos compuestos de la presente divulgación también pueden existir en diferentes formas conformacionales estables que pueden ser separables. La asimetría torsional debida a la rotación restringida alrededor de un enlace sencillo asimétrico, por ejemplo debido al impedimento estérico o tensión del anillo, puede permitir la separación de diferentes conformeros. La presente divulgación incluye cada isómero conformacional de estos compuestos y mezclas de los mismos.

La expresión "compuestos de la presente divulgación" y expresiones equivalentes, se pretende que abarquen compuestos de Fórmula (I) y enantiómeros farmacéuticamente aceptables, diastereómeros y sales de los mismos.

Del mismo modo, las referencias a intermedios se pretende que abarquen sus sales donde el contexto lo permita.

Los compuestos de la presente divulgación pueden existir como sales farmacéuticamente aceptables. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en la presente memoria, representa sales o formas de ion híbrido de los compuestos de la presente divulgación que son solubles o dispersables en agua o aceite, que están, dentro del alcance del juicio médico razonable, adecuado para su uso en contacto con los tejidos de los pacientes sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación con una relación beneficio/riesgo razonable y son eficaces para su uso pretendido. Las sales se pueden preparar durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos o por separado mediante la reacción de un átomo de nitrógeno adecuado con un ácido adecuado. Sales de adición de ácido representativas incluyen acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, dibromhidrato, diclorhidrato, diyodhidrato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, formiato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, mesitilensulfonato, metanosulfonato, naftilensulfonato, nicotinato, 2-naftalensulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tricloroacetato, fosfato, glutamato, bicarbonato, para-toluenosulfonato y undecanoato. Los ejemplos de ácidos que pueden emplearse para formar sales de adición farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos, tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, y fosfórico, y ácidos orgánicos tales como oxálico, maleico, succínico y cítrico.

Las sales de adición básicas 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 amonio cuaternario no tóxicos, tales como amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina, tributilamina, piridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, dicitclohexilamina, procaína, dibencilamina, N,N-dibencilfenetilamina y N,N'-dibenciletilendiamina. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de base incluyen etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina y piperazina.

Cuando sea posible que, para su uso en terapia, las cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de Fórmula (I), así como las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, se puedan administrar como sustancia química en bruto, entonces es posible presentar el principio activo como una composición farmacéutica. Por consiguiente, la divulgación proporciona además composiciones farmacéuticas, que incluyen cantidades terapéuticamente eficaces de los 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", como se usa en la presente memoria, se refiere a la cantidad total de cada componente activo que es suficiente para mostrar un beneficio significativo para el paciente, por ejemplo, una reducción en la carga viral. Cuando se aplica a un principio activo individual, administrado solo, la expresión se refiere a ese componente solo. Cuando se aplica a una combinación, la expresión se refiere a cantidades combinadas de los principios activos que dan como resultado el efecto terapéutico, tanto si se administran en combinación, en serie, o simultáneamente. Los compuestos de Fórmula (1) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son como se describen anteriormente. El vehículo(s), diluyente(s) o excipiente(s) deben ser aceptables en el sentido de ser compatibles con los otros componentes de la formulación y no perjudiciales para el receptor de los mismos. 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. La expresión "farmacéuticamente aceptable", como se usa en la presente memoria, se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que, dentro del alcance del juicio médico razonable, son adecuados para uso en contacto con los tejidos de los pacientes sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación acorde con una relación beneficio/riesgo razonable y son eficaces para su uso pretendido.

Las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse en formas de dosis unitarias que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. Los niveles de administración de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 250 miligramos por kilogramo ("mg/kg") de peso corporal por día, preferiblemente entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día de los compuestos de la presente divulgación son típicos en una monoterapia para la prevención y tratamiento de la enfermedad mediada por VHC. Generalmente, las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación se administrarán desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 5 veces por día o alternativamente, como una perfusión continua. Dicha administración se puede usar como una terapia crónica o aguda. La cantidad de principio activo que puede combinarse con los materiales vehículo para producir una forma farmacéutica única variará dependiendo del trastorno que se está tratando, la intensidad del trastorno, el tiempo de administración, la vía de administración, la tasa de excreción del compuesto empleado, la duración del tratamiento y la edad, sexo, peso y estado del paciente. Las formulaciones de administración unitaria preferidas son las que contienen una dosis diaria o subdosis, como se ha indicado anteriormente, o una fracción apropiada de las mismas, de un principio activo. El tratamiento puede ser iniciado con pequeñas dosificaciones sustancialmente menores que la dosis óptima del compuesto. A continuación,

la dosis se aumenta en pequeños incrementos hasta que se alcanza el efecto óptimo en las circunstancias. En general, el compuesto se administra más deseablemente a un nivel de concentración que generalmente proporcione resultados antivirales efectivos sin causar ningún efecto secundario nocivo o perjudicial.

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

10 Las formulaciones farmacéuticas se pueden adaptar para la administración por cualquier vía apropiada, por ejemplo mediante la vía oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intracutánea, intramuscular, intra-articulares, inyecciones intrasnovial, intraesternal, intratecal, intralesional, intravenosa o intradérmica o perfusiones). Tales formulaciones se pueden preparar por cualquier procedimiento conocido en la técnica farmacéutica, por ejemplo, poniendo en asociación el principio activo con el vehículo(s) o excipiente(s). Se prefieren la administración oral o la
15 administración por inyección.

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

20 Por ejemplo, para administración oral en la forma de un comprimido o cápsula, el componente principio activo se puede combinar con un vehículo oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable, inerte, 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 manera similar, tal como un carbohidrato comestible, como, por ejemplo, almidón o manitol. También pueden estar presentes aromatizantes, conservantes, dispersantes y agentes colorantes.

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

30 Por otra parte, cuando se desea o es necesario, también se pueden incorporar en la mezcla aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol y similares. Los lubricantes usados en estas formas farmacéuticas incluyen oleato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, mediante la preparación de una mezcla en polvo, granulación o
35 aglomeración, añadiendo un lubricante y disgregante, y prensando en comprimidos. Una mezcla en polvo se prepara mezclando el compuesto, desmenuzando adecuadamente con un diluyente o base como se ha descrito anteriormente y opcionalmente, con un aglutinante, tal como carboximetilcelulosa, un alginato, con gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de la solución, tal como parafina, un acelerador de la resorción, tal como una sal cuaternaria y/o un agente de absorción, tal como bentonita, caolín, o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo se puede granular humedeciendo con un aglutinante tal como jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia, o soluciones de materiales
40 celulósicos o poliméricos y forzándola a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, la mezcla de polvo se puede pasar a través de la máquina de comprimidos, formándose bloques formados imperfectamente que se rompen formando gránulos. Los gránulos se pueden lubricar para evitar que se peguen a los troqueles de formación de comprimidos por medio de la adición de ácido esteárico, una sal estearato, talco, o aceite mineral. La mezcla lubricada se comprime después en comprimidos. Los compuestos de la presente divulgación también se pueden
45 combinar con un vehículo inerte fluido y comprimirse en comprimidos directamente sin pasar a través de los pasos de granulación o aglomeración. Se puede proporcionar un recubrimiento protector transparente u opaco que consiste en un revestimiento de sellado de goma laca, un recubrimiento de azúcar o material polimérico y un recubrimiento pulido de cera. A estos revestimientos se pueden añadir colorantes para distinguir diferentes dosificaciones unitarias.

50 Los fluidos orales, tales como solución, jarabes y elixires se pueden preparar en una forma farmacéutica unitaria 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 mediante el uso de un vehículo no tóxico. También se pueden añadir solubilizantes y emulsionantes, tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de sorbitol de polioxietileno, conservantes, aditivos aromatizantes,
55 tales como aceite de menta o edulcorantes naturales, o sacarina u otros edulcorantes artificiales y similares.

Cuando sea apropiado, las formulaciones unitarias para la administración oral pueden ser microencapsuladas. La formulación también puede prepararse para prolongar o mantener la liberación, por ejemplo, por revestimiento o incrustación de material particulado en polímeros, cera, o similares.

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

5 Los compuestos de Fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también se pueden administrar mediante el uso de anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que se acoplan las moléculas del compuesto. Los compuestos también pueden acoplarse con polímeros solubles como vehículos de fármacos dirigibles. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxi propilmetacrilamidafenol, polihidroxietilaspirtamidafenol o polietileno oxido polilisina sustituida con residuos palitoilo. Además, los compuestos se pueden acoplar a una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, polepsilon caprolactona, ácido polihidroxi butírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros en bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

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

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

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

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

30 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración por inhalación incluyen polvos o neblinas de partículas finas, que pueden generarse por medio de diversos tipos de aerosoles presurizados, nebulizadores, o insufladores dosificadores.

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

35 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración parenteral incluyen soluciones acuosas y soluciones inyectables estériles no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen a la formulación isotónica con la sangre del receptor previsto y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en envases monodosis o multidosis, por ejemplo ampollas y viales sellados y pueden almacenarse en un estado secado por congelación (liofilizado) que requiere sólo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyectables, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones inyectables extemporáneas se pueden preparar a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos.

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

El término "paciente" incluye el ser humano y otros mamíferos.

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

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

55 La siguiente Tabla 1 enumera algunos ejemplos ilustrativos de compuestos que se pueden administrar con los compuestos de la presente divulgación. Los compuestos de la divulgación se pueden administrar con otros compuestos de actividad anti-VHC en terapia de combinación, ya sea conjuntamente o por separado, o combinando los compuestos en una composición.

Tabla 1

<i>Nombre de la marca</i>	<i>Clase fisiológica</i>	<i>Tipo de inhibidor o Diana</i>	<i>Compañía fabricante</i>
NIM811		Inhibidor de la ciclofilina	Novartis
Zadaxin		Inmunomodulador	Sciclone
Suvus		Azul de metileno	Bioenvision
Actilon (CPG10101)		Agonista de TLR9	Coley
Batabulin (T67)	Antineoplásico	Inhibidor de la β -tubulina	Tularik Inc., South San Francisco, CA
ISIS 14803	Antiviral	antisentido	ISIS Pharmaceuticals Inc, Carlsbad, CA/Elan Pharmaceuticals Inc., Nueva York, NY
Summetrel	Antiviral	antiviral	Endo Pharmaceuticals Holdings Inc., Chadds Ford, PA
GS-9132 (ACH-806)	Antiviral	Inhibidor del VHC	Achillion/Gilead
Compuestos pirazolpirimidina y sales del documento WO-2005047288 de 26 de mayo de 2005	Antiviral	Inhibidores del VHC	Arrow Therapeutics Ltd.
Levovirin	Antiviral	Inhibidor de la IMPDH	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Merimepodib (VX-497)	Antiviral	Inhibidor de la IMPDH	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA
XTL-6865 (XTL-002)	Antiviral	Anticuerpo monoclonal	XTL Biopharmaceuticals Ltd., Rehovot, Isreal
Telaprevir (VX-950, LY-570310)	Antiviral	Inhibidor de la serina proteasa NS3	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA/Eli Lilly and Co. Inc., Indianápolis, 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 adenosine	Antiviral	Inhibidor de la replicasa NS5B	Merck
JTK-003	Antiviral	Inhibidor de RdRp	Japan Tobacco Inc., Tokyo, Japón
Levovirin	Antiviral	Ribavirina	ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, CA
Ribavirin	Antiviral	Ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Viramidine	Antiviral	Profármaco de ribavirina	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Heptazyme	Antiviral	Ribozima	Ribozyme Pharmaceuticals Inc., Boulder, CO
BILN-2061	Antiviral	Inhibidor de la serina proteasa	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Alemania

ES 2 415 208 T3

(continuación)

Nombre de la marca	Clase fisiológica	Tipo de inhibidor o Diana	Compañía fabricante
SCH 503034	Antiviral	Inhibidor de la serina proteasa	Schering Plough
Zadazim	Inmunomodulador	Inmunomodulador	SciClone Pharmaceuticals Inc., San Mateo, CA
Ceplene	Inmunomodulador	Inmunomodulador	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
CellCept	Immunosupresor	Immunosupresor IgG del VHC	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Suiza
Civacir	Immunosupresor	Immunosupresor IgG del VHC	Nabi Biopharmaceuticals Inc., Boca Raton, FL
Albuferon - α	Interferón	Albúmina IFN- α 2b	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 Biopharmaceuticals Inc., Bethesda, MD/SciClone Pharmaceuticals Inc., San Mateo, CA
Rebetron	Interferón	IFN- α 2b/ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Actimmune	Interferón	IFN- γ	InterMune Inc., Brisbane, CA
Interferon-p	Interferón	Interferón- β -1a	Serono
Multiferon	Interferón	IFN de acción prolongada	Virageti/Valentis
Wellferon	Interferón	IFN- α n1 linfoblastoide	GlaxoSmithKline plc, Uxbridge, RU
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 Pharmaceutical s Inc., San Diego, CA
Pegasys and 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/Ribavirin	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 la caspasa	Idun Pharmaceutical s Inc., San Diego, CA

(continuación)

Nombre de la marca	Clase fisiológica	Tipo de inhibidor o Diana	Compañía fabricante
ITMN-191 (R-7227)	Antiviral	Inhibidor de la serina proteasa	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA
GL-59728	Antiviral	Inhibidor de la replicasa NS5B	Genelabs
ANA-971	Antiviral	Agonista de TLR-7	Anadys

Los compuestos de la presente divulgación también se pueden usar como reactivos de laboratorio. Los compuestos pueden ser instrumentales en proveer herramientas de investigación para el diseño de los ensayos de replicación viral, la validación de los sistemas de ensayo en animales y estudios de biología estructural para mejorar aún más el conocimiento de los mecanismos de la infección por el VHC. Además, los compuestos de la presente divulgación son útiles para establecer o determinar el sitio de unión de otros compuestos antivirales, por ejemplo, por inhibición competitiva.

Los compuestos de esta divulgación también se pueden usar para tratar o prevenir la contaminación viral de materiales y por lo tanto reducir el riesgo de infección viral de laboratorio o personal médico o pacientes que entran en contacto con tales materiales, por ejemplo, sangre, tejidos, instrumentos quirúrgicos y prendas de vestir, instrumentos de laboratorio y prendas de vestir y aparatos y materiales para la extracción o la transfusión de sangre.

Esta divulgación se pretende que abarque los compuestos que tienen la Fórmula (I) cuando se preparan por procesos sintéticos o por procesos metabólicos, incluyendo aquellos que ocurren en el cuerpo humano o animal (*in vivo*) o los procesos que ocurren *in vitro*.

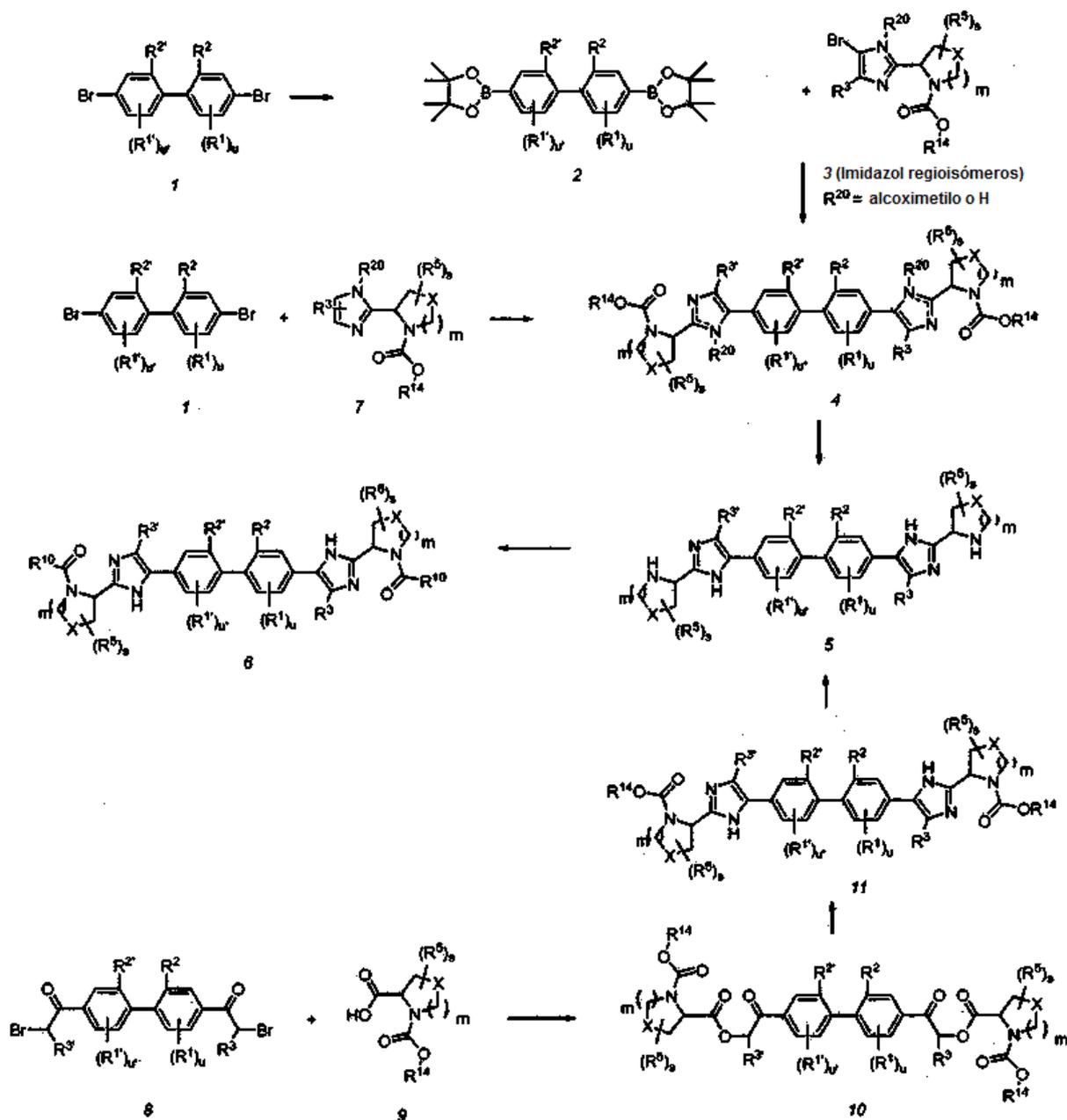
Las abreviaturas utilizadas en la presente solicitud, incluyendo particularmente en los siguientes esquemas y ejemplos ilustrativos, son bien conocidas por los expertos en la técnica. Algunas de las abreviaturas usadas son las siguientes: HATU para hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio; NH₄OAc para acetato de amonio; Boc o BOC para *tert*-butoxicarbonilo; NBS para N-bromosuccinimida; TFA para ácido trifluoroacético; MeOH para metanol; DMSO para dimetilsulfóxido; THF para tetrahidrofurano; TA para temperatura ambiente; t_R para tiempo de retención; DMAP para 4-dimetilaminopiridina; EDCI para 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; DEA para dietilamina; DBU para 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno; t-Bu₃P para tri-*tert*-butilfosfina; HMDS para hexametildisilazida; DMF para N,N-dimetilformamida; EtOAc o EtOAc para acetato de etilo; Me₂S para sulfuro de dimetilo; Et₃N o TEA para trietilamina; LiHMDS para hexametildisilazida de litio; DIBAL para hidruro de diisobutilaluminio; TBDMSCl para cloruro de *tert*-butildimetilsililo; iPrOH para alcohol isopropílico; Cbz para carbobenciloxilo; iPr₂EtN o DIPEA o DIEA para diisopropiletilamina; BnBr para bromuro de bencilo; KOAc para acetato de potasio; CAN para el nitrato de cerio y amonio; SEM-Cl para cloruro de (trimetilsilil)etoximetilo; Me₂NH para dimetilamina; TMS para trimetilsililo; OAc para acetato; PPh₃ para trifenilfosfina; MeI para yoduro de metilo; MeCN para acetonitrilo; n-BuLi para n-butillitio y TBDMSOTf para triflato de *tert*-butildimetilsililo.

Los compuestos y procedimientos de la presente divulgación se comprenderán mejor en conexión con los siguientes esquemas sintéticos que ilustran los procedimientos por los cuales los compuestos de la presente divulgación se pueden preparar. Los materiales de partida se pueden obtener a partir de fuentes comerciales o prepararse por procedimientos de la bibliografía bien establecidos conocidos por los expertos normales en la técnica. Será fácilmente evidente para un experto normal en la técnica que los compuestos definidos anteriormente pueden sintetizarse por sustitución de los reactantes y agentes apropiados en las síntesis que se muestran a continuación. También será fácilmente evidente para un experto en la técnica que la protección selectiva y las etapas de desprotección, así como el orden de las propias etapas, se pueden llevar a cabo en diferentes orden, dependiendo de la naturaleza de las variables para completar con éxito las síntesis mostradas a continuación. Las variables son como se definen anteriormente a menos que se indique lo contrario a continuación.

Esquema 1

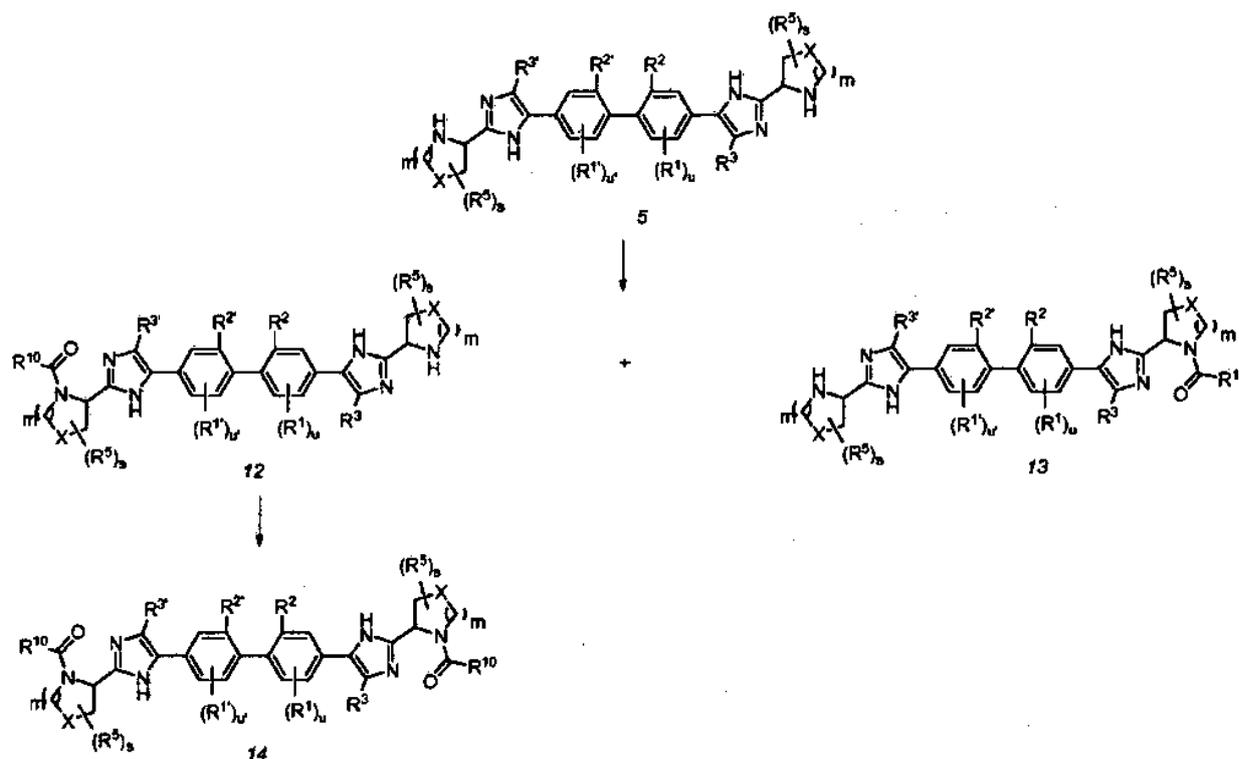
El dibromuro **1** se pudo procesar para dar el éster boronato **2** y a continuación, acoplarlo con bromimidazol **3** usando condiciones de acoplamiento de Suzuki-Miyaura estándar (Journal of Organic Chemistry 1995, 60, 7508; Angew Chem. Int. Ed. Engl 2001, 40, 4544 o una variación de las mismas). Cabe señalar que el análogo de ácido borónico de **2** puede utilizarse en lugar del éster y que el imidazol **3** se podría emplear como una mezcla de regioisómeros, en relación con la posición de R²⁰, siendo intrascendente para el resultado final de la ruta sintética. La desprotección del grupo pirrolidina de **4**, en el caso en el que R¹⁴ = t-butilo, pudo llevarse a cabo por tratamiento con un ácido fuerte tal como HCl o ácido trifluoroacético. La acilación de **5** puede llevarse a cabo en condiciones de acilación estándar. Para ello, se puede usar un reactivo de acoplamiento tal como HATU en combinación con una base amina, tal como base de Hunig. Alternativamente, **5** puede hacerse reaccionar con un isocianato o un cloruro de carbamoilo para proporcionar compuestos de fórmula **6** en la que R¹⁰ es una amina. La pirrolidina **5** también puede hacerse reaccionar con cloroformiatos para proporcionar **6** en la que R¹⁰ es un alcohol.

Los intermedios 4 también se pudieron preparar mediante una vía alternativa. El acoplamiento de bromuro 1 con el imidazol 7 en condiciones de sustitución aromática electrófila asistida por paladio dio 4 (Org. Let. 2003, 5, 4835). La alquilación de ceto-bromuro 8 con ácido 9 apropiadamente sustituido dio el cetoéster 10, que pudo ciclarse en imidazol 11 por reacción con NH_4OAc en disolventes, tales como tolueno, en condiciones de calentamiento térmico o microondas. La conversión de 11 en 5 se lleva a cabo de manera análoga a los procedimientos utilizados para preparar 5 a partir de 4.



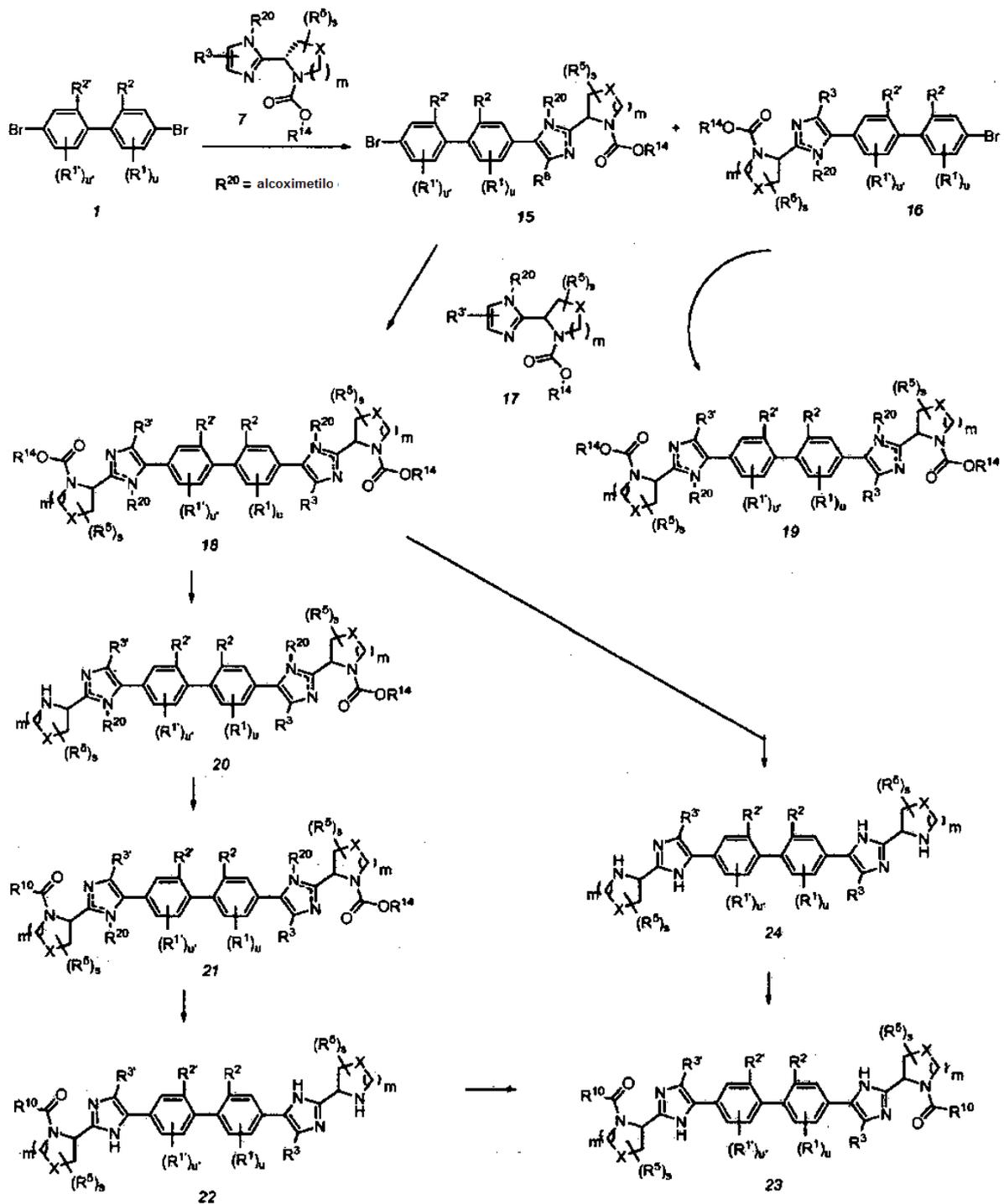
Esquema 2:

La pirrolidina 5 se puede convertir en una mezcla separable de amidas 12 y 13, usando condiciones de acoplamiento de amida estándar, tales como HATU con una base amina, tal como una base de Hunig. Utilizando las mismas condiciones de acoplamiento de los productos mono-derivatizados (12 o 13) podía convertirse en 14, donde los grupos R^{10} en los dos restos de pirrolidina podrían ser diferentes o iguales. En el caso en el que los dos grupos R^{10} de 14 son los mismos, será idéntica a 6.



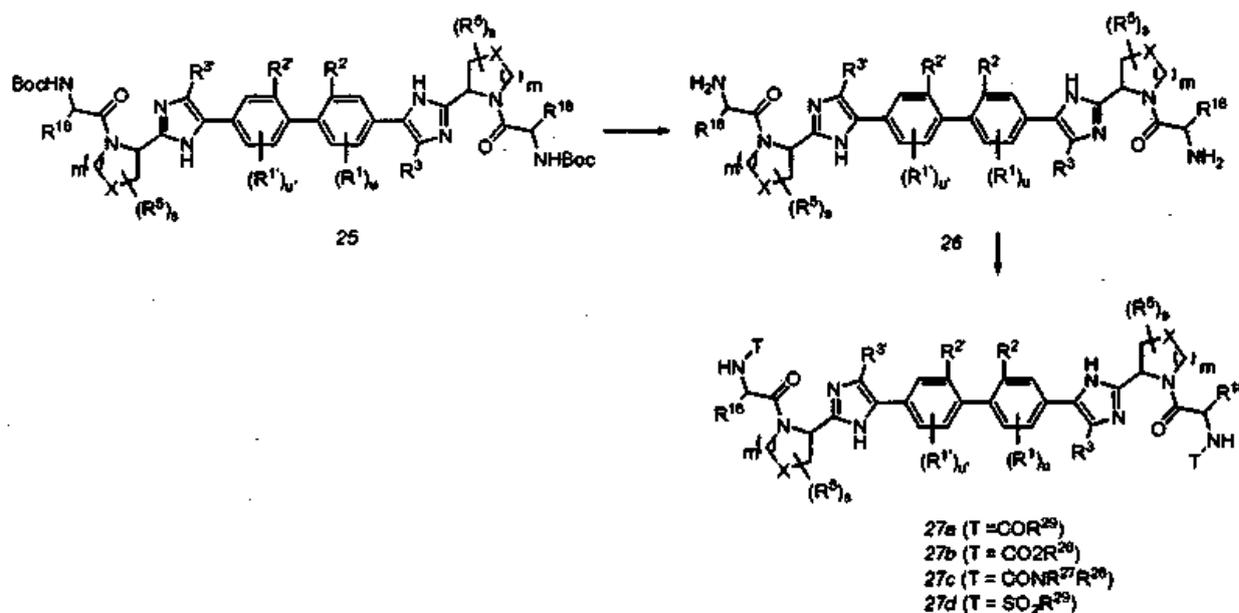
Esquema 3:

Los compuestos tales como 18 (o su regioisómero 19) pudieron sintetizarse a partir del dibromuro 1 integrando las dos imidazopyrrolidinas 7 y 17 de una manera secuencial mediante una reacción de sustitución aromática electrófila asistida mediante paladio. Es evidente para un experto normal en la técnica que los productos monoacoplados 15 y 16 podrían tener que ser separados antes de proceder a la segunda etapa de acoplamiento. La mono-desprotección del resto de pirrolidina 18 puede llevarse a cabo cuando los dos grupos R^{14} grupos son diferentes. Cuando un R^{14} = bencilo y el otro R^{14} = t-butilo, el tratamiento con condiciones hidrogenolíticas produce 20. Por ejemplo, se puede usar un catalizador de Pd/C en presencia de gas de hidrógeno y una base, tal como carbonato de potasio. La acilación de 20 puede llevarse a cabo bajo condiciones de acilación estándar. Un reactivo de acoplamiento tal como HATU en combinación con una base amina, tal como base de Hunig se puede utilizar en este sentido. Alternativamente, 20 se puede hacer reaccionar con un isocianato, cloruro de carbamoilo o un cloroformiato para proporcionar compuestos de fórmula 21 en la que R^{10} es una amina o un alcohol. Además, la desprotección 21 se puede llevar a cabo por tratamiento con un ácido fuerte tal como HCl o ácido trifluoroacético. Se pueden usar las condiciones estándar análogas a las utilizadas para convertir 20 en 21 para preparar 23 a partir de 22. En otra realización en la que cada R^{14} = t-Bu, la conversión directa de 18 en 24 se puede lograr por tratamiento con un ácido fuerte, tal como HCl o ácido trifluoroacético. La conversión de 24 en 23 se lleva a cabo de manera análoga a los procedimientos utilizados para preparar 23 a partir de 22. En este caso, sin embargo, los caps en 23 serán idénticos. Es evidente para un experto normal en la técnica que el compuesto 19 también podría prepararse en una ruta similar a la descrita para 18 para preparar los correspondientes productos finales regioisómeros.



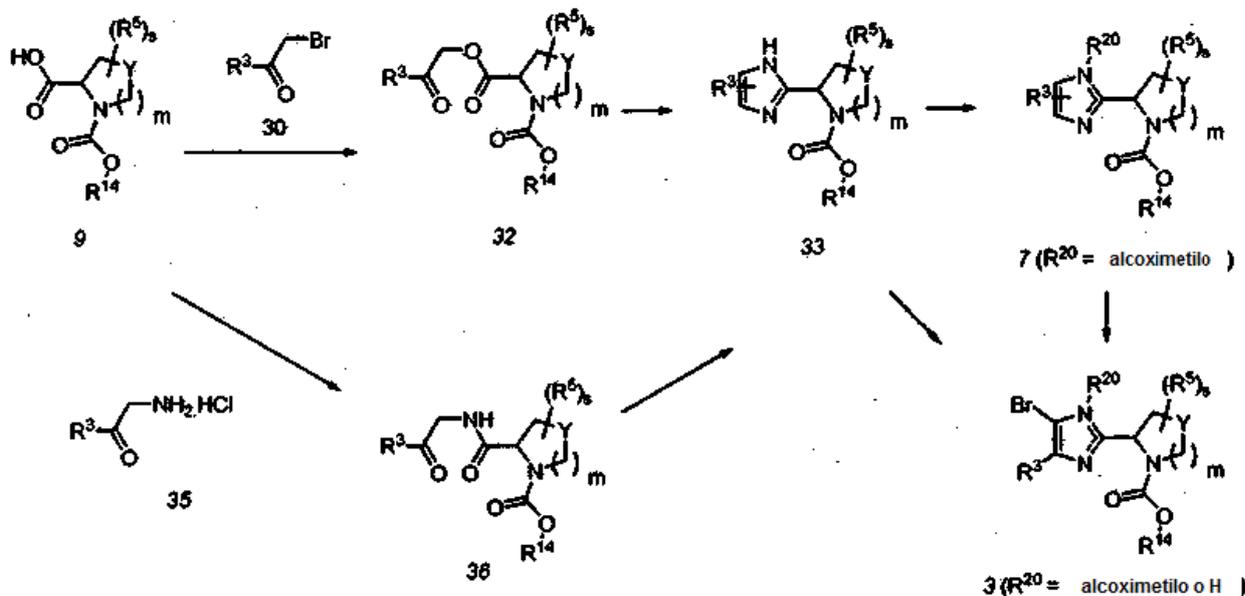
Esquema 4:

El compuesto 25 (25 = 6 (Esquema 1) en el que cada R^{10} es $-\text{CH}(\text{NHBoc})\text{R}^{18}$) se puede convertir en 26 a través de un tratamiento con un ácido fuerte, tal como HCl o ácido trifluoroacético. La amina 26 se pudo acilar en condiciones de acoplamiento, tales como HATU/base de Hunig para proporcionar la amida 27a. El tratamiento de la amina 26 con el cloroforniato apropiado, isocianato o cloruro de carbamoilo, o cloruro de sulfonilo produce compuestos 27b, 27c o 27d, respectivamente.



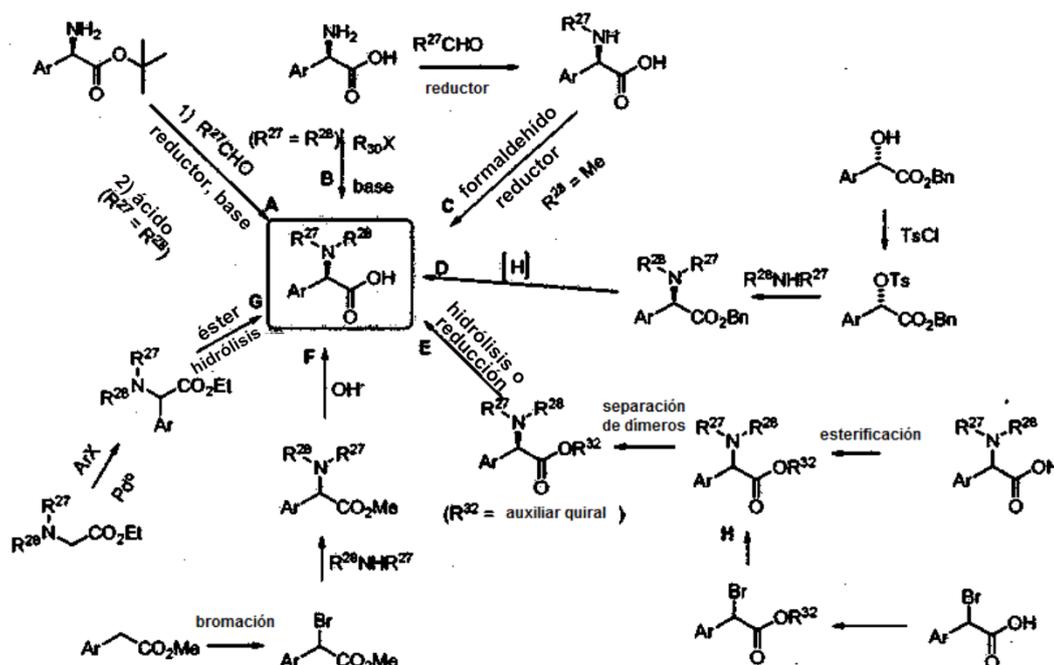
Esquema 5:

Los materiales de partida necesarios para las secuencias sintéticas representadas en los Esquemas 1-4 se pudieron preparar de acuerdo con los siguientes procedimientos. El intermedio clave 33 se prepara a partir de la ceto-amida 36 o el ceto-éster 32 mediante calentamiento con acetato de amonio en condiciones térmicas o microondas. La ceto-amida 36 puede prepararse a partir de 35 mediante condensación con un aminoácido cíclico o acíclico apropiado en condiciones estándar de la formación de amida. El bromuro 30 se puede convertir en 32 por reacción con un aminoácido apropiado N-protogado cíclico o acíclico apropiado en presencia de una base, tal como una base de Hunig. La bromación de 33 (o su derivado 7 protegido con alcóximetilo) con una fuente de ion bromonio, tales como bromo o NBS, da lugar a la formación de 3. Un caso especial de imidazol 33 (donde $R^3 = H$) se puede preparar a partir de aminoácidos N-protogados adecuadamente sustituidos por reacción con glicoxal en una solución metanólica de hidróxido de amonio.



Esquema 6:

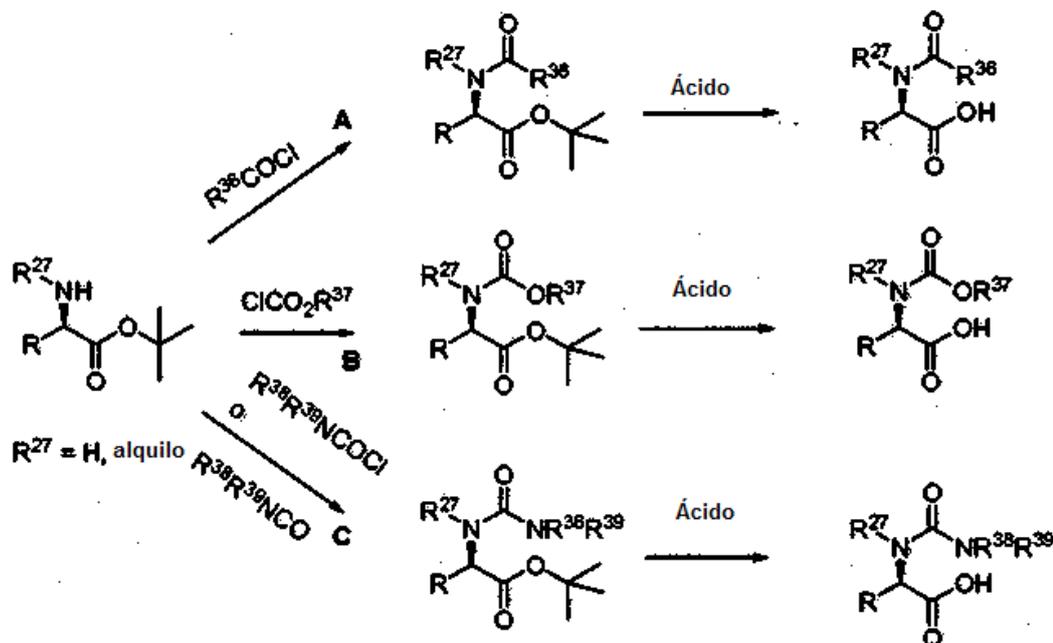
Los derivados de fenilglicina sustituidos pueden ser preparados mediante diferentes procedimientos ilustrados a continuación. El éster t-butílico de fenilglicina se puede alquilar reductivamente (vía A) con un aldehído apropiado y un reductor, tal como cianoborohidruro de sodio en medio ácido. La hidrólisis del éster t-butilo puede llevarse a cabo con un ácido fuerte, tal como HCl o ácido trifluoroacético. Alternativamente, la fenilglicina se puede alquilar con un haluro de alquilo, tal como yoduro de etilo y una base, tal como bicarbonato de sodio o carbonato de potasio (vía B). La vía C ilustra la alquilación reductora de la fenilglicina como en la vía A seguido por una segunda alquilación reductora con un aldehído alternativo, tal como formaldehído en presencia de un agente reductor y ácido. La vía D ilustra la síntesis de fenilglicinas sustituidas mediante los correspondientes análogos del ácido mandélico. La conversión del alcohol secundario en un grupo saliente competente puede llevarse a cabo con cloruro de p-toluensulfonilo. El desplazamiento del grupo tosilo con una amina apropiada seguido de la eliminación reductora del éster bencílico sustituido puede proporcionar derivados de fenilglicina. En la vía E un derivado de fenilglicina racémico sustituido se resuelve por esterificación con un auxiliar quiral enantioméricamente puro tal como, pero sin limitarse a (+)-1-feniletanol, (-)-1-feniletanol, una oxazolidinona de Evan o pantolactona enantioméricamente pura. La separación de los diastereoisómeros se lleva a cabo mediante (gel de sílice, HPLC, cristalización, etc.) seguido de la eliminación de los derivados de fenilglicina enantioméricamente puros quirales auxiliares. La vía H ilustra una secuencia sintética que se cruza con la vía E en la que el auxiliar quiral anteriormente mencionado se incluye antes de la adición de la amina. Alternativamente, un éster de un ácido arilacético se puede bromar con una fuente de ion bromonio, tal como bromo, N-bromosuccinimida o CBr₄. El bromuro bencílico resultante se puede desplazar con una variedad de aminas mono-o di-sustituidas, en presencia de una base amina terciaria, tal como trietilamina o base de Hunig. La hidrólisis del éster metílico mediante el tratamiento con hidróxido de litio a temperatura baja o HCl 6N a temperatura elevada proporciona los derivados de fenilglicina sustituidos. Otro procedimiento se muestra en la vía G. Los análogos de glicina se pueden derivar con una variedad de haluros de arilo en presencia de una fuente de paladio(0), tal como bis(tributilfosfina)paladio y base, tal como fosfato de potasio. El éster resultante se puede hidrolizar por tratamiento con una base o ácido. Se debe entender que existen otros procedimientos bien conocidos para preparar derivados de fenilglicina en la técnica y que se pueden modificar para proporcionar los compuestos deseados en esta divulgación. También debe entenderse que los derivados de fenilglicina finales se pueden purificar hasta una pureza enantiomérica mayor del 98% ee mediante HPLC preparativa usando, por ejemplo, una columna quiral. Es evidente para un experto normal en la técnica que los enfoques descritos para la síntesis de derivados de glicina aromáticos son igualmente aplicables a la síntesis de derivados de glicina que contienen un grupo no aromático en C-2.



Esquema 7:

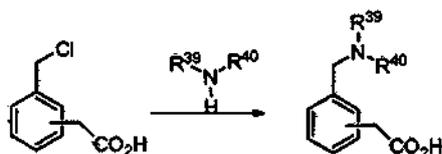
En otra realización de la presente divulgación, los derivados de glicina acilados se pueden preparar como se ilustra a continuación. Los derivados de glicina en los que el ácido carboxílico está protegido como un éster fácilmente eliminado, pueden acilarse con un cloruro de ácido en presencia de una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

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



5 Esquema 8

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



Condiciones de análisis de los compuestos

10 La evaluación de la pureza y el análisis de masas de baja resolución se llevaron a cabo en un sistema de CL Shimadzu acoplado con el sistema de EM Waters Micromass ZQ. Debe tenerse en cuenta que los tiempos de retención pueden variar ligeramente entre las máquinas. Las condiciones de CL empleadas en la determinación del tiempo de retención (TR) fueron:

15 **Condición 1**
 Columna = Phenomenex-Luna 3,0 X 50 mm S10
 Inicio % B = 0
 Final % B = 100
 Tiempo de gradiente = 2 min
 Tiempo de parada = 3 min
 20 Velocidad de flujo = 4 ml/min
 Longitud de onda = 220 nm
 Disolvente A = 0,1% de TFA en 10% de metanol/90% de H₂O
 Disolvente B = 0,1% de TFA en 90% metanol/10% de H₂O

25 **Condición 2**
 Columna = Phenomenex Luna-4,6 X 50 mm S10
 Inicio % B = 0
 Final % B = 100
 Tiempo de gradiente = 2 min

(continuación)

	<i>Condición 2</i>	
5	Tiempo de parada	= 3 min
	Velocidad de flujo	= 5 ml/min
	Longitud de onda	= 220 nm
	Disolvente A	= 0,1% de TFA en 10% de metanol/90% de H ₂ O
	Disolvente B	= 0,1% de TFA en 90% metanol/10% de H ₂ O
	<i>Condición 3</i>	
10	Columna	= HPLC XTERRA C 18 3,0 x 50 mm S7
	Inicio % B	= 0
	Final % B	= 100
	Tiempo de gradiente	= 3 min
	Tiempo de parada	= 4 min
15	Velocidad de flujo	= 4 ml/min
	Longitud de onda	= 220 nm
	Disolvente A	= 0,1% de TFA en 10% de metanol/90% de H ₂ O
	Disolvente B	= 0,1% de TFA en 90% metanol/10% de H ₂ O
	<i>Condición M1</i>	
20	Columna:	Luna 4,6 X 50 mm S10
	Inicio % B	= 0
	Final % B	= 100
	Tiempo de gradiente	= 3 min
	Tiempo de parada	= 4 min
25	Velocidad de flujo	= 4 ml/min
	Disolvente A:	= 95% de H ₂ O: 5% de CH ₃ CN, 10 mM de acetato de amonio
	Disolvente B:	= 5% de H ₂ O: 95% de CH ₃ CN; 10 mM de acetato de amonio

Síntesis de los caps comunes

Condiciones adicionales de CL aplicables a la sección actual, a menos que se indique lo contrario.

Cond.-MS-W1

Columna	= XTERRA 3,0 X 50 mm S7
Inicio % B	= 0
Final % B	= 100
Tiempo de gradiente	= 2 min
Tiempo de parada	= 3 min
Velocidad de flujo	= 5 ml/min
Longitud de onda	= 220 nm
Disolvente A	= 0,1% de TFA en 10% de metanol/90% de H ₂ O
Disolvente B	= 0,1% de TFA en 90% de metanol/10% de H ₂ O

Cond-MS-W2

Columna	= XTERRA 3,0 X 50 mm S7
Inicio % B	= 0
Final % B	= 100
Tiempo de gradiente	= 3 min
Tiempo de parada	= 4 min
Velocidad de flujo	= 4 ml/min
Longitud de onda	= 220 nm
Disolvente A	= 0,1% de TFA en 10% de metanol/90% de H ₂ O
Disolvente B	= 0,1% de TFA en 90% de metanol/10% de H ₂ O

ES 2 415 208 T3

Cond.-MS-W5

Columna	= XTERRA 3,0 X 50 mm S7
Inicio % B	= 0
Final % B	= 30
Tiempo de gradiente	= 2 min
Tiempo de parada	= 3 min
Velocidad de flujo	= 5 ml/min
Longitud de onda	= 220 nm
Disolvente A	= 0,1% de TFA en 10% de metanol/90% de H ₂ O
Disolvente B	= 0,1% de TFA en 90% de metanol/10% de H ₂ O

Cond.-D-1

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

Cond.-D-2

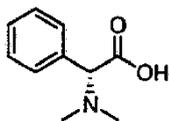
Columna	= Phenomenex-Luna 4,6 x 50 mm S 10
Inicio % B	= 0
Final % B	= 100
Tiempo de gradiente	= 3 min
Tiempo de parada	= 4 min
Velocidad de flujo	= 4 ml/min
Longitud de onda	= 220 nm
Disolvente A	= 0,1% de TFA en 10% de metanol/90% de H ₂ O
Disolvente B	= 0,1% de TFA en 90% metanol/10% de H ₂ O

Cond.-M-3

Columna	= XTERRA C18 3,0 X 50 mm S7
Inicio % B	= 0
Final % B	= 40
Tiempo de gradiente	= 2 min
Tiempo de parada	= 3 min
Velocidad de flujo	= 5 ml/min
Longitud de onda	= 220 nm
Disolvente A	= 0,1% de TFA en 10% de metanol/90% de H ₂ O
Disolvente B	= 0,1% de TFA en 90% de metanol/10% de H ₂ O

(continuación)

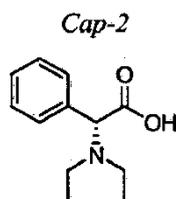
Condición I	
Columna	= Phenomenex-Luna 3,0 X 50 mm S10
Inicio % B	= 0
Final % B	= 100
Tiempo de gradiente	= 2 min
Tiempo de parada	= 3 min
Velocidad de flujo	= 4 ml/min
Longitud de onda	= 220 nm
Disolvente A	= 0,1% de TFA en 10% de metanol/90% de H ₂ O
Disolvente B	= 0,1% de TFA en 90% metanol/10% de H ₂ O
Condición II	
Columna	= Phenomenex-Luna 4,6 x 50 mm S10
Inicio % B	= 0
Final % B	= 100
Tiempo de gradiente	= 2 min
Tiempo de parada	= 3 min
Velocidad de flujo	= 5 ml/min
Longitud de onda	= 220 nm
Disolvente A	= 0,1% de TFA en 10% de metanol/90% de H ₂ O
Disolvente B	= 0,1% de TFA en 90% metanol/10% de H ₂ O
Condición III	
Columna	= XTERRA C18 3,0 x 50 mm S7
Inicio % B	= 0
Final % B	= 100
Tiempo de gradiente	= 3 min
Tiempo de parada	= 4 min
Velocidad de flujo	= 4 ml/min
Longitud de onda	= 220 nm
Disolvente A	= 0,1% de TFA en 10% de metanol/90% de H ₂ O
Disolvente B	= 0,1% de TFA en 90% metanol/10% de H ₂ O

Cap-1

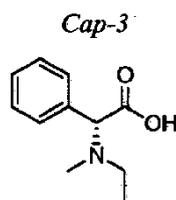
5

10

Una suspensión de Pd al 10%/C (2,0 g) en metanol (10 ml) se añadió a una mezcla de (R)-2-fenilglicina (10 g, 66,2 mmol), formaldehído (33 ml de 37% en peso en agua), HCl 1 N (30 ml) y metanol (30 ml) y se expuso a H₂ (60 psi) durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el filtrado se concentró al vacío. El material en bruto resultante se recristalizó en isopropanol para proporcionar la sal HCl de Cap-1 como una aguja blanca (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): TR=0,25; CL/EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₀H₁₄NO₂ 180,10; hallado 180,17; EMAR: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₀H₁₄NO₂ 180,1025; hallado 180,1017.

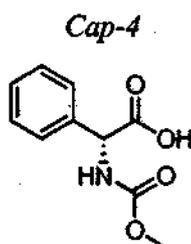


Se añadió en porciones NaBH_3CN (6,22 g, 94 mmol), durante unos pocos minutos a una mezcla enfriada (agua helada) de (R)-2-fenilglicina (6,02 g, 39,8 mmol) y metanol (100 ml) y se agitó durante 5 minutos. Se añadió acetaldehído (10 ml) gota a gota durante 10 minutos y se continuó la agitación a la misma temperatura refrigerada durante 45 minutos y a temperatura ambiente durante ~6,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo con un baño de agua helada, se trató con agua (3 ml) y se inactivó con la adición gota a gota de HCl concentrado durante ~45 minutos hasta que el pH de la mezcla fue de ~ 1,5 - 2,0. El baño de enfriamiento se retiró y la agitación se continuó añadiendo HCl concentrado con el fin de mantener el pH de la mezcla alrededor de 1,5-2,0. La mezcla de reacción se agitó durante la noche, se filtró para eliminar la suspensión de color blanco y el filtrado se concentró al vacío. El material en bruto se recrystalizó en etanol para dar la sal HCl de Cap-2 como un sólido de color blanco brillante en dos cosechas (cosecha 1: 4,16 g; cosecha 2: 2,19 g). RMN de ^1H (DMSO- d_6 , $\delta=2,5$ 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 a, 2H), 2,98 (m a, 2H), 1,20 (s a ap., 6H). Cosecha 1: $[\alpha]^{25} -102,21^\circ$ ($c=0,357$, H_2O); cosecha 2: $[\alpha]^{25} -99,7^\circ$ ($c=0,357$, H_2O). CL (Cond. I): TR=0,43 min; CL/EM: Anal. Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}_2$: 208,13; hallado 208,26.



Se añadió secuencialmente acetaldehído (5,0 ml, 89,1 mmol) y una suspensión de Pd al 10%/C (720 mg) en metanol/ H_2O (4 ml/1 ml) a una mezcla enfriada (-15°C) de (R)-2-fenilglicina (3,096 g, 20,48 mmol), HCl 1N (30 ml) y metanol (40 ml). El baño de enfriamiento se retiró y la mezcla de reacción se agitó bajo un globo de H_2 durante 17 horas. Se añadió acetaldehído adicional (10 ml, 178,2 mmol) y se continuó la agitación en atmósfera de H_2 durante 24 horas [Nota: el suministro de H_2 se repuso según necesidad durante toda la reacción]. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite[®]) y el filtrado se concentró en vacío. El material en bruto resultante se recrystalizó en isopropanol para proporcionar la sal HCl de (R)-2-(etilamino)-2-fenilacético como un sólido de color blanco brillante (2,846 g). RMN de ^1H (DMSO- d_6 , $\delta=2,5$ ppm, 400 MHz): δ 14,15 (s a, 1H), 9,55 (s a, 2H), 7,55-7,48 (m, 5H), 2,88 (m a, 1H), 2,73 (m a, 1H), 1,20 (t ap., $J=7,2$, 3H). CL (Cond. I): TR=0,39 min; índice de homogeneidad >95%; CL/EM: Anal. Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NO}_2$: 180,10; hallado 180,18.

Una suspensión de Pd al 10%/C (536 mg) en metanol/ H_2O (3 ml/1 ml) se añadió a una mezcla de ácido (R)-2-(etilamino)-2-fenilacético/HCl (1,492g, 6,918 mmol), formaldehído (20 ml de 37% en peso en agua), HCl 1N (20 ml) y metanol (23 ml). La mezcla de reacción se agitó bajo un globo de H_2 durante ~ 72 horas, donde el suministro de H_2 se reponía cuando era necesario. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite[®]) y el filtrado se concentró al vacío. El material en bruto resultante recrystalizó en isopropanol (50 ml) para proporcionar la sal HCl de Cap-3 como un sólido blanco (985 mg). RMN de ^1H (DMSO- d_6 , $\delta = 2,5$ ppm, 400 MHz): δ 10,48 (s a, 1H), 7,59-7,51 (m, 5H), 5,26 (s, 1H), 3,08 (s a ap., 2H), 2,65 (s a, 3H), 1,24 (m a, 3H). CL (Cond. I): TR = 0,39 min; índice de homogeneidad > 95%; CL/EM: Anal. Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NO}_2$: 194,12 hallado 194,18; EMAR: Anal. Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NO}_2$: 194,1180, hallado 194,1181.

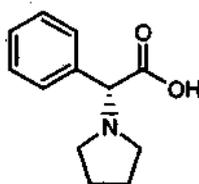


Se añadió gota a gota ClCO_2Me (3,2 ml, 41,4 mmol) a una semi-solución enfriada (agua helada) de THF (410 ml) de (R)-2-amino-2-fenilacetato terc-butílico/HCl (9,877 g, 40,52 mmol) y diisopropilamina (14,2 ml, 81,52 mmol) durante 6 min y se agitó a temperatura similar durante 5,5 horas. El componente volátil se eliminó al vacío y el residuo se repartió entre agua (100 ml) y acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se lavó con HCl 1N (25 ml) y una solución saturada de NaHCO_3 (30 ml), se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío. El aceite incoloro

resultante se trituró en hexanos, se filtró y se lavó con hexanos (100 ml) para proporcionar 2-(metoxicarbonilamino)-2-fenilacetato (R)-terc-butílico como un sólido blanco (7,7 g). RMN de ^1H (DMSO- d_6 , $\delta=2,5$ ppm, 400 MHz): 7,98 (d, $J=8,0$, 1H), 7,37-7,29 (m, 5H), 5,09 (d, $J=8$, 1H), 3,56 (s, 3H), 1,33 (s, 9H). CL (Cond. I): TR=1,53 min; índice de homogeneidad -90%; CL/EM: Anal. Calc. para $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NNaO}_4$: 288,12; hallado 288,15.

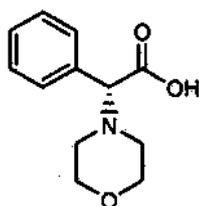
- 5 Se añadió gota a gota TFA (16 ml) a una solución enfriada (agua helada) de CH_2Cl_2 (160 ml) del producto anterior durante más de 7 minutos y se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se agitó durante 20 horas. Dado que la desprotección aún no era completa, se añadió TFA adicional (1,0 ml) y la agitación se continuó durante 2 horas adicionales. El componente volátil se eliminó al vacío y el residuo oleoso resultante se trató con éter dietílico (15 ml) y hexanos (12 ml) para proporcionar un precipitado. El precipitado se filtró y se lavó con éter dietílico/hexanos (~ relación 1:3; 30 ml) y se secó al vacío para proporcionar Cap-4 como un sólido blanco esponjoso (5,57 g). Rotación óptica: $-176,9^\circ$ [$c=3,7$ mg/ml en H_2O ; $\lambda=589$ nm]. RMN de ^1H (DMSO- d_6 , $\delta=2,5$ ppm, 400 MHz): δ 12,84 (s a, 1H), 7,96 (d, $J=8,3$, 1H), 7,41-7,29 (m, 5H), 5,14 (d, $J=8,3$, 1H), 3,55 (s, 3H). CL (Cond. I): TR=1,01 min; índice de homogeneidad >95%; CL/EM: Anal. Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NO}_4$ 210,08; hallado 210,17; EMAR: Anal. Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NO}_4$ 210,0766; hallado 210,0756.

Cap-5



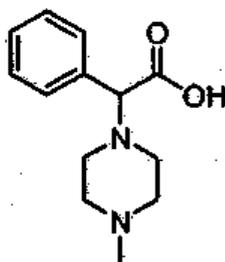
- 15 Una mezcla de (R)-2-fenilglicina (1,0 g, 6,62 mmol), 1,4-dibromobutano (1,57 g, 7,27 mmol) y Na_2CO_3 (2,10 g, 19,8 mmol) en etanol (40 ml) se calentó a 100°C durante 21 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en etanol y se acidificó con HCl 1N a pH 3-4 y el componente volátil se eliminó al vacío. El material en bruto resultante se purificó mediante una HPLC de fase inversa (agua/metanol/TFA) para proporcionar la sal de TFA de Cap-5 como una espuma blanca semi-viscosa (1,0 g). RMN de ^1H (DMSO- d_6 , $\delta=2,5$, 500 MHz) δ 10,68 (s a, 1H), 7,51 (m, 5H), 5,23 (s, 1H), 3,34 (s a ap., 2H), 3,05 (s a ap., 2H), 1,95 (s a ap., 4H); TR=0,30 minutos (Cond. I); índice de homogeneidad >98%; CL/EM: Anal. Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_2$: 206,12; hallado 206,25.

Cap-6



- 25 La sal de 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 a, 1H), 7,50 (m, 5H), 4,92 (s, 1H), 3,78 (s a ap., 4H), 3,08 (s a ap., 2H), 2,81 (s a ap., 2H); TR=0,32 minutos (Cond. I); >98%; CL/EM: Anal. Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_3$: 222,11; hallado 222,20; EMAR: Anal. Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_3$: 222,1130; hallado 222,1121.

Cap-7



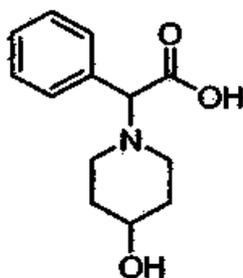
Cap-7a: enantiómero 1

Cap-7b: enantiómero 2

- 35 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 enfriada (-5°C) de CH_2Cl_2 (200 ml) de (S)-2-hidroxi-2-fenilacetato de bencilo (10,0 g, 41,3 mmol),

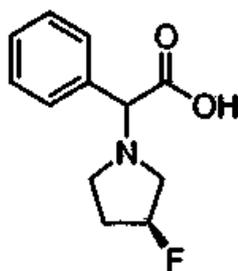
- 5 trietilamina (5,75 ml, 41,3 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,504 g, 4,13 mmol), manteniendo la temperatura entre -5 °C y 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 9 horas y después se guardó en un congelador (-25 °C) durante 14 horas. Se dejó descongelar a temperatura ambiente y se lavó con agua (200 ml), HCl 1N (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró en vacío para proporcionar 2-fenil-2-(tosiloxi)acetato de bencilo como un aceite viscoso que solidificó al dejarlo en reposo (16,5 g). La integridad quiral del producto no se comprobó y el producto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN de ¹H (DMSO-d₆, δ=2,5, 500 MHz) δ 7,78 (d, J = 8,6, 2H), 7,43-7,29 (m, 10H), 7,20 (m, 2H), 6,12 (s, 1H), 5,16 (d, J =12,5, 1H), 5,10 (d, J =12,5, 1H), 2,39 (s, 3H). TR=3,00 (Cond. III); índice de homogeneidad >90%; CL/EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₂₂H₂₀NaO₅S: 419,09; hallado 419,04.
- 10 Una solución de THF (75 ml) de 2-fenil-2-(tosiloxi)acetato de bencilo (6,0 g, 15,1 mmol), 1-metilpiperazina (3,36 ml, 30,3 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (13,2 ml, 75,8 mmol) se calentó a 65 °C durante 7 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el componente volátil se eliminó al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo) para proporcionar 2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-fenilacetato de bencilo como un aceite viscoso anaranjado-marrón (4,56 g). El análisis por HPLC quiral (Chiralcel OD-H) indicó que la muestra es una mezcla de enantiómeros en una proporción de 38,2 a 58,7. La separación de los enantiómeros se efectuó de la siguiente manera: el producto se disolvió en 120 ml de etanol/heptano (1:1) y se inyectó (5 ml/inyección) en la columna de HPLC quiral (Chiracel OJ, 5 cm DI x 50 cm L, 20 μm), eluyendo con 85:15 de heptano/etanol a 75 ml/min y se monitorizó a 220 nm. El enantiómero 1 (1,474 g) y el enantiómero 2 (2,2149 g) se recuperaron en forma de aceite viscoso. RMN de ¹H (CDCl₃, δ=7,26, 500 MHz) 7,44-7,40 (m, 2H), 7,33-7,24 (m, 6H), 7,21-7,16 (m, 2H), 5,13 (d, J =12,5, 1H), 5,08 (d, J =12,5, 1H), 4,02 (s, 1H), 2,65-2,38 (s a ap., 8H), 2,25 (s, 3H). TR=2,10 (Cond. III); índice de homogeneidad >98%; CL/EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₂₀H₂₅N₂O₂: 325,19; hallado 325,20.
- 25 Una solución en metanol (10 ml) de cualquiera de los enantiómeros de 2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-fenilacetato de metilo (1,0 g, 3,1 mmol) se añadió a una suspensión de Pd al 10%/C (120 mg) en metanol (5,0 ml). La mezcla de reacción se expuso a un globo de hidrógeno, bajo una vigilancia cuidadosa, durante <50 minutos. Inmediatamente después de la finalización de la reacción, el catalizador se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el filtrado se concentró en vacío para proporcionar Cap-7, contaminado con ácido fenilacético como una espuma de color tostado (867,6 mg; la masa está por encima del rendimiento teórico). El producto se usó para la siguiente etapa 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 a ap., 2H), 2,48-2,32 (m, 6H), 2,19 (s, 3H); TR=0,31 (Cond. II); índice de homogeneidad >90%; CL/EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₃H₁₉N₂O₂: 235,14; hallado 235,15; EMAR: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₃H₁₉N₂O₂: 235,1447; hallado 235,1440.
- 30 La síntesis de Cap-8 y Cap-9 se llevó a cabo de acuerdo con la síntesis de Cap-7 mediante el uso de aminas apropiadas para el paso de desplazamiento de SN₂ (es decir, 4-hidroxipiperidina para Cap-8 y (S)-3-fluoropirrolidina para Cap-9) y las condiciones modificadas para la separación de los respectivos intermedios estereoisoméricos, como se describe a continuación.

Cap-8

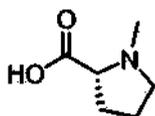


8a: enantiómero 1
8b: enantiómero 2

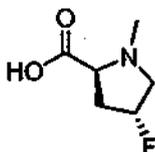
- 40 La separación enantiomérica del intermedio 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-fenil-acetato de bencilo se llevó a cabo utilizando las siguientes condiciones: el compuesto (500 mg) se disolvió en etanol/heptano (5 ml/45 ml). La solución resultante se inyectó (5 ml/inyección) en una columna de HPLC quiral (Chiracel OJ, 2 cm DI x 25 cm 4μm) eluyendo con 80:20 heptano/etanol a 10 ml/min, con monitorización a 220 nm, para proporcionar 186,3 mg del enantiómero 1 y 209,1 mg del enantiómero 2 en forma de aceites viscosos de color amarillo claro. Este éster bencílico se sometió a hidrogenólisis de acuerdo con la preparación de Cap-7 para proporcionar 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). TR=0,28 (Cond. II); índice de homogeneidad >98%; CL/EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₃H₁₈NO₃: 236,13; hallado 236,07; EMAR: Calc. para [M+H]⁺ C₁₃H₁₈NO₃: 236,1287; hallado 236,1283.

Cap-9**9a: diastereoisómero 1****9b: diastereoisómero 2**

La separación de diastereoisómeros del intermedio 2-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-2-fenilacetato de bencilo se llevó a cabo utilizando las siguientes condiciones: el éster (220 mg) se separó en una columna de HPLC quiral (Chiracel OJ -H, 0,46 cm de DI x 25 cm L, 5 μ m) eluyendo con 95% de CO₂/5% de metanol con 0,1% de TFA, a una presión de 10 bar de presión, 70 ml/min de velocidad de flujo y una temperatura de 35°C. El eluato de HPLC para los respectivos estereoisómeros se concentró y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (20 ml) y se lavó con un medio acuoso (10 ml de agua + 1 ml de solución saturada de NaHCO₃). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 92,5 mg de la fracción 1 y 59,6 mg de la fracción 2. Estos ésteres de bencilo se sometieron a hidrogenolisis de acuerdo con la preparación de Cap-7 para preparar los Caps 9a y 9b. El Cap-9a (diastereoisómero 1, la muestra es una sal de TFA como resultado de la purificación en una HPLC de fase inversa usando H₂O/metanol /disolvente TFA): 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 a, 1H), 3,84-2,82 (m a, 4H), 2,31-2,09 (m, 2H). TR=0,42 (Cond. I); índice de homogeneidad >95%; CL/EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₂H₁₅FNO₂: 224,11; hallado 224,14; Cap-9b (diastereoisómero 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). TR=0,44 (Cond. I); CL/EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₂H₁₅FNO₂: 224,11; hallado 224,14.

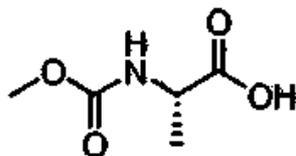
Cap-10

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 al vacío para proporcionar Cap-10 como un sólido de color blanco (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). TR=0,28 (Cond. II); índice de homogeneidad >98%; CL/EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₆H₁₂NO₂: 130,09; hallado 129,96.

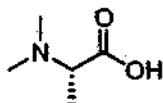
Cap-11

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 12N (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 al vacío. El residuo se recrystalizó en isopropanol para proporcionar la sal de 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). TR=0,28 (Cond. II); índice de homogeneidad >98%; CL/EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₆H₁₁FNO₂: 148,08; hallado 148,06.

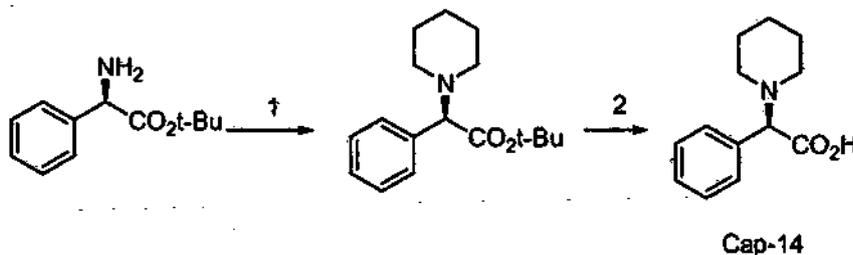
35

Cap-12 (el mismo que cap-52)

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

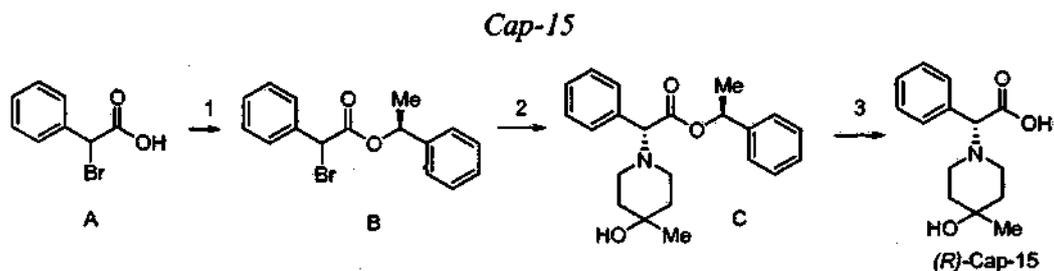
Cap-13

Una mezcla de L-alanina (2,5 g, 28 mmol), formaldehído (8,4 g, 37% en peso), HCl 1N (30 ml) y Pd al 10%/C (500 mg) en metanol (30 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (50 psi) durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar la sal de HCl de Cap-13 como un aceite que solidificó al dejarlo en reposo al vacío (4,4 g; la masa está por encima de rendimiento teórico). El producto se utilizó sin purificación adicional. RMN de ¹H (DMSO-d₆, δ=2,5, 500 MHz) δ 12,1 (s a, 1H), 4,06 (c, J =7,4, 1H), 2,76 (s, 6H), 1,46 (d, J =7,3, 3H).

Cap-14

Etapa 1: Una mezcla de éster terc-butílico de (R)-(-)-D-fenilglicina (3,00 g, 12,3 mmol), (0,773 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 gota a gota dialdehído glutárico (2,23 ml, 12,3 mmol) durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó a medida que se dejaba calentar a temperatura ambiente y se continuó la agitación a la misma temperatura durante 16 horas. El disolvente se eliminó posteriormente y se repartió el residuo con NaOH acuoso al 10% y acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a sequedad para proporcionar un aceite claro. Este material se purificó por HPLC preparativa en fase inversa (Primesphere C-18, 30 x 100 mm; CH₃CN-H₂O-0,1% de TFA) para dar el éster intermedio (2,70 g, 56%) como un aceite claro. 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: Anal. Calc. para C₁₇H₂₅NO₂: 275; hallado: 276 (M+H)⁺.

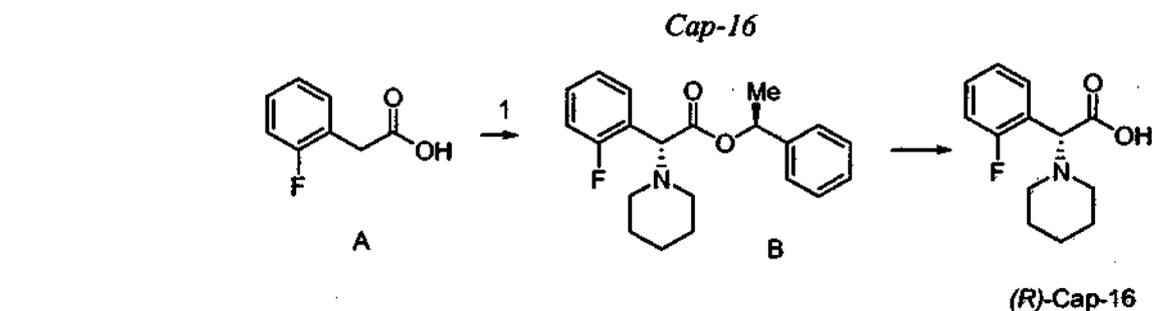
Etapa 2: A una solución agitada del éster intermedio (1,12 g, 2,88 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió TFA (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y luego se concentró a sequedad para dar un aceite de color amarillo claro. El aceite se purificó usando HPLC preparativa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

hallado: 220 (M+H)⁺.

5 **Etapa 1:** A una mezcla de ácido α -bromofenilacético (10,75 g, 0,050 mol), (S)-(-)-1-feniletanol (7,94 g, 0,065 moles) y DMAP (0,61 g, 5,0 mmol) en diclorometano seco (100 ml) se añadió EDCI sólido (12,46 g, 0,065 mol) de una vez. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente bajo Ar durante 18 horas y después se diluyó con acetato de etilo, se lavó (H₂O x 2, salmuera), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para dar un aceite de color amarillo pálido. La cromatografía ultrarrápida (SiO₂/hexano-acetato de etilo, 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 (c, J =6,6 Hz, 10) 0,5H), 5,94 (c, J =6,6 Hz, 0,5H), 5,41 (s, 0,5H), 5,39 (s, 0,5H), 1,58 (d, J =6,6 Hz, 1,3H), 1,51 (d, J =6,6 Hz, 1,5H).

15 **Etapa 2:** (R)-2-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)-2-fenilacetato de (S)-1-feniletilo: A una solución de 2-bromo-2-fenilacetato de (S)-1-feniletilo (0,464 g, 1,45 mmol) en THF (8 ml) se añadió trietilamina (0,61 ml, 4,35 mmol), seguido de yoduro de tetrabutilamonio (0,215 g, 0,58 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y a continuación se añadió una solución de 4-metil-4-hidroxipiperidina (0,231 g, 2,18 mmol) en THF (2 ml) se añadió. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y a continuación se calentó a 55-60°C (temperatura del baño de aceite) durante 4 horas. La mezcla de reacción enfriada se diluyó a continuación 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 en gel de sílice (0-60% de acetato de etilo-hexano) para proporcionar primero el isómero (S,R) del compuesto del título (0,306 g, 60%) como un sólido blanco y después el correspondiente isómero (S,S) (0,120 g, 23%), también como un sólido blanco. Isómero (S,R): RMN de ¹H (CD₃OD) 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: Anal. Calc. para C₂₂H₂₇NO₃: 353; hallado: 354 (M+H)⁺. Isómero (S,S): RMN de ¹H (CD₃OD) 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: Anal. Calc. para C₂₂H₂₇NO₃: 353; hallado: 354 (M+H)⁺.

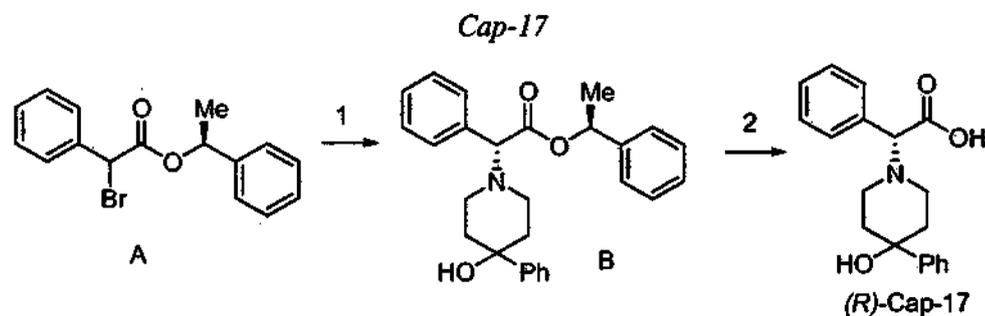
20 **Etapa 3:** Ácido (R)-2-(4-Hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)-2-fenilacético: A una solución de (R)-2-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)-2-fenilacetato de (S)-1-feniletilo (0,185 g, 0,52 mmol) en diclorometano (3 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los compuestos volátiles se eliminaron posteriormente al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa (Primesphere C-18, 20 x 100 mm; CH₃CN-H₂O-0,1% de TFA) para dar el compuesto del título (como sal de TFA) como un sólido azulado pálido (0,128 g, 98%). CLEM: Anal. Calc. para C₁₄H₁₉NO₃: 249; hallado: 250 (M+H)⁺.



35 **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 CH₂Cl₂ (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. A continuación el disolvente se concentró y el residuo se repartió con H₂O-acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron (H₂O, salmuera), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Biotage/0-20% acetato de etilo-hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (8,38 g, 92%). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,32-7,23 (m, 7H), 7,10-7,04 (m, 2), 5,85 (c, J =6,5 Hz, 1H), 3,71 (s, 2H), 1,48 (d, J =6,5 Hz, 3H).

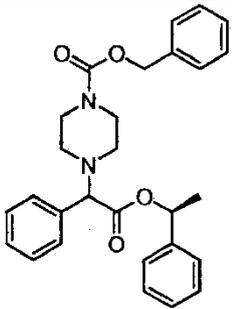
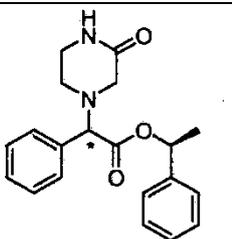
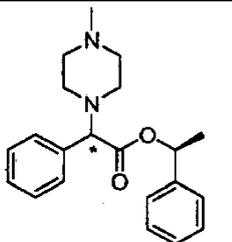
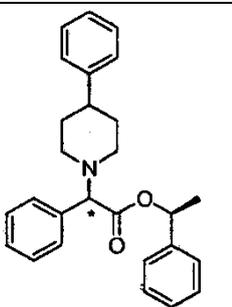
Etapa 2: 2-(2-fluorofenil)-2-(piperidin-1-il)acetato de (R)-((S)-1-feniletilo): A una solución de 2-(2-fluorofenil)acetato de (S)-1-feniletilo (5,00 g, 19,4 mmol) en THF (1200 ml) a 0 °C se añadió DBU (6,19 g, 40,7 mmol) y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente mientras se agitaba durante 30 minutos. A continuación, la solución se enfrió a -78 °C y se añadió una solución de CBr₄ (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 una solución acuosa saturada de NH₄Cl y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2x) y las fases orgánicas combinadas se lavaron (H₂O, salmuera), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. Al residuo se añadió piperidina (5,73 ml, 58,1 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Los compuestos volátiles se concentraron a continuación al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Biotage/0-30% de éter dietílico-hexano) para proporcionar 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%). La cromatografía de la mezcla de diastereoisómeros (Biotage/0-10% de éter dietílico-tolueno) proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (0,737 g, 11%). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,52 (ddd, J =9,4, 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,33 - 7,40 (m, 1H), 7,23 - 7,23 (m, 4H), 7,02 - 7,23 (m, 4H), 5,86 (c, J =6,6 Hz, 1H), 4,45 (s, 1H), 2,39 - 2,45 (m, 4H), 1,52 - 1,58 (m, 4H), 1,40 - 1,42 (m, 1H), 1,38 (d, J =6,6 Hz, 3H). CLEM: Anal. Calc. para C₂₁H₂₄FNO₂: 341; hallado: 342 (M+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 Pd(OH)₂ al 20%/C (0,070 g) en etanol (30 ml) se hidrogenó a temperatura ambiente y presión atmosférica (globo de H₂) durante 2 horas. La solución se purgó a continuación con Ar, se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y se concentró al vacío. Esto proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,503 g, 98%). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,65 (ddd, J =9,1, 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,47-7,53 (m, 1H), 7,21-7,30 (m, 2H), 3,07-3,13 (m, 4H), 1,84 (s a, 4H), 1,62 (s a, 2H). CLEM: Anal. Calc. para C₁₃H₁₆FNO₂: 237; hallado: 238 (M+H)⁺.



Etapa 1: (R)-2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidin-1-il)-2-fenilacetato de (S)-1-feniletilo: A una solución de 2-bromo-fenilacetato de (S)-1-feniletilo (1,50 g, 4,70 mmol) en THF (25 ml) se añadió trietilamina (1,31 ml, 9,42 mol), seguido de yoduro de tetrabutilamonio (0,347 g, 0,94 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y a continuación se añadió una solución de 4-fenil-4-hidroxipiperidina (1,00 g, 5,64 mmol) en THF (5 ml). La mezcla se agitó durante 16 horas y a continuación se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó (H₂O x2, salmuera), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (0-60% de acetato de etilo-hexano) para proporcionar una mezcla de aproximadamente 2:1 de diastereoisómeros, determinado por RMN de ¹H. La separación de estos isómeros se realizó usando cromatografía de líquido supercrítico (Chiralcel OJ-H, 30 x 250 mm; 20% de etanol en CO₂ a 35 °C), para dar primero el isómero (R) del compuesto del título (0,534 g, 27%) como un aceite amarillo y a continuación el correspondiente isómero (S) (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 (c, J =6,6 Hz, 1H), 4,12 (s, 1H), 2,82-2,72 (m, 1H), 2,64 (dt, J =11,1, 2,5 Hz, 1H), 2,58-2,52 (m, 1H), 2,40 (dt, J =11,1, 2,5 Hz, 1H), 2,20 (dt, J =12,1, 4,6 Hz, 1H), 2,10 (dt, J =12,1, 4,6 Hz, 1H), 1,72-1,57 (m, 2H), 1,53 (d, J =6,5 Hz, 3H). CLEM: Anal. Calc. 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 (c, J =6,6 Hz, 1H), 4,12 (s, 1H), 2,95-2,85 (m, 1H), 2,68 (dt, J =11,1, 2,5 Hz, 1H), 2,57-2,52 (m, 1H), 2,42 (dt, J =11,1, 2,5 Hz, 1H), 2,25 (dt, J =12,1, 4,6 Hz, 1H), 2,12 (dt, J =12,1, 4,6 Hz, 1H), 1,73 (dd, J =13,6, 3,0 Hz, 1H), 1,64 (dd, J =13,6, 3,0 Hz, 1H), 1,40 (d, J =6,6 Hz, 3H). CLEM: Anal. Calc. para C₂₇H₂₉NO₃: 415; hallado: 416 (M+H)⁺.

Los siguientes ésteres se prepararon de forma similar:

Intermedio 17a		<p>Diastereoisómero 1: RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) 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: Anal. Calc. para: $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$ 458,22; Hallado: 459,44 (M+H)$^+$.</p> <p>Diastereoisómero 2: RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) 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: Anal. Calc. para: $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$ 458,22; Hallado: 459,44 (M+H)$^+$.</p>
Intermedio 17b		<p>Diastereoisómero 1: TR=11,76 minutos (Cond. II); CLEM: Anal. Calc. para: $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ 338,16 Hallado: 339,39 (M+H)$^+$;</p> <p>Diastereoisómero 2: TR=10,05 minutos (Cond. II);</p> <p>CLEM: Anal. Calc. para: $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ 338,16; Hallado: 339,39 (M+H)$^+$.</p>
Intermedio 17c		<p>Diastereoisómero 1: TR=4,55 minutos (Cond. I); CLEM: Anal. Calc. para: $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$ 338,20 Hallado: 339,45 (M+H)$^+$; Diastereoisómero 2: TR=6,00 minutos (Cond. I); CLEM: Anal. Calc. para: $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$ 338,20 Hallado: 339,45 (M+H)$^+$.</p>
Intermedio 17d		<p>Diastereoisómero 1: TR=7,19 minutos (Cond. I); CLEM: Anal. Calc. para: $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}_2$ 399,22 Hallado: 400,48 (M+H)$^+$; Diastereoisómero 2: TR=9,76 minutos (Cond. I); CLEM: Anal. Calc. para: $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}_2$ 399,22 Hallado: 400,48 (M+H)$^+$.</p>
Condiciones SFC quiral para determinar el tiempo de retención		

Condición I

- 5 Columna: Columna Chiralpak AD-H, 4,62 x 50 mm, 5 μm
Disolventes: 90% CO_2 -10% metanol con 0,1% DEA
Temp: 35 $^\circ\text{C}$
Presión: 150 bar
Velocidad de flujo: 2,0 ml/min.
UV monitorizada a 220 nm
- 10 Inyección: 1.0 mg/3ml de metanol

Condición II

Columna: Columna Chiralcel OD-H, 4,62 x 50 mm, 5 µm

Disolventes: 90% CO₂-10% metanol con 0,1% DEA

Temp: 35 °C

Presión: 150 bar

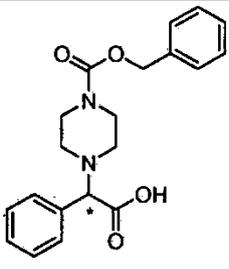
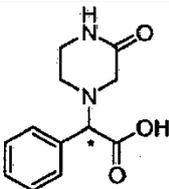
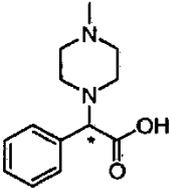
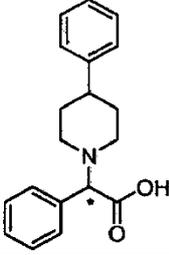
Velocidad de flujo: 2.0 ml/min.

UV monitorizada a 220 nm

Inyección: 1,0 mg/ml de metanol

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 compuestos volátiles se eliminaron a continuación al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa (Primesphere C-18, 20 x 100 mm; CH₃CN-H₂O-0,1% TFA) para dar el compuesto del título (como sal de TFA) como un sólido blanco (0,230 g, 88%). CLEM: Anal. Calc. para C₁₉H₂₁NO₃: 311,15; hallado: 312 (M+H)⁺.

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

Cap-17a		TR=2,21 (Cond. II); RMN de ¹ H (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: Anal. Calc. para: C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₄ 354,16; Hallado: 355,38 (M+H) ⁺ .
Cap-17b		TR=0,27 (Cond. III); CLEM: Anal. Calc. para: C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₃ 234,10; Hallado: 235,22 (M+H) ⁺ .
Cap-17c		TR=0,48 (Cond. II); CLEM: Anal. Calc. para: C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O ₂ 234,14; Hallado: 235,31 (M+H) ⁺ .
Cap-17d		TR=2,21 (Cond. I); CLEM: Anal. Calc. 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

Inicio % B = 0

Final % B = 100

Tiempo de gradiente = 4 min

Velocidad de flujo = 4 ml/min

Longitud de onda = 220

Disolvente A = 10% de metanol - 90% de H₂O - 0,1% de TFA

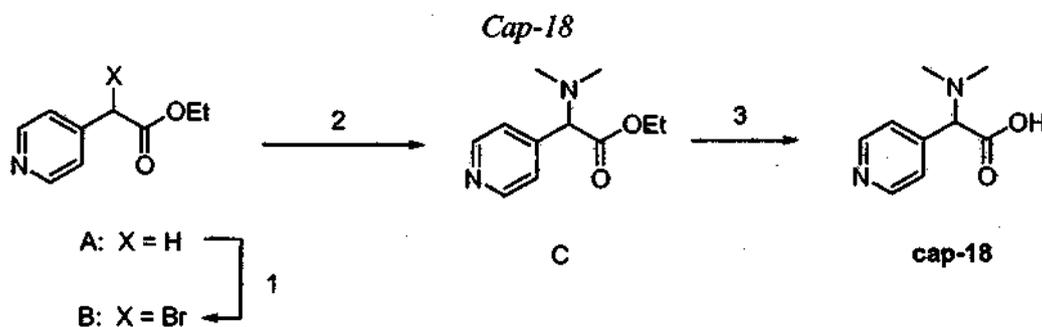
Disolvente B = 90% de metanol - 10% de H₂O - 0,1% de TFA

Condición II

5 Columna: Waters-Sunfire 4,6 X 50 mm S5
 Inicio % B = 0
 Final % B = 100
 Tiempo de gradiente = 2 min
 Velocidad de flujo = 4 ml/min
 10 Longitud de onda = 220
 Disolvente A = 10% de metanol - 90% de H₂O - 0,1% de TFA
 Disolvente B = 90% de metanol - 10% de H₂O - 0,1% de TFA

Condición III

15 Columna: Phenomenex 10µm, 3,0 X 50 mm
 Inicio % B = 0
 Final % B = 100
 Tiempo de gradiente = 2 min
 20 Velocidad de flujo = 4 ml/min
 Longitud de onda = 220
 Disolvente A = 10% de metanol - 90% de H₂O - 0,1% de TFA
 Disolvente B = 90% de metanol - 10% de H₂O - 0,1% de TFA

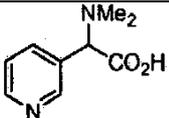
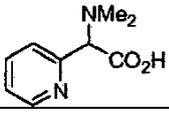
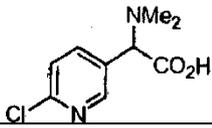
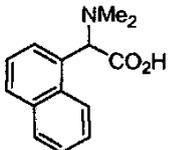
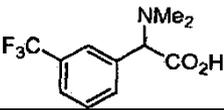
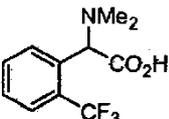
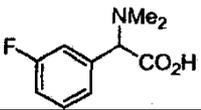
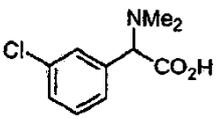
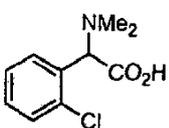


25 Etapa 1; 2-(4-piridil)-2-bromoacetato de (R,S)-etilo: A una solución de 4-piridilacetato de etilo (1,00 g, 6,05 mmol) en THF seco (150 ml) a 0°C en atmósfera de argón se añadió DBU (0,99 ml, 6,66 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 30 minutos y después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

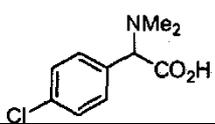
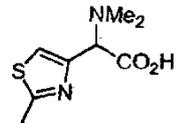
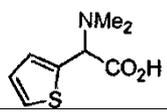
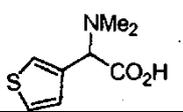
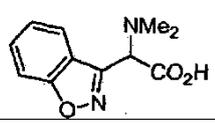
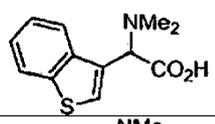
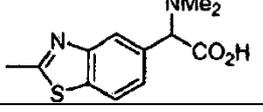
30 Etapa 2; 2-(4-piridil)-2-(N,N-dimetilamino)acetato de (R,S)-etilo: A una solución de 2-(4-piridil)-2-bromoacetato de (R,S)-etilo (1,40 g, 8,48 mmol) en DMF (10 ml) a temperatura ambiente se añadió dimetilamina (2M en THF, 8,5 ml, 17,0 mmol). Una vez finalizada la reacción (determinado por cromatografía de fase fina), los compuestos volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna Biotage, 40+M SiO₂; 50%-100% de acetato de etilo-hexano) para proporcionar 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: Anal. Calc. para C₁₁H₁₆N₂O₂: 208; hallado: 209 (M+H)⁺.

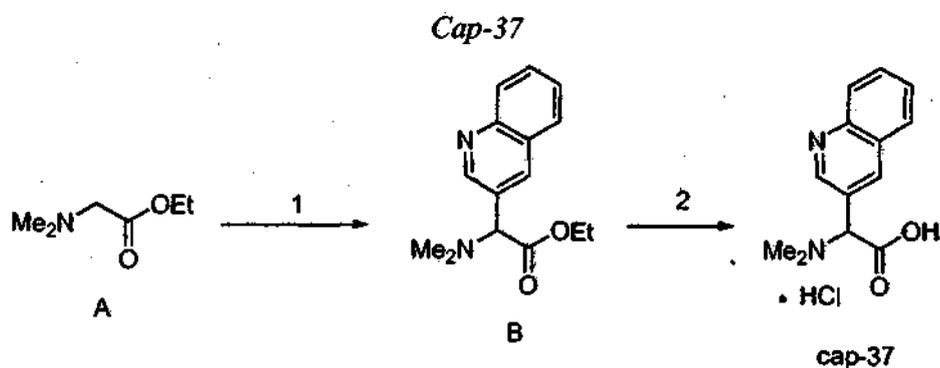
45 Etapa 3; Ácido (R,S)-2-(4-piridil)-2-(N,N-dimetilamino)acético: A una solución de 2-(4-piridil)-2-(N,N-dimetilamino)acetato de (R,S)-etilo (0,200 g, 0,960 mmol) en una mezcla de THF-metanol-H₂O (1:1:1, 6 ml) se añadió LiOH en polvo (0,120 g, 4,99 mmol) a temperatura ambiente. La solución se agitó durante 3 horas y a continuación se acidificó hasta pH 6 usando HCl 1N. La fase acuosa se lavó con acetato de etilo y a continuación se liofilizó para dar el diclorhidrato del compuesto del título como un sólido amarillo (que contiene LiCl). El producto se usó tal cual en las etapas subsiguientes. 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).

50 Los siguientes ejemplos se prepararon de manera similar usando el procedimiento descrito anteriormente:

Cap-19		CLEM: Anal. Calc. 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 ap., J =5,3 Hz, 1H), 7,61 (d, J =7,8 Hz, 1H), 7,37 (t ap., J =5,3 Hz, 1H), 4,35 (s, 1H), 2,60 (s, 6H).
Cap-21		CLEM: Anal. Calc. para C ₉ H ₁₁ ClN ₂ O ₂ : 214, 216; hallado: 215, 217 (M+H) ⁺ .
Cap-22		CLEM: Anal. Calc. para C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₄ : 224; hallado: 225 (M+H) ⁺ .
Cap-23		CLEM: Anal. Calc. para C ₁₄ H ₁₅ NO ₂ : 229; hallado: 230 (M+H) ⁺ .
Cap-24		CLEM: Anal. Calc. para C ₁₁ H ₁₂ F ₃ NO ₂ : 247; hallado: 248 (M+H) ⁺ .
Cap-25		CLEM: Anal. Calc. para C ₁₁ H ₁₂ F ₃ NO ₂ : 247; hallado: 248 (M+H) ⁺ .
Cap-26		CLEM: Anal. Calc. para C ₁₀ H ₁₂ FNO ₂ : 197; hallado: 198 (M+H) ⁺ .
Cap-27		CLEM: Anal. Calc. para C ₁₀ H ₁₂ FNO ₂ : 247; hallado: 248 (M+H) ⁺ .
Cap-28		CLEM: Anal. Calc. para C ₁₀ H ₁₂ ClNO ₂ : 213; hallado: 214 (M+H) ⁺ .
Cap-29		CLEM: Anal. Calc. para C ₁₀ H ₁₂ ClNO ₂ : 213; hallado: 214 (M+H) ⁺ .

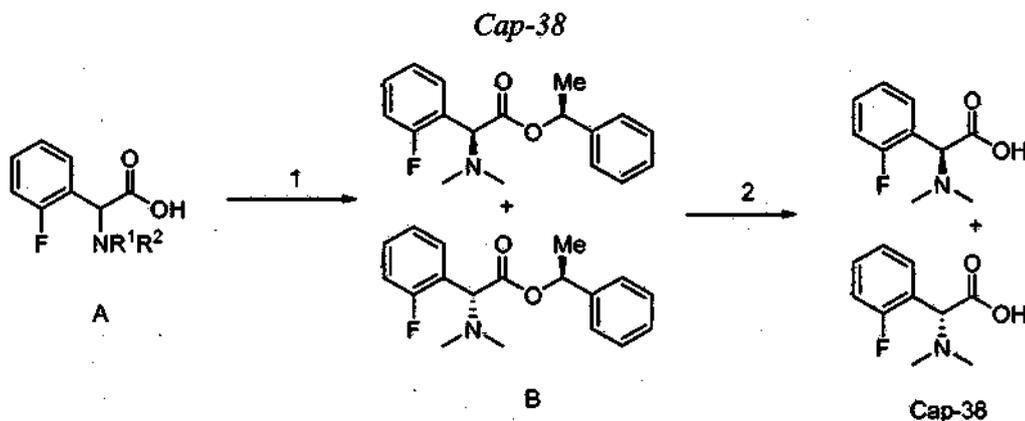
(continuación)

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



- 5 **Etapa 1;** 2-(quinolin-3-il)-2-(N,N-dimetilamino)-acetato de (R,S)-etilo: Una mezcla de N,N-dimetilaminoacetato de etilo (0,462 g, 3,54 mmol), 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 a continuación 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 combinadas orgánicas combinadas se lavaron (H₂O, salmuera), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó primero por HPLC preparativa en fase inversa (Primesphere C-18, 30 x 100 mm; CH₃CN-H₂O-5 mM NH₄OAc) y a continuación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂/hexano-acetato de etilo, 1:1) para proporcionar 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: Anal. Calc. para C₁₅H₁₈N₂O₂: 258; hallado: 259 (M+H)⁺.
- 10
- 15

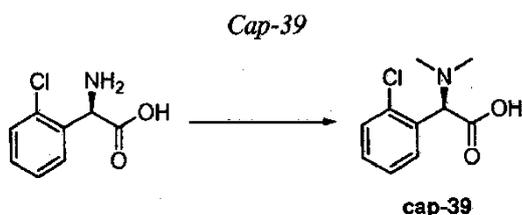
5 **Etapa 2;** Ácido (R,S)-2-(Quinolin-3-il)-2-(N,N-dimetilamino)acético: Una mezcla de 2-(quinolin-3-il)-2-(N,N-dimetilamino)acetato de (R,S)-etilo (0,122 g, 0,472 mmol) y HCl 6 M (3 ml) se calentó a 100 °C durante 12 horas. El disolvente se eliminó al vacío para proporcionar el diclorhidrato del compuesto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



10 **Etapa 1;** 2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acetato de (R)-((S)-1-feniletilo) y 2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acetato de (S)-((S)-1-feniletilo): A una mezcla de ácido (RS)-2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acético (2,60 g, 13,19 mmol), DMAP (0,209 g, 1,71 mmol) y (S)-1-feniletanol (2,09 g, 17,15 mmol) en CH₂Cl₂ (40 ml) se añadió EDCI (3,29 g, 17,15 mmol) y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. El disolvente se eliminó entonces al vacío y el residuo se repartió con acetato de etilo-H₂O. Las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2x) y las fases orgánicas combinadas se lavaron (H₂O, salmuera), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Biotage / 15 0-50% éter dietílico-hexano). La mezcla diastereomérica pura resultante se separó a continuación por HPLC en fase inversa preparativa (Primesphere C-18, 30 x 100 mm; CH₃CN-H₂O-0,1% de TFA) para dar primero el (R)-2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acetato de (S)-1-feniletilo (0,501 g, 13%) y después el (S)-2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)-acetato de (S)-1-feniletilo (0,727 g 18%), ambos en forma de sus sales de TFA. 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 (c, J =6,5 Hz, 1H), 5,60 (s, 1H), 2,84 (s, 6H), 1,43 (d, J =6,5 Hz, 3H). CLEM: Anal. Calc. 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 (c, J =6,5 Hz, 1H), 5,60 (s, 1H), 2,88 (s, 6H), 1,54 (d, J =6,5 Hz, 3H). CLEM: Anal. Calc. para C₁₈H₂₀FNO₂: 301; hallado: 302 (M+H)⁺.

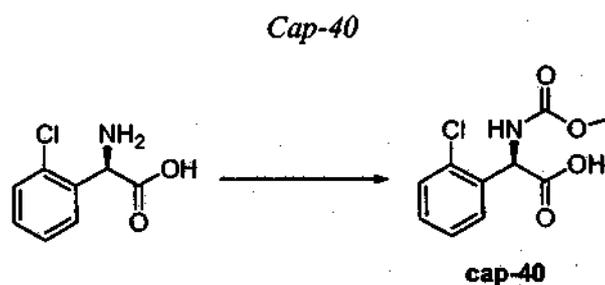
25 **Etapa 2;** Ácido (R)-2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acético: Una mezcla de 2-(dimetil-amino)-2-(2-fluorofenil)acetato de (R)-((S)-1-feniletilo), sal de TFA (1,25 g, 3,01 mmol) y Pd(OH)₂ al 20%/C (0,125 g) en etanol (30 ml) se hidrogenó a temperatura ambiente y presión atmosférica (globo de H₂) durante 4 horas. A continuación, la solución se purgó con Ar, se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y se concentró al vacío. Esto dio el compuesto del título 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: Anal. Calc. para C₁₀H₁₂FNO₂: 197; hallado: 198 (M+H)⁺.

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

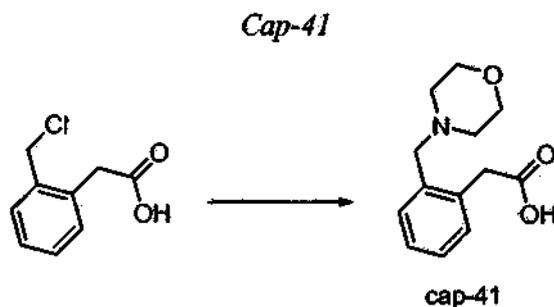


35 Una mezcla de (R)-2-(2-clorofenil)glicina (0,300 g, 1,62 mmol), formaldehído (solución acuosa al 35%, 0,80 ml, 3,23 mmol) y Pd(OH)₂ al 20%/C (0,050 g) se hidrogenó a temperatura ambiente y presión atmosférica (globo de H₂) durante 4 horas. La solución se purgó a continuación con Ar, se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa (Primesphere C-18, 30 x 100 mm; CH₃CN-H₂O-0,1% de TFA) para dar la sal de 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, CD₃OD) δ 7,59-7,65 (m, 2H), 7,45-7,53 (m, 2H), 5,40 (s, 1H), 2,87 (s, 6H). CLEM: Anal. Calc. para C₁₀H₁₂ClNO₂: 213; hallado: 214 (M+H)⁺.

40



5 A una solución enfriada con hielo de (R)-2-(2-clorofenil)glicina (1,00 g, 5,38 mmol) y NaOH (0,862 g, 21,6 mmol) en H₂O (5,5 ml) se añadió gota a gota cloroformiato de metilo (1,00 ml, 13,5 mmol). La mezcla se dejó en agitación a 0 ° C durante 1 hora y a continuación se acidificó mediante la adición de HCl conc. (2,5 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x) y la fase orgánica combinada se lavó (H₂O, salmuera), se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró al vacío para dar el compuesto del título ácido (R)-2-(metoxycarbonilamino)-2-(2-clorofenil)acético como una espuma de color amarillo-naranja (1,31 g, 96%). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,39 - 7,43 (m, 2H), 7,29 - 7,31 (m, 2H), 5,69 (s, 1H), 3,65 (s, 3H). CLEM: Anal. Calc. para C₁₀H₁₀ClNO₄: 243; hallado: 244 (M+H)⁺.



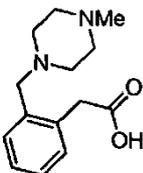
10 A una suspensión de ácido 2-(2-(clorometil)fenil)acético (2,00 g, 10,8 mmol) en THF (20 ml) se añadió morfolina (1,89 g, 21,7 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó a continuación con acetato de etilo y se extrajo con H₂O (2x). La fase acuosa se liofilizó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Biotage/metanol al 0-10%-CH₂Cl₂) para dar el compuesto del título ácido 2-(2-(morfolinometil)fenil)acético en forma de un sólido incoloro (2,22 g, 87%). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,37-7,44 (m, 3H), 7,29-7,33 (m, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,83 (s a, 4H), 3,68 (s, 2H), 3,14 (s a, 4H). CLEM: Anal. Calc. para C₁₃H₁₇NO₃: 235; hallado: 236 (M+H)⁺.

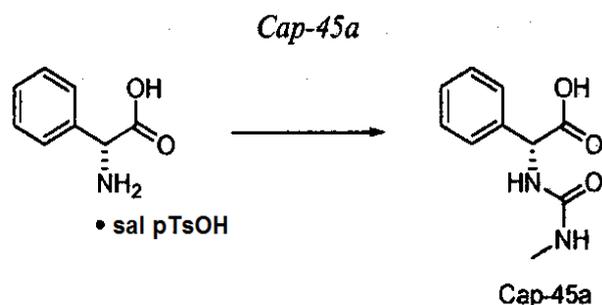
Los siguientes ejemplos se prepararon de forma similar usando el procedimiento para el Cap-41:

20

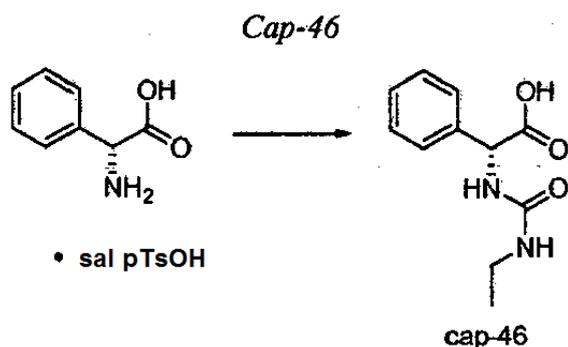
Cap-42		CLEM: Anal. Calc. para C ₁₄ H ₁₉ NO ₂ : 233; encontrado: 234 (M+H) ⁺ .
Cap-43		CLEM: Anal. Calc. para C ₁₃ H ₁₇ NO ₂ : 219; encontrado: 220 (M+H) ⁺ .
Cap-44		CLEM: Anal. Calc. para C ₁₁ H ₁₅ NO ₂ : 193; encontrado: 194 (M+H) ⁺ .

(continuación)

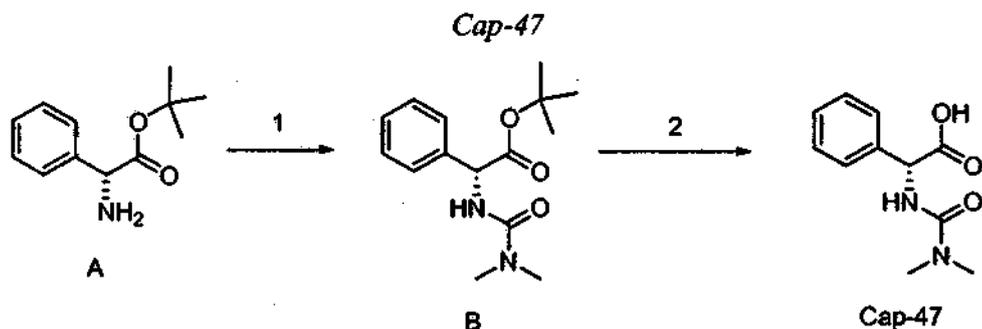
Cap-45		CLEM: Anal. Calc. para C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₂ : 248; encontrado: 249 (M+H) ⁺ .
--------	---	--



- 5 Se añadió HMDS (1,85 ml, 8,77 mmol) se añadió a una suspensión de p-toluenosulfonato del ácido (R)-2-amino-2-fenilacético (2,83 g, 8,77 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió isocianato de metilo (0,5 g, 8,77 mmol) en una porción, se continuó la agitación durante 30 minutos. La reacción se inactivó mediante la adición de H₂O (5 ml) y el precipitado resultante se filtró, se lavó con H₂O y n-hexanos y se secó a vacío. El ácido (R)-2-(3-metilureido)-2-fenilacético (1,5 g, 82%) se recuperó como un sólido blanco y se utilizó sin purificación adicional. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,54 (d, J = 4,88 Hz, 3H), 5,17 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 5,95 (c, J = 4,48 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,26-7,38 (m, 5H) 12,67 (s, 1H). CLEM: Anal. Calc. para C₁₀H₁₂N₂O₃ 208,08; hallado: 209,121 (M+H)⁺; HPLC Phenomenex C-18 3,0 x 46 mm, 0 a 100% de B durante 2 minutos, tiempo de retención 1 minuto, A = 90% de agua, 10% de metanol, 0,1% de TFA, B = 10% de agua, 90% de metanol, 0,1 % de TFA, TR = 1,38 min, índice de homogeneidad 90%.
- 10

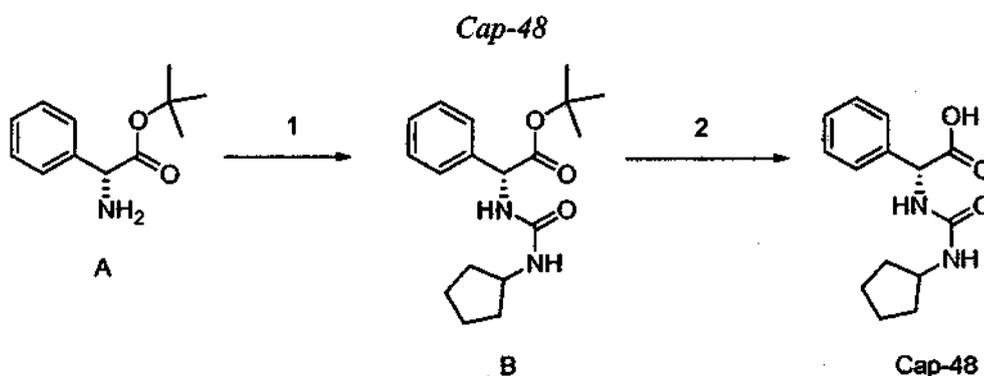


- 15 El producto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para Cap-45a. RMN de ¹H (500 MHz, DM-SO-d₆) δ ppm 0,96 (t, J = 7,17 Hz, 3H) 2,94-3,05 (m, 2H) 5,17 (d, J = 7,93 Hz, 1H) 6,05 (t, J = 5,19 Hz, 1H) 6,60 (d, J = 7,63 Hz, 1H) 7,26-7,38 (m, 5H) 12,68 (s, 1H). CLEM: Anal. Calc. para C₁₁H₁₄N₂O₃ 222,10; hallado: 223,15 (M+H)⁺. HPLC XTERRA C-18 3,0 x 506 mm, 0 a 100% B durante 2 minutos, tiempo de retención 1 minuto, A = 90% de agua, 10% de metanol, 0,2% de H₃PO₄, B = 10% de agua, 90% de metanol, 0,2% de H₃PO₄, TR = 0,87 min, índice de homogeneidad 90%.
- 20



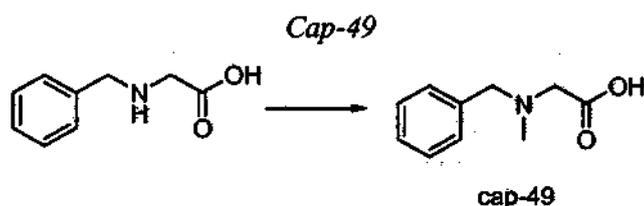
Etapa 1; Ácido 2-(3,3-dimetilureido)-2-fenilacetato de (R)-terc-butilo: A una solución agitada de (R)-terc-butil-2-amino-2-fenilacetato (1,0 g, 4,10 mmol) y base de Hunig (1,79 ml, 10,25 mmol) en DMF (40 ml) se añadió gota a gota cloruro de dimetilcarbamóilo (0,38 ml, 4,18 mmol) durante 10 minutos. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, la reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con H₂O, HCl ac. 1N ac. y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El 2-(3,3-dimetilureido)-2-fenilacetato de (R)-terc-butilo se obtuvo en forma de un sólido blanco (0,86 g, 75%) y se utilizó sin purificación adicional. 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: Anal. Calc. para C₁₅H₂₂N₂O₃ 278,16 hallado 279,23 (M+H)⁺; HPLC Phenomenex LUNA C-18 4,6 x 50 mm, de 0 a 100% B durante 4 minutos, tiempo de retención 1 minuto. A=90% de agua, 10% de metanol, 0,1% de TFA, B=10% de agua, 90% de metanol, 0,1% de TFA, TR=2,26 min, índice de homogeneidad 97%.

Etapa 2; Ácido (R)-2-(3,3-dimetilureido)-2-fenilacético: A una solución agitada de 2-(3,3-dimetilureido)-2-fenilacetato de (R)-terc-butilo (0,86 g, 3,10 mmol) en CH₂Cl₂ (250 ml) se añadió gota a gota TFA (15 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación, el compuesto deseado precipitó de la solución con una mezcla de EtOAc:hexanos (5:20), se filtró y se secó a presión reducida. El ácido (R)-2-(3,3-dimetilureido)-2-fenilacético se aisló como un sólido blanco (0,59 g, 86%) y se utilizó sin purificación adicional. 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: Anal. Calc. para C₁₁H₁₄N₂O₃: 222,24; hallado: 223,21 (M+H)⁺. HPLC XTERRA C-18 3,0 x 50 mm, de 0 a 100% de B durante 2 minutos, tiempo de retención 1 minuto, A=90% de agua, 10% de metanol, 0,2% de H₃PO₄, B=10% de agua, 90% de metanol, 0,2% de H₃PO₄, TR=0,75 min, índice de homogeneidad 93%.



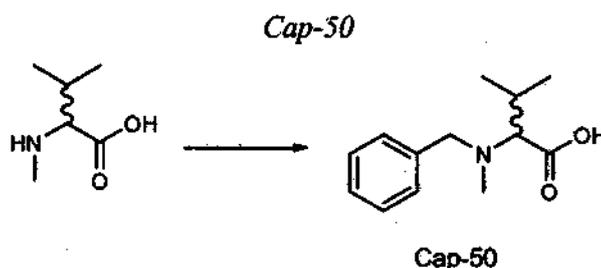
Etapa 1; 2-(3-ciclopentilureido)-2-fenilacetato de (R)-terc-butilo: A una solución agitada de clorhidrato del ácido (R)-2-amino-2-fenilacético (1,0 g, 4,10 mmol) y base de Hunig (1,0 ml, 6,15 mmol) en DMF (15 ml) se añadió gota a gota isocianato de ciclopentilo (0,46 ml, 4,10 mmol) durante 10 minutos. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, la reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se recogió en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con H₂O y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El 2-(3-ciclopentilureido)-2-fenilacetato de (R)-terc-butilo se obtuvo como un aceite opaco (1,32 g, 100%) y se utilizó sin purificación adicional. 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: Anal. Calc. para C₁₈H₂₆N₂O₃ 318,19 hallado 319,21 (M+H)⁺; HPLC XTERRA C-18 3,0 x 50 mm, de 0 a 100% de B durante 4 minutos, tiempo de retención 1 minuto, A=90% de agua, 10% de metanol, 0,1% de TFA, B=10% de agua, 90% de metanol, 0,1% de TFA, TR=2,82 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 le añadió gota a gota 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/pentanos para dar ácido (R)-2-(3-ciclopentilureido)-2-fenilacético como un sólido blanco (0,69 g, 64%). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 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: Anal. Calc. para C₁₄H₁₈N₂O₃: 262,31; hallado: 263,15 (M+H)⁺. HPLC XTERRA C-18 3,0 x 50 mm, de 0 a 100% B durante 2 minutos, tiempo de retención 1 minuto, A=90% de agua, 10% de metanol, 0,2% de H₃PO₄, B=10% de agua, 90% de metanol, 0,2% de H₃PO₄, TR = 1,24 min, índice de homogeneidad 100%.



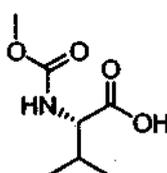
5 A una solución agitada de ácido 2-(bencilamino)acético (2,0 g, 12,1 mmol) en ácido fórmico (91 ml) se añadió formaldehído (6,94 ml, 93,2 mmol). Después de cinco horas a 70 °C, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida a 20 ml y precipitó un sólido de color blanco. Después de la filtración, se recogieron las aguas madres y se concentró adicionalmente a presión reducida proporcionando el producto bruto. La purificación por HPLC preparativa en fase inversa (Xterra 30 x 100 mm, detección a 220 nm, velocidad de flujo 35 ml/min, de 0 a 35% de B durante 8 min; A=90% de agua, 10% de metanol, 0,1% de TFA, B=10% de agua, 90% de metanol, 0,1% de TFA) proporcionó el compuesto del título ácido 2-(bencil(metil)-amino)acético en forma de su sal de TFA (723 mg, 33%) como una cera incolora. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,75 (s, 3H) 4,04 (s, 2H) 4,34 (s, 2H) 7,29-7,68 (m, 5H). CLEM: Anal. Calc. para: C₁₀H₁₃NO₂ 179,09; Hallado: 180,20 (M+H)⁺.

10



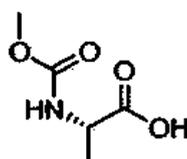
15 A una solución agitada de ácido 3-metil-2-(metilamino)butanoico (0,50 g, 3,81 mmol) en agua (30 ml) se añadió K₂CO₃ (2,63 g, 19,1 mmol) y cloruro de bencilo (1,32 g, 11,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2) y la fase acuosa se concentró a presión reducida proporcionando el producto bruto que se purificó por HPLC preparativa en fase inversa (Xterra 30 x 100 mm, detección a 220 nm, velocidad de flujo 40 ml/min, de 20 a 80% de B durante 6 min; A=90% de agua, 10% de metanol, 0,1% de TFA, B=10% de agua, 90% de metanol, 0,1% de TFA) para proporcionar ácido 2-(bencil(metil)amino)-3-metilbutanoico, sal de TFA (126 mg, 19%) como una cera incolora. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,98 (d, 3H) 1,07 (d, 3H) 2,33-2,48 (m, 1H) 2,54-2,78 (m, 3H) 3,69 (s, 1H) 4,24 (s, 2H) 7,29-7,65 (m, 5H). CLEM: Anal. Calc. para: C₁₃H₁₉NO₂ 221,14; Hallado: 222,28 (M+H)⁺.

20

Cap-51

25 Se añadió Na₂CO₃ (1,83 g, 17,2 mmol) a una solución de NaOH (33 ml de 1M/H₂O, 33 mmol) de L-valina (3,9 g, 33,29 mmol) y la solución resultante se enfrió con baño de agua helada. 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 h. La mezcla de reacción se lavó con éter (50 ml, 3x) y la fase acuosa se enfrió con un baño de agua helada y se acidificó con HCl concentrado hasta un intervalo de pH de 1-2 y se extrajo con CH₂Cl₂ (50 ml, 3x). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó al vacío para proporcionar Cap-51 como un sólido blanco (6 g). RMN de ¹H para el rotámero dominante (DMSO-d₆, δ=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: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₇H₁₄NO₄: 176,0923; hallado 176,0922.

30

Cap-52 (el mismo que Cap-12)

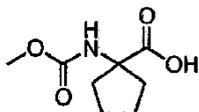
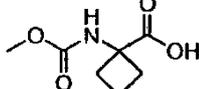
35

El Cap-52 se sintetizó a partir de L-alanina de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de Cap-51. Para fines de caracterización, una parte del material en bruto se purificó por HPLC en fase inversa (H₂O/metanol/TFA) para dar Cap-52 como un aceite viscoso incoloro. RMN de ¹H (DMSO-d₆, δ=2,5 ppm, 500 MHz): 12,49 (s a, 1H), 7,43 (d, J=7,3, 0,88H), 7,09 (s a ap., 0,12H), 3,97 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 1,25 (d, J=7,3, 3H).

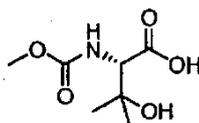
5 Los Cap-53 a Cap-64 se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de Cap-51, con las modificaciones señaladas en su caso.

Cap	Estructura	Datos
Cap-53a: (R) Cap-53b: (S)		RMN de ¹ H (DMSO-d ₆ , δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 12,51 (s a, 1H), 7,4 (d, J = 7,9, 0,9 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, 3H). TR = 0,77 minutos (Cond. 2); CL/EM: Anal. Calc. para [M+Na] ⁺ C ₆ H ₁₁ NNaO ₄ : 184,06; hallado 184,07. EMAR Calc. para [M+Na] ⁺ C ₆ H ₁₁ NNaO ₄ : 184,0586, hallado 184,0592.
Cap-54a: (R) Cap-54b: (S)		RMN de ¹ H (DMSO-d ₆ , δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 12,48 (s, 1H), 7,58 (d, J = 7,6, 0,9 H), 7,25 (s ap., 0,1 H), 3,52 (s, 3H), 3,36-3,33 (m, 1H), 1,10-1,01 (m, 1H), 0,54-0,49 (m, 1H), 0,46-0,40 (m, 1H), 0,39-0,35 (m, 1H), 0,31-0,21 (m, 1H). EMAR Calc. para [M+H] ⁺ C ₇ H ₁₂ NO ₄ : 174,0766; hallado 174,0771
Cap-55		RMN de ¹ H (DMSO-d ₆ , δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 12,62 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,2, 0,9 H), 7,07 (s ap., 0,1 H), 5,80-5,72 (m, 1H), 5,10 (d, J = 17,1, 1H), 5,04 (d, J = 10,4, 1H), 4,01-3,96 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,47-2,42 (m, 1H), 2,35-2,29 (m, 1H).
Cap-56		RMN de ¹ H (DMSO-d ₆ , δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 12,75 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,3, 0,9 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 ¹ H (DMSO-d ₆ , δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 12,50 (s, 1H), 8,02 (d, J = 7,7, 0,08H), 7,40 (d, J = 7,9, 0,76H), 7,19 (d, J = 8,2, 0,07H), 7,07 (d, J = 6,7, 0,09H), 4,21-4,12 (m, 0,08H), 4,06-3,97 (m, 0,07H), 3,96-3,80 (m, 0,85H), 3,53 (s, 3H), 1,69-1,51 (m, 2H), 1,39-1,26 (m, 2H), 0,85 (t, J = 7,4, 3H). CL (Cond. 2): TR = 1,39 CL/EM: Anal. Calc. para [M+H] ⁺ C ₇ H ₁₄ NO ₄ : 176,09 hallado 176,06.
Cap-58		RMN de ¹ H (DMSO-d ₆ , δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 12,63 (s a, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,31 (d, J = 8,2, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,33-4,29 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,54 (dd, J = 15,5, 5,4, 1H), 2,43 (dd, J = 15,6, 8,0, 1H). TR = 0,16 min (Cond. 2); CL/EM: Anal. Calc. para [M+H] ⁺ C ₆ H ₁₁ N ₂ O ₅ : 191,07; hallado 191,14.
Cap-59a: (R) Cap-59b: (S)		RMN de ¹ H (DMSO-d ₆ , δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 12,49 (s a, 1H), 7,40 (d, J = 7,3, 0,89H), 7,04 (s a, 0,11H), 4,00-3,95 (m, 3H), 1,24 (d, J = 7,3, 3H), 1,15 (t, J = 7,2, 3H). EMAR: Anal. Calc. para [M+H] ⁺ C ₆ H ₁₂ NO ₄ : 162,0766; hallado 162,0771.
Cap-60		El material en bruto se purificó con una HPLC de fase inversa (H ₂ O/MeOH/TFA) para proporcionar un aceite viscoso incoloro que cristalizó a un sólido blanco tras la exposición a alto vacío. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆ , δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 12,38 (s a, 1H), 7,74 (s, 0,18H), 7,48 (s, 0,18H), 3,54/3,51 (dos s, 3H), 1,30 (m, 2H), 0,98 (m, 2H). EMAR: Anal. Calc. para [M+H] ⁺ C ₆ H ₁₀ NO ₄ : 160,0610; hallado 160,0604.
Cap-61		RMN de ¹ H (DMSO-d ₆ , δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 12,27 (s ancho, 1H), 7,40 (s a, 1H), 3,50 (s, 3H), 1,32 (s, 6H). EMAR: Anal. Calc. para [M+H] ⁺ C ₆ H ₁₂ NO ₄ : 162,0766; hallado 162,0765.
Cap-62		RMN de ¹ H (DMSO-d ₆ , δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 12,74 (s a, 1H), 4,21 (d, J = 10,3, 0,6 H), 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: Anal. Calc. para [M+H] ⁺ C ₈ H ₁₄ NO ₄ : 188,09; hallado 188,05.

(continuación)

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

Cap-65

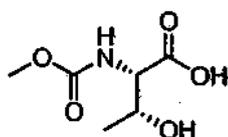


5 Se añadió gota a gota cloroformiato de metilo (0,65 ml, 8,39 mmol) durante 5 min a una mezcla enfriada (agua helada) de Na_2CO_3 (0,449 g, 4,23 mmol), NaOH (8,2 ml de 1M/ H_2O , 8,2 mmol) y ácido (S)-2-amino-3-hidroxi-3-metilbutanoico (1,04 g, 7,81 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 45 min y a continuación se retiró el baño de enfriamiento y la agitación se continuó durante 3,75 h adicionales. La mezcla de reacción se lavó con CH_2Cl_2 y la fase acuosa se enfrió en un baño de agua helada y se acidificó con HCl concentrado hasta un intervalo de pH de 1-2. El componente volátil se eliminó al vacío y el residuo se recogió en una mezcla 2:1 de MeOH/ CH_2Cl_2 (15 ml) y se filtró y el filtrado se evaporó en un rotavapor para proporcionar Cap-65 como una espuma blanca semi-viscosa

10 (1,236 g). RMN de ^1H (DMSO- d_6 , δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 6,94 (d, J = 8,5, 0,9 H), 6,53 (s a, 0,1H), 3,89 (d, J = 8,8, 1H), 2,94 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,13 (s, 3H).

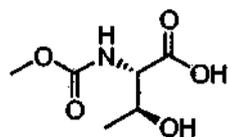
Cap-66 y Cap-67 se prepararon a partir de materiales de partida comercialmente disponibles apropiados empleando el procedimiento descrito a partir de la síntesis de Cap-65.

Cap-66



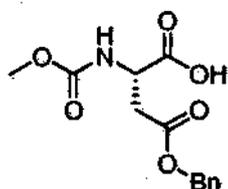
15 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 12,58 (s a, 1H), 7,07 (d, J = 8,3, 0,13H), 6,81 (d, J = 8,8, 0,67H), 4,10-4,02 (m, 1,15H), 3,91 (dd, J = 9,1, 3,5, 0,85H), 3,56 (s, 3H), 1,09 (d, J = 6,2, 3H). [Nota: sólo se indican las señales dominantes de NH].

Cap-67



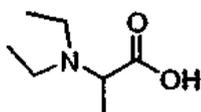
20 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , δ = 2,5 ppm, 400 MHz): 12,51 (s a, 1H), 7,25 (d, J = 8,4, 0,75H), 7,12 (d a, J = 0,4, 0,05H), 6,86 (s a, 0,08H), 3,95-3,85 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 1,08 (d, J = 6,3, 3H). [Nota: sólo se indican las señales dominantes de NH].

Cap-68



25

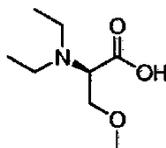
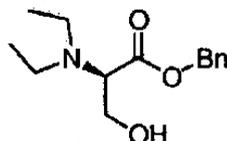
Se añadió gota a gota cloroformiato de metilo (0,38 ml, 4,9 mmol) a una mezcla de NaOH 1N (ac) (9,0 ml, 9,0 mmol), NaHCO₃(ac) 1M (9,0 ml, 9,0 moles), éster β-bencílico del ácido L-aspártico (1,0 g, 4,5 mmol) y dioxano (9 ml). La mezcla de reacción se agitó en condiciones ambientales durante 3 horas y a continuación se lavó con acetato de etilo (50 ml, 3x). La fase acuosa se acidificó con HCl 12N hasta un pH ~ 1-2 y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar *Cap-68* como un aceite de color amarillo claro (1,37 g; la masa está por encima del rendimiento teórico y el producto se utilizó sin purificación adicional). RMN de ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 12,88 (s a, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,5, 1H), 7,40-7,32 (m, 5H), 5,13 (d, *J* = 12,8, 1H), 5,10 (d, *J* = 12,9, 1H), 4,42-4,38 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,87 (dd, *J* = 16,2, 5,5, 1H), 2,71 (dd, *J* = 16,2, 8,3, 1H). CL (Cond. 2): TR = 1,90 min; CL/EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₃H₁₆NO₆: 282,10; hallado 282,12.

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

Se añadió por lotes NaCNBH₃ (2,416 g, 36,5 mmol) a una solución enfriada (~ 15 °C) de agua (17 ml)/MeOH (10 ml) de alanina (1,338 g, 15,0 mmol). Unos minutos más tarde se añadió gota a gota acetaldehído (4,0 ml, 71,3 mmol) durante 4 min, se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se agitó a condiciones ambientales durante 6 h. Se añadió acetaldehído adicional (4,0 ml) y la reacción se agitó durante 2 h. Se añadió lentamente HCl concentrado a la mezcla de reacción hasta que el pH alcanzó ~ 1,5 y la mezcla resultante se calentó durante 1 hora a 40 °C. La mayor parte del componente volátil se eliminó al vacío y el residuo se purificó con una resina de intercambio iónico Dowex® 50WX8-100 (la columna se lavó con agua y el compuesto se eluyó con NH₄OH diluido, preparado mezclando 18 ml de NH₄OH y 282 ml de agua) para dar *Cap-69* (2,0 g) como un sólido higroscópico de color grisáceo. RMN de ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 3,44 (c, *J* = 7,1, 1H), 2,99-2,90 (m, 2H), 2,89-2,80 (m, 2H), 1,23 (d, *J* = 7,1, 3H), 1,13 (t, *J* = 7,3, 6H).

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

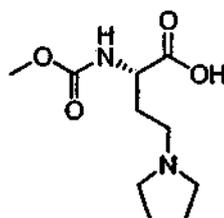
<i>Cap-70a</i> : (R) <i>Cap-70b</i> : (S)		RMN de ¹ H (DMSO-d ₆ , δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 3,42 (c, <i>J</i> = 7,1, 1H), 2,68-2,60 (m, 4H), 1,53-1,44 (m, 4H), 1,19 (d, <i>J</i> = 7,3, 3H), 0,85 (t, <i>J</i> = 7,5, 6H). CL/EM: Anal. Calc. para [M+H] ⁺ C ₉ H ₂₀ NO ₂ : 174,15; hallado 174,13.
<i>Cap-71a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

Cap-75*Cap-75, paso a*

5 Se añadió NaBH₃CN (1,6 g, 25,5 mmol) 1,6 g, 25,5 mmol) a una solución enfriada (baño de agua helada) con agua (25 ml)/metanol (15 ml) de H-D-Ser-OBzl HCl (2,0 g, 8,6 mmol). El acetaldehído (1,5 ml, 12,5 mmol) se añadió gota a gota durante 5 min, se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se agitó en condiciones ambientales durante 2 horas. La reacción se inactivó cuidadosamente con HCl 12N y se concentra al vacío. El residuo se disolvió en agua y se purificó con una HPLC de fase inversa (MeOH/H₂O/TFA) para dar la sal de TFA de 2-(diethylamino)-3-hidroxiopropanoato de (R)-bencilo como un aceite viscoso incoloro (1,9 g). RMN de ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 9,73 (s a, 1H), 7,52-7,36 (m, 5H), 5,32 (d, J = 12,2, 1H), 5,27 (d, J = 12,5, 1H), 4,54-4,32 (m, 1H), 4,05-3,97 (m, 2H), 3,43-3,21 (m, 4H), 1,23 (t, J = 7,2, 6H). CL/EM (Cond. 2): TR = 1,38 min; CL/EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₄H₂₂NO₃: 252,16; hallado 25219.

Cap-75

15 Se añadió NaH (0,0727 g, 1,82 mmol, 60 a una solución enfriada (agua helada) de THF (3,0 ml) de la sal de TFA 2-(diethylamino)-3-hidroxiopropanoato de (R)-bencilo (0,3019 g, 0,8264 mmol) preparada anteriormente y la mezcla se agitó durante 15 min. Se añadió yoduro de metilo (56 µl, 0,90 mmol) y se continuó agitando durante 18 h al tiempo que se dejaba descongelar el baño en condiciones ambientales. La reacción se inactivó con agua y se cargó en un cartucho MCX pre-acondicionado con MeOH (6 g) y se lavó con metanol seguido de elución del compuesto con NH₃/metanol 2N. La eliminación del componente volátil al vacío dio *Cap-75*, contaminado con ácido (R)-2-(diethylamino)-3-hidroxiopropanoico, como un semi-sólido amarillo (100 mg). El producto se usó tal cual sin purificación adicional.

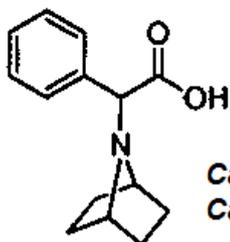
Cap-76

25 Se añadió NaCNBH₃ (1,60 g, 24,2 mmol) se añadió en lotes a una solución enfriada (~ 15 °C) de agua/MeOH (12 ml de cada) de ácido (S)-4-amino-2-(terc-butoxicarbonilamino)butanoico (2,17 g, 9,94 mmol). Unos minutos más tarde se añadió gota a gota durante 2 min acetaldehído (2,7 ml, 48,1 mmol), se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se agitó en condiciones ambientales durante 3,5 h. Se añadió acetaldehído adicional (2,7 ml, 48,1 mmol) y la reacción se agitó durante 20,5 h. La mayor parte del componente MeOH se eliminó al vacío y la mezcla restante se trató con HCl concentrado hasta que el pH alcanzó ~ 1,0 y luego se calentó durante 2 horas a 40 °C. El componente volátil se retiró al vacío y el residuo se trató con HCl 4M/dioxano (20 ml) y se agitó en condiciones ambientales durante 7,5 h. El componente volátil se retiró al vacío y el residuo se purificó con una resina de intercambio iónico Dowex[®] 50WX8-100 (la columna se lavó con agua y el compuesto se eluyó con NH₄OH diluido, preparado a partir de 18 ml de NH₄OH y 282 ml de agua) para proporcionar el producto intermedio ácido (S)-2-amino-4-(diethylamino)butanoico en forma de un sólido blanquecino (1,73 g).

35 Se añadió gota a gota durante 11 min cloroformiato de metilo (0,36 ml, 4,65 mmol) a una mezcla enfriada (agua helada) de Na₂CO₃ (0,243 g, 2,29 mmol), NaOH (4,6 ml de 1M/H₂O, 4,6 mmol) y el producto anterior (802,4 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 55 min y a continuación se retiró el baño de enfriamiento y la agitación se continuó durante 5,25 h adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con un volumen igual de agua y se lavó con CH₂Cl₂ (30 ml, 2x) y la fase acuosa se enfrió con un baño de agua helada y se acidificó con HCl concentrado hasta

un intervalo de pH de 2. El componente volátil se retiró a continuación al vacío y el material bruto se liberó de la base con una resina MCX (6,0 g; la columna se lavó con agua y la muestra se eluyó con NH_3 2,0M/MeOH) para dar *Cap-76* impuro como un sólido blanco (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: Anal. Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4$: 233,15; hallado 233,24.

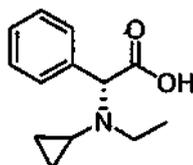
Cap-77 y Cap-77b



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

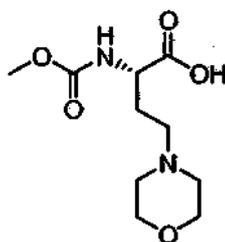
La síntesis de *Cap-77* se realizó de acuerdo con el procedimiento descrito para *Cap-7* usando 7-azabicyclo[2.2.1]heptano para la etapa de desplazamiento de $\text{S}_{\text{N}}2$ y efectuando la separación enantiomérica del intermedio 2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-2-fenilacetato de bencilo utilizando la siguiente condición: el intermedio (303,7 mg) se disolvió en etanol y la solución resultante se inyectó en una columna de HPLC quiral (columna Chiracel AD-H, 30 x 250 mm, 5 μm) eluyendo con 90% de CO_2 -10% de EtOH a 70 ml/min y una temperatura de 35 $^\circ\text{C}$, para proporcionar 124,5 mg del enantiómero 1 y 133,8 mg del enantiómero 2. Estos ésteres de bencilo se sometieron a hidrogenólisis de acuerdo con la preparación del *Cap-7* para proporcionar *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 a ap., 2H), 2,08-1,88 (m, 4 H), 1,57-1,46 (m, 4H). CL (Cond. 1): TR = 0,67 min; CL/EM: Anal. Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}_2$: 232,13; hallado 232,18. EMAR: Anal. Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}_2$: 232,1338; hallado 232,1340.

Cap-78



Se añadió NaCNBH_3 (0,5828 g, 9,27 mmol) a una mezcla de la sal de HCl del ácido (*R*)-2-(etilamino)-2-fenilacético (un intermedio en la síntesis de *Cap-3*; 0,9923 mg, 4,60 mmol) y (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (1,640 g, 9,40 mmol) en MeOH (10 ml) y la mezcla semi-heterogénea se calentó a 50 $^\circ\text{C}$ con un baño de aceite durante 20 horas. Se añadió más (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (150 mg, 0,86 mmol) y se añadió NaCNBH_3 (52 mg, 0,827 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante 3,5 h adicionales. A continuación, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se acidificó hasta un pH de 2 con HCl concentrado y la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó en rotavapor. El material en bruto resultante se recogió en *i*-PrOH (6 ml) y se calentó hasta que se produjo la disolución y la parte no disuelta se separó por filtración y el filtrado se concentró al vacío. Aproximadamente 1/3 del material bruto resultante se purificó con una HPLC de fase inversa ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}/\text{TFA}$) para dar la sal de TFA de *Cap-78* como un aceite viscoso incoloro (353 mg). RMN de ^1H (DMSO- d_6 , $\delta = 2,5$ ppm, 400 MHz; tras intercambio con D_2O): δ 7,56-7,49 (m, 5H), 5,35 (s, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,06 (s a ap., 1H), 2,66 (m, 1H), 1,26 (t, $J = 7,3$, 3H), 0,92 (m, 1H), 0,83-0,44 (m, 3H). CL (Cond. 1): TR = 0,64 min; CL/EM: Anal. Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_2$: 220,13; hallado 220,21. EMAR: Anal. Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_2$: 220,1338; hallado 220,1343.

Cap-79

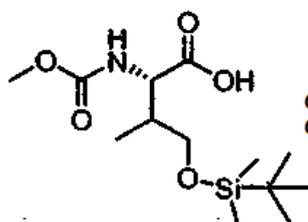


Se hizo burbujear ozono a través de una solución enfriada (-78 °C) de CH₂Cl₂ (5,0 ml) de *Cap-55* (369 mg, 2,13 mmol) durante aproximadamente 50 min hasta que la mezcla de reacción alcanzó un tinte de color de azul. Se añadió Me₂S (10 gotas de pipeta) y la mezcla de reacción se agitó durante 35 min. El baño de -78 °C se reemplazó con un baño de -10 °C y la agitación se continuó durante 30 minutos adicionales y a continuación se separó el componente volátil en vacío para proporcionar un aceite viscoso incoloro.

Se añadió NaBH₃CN (149 mg, 2,25 mmol) a una solución de 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 horas. Se enfrió a la temperatura del agua helada y se trató con HCl concentrado para llevar el pH hasta ~ 2,0 y después se agitó durante 2,5 h. El componente volátil se separó en vacío y el residuo se purificó con una combinación de resina MCX (lavado con MeOH; elución con NH₃ 2,0N/MeOH) y HPLC de fase inversa (H₂O/MeOH/TFA) para dar *Cap-79* que contiene una cantidad desconocida de morfolina.

Con el fin de consumir el contaminante morfolina, el material anterior se disolvió en CH₂Cl₂ (1,5 ml) y se trató con Et₃N (0,27 ml, 1,94 mmol) seguido de anhídrido acético (0,10 ml, 1,06 mmol) y se agitó en condiciones ambientales durante 18 horas. Se añadieron THF (1,0 ml) y H₂O (0,5 ml) y la agitación continuó durante 1,5 h. El componente volátil se eliminó al vacío y el residuo resultante se pasó a través de una resina MCX lavado con MeOH; elución con NH₃ 2,0N/MeOH para dar *Cap-79* impuro como un aceite viscoso marrón, que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Cap-80a y Cap-80b



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

Se añadió gota a gota SOCl₂ (6,60 ml, 90,5 mmol) durante 15 min a una mezcla enfriada (agua helada) de ácido (S)-3-amino-4-(benciloxi)-4-oxobutanoico (10,04 g, 44,98 mmol) y MeOH (300 ml), el baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó en condiciones ambientales durante 29 h. La mayor parte del componente volátil se eliminó al vacío y el residuo se repartió cuidadosamente entre EtOAc (150 ml) y una solución de NaHCO₃ saturado. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (150 ml, 2x) y la fase orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 4-metil-2 aminosuccinato de (S)-1-bencilo como un aceite incoloro (9,706 g). RMN de ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 7,40-7,32 (m, 5H), 5,11 (s, 2H), 3,72 (t ap., J = 6,6, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,68 (dd, J = 15,9, 6,3, 1H), 2,58 (dd, J = 15,9, 6,8, 1H), 1,96 (s, 2H). CL (Cond. 1): TR = 0,90 min; CL/EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₂H₁₆NO₄: 238,11; hallado 238,22.

Se añadió Pb(NO₃)₂ (6,06 g, 18,3 mmol) durante 1 min a una solución de CH₂Cl₂ (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 Et₃N (3,0 ml, 21,5 mmol) y la mezcla heterogénea se agitó a condiciones ambientales durante 48 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se trató con MgSO₄ y se filtró de nuevo y el filtrado final se concentró. El material bruto resultante se sometió a una purificación con Biotage (gel de sílice 350 g, elución con CH₂Cl₂) para dar 2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino) succinato de (S)-1-bencilo 4-metilo como un aceite incoloro altamente viscoso (7,93 g). RMN de ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 7,82 (m, 2H), 7,39-7,13 (m, 16H), 4,71 (d, J = 12,4, 1H), 4,51 (d, J = 12,6, 1H), 3,78 (d, J = 9,1, NH), 3,50 (s, 3H), 2,99 (m, 1H), 2,50-2,41 (m, 2H, parcialmente superpuesto con el disolvente). CL (Cond. 1): TR = 2,16 min; CL/EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₃₁H₂₈NO₄: 478,20; hallado 478,19.

Se añadió gota a gota LiHMDS (9,2 ml de 1,0M/THF, 9,2 mmol) durante 10 min a una solución enfriada (-78 °C) de THF (50 ml) 2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)succinato de (S)-1-bencilo 4 metilo (3,907 g, 8,18 mmol) y se agitó durante ~ 1 hora. Se añadió gota a gota MeI (0,57 ml, 9,2 mmol) durante 8 min a la mezcla y la agitación se continuó durante 16,5 horas al tiempo que se permitía que el baño de enfriamiento se descongele a temperatura ambiente. Después de inactivar con una solución saturada de NH₄Cl (5 ml), la mayor parte del componente orgánico se eliminó al vacío y el residuo se repartió entre CH₂Cl₂ (100 ml) y agua (40 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío y el material bruto resultante se purificó con una columna Biotage (350 g de gel de sílice, 25% de EtOAc/hexanos) para dar 3,65 g de mezclas diastereoisoméricas 2S/3S y 2S/3R de 4-metil-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)succinato de 1-bencilo en ~ 1.0:0.65 relación (RMN de ¹H). La estereoquímica del isómero dominante no se determinó en este momento y la mezcla se sometió a la siguiente etapa sin separación. Datos de RMN de ¹H parcial (DMSO-d₆, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): diastereoisómero mayor, δ 4,39 (d, J = 12,3, 1H de CH₂), 3,33 (s, 3H, superpuesto con la señal de H₂O), 3,50 (d, J = 10,9, NH), 1,13 (d, J = 7,1, 3H); diastereoisómero menor, δ 4,27 (d, J = 12,3, 1H de CH₂), 3,76 (d, J = 10,9, NH), 3,64 (s, 3H), 0,77 (d, J = 7,0, 3H). CL (Cond. 1): TR = 2,19 min; CL/EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₃₂H₃₀NO₄: 492,22; hallado 492,15.

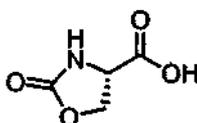
Se añadió gota hidruro de diisobutilaluminio (20,57 ml de 1,0 M en hexanos, 20,57 mmol) durante 10 min a una solución enfriada (-78 °C) de THF (120 ml) de 3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)succinato de (2S)-1-bencil-4 metilo (3,37 g, 6,86 mmol) preparado anteriormente y se agitó a -78 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se retiró del baño de enfriamiento y rápidamente se vertió en H ~ H₃PO₄/H₂O 1M (250 ml) con agitación y la mezcla se extrajo con éter (100 ml, 2x). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. Se preparó una malla de gel de sílice del material en bruto y se sometió a cromatografía (25% EtOAc/hexanos; elución por gravedad) para proporcionar 1,1 g de 4-hidroxi-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2S,3S)-bencilo, contaminado con alcohol bencílico, como un aceite viscoso incoloro y de 4-hidroxi-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2S,3R)-bencilo que contiene el estereoisómero (2S,3R) como una impureza. La última muestra se volvió a someter a las mismas condiciones de purificación de cromatografía en columna para dar 750 mg de material purificado como una espuma blanca. [Nota: el isómero (2S, 3S) eluye antes que el isómero (2S, 3R) en la condición anterior]. Isómero (2S, 3S) isómero: RMN de ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): 7,81 (m, 2H), 7,39-7,08 (m, 16H), 4,67 (d, J = 12,3, 1H), 4,43 (d, J = 12,4, 1H), 4,21 (t ap. J = 5,2, OH), 3,22 (d, J = 10,1, NH), 3,17 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), ~2,5 (m, 1H, superpuesto con la señal de disolvente), 1,58 (m, 1H), 0,88 (d, J = 6,8, 3H). CL (Cond. 1): TR = 2,00 min; CL/EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₃₁H₃₀NO₃: 464,45; hallado 464,22. Isómero (2S, 3R): RMN de ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): 7,81 (d, J = 7,5, 2H), 7,39-7,10 (m, 16H), 4,63 (d, J = 12,1, 1H), 4,50 (t ap., J = 4,9, 1H), 4,32 (d, J = 12,1, 1H), 3,59-3,53 (m, 2H), 3,23 (m, 1H), 2,44 (dd, J = 9,0, 8,3, 1H), 1,70 (m, 1H), 0,57 (d, J = 6,8, 3H). CL (Cond. 1): TR = 1,92 min; CL/EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₃₁H₃₀NO₃: 464,45; hallado 464,52.

Las asignaciones estereoquímicas relativas de los productos de reducción de DIBAL se hicieron basándose en los estudios NOE llevados a cabo en derivados de lactona preparados a partir de cada isómero usando siguiente protocolo: se añadió LiHMDS (50 µl de 1,0M/THF, 0,05 mmol) a una solución enfriada (agua helada) de THF (2,0 ml) de 4-hidroxi-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2S,3S)-bencilo (62,7 mg, 0,135 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura similar durante ~ 2 h. El componente volátil se eliminó al vacío y el residuo se repartió entre CH₂Cl₂ (30 ml), agua (20 ml) y una solución acuosa saturada de NH₄Cl (1 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío y el material bruto resultante se sometió a una purificación Biotage (40 g de gel de sílice; 10-15% de EtOAc/hexanos) para dar (3S,4S)-4-metil-3-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)dihidrofuran-2(3H)-ona en forma de una película incolora de un sólido (28,1 mg). El 4-hidroxi-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2S,3R)-bencilo se elaboró de manera similar a la (3S,4R)-4-metil-3-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)dihidrofuran-2(3H)-ona. Isómero (3S,4S)-lactona: RMN de ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,5 ppm, 400 MHz), 7,83 (d, J = 7,5, 2H), 7,46-7,17 (m, 11H), 4,14 (t ap., J = 8,3, 1H), 3,60 (d, J = 5,8, NH), 3,45 (t ap., J = 9,2, 1H), ~ 2,47 (m, 1H, parcialmente solapada con la señal de disolvente), 2,16 (m, 1H), 0,27 (d, J = 6,6, 3H). CL (Cond. 1): TR = 1,98 min; CL/EM: Anal. Calc. para [M+Na]⁺ C₂₄H₂₁NNaO₂: 378,15; hallado 378,42. Isómero (3S,4R)-lactona: RMN de ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,5 ppm, 400 MHz), 7,89 (d, J = 7,6, 1H), 7,85 (d, J = 7,3, 1H), 7,46-7,20 (m, 11 H), 3,95 (dd, J = 9,1, 4,8, 1H), 3,76 (d, J = 8,8, 1H), 2,96 (d, J = 3,0, NH), 2,92 (dd, J = 6,8, 3, NCH), 1,55 (m, 1H), 0,97 (d, J = 7,0, 3H). CL (Cond. 1): TR = 2,03 min; CL/EM: Anal. Calc. para [M+Na]⁺ C₂₄H₂₁NNaO₂: 378,15; hallado 378,49. Se añadieron TBDMS-Cl (48 mg, 0,312 mmol) seguido de imidazol (28,8 mg, 0,423 mmol) a una solución de CH₂Cl₂ (3 ml) de 4-hidroxi-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2S,3S)-bencilo (119,5 mg, 0,258 mmol) y la mezcla se agitó en condiciones ambientales durante 14,25 h. La mezcla de reacción se diluyó a continuación con CH₂Cl₂ (30 ml) y se lavó con agua (15 ml) y la fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto resultante se purificó con una columna Biotage (40 g de gel de sílice, EtOAc 5%/hexanos) para dar 4-(terc-butildimetilsililoxi)-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2S,3S)-bencilo, contaminado con impurezas basadas en TBDMS, como un aceite viscoso incoloro (124,4 mg). El 4-hidroxi-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2S,3R)-bencilo se elaboró de manera similar al 4-(terc-butildimetilsililoxi)-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato de 2S, 3R)-bencilo. Isómero (2S,3S)-silil éter: RMN de ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,5 ppm, 400 MHz), 7,82 (d, J = 4,1, 1H), 7,80 (d, J = 4,0, 1H), 7,38-7,07 (m, 16H), 4,70 (d, J = 12,4, 1H), 4,42 (d, J = 12,3, 1H), 3,28-3,19 (m, 3H), 2,56 (dd, J = 10,1, 5,5, 1H), 1,61 (m, 1H), 0,90 (d, J = 6,8, 3H), 0,70 (s, 9H), -0,13 (s, 3H), -0,16 (s, 3H). CL (Cond. 1, donde el tiempo de análisis se amplió hasta 4 min): TR = 3,26 min; CL/EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₃₇H₄₄NO₃Si: 578,31; hallado 578,40. Isómero (2S, 3R)-silil éter: RMN de ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,5 ppm, 400 MHz), 7,82 (d, J = 3,0, 1H), 7,80 (d, J = 3,1, 1H), 7,39-7,10 (m, 16H), 4,66 (d, J = 12,4, 1H), 4,39 (d, J = 12,4, 1H), 3,61 (dd, J = 9,9, 5,6, 1H), 3,45 (d, J = 9,5, 1H), 3,41 (dd, J = 10, 6,2, 1H), 2,55 (dd, J = 9,5, 7,3, 1H), 1,74 (m, 1H), 0,77 (s, 9H), 0,61 (d, J = 7,1, 3H), -0,06 (s, 3H), -0,08 (s, 3H).

Se incorporó 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) and Pd al 10%/C (213 mg) en EtOAc (16 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante ~ 21 h, donde el balón se recargó con H₂ según necesidad. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas (Celite-545[®]) y la almohadilla se lavó con EtOAc (200 ml), EtOAc/MeOH (mezcla 1:1, 200 ml) y MeOH (750 ml). La fase orgánica se concentró y se preparó una malla de gel de sílice a partir del material bruto resultante y se sometió a cromatografía ultrarrápida (mezcla 8:2:1 de EtOAc/i-PrOH/H₂O) para dar ácido (2S,3S)-2-amino-4-(terc-butildimetilsililoxi)-3-metilbutanoico como un sólido esponjoso blanco (325 mg). El 4-(terc-butildimetilsililoxi)-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2S,3R)-bencilo se elaboró de manera similar al ácido (2S,3R)-2-amino-4-(terc-butildimetilsililoxi)-3-metilbutanoico. Isómero ácido (2S,3S)-amino: RMN de ¹H (Metanol-d₄, δ = 3,29 ppm, 400 MHz), 3,76 (dd, J = 10,5, 5,2, 1H), 3,73 (d, J = 3,0, 1H), 3,67 (dd, J = 10,5, 7,0, 1H), 2,37 (m, 1H), 0,97 (d, J = 7,0, 3H), 0,92 (s, 9H), 0,10 (s, 6H). CL/EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₁H₂₆NO₃Si: 248,17; hallado 248,44. Isómero ácido (2S,3R)-

amino: 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). Anal. Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{11}\text{H}_{26}\text{NO}_3\text{Si}$: 248,17; hallado 248,44.

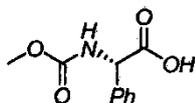
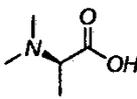
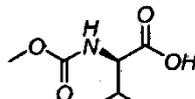
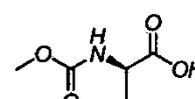
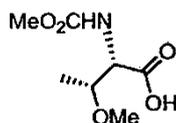
Se añadieron agua (1 ml) y NaOH (0,18 ml de 1,0M/ H_2O , 0,18 mmol) a una mezcla de ácido (2S,3S)-2-amino-4-(terc-butildimetilsiloxi)-3-metilbutanoico (41,9 mg, 0,169 mmol) y Na_2CO_3 (11,9 mg, 0,112 mmol) y se sonicó durante aproximadamente 1 min para que se produzca la disolución de los reactantes. La mezcla se enfrió a continuación con un baño de agua helada, se añadió cloroforniato de metilo (0,02 ml, 0,259 mmol) durante 30 seg y continuó la agitación vigorosa a una temperatura similar durante 40 min y a continuación a temperatura ambiente durante 2,7 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 ml), se enfrió con un baño de agua helada y se trató gota a gota con una solución acuosa de HCl 1,0N (~0,23 ml). La mezcla se diluyó adicionalmente con agua (10 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (15 ml, 2x). La fase orgánica combinada se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío para dar *Cap-80a* como un sólido blanquecino. El ácido (2S,3R)-2-amino-4-(terc-butildimetilsiloxi)-3-metilbutanoico se elaboró de forma similar a *Cap-80b*. *Cap-80a*: RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, $\delta = 2,5$ ppm, 400 MHz), 12,57 (s a, 1H), 7,64 (d, $J = 8,3$, 0,3H), 7,19 (d, $J = 8,8$, 0,7H), 4,44 (dd, $J = 8,1$, 4,6, 0,3H), 4,23 (dd, $J = 8,7$, 4,4, 0,7H), 3,56/3,53 (dos singletes, 3H), 3,48-3,40 (m, 2H), 2,22-2,10 (m, 1H), 0,85 (s, 9H), ~0,84 (d, 0,9H, solapado con la señal de t-Bu), 0,79 (d, $J = 7$, 2,1H), 0,02/0,01/0,00 (tres singletes solapantes, 6H). CL/EM: Anal. Calc. para $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{NNaO}_5\text{Si}$: 328,16; hallado 328,46. *Cap-80b*: RMN de ^1H (CDCl_3 , $\delta = 7,24$ ppm, 400 MHz), 6,00 (d a, $J = 6,8$, 1H), 4,36 (dd, $J = 7,1$, 3,1, 1H), 3,87 (dd, $J = 10,5$, 3,0, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,58 (dd, $J = 10,6$, 4,8, 1H), 2,35 (m, 1H), 1,03 (d, $J = 7,1$, 3H), 0,90 (s, 9H), 0,08 (s, 6H). CL/EM: Anal. Calc. para $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{NNaO}_5\text{Si}$: 328,16; hallado 328,53. Los productos en bruto se utilizaron sin purificación adicional.

Cap-81

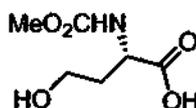
Preparado de acuerdo con el protocolo descrito por Falb. y col. *Synthetic Communications* 1993, 23, 2839.

Cap-82 a Cap-85

Los *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 mostraban perfiles espectrales similares al de sus enantiómeros (es decir, *Cap-4*, *Cap-13*, *Cap-51* y *Cap-52*, respectivamente).

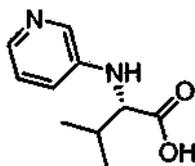
*Cap-82**Cap-83**Cap-84**Cap-85**Cap-86*

A una mezcla de O-metil-L-treonina (3,0 g, 22,55 mmol), NaOH (0,902 g, 22,55 mmol) en H_2O (15 ml) se añadió gota a gota ClCO_2Me (1,74 ml, 22,55 mmol) a 0°C . La mezcla se dejó en agitación durante 12 horas y se acidificó hasta pH 1 usando HCl 1N. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y (2 x 250 ml) y MeOH al 10% en CH_2Cl_2 (250 ml) y las fases orgánicas combinadas se concentraron a vacío para dar un aceite incoloro (4,18 g, 97%) que tenía la pureza suficiente para ser usado en las etapas posteriores: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4,19 (s, 1H), 3,92-3,97 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 1,17 (d, $J = 7,7$ Hz, 3H). CLEM: Anal. Calc. para $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_5$: 191; hallado: 190 (M-H).

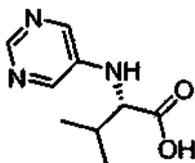
Cap-87

A una mezcla de L-homoserina (2,0 g, 9,79 mmol), Na_2CO_3 (2,08 g, 19,59 mmol) en H_2O (15 ml) se añadió gota a gota ClCO_2Me (0,76 ml) a 0°C . La mezcla se dejó en agitación durante 48 h y se acidificó hasta pH 1 usando HCl 1N. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y (2 x 250 ml) y las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío

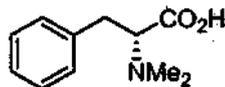
para dar un sólido incoloro (0,719 g, 28%) que tenía la pureza suficiente para ser usado en las etapas posteriores. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4,23 (dd, $J = 4,5, 9,1$ Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,43-3,49 (m, 2H), 2,08 - 2,14 (m, 1H), 1,82 - 1,89 (m, 1H). CLEM: Anal. Calc. para $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_5$: 191; hallado: 192 (M+H) $^+$.

Cap-88

5 Una mezcla de L-valina (1,0 g, 8,54 mmol), 3-bromopiridina (1,8 ml, 18,7 mmol), K_2CO_3 (2,45 g, 17,7 mmol) y CuI (169 mg, 0,887 mmol) en DMSO (10 ml) se calentó a 100 °C durante 12h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en H_2O (aprox. 150 ml) y se lavó con EtOAc (x2). Las fases orgánicas se extrajeron con una pequeña cantidad de H_2O y las fases acuosas combinadas se acidificaron hasta un pH de aprox. 2 con HCl
10 6N. El volumen se redujo hasta aproximadamente un tercio y se añadieron 20 g de resina de intercambio catiónico (Strata). La suspensión se dejó reposar durante 20 min y se cargó en una almohadilla de resina de intercambio catiónico (Strata) (aprox. 25 g). La almohadilla se lavó con H_2O (200 ml), MeOH (200 ml) y a continuación NH_3 (3M en MeOH, 2x200 ml). Las fracciones apropiadas se concentraron al vacío y el residuo (aprox. 1,1 g) se disolvió en H_2O , se congeló y se liofilizó. El compuesto del título se obtuvo como una espuma (1,02 g, 62%). RMN de ^1H (400
15 MHz, DMSO-d_6) δ 8,00 (s, a, 1H), 7,68 - 7,71 (m, 1H), 7,01 (s, a, 1H), 6,88 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,75 (s, a, 1H), 3,54 (s, 1H), 2,04 - 2,06 (m, 1H), 0,95 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 0,91 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). CLEM: Anal. Calc. para $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$: 194; hallado: 195 (M+H) $^+$.

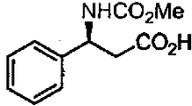
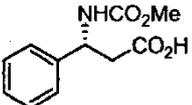
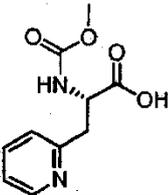
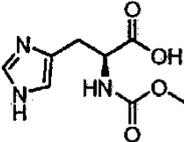
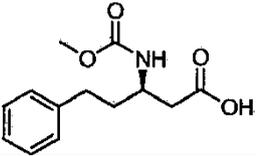
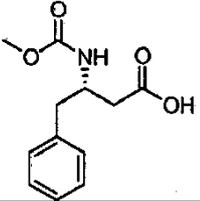
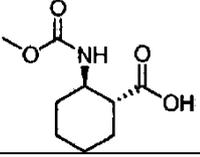
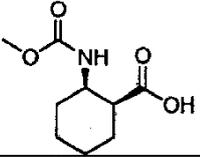
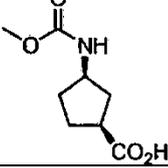
Cap-89

20 Se calentó una mezcla de L-valina (1,0 g, 8,54 mmol), 5-bromopirimidina (4,03 g, 17,0 mmol), K_2CO_3 (2,40 g, 17,4 mmol) y CuI (179 mg, 0,94 mmol) en DMSO (10 ml) a 100 °C durante 12h. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se vertió en H_2O (aprox. 150 ml) y se lavó con EtOAc (x2). Las fases orgánicas se extrajeron con una pequeña cantidad de H_2O y las fases acuosas combinadas se acidificaron hasta un pH de aprox. 2 con HCl 6N. El volumen se redujo hasta aproximadamente un tercio y se añadieron 20 g de resina de intercambio catiónico (Strata). La suspensión se dejó reposar durante 20 min y se cargó en una almohadilla de resina de intercambio catiónico (Strata) (aprox. 25 g). La almohadilla se lavó con H_2O (200 ml), MeOH (200 ml) y a continuación NH_3 (3M en MeOH, 2x200 ml). Las fracciones apropiadas se concentraron al vacío y el residuo (aprox. 1,1 g) se disolvió en H_2O , se congeló y se liofilizó. El compuesto del título se obtuvo como una espuma (1,02 g, 62%). La RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD)
25 mostró que la mezcla contenía valina y no se pudo estimar la pureza. El material se usó tal cual en las reacciones posteriores. CLEM: Anal. Calc. para $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$: 195; hallado: 196 (M+H) $^+$.

Cap-90

Cap-90 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de *Cap-1*. El material bruto se usó como en las etapas posteriores. CLEM: Anal. Calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2$: 193; hallado: 192 (M-H) $^-$.

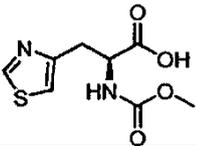
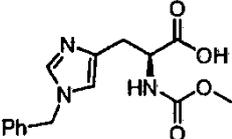
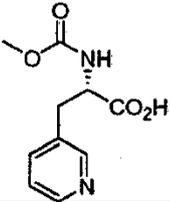
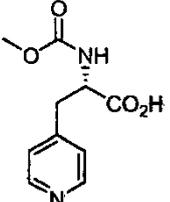
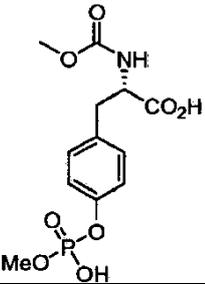
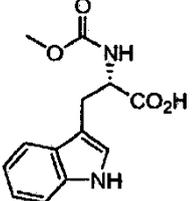
35 Los siguientes caps se prepararon de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación de cap 51 salvo que se indique otra cosa:

Cap	Estructura	CLEM
Cap-91		CLEM: Anal. Calc. para C ₁₁ H ₁₃ NO ₄ : 223; hallado: 222 (M-H) ⁻ .
Cap-92		CLEM: Anal. Calc. para C ₁₁ H ₁₃ NO ₄ : 223; hallado: 222 (M-H) ⁻ .
Cap-93		CLEM: Anal. Calc. para C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₄ : 224; hallado: 225 (M+H) ⁺ .
Cap-94		CLEM: Anal. Calc. para C ₈ H ₁₁ N ₃ O ₄ : 213; hallado: 214 (M+H) ⁺ .
Cap-95		CLEM: Anal. Calc. para C ₁₃ H ₁₇ NO ₄ : 251; hallado: 250 (M-H) ⁻ .
Cap-96		CLEM: Anal. Calc. para C ₁₂ H ₁₅ NO ₄ : 237; hallado: 236 (M-H) ⁻ .
Cap-97		CLEM: Anal. Calc. para C ₉ H ₁₅ NO ₄ : 201; hallado: 200 (M-H) ⁻ .
Cap-98		CLEM: Anal. Calc. 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),

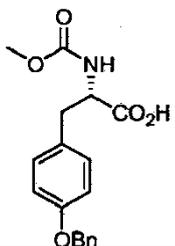
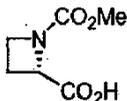
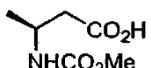
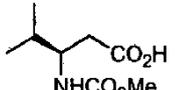
(continuación)

Cap	Estructura	CLEM
Cap-99a		RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 3,88-3,94 (m, 1H), 3,60, 3,61 (s, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,20 (m 1H), 1,82-1,94 (m, 3H), 1,45 -1,71 (m, 2H).
Cap-100		CLEM: Anal. Calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NO}_4\text{F}$: 255; hallado: 256 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
Cap-101		CLEM: Anal. Calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_4$: 223; hallado: 222 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.
Cap-102		CLEM: Anal. Calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_4$: 223; hallado: 222 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.
Cap-103		CLEM: Anal. Calc. para $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$: 224; hallado: 225 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
Cap-104		RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) 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 ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 3,60 (s, 3H), 3,33-3,35 (m, 1H, parcialmente oscurecido por el disolvente), 2,37-2,41 y 2,16-2,23 (m, 1H), 1,94-2,01 (m, 4H), 1,43-1,53 (m, 2H), 1,17 -1,29 (m, 2H).
Cap-106		RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 3,16 (c, $J = 7,3$ Hz, 4H), 2,38 - 2,41 (m, 1H), 2,28 - 2,31 (m, 2H), 1,79 - 1,89 (m, 2H), 1,74 (ddd ap. $J = 3,5, 12,5, 15,9$ Hz, 2H), 1,46 (dt ap. $J = 4,0, 12,9$ Hz, 2H), 1,26 (t, $J = 7,3$ Hz, 6H)
	Preparado a partir del ácido cis-4-	

(continuación)

Cap	Estructura	CLEM
	<p>aminociclohexanocarboxílico y acetaldehído utilizando un procedimiento similar descrito para la síntesis de Cap-2.</p> <p>La sal HCl en bruto se pasó a través de MCX (lavado MeOH/H₂O/CH₂Cl₂; elución NH₃ 2N/MeOH) para dar un aceite, el cual se disolvió en CH₃CN/H₂O y se liofilizó para dar un sólido de color tostado.</p>	
Cap-107		CLEM: Anal. Calc. para C ₈ H ₁₀ N ₂ O ₄ S: 230; hallado: 231 (M+H) ⁺ .
Cap-108		CLEM: Anal. Calc. para C ₁₅ H ₁₇ N ₃ O ₄ : 303; hallado: 304 (M+H) ⁺ .
Cap-109		CLEM: Anal. Calc. para C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₄ : 224; hallado: 225 (M+H) ⁺ .
Cap-110		CLEM: Anal. Calc. para C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₄ : 224; hallado: 225 (M+H) ⁺ .
Cap-111		CLEM: Anal. Calc. para C ₁₂ H ₁₆ NO ₈ P: 333; hallado: 334 (M+H) ⁺ .
Cap-112		CLEM: Anal. Calc. para C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₄ : 262; hallado: 263 (M+H) ⁺ .

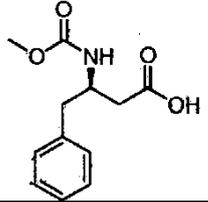
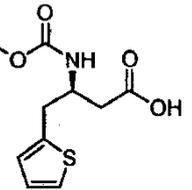
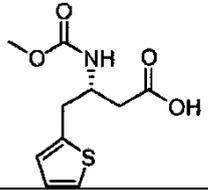
(continuación)

Cap	Estructura	CLEM
Cap-113		CLEM: Anal. Calc. 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, a, 2H).
Cap-115		RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 5,13 (s, a, 1H); 4,13 (s, a, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,61 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 1,28 (d, J = 9,1 Hz, 3H).
Cap-116		RMN 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).

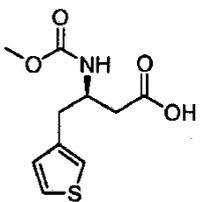
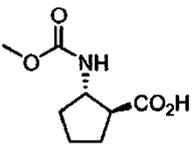
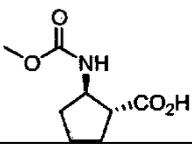
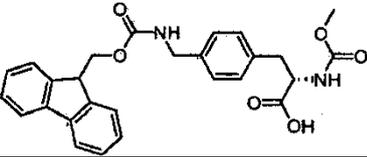
Cap-117 a Cap-123

Para la preparación de *Cap-117* a *Cap-123* los aminoácidos Boc se obtuvieron a partir de fuentes comerciales y se desprotegeron por tratamiento con TFA al 25% en CH₂Cl₂. Una vez finalizada la reacción, determinada por CLEM, los disolventes se eliminaron al vacío y la correspondiente sal de TFA del aminoácido se carbamiloó con cloroformiato de metilo de acuerdo con el procedimiento descrito para *Cap-51*.

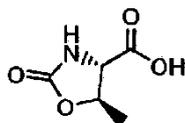
5

Cap	Estructura	CLEM
Cap-117		CLEM: Anal. Calc. para C ₁₂ H ₁₅ NO ₄ : 237; hallado: 238 (M+H) ⁺ .
Cap-118		CLEM: Anal. Calc. para C ₁₀ H ₁₃ NO ₄ S: 243; hallado: 244 (M+H) ⁺ .
Cap-119		CLEM: Anal. Calc. para C ₁₀ H ₁₃ NO ₄ S: 243; hallado: 244 (M+H) ⁺ .

(continuación)

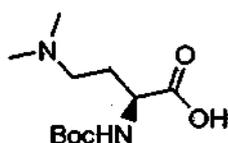
Cap	Estructura	CLEM
Cap-120		CLEM: Anal. Calc. para C ₁₀ H ₁₃ NO ₄ S: 243; hallado: 244 (M+H) ⁺ .
Cap-121		RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 4,6 - 4,16 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,43 (s, 1H), 2,82 y 2,66 (s, a, 1H), 1,86-2,10 (m, 3H), 1,64-1,76 (m, 2H), 1,44-1,53 (m, 1H).
Cap-122		El perfil de RMN de ¹ H es similar al de su enantiómero, Cap-121.
Cap-123		CLEM: Anal. Calc. para C ₂₇ H ₂₆ N ₂ O ₆ : 474; hallado: 475 (M+H) ⁺ .

Cap-124

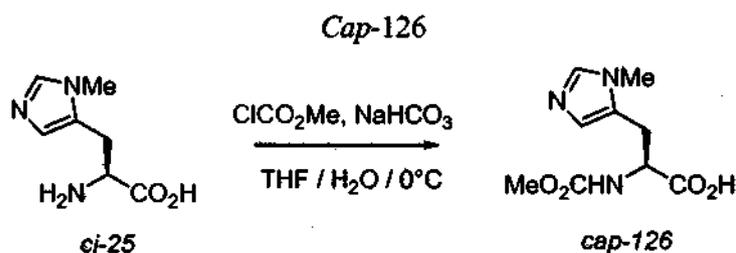


- 5 La sal clorhidrato de éster terc-butílico de L-treonina se carbamoiló de acuerdo con el procedimiento para el *Cap-51*. La mezcla de reacción bruta se acidificó con HCl 1N hasta pH ~ 1 y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío para dar un aceite incoloro que solidificó en reposo. La fase acuosa se concentró al vacío y la mezcla resultante del producto y las sales inorgánicas se trituró con EtOAc-CH₂Cl₂-MeOH (1:1:0.1) y a continuación la fase orgánica se concentró al vacío para dar un aceite incoloro que demostró ser por CLEM el producto deseado. Ambas cosechas se combinaron para dar 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: Anal. Calc. para C₅H₇NO₄: 145; hallado: 146 (M+H)⁺.

Cap-125

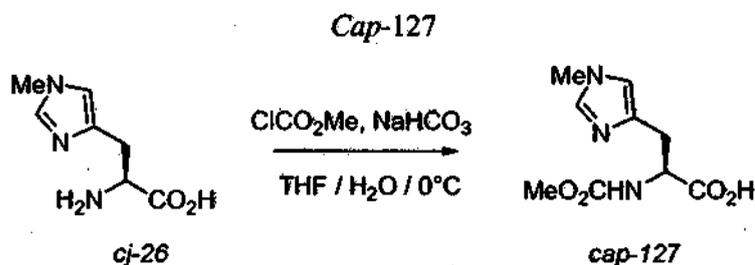


- 15 A una suspensión de Pd(OH)₂ (20%, 100 mg), se añadió formaldehído acuoso (37% en peso, 4 ml), ácido acético, (0,5 ml) en metanol (15 ml) (S)-4-amino-2-(terc-butoxicarbonilamino) ácido butanoico (1 g, 4,48 mmol). La reacción se purgó varias veces con hidrógeno y se agitó durante la noche con globo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

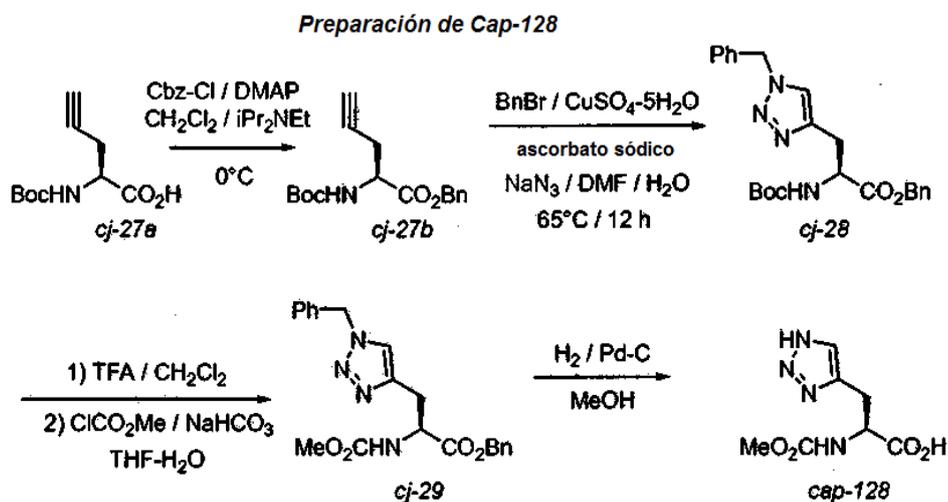


Este procedimiento es una modificación del utilizado para preparar Cap-51. A una suspensión de 3-metil-L-histidina (0,80 g, 4,70 mmol) en THF (10 ml) y H₂O (10 ml) a 0 °C se añadió NaHCO₃ (0,88 g, 10,5 mmol). La mezcla resultante se trató con ClCO₂Me (0,40 ml, 5,20 mmol) y la mezcla se dejó en agitación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

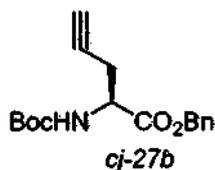
Los disolventes se eliminaron al vacío y el residuo se suspendió en 20 ml de MeOH al 20% en CH₂Cl₂. La mezcla se filtró y se concentró para dar una espuma de color amarillo claro (1,21 g.). La CLEM y la RMN de ¹H mostraron que el material era una mezcla 9:1 del éster de metílico y el producto deseado. Este material se recogió en THF (10 ml) y H₂O (10 ml), se enfrió a 0 °C y se añadió LiOH (249,1 mg, 10,4 mmol). Después de agitar durante aprox. 1 h, la CLEM 1 h no mostró éster residual. Por lo tanto, la mezcla se acidificó con HCl 6N y los disolventes se eliminaron al vacío. La CLEM y la RMN de ¹H confirman la ausencia del éster. El compuesto del título se obtuvo como su sal HCl contaminado con sales inorgánicas (1,91 g, >100%). El compuesto se utiliza tal cual en etapas posteriores 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 el disolvente), 3,12 (dd, J = 9,0, 15,6 Hz, 1H). CLEM: Anal. Calc. para C₉H₁₃N₃O₄: 227,09; hallado: 228,09 (M+H)⁺.



Cap-127 se preparó de acuerdo con el procedimiento para Cap-126 anterior a partir del 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 de HCl (1,79 g, >100%) contaminado con sales inorgánicas. El CLEM y la RMN de ¹H mostró la presencia de aproximadamente 5% del éster de metilo. La mezcla bruta se usó tal cual 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: Anal. Calc. para C₉H₁₃N₃O₄: 227,09; hallado: 228 (M+H)⁺.

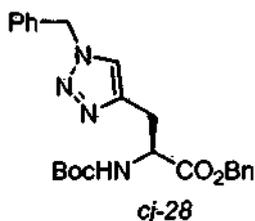


Etapla 1. Preparación del 2-(terc-butoxicarbonilamino)pent-4-inoato de (S)-bencilo (cj-27b).



5 A una solución de *cj-27a* (1,01 g, 4,74 mmol), DMAP (58 mg, 0,475 mmol) e *iPr*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 en agitación durante 4 horas a 0 °C, se lavó (en KHSO₄, salmuera), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (TLC 6:1 hex:EtOAc) para dar el compuesto del título (1,30 g, 91%) como un aceite incoloro. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,35 (s, 5H), 5,35 (d, a, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,23 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 5,17 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 4,48-4,53 (m, 1H), 2,68-2,81 (m, 2H), 2,00 (t, *J* = 2,5 Hz, 1H), 1,44 (s, 9H). CLEM: Anal. Calc. para C₁₇H₂₁NO₄: 303; hallado: 304 (M+H)⁺.

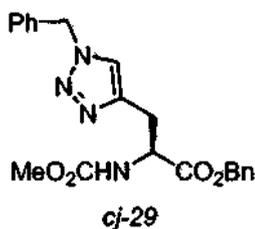
10 Etapa 2. Preparación del 3-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoato de (S)-bencilo (*cj-28*).



15 A una mezcla de 2-(terc-butoxicarbonilamino)pent-4-ionato (0,50 g, 1,65 mmol), ascorbato 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) se añadió a temperatura ambiente BnBr (0,24 ml, 2,02 mmol) y la mezcla se calentó a 65 °C. Después de 5 h, el CLEM indicó una conversión baja. Se añadió una porción adicional de NaN₃ (100 mg) y se continuó el calentamiento durante 12 h. La reacción se vertió en EtOAc y H₂O y se agitó. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo 3x con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron (H₂ x3, salmuera), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage, 40 M+MeOH 0-5% en CH₂Cl₂; TLC MeOH 3% en CH₂Cl₂) para proporcionar un aceite de color amarillo claro que solidificó en reposo (748,3 mg, 104%). La RMN era concordante con el producto deseado, pero sugería la presencia de DMF. El material se usó tal cual sin purificación adicional. 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, 9H). CLEM: Anal. Calc. para C₂₄H₂₈N₄O₄: 436; hallado: 437 (M+H)⁺.

25

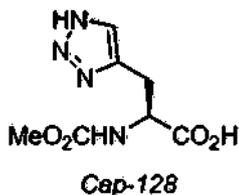
Etapa 3. Preparación del 3-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(metoxycarbonilamino)propanoato de (S)-bencilo (*cj-29*).



30 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 CH₂Cl₂ se añadió TFA (4 ml). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró en vacío para dar un aceite incoloro que solidificó. Este material se disolvió en THF-H₂O y se enfrió a 0 °C. Se añadió NaHCO₃ (0,25 g, 3,00 mmol) sólido seguido por ClCO₂Me (0,25 ml, 3,25 mmol). Después de agitar durante 1,5 h, la mezcla se acidificó hasta pH ~ 2 con HCl 6N y después se vertió en H₂O-EtOAc. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo 2x con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron (H₂O, salmuera), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para dar un aceite incoloro (505,8 mg, 111%, la RMN sugirió la presencia de una impureza no identificada) que solidificó mientras reposaba en la bomba. El material se usó tal cual sin purificación adicional. 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: Anal. Calc. para C₂₁H₂₂N₄O₄: 394; hallado: 395 (M+H)⁺.

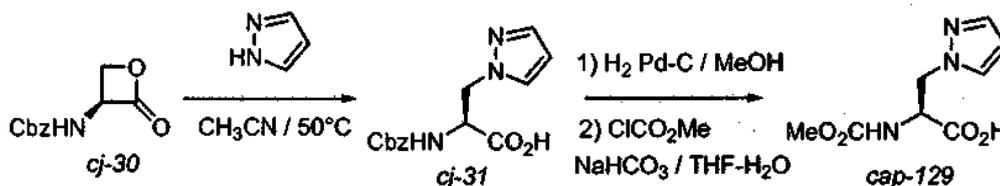
40

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

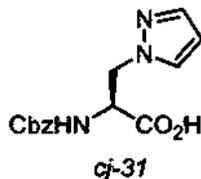


5 El 3-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(metoxicarbonilamino)propanoato de (S)-bencilo (502 mg, 1,11 mmol) se hidrogenó en presencia de Pd-C (82 mg) en MeOH (5 ml) a presión atmosférica durante 12 h. La mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y se concentró al vacío. El ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propanoico se obtuvo en forma de una goma incolora (266 mg, 111%) que estaba contaminada con aprox. 10% del éster de metilo. El material se usó tal cual sin purificación adicional. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,78 (s, a, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,19 - 4,24 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,12 (dd, J = 4,8 Hz, 14,9 Hz, 1H), 2,96 (dd, J = 9,9, 15,0 Hz, 1H). CLEM: Anal. Calc. para C₇H₁₀N₄O₄: 214; hallado: 215 (M+H)⁺.

Preparación de Cap-129

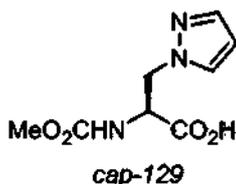


Etapa 1. Preparación del ácido (S)-2-(benciloxicarbonilamino)-3-(1H-pirazol-1-il)propanoico (cj-31).



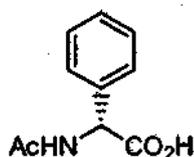
15 Una suspensión de 2-oxooxetan-3-ilcarbamato de (S)-bencilo (0,67 g, 3,03 mmol) y pirazol (0,22 g, 3,29 mmol) en CH₃CN (12 ml) se calentó a 50 °C durante 24 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente durante la noche y el sólido se filtró para proporcionar ácido (S)-2-(benciloxicarbonilamino)-3-(1H-pirazol-1-il)propanoico (330,1 mg). El filtrado se concentró al vacío y a continuación se trituró con una pequeña cantidad de CH₃CN (aprox. 4 ml) para dar una segunda cosecha (43,5 mg). Rendimiento total 370,4 mg (44%). pf 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, 12,7H, 1H), 5,03 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 4,59 - 4,66 (m, 2H), 4,42 - 4,49 (m, 1H). CLEM: Anal. Calc. para C₁₄H₁₅N₃O₄: 289; hallado: 290 (M+H)⁺.

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

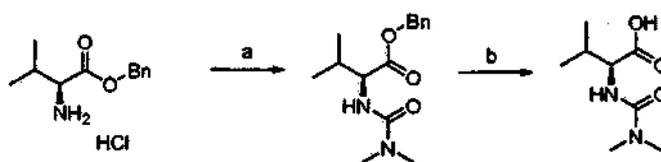


25 El ácido (S)-2-(benciloxicarbonilamino)-3-(1H-pirazol-1-il)propanoico 0,20 g, 0,70 mmol) se hidrogenó en presencia de Pd-C (45 mg) en MeOH (5 ml) a presión atmosférica durante 2 h. El producto parecía ser insoluble en MeOH, por lo tanto, la mezcla de reacción se diluyó con 5 ml de H₂O y unas gotas de HCl 6N. La solución homogénea se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el MeOH se eliminó al vacío. La solución restante se congeló y se liofilizó para dar una espuma de color amarillo (188,9 mg). Este material se suspendió en THF-H₂O (1:1, 10 ml) y después se enfrió a 0 °C. A la mezcla fría se añadió NaHCO₃ (146,0 mg, 1,74 mmol) con cuidado (desprendimiento de CO₂). Una vez que el desprendimiento de gas había cesado (aprox. 15 min) se añadió gota a gota ClCO₂Me (0,06 ml, 0,78 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 2 h y se acidificó a 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 combinadas se lavaron (salmuera), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título en forma de un

sólido incoloro (117,8 mg, 79%). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,04 (s, 1), 7,63 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,19 (t ap. $J = 2,0$ Hz, 1H), 4,47 (dd, $J = 3,0, 12,9$ Hz, 1H), 4,29 - 4,41 (m, 2H), 3,48 (s, 3H). CLEM: Anal. Calc. para $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4$: 213; hallado: 214 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

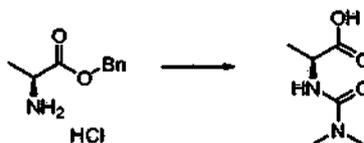
Cap-130

5 El *Cap-130* se preparó por acilación de la (R)-fenilglicina comercial siguiendo un procedimiento análogo al descrito en: Calmes, M.; Daunis, J.; Jacquier, R; Verducci, J. *Tetrahedron*, 1987, 43(10), 2285.

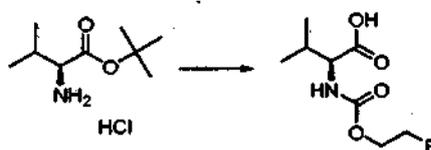
Cap-131

10 Etapa a: Se añadió lentamente cloruro de dimetilcarbamoylo (0,92 ml, 10 mmol) a una solución de clorhidrato de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-bencilo (2,44 g, 10 mmol) y base de Hunig (3,67 ml, 21 mmol) en THF (50 ml). La suspensión blanca resultante se agitó a temperatura ambiente durante 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 (MgSO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. El aceite amarillo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con acetato de etilo:hexanos (01:01). Las fracciones recogidas se concentraron a vacío proporcionando 2,35 g (85%) de aceite transparente. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) 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): TR = 1,76 min; EM: Anal. Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$: 279,17; hallado 279,03.

20 Etapa b: A una solución de MeOH (50 ml) del intermedio preparado anteriormente (2,35 g; 8,45 mmol) se le añadió Pd/C (10%, 200 mg) y la suspensión de color negro resultante se lavó abundantemente con N_2 (3x) y se sometió a 1 atm de H_2 . La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se filtró a través de un filtro de microfibras para eliminar el catalizador. La solución transparente resultante se concentró a presión reducida para obtener 1,43 g (89%) de *Cap-131* como una espuma blanca, que se utilizó sin purificación adicional. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) 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): TR = 0,33 min; EM: Anal. Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3$: 189,12; hallado 189,04.

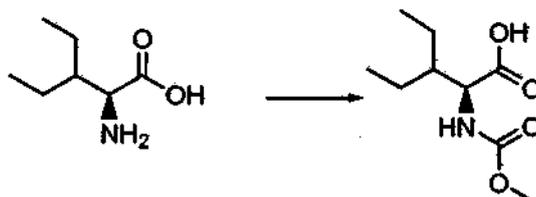
Cap-132

30 El *Cap-132* se preparó a partir del clorhidrato de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-bencilo de acuerdo con el procedimiento descrito para *Cap-131*. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) 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): TR = 0,15 min; EM: Anal. Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3$: 161,09; hallado 161,00.

Cap-133

35

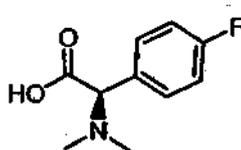
El *Cap-133* se preparó a partir del clorhidrato 2-amino-3-metilbutanoato de (*S*)-*terc*-butilo y cloroformiato de 2-fluoroetilo de acuerdo con el procedimiento descrito para *Cap-47*. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,87 (t, J = 6,71 Hz, 6H), 1,97-2,10 (m, 1H), 3,83 (dd, J = 8,39, 5,95 Hz, 1H), 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

5

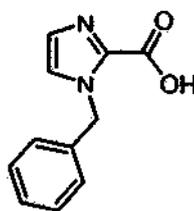
El *Cap-134* se preparó a partir de la (*S*)-dietil alanina y del cloroformiato de metilo de acuerdo con el procedimiento descrito para el *Cap-51*. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,72-0,89 (m, 6H), 1,15-1,38 (m, 4H), 1,54-1,66 (m, 1H), 3,46-3,63 (m, 3H), 4,09 (dd, J = 8,85, 5,19 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 12,55 (s, 1H). CL (Cond. 2): TR = 0,66 min; CL/EM: Anal. Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{NO}_4$: 204,12; hallado 204,02.

10

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 con globo sobre paladio al 10% sobre carbono (60 mg) durante 16 horas a 25 °C. A continuación, la mezcla se filtró a través de Celite para dar la sal HCl de *Cap-135* como una espuma blanca (316 mg, 80%). RMN de ^1H (300 MHz, MeOH- d_4) 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 (v s a, 3H), 2,63 (v s a, 3H); T_r = 0,19 min (Cond. -EM-W5); índice de homogeneidad 95%; EMBR: Anal. Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{FNO}_2$: 198,09; hallado: 198,10.

15

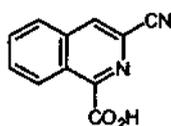
Cap-136

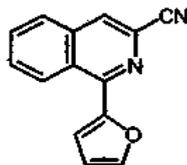
20

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 atmósfera de nitrógeno se añadió gota a gota *n*-butil-litio (2,5 M en hexanos, 4,0 ml, 10,0 mmol) gota a gota. Después de agitarse durante 20 min a -50 °C, se burbujeó en la mezcla de reacción durante 10 min dióxido de carbono seco (pasado a través de Drierite) antes de dejar calentar hasta 25 °C. El precipitado pesado que se formó con la adición de dióxido de carbono a la mezcla de reacción se filtró para producir un sólido higroscópico, blanco que se recogió en agua (7 ml), se acidificó a pH = 3, se enfrió, y se indujo a cristalizar con rascado. 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 al vacío. La liofilización del residuo en agua (5 ml) proporcionó la sal de HCl de *Cap-136* como un sólido blanco (817 mg, 40%). RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) 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 (Cond.- EM-W5); índice de homogeneidad 95%; EMBR: Anal. Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$: 203,08; hallado: 203,11.

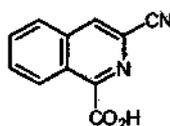
25

30

Cap-137

Cap-137, etapa a

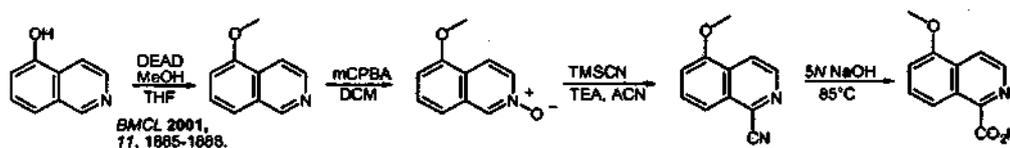
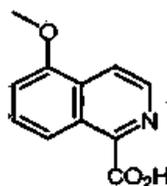
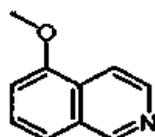
Una suspensión de 1-cloro-3-cianoisoquinolina (188 mg, 1,00 mmol, preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO 2003/099274) (188 mg, 1,00 mmol), fluoruro de cesio (303,8 mg, 2,00 mmol), bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio (10 mg, 0,02 mmol) y 2-(tributilestanil)furano (378 μ l, 1,20 mmol) en dioxano anhidro (10 ml) en atmósfera de nitrógeno se calentó a 80 °C durante 16 h antes de que enfriar hasta 25 °C y se trató con una solución acuosa saturada de fluoruro de potasio con agitación vigorosa durante 1 h. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua y la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación del residuo sobre gel de sílice (elución con 0% a 30% de acetato de etilo/hexanos) proporcionó el **Cap-137, etapa a** como un sólido blanco que se usó tal cual (230 mg, 105%). $T_r = 1,95$ min (Cond. -EM-W2); índice de homogeneidad 90%; EMBR: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₄H₈N₂O: 221,07; hallado: 221,12.

Cap-137

A una suspensión de **Cap 137, etapa a**, (110 mg, 0,50 mmol) y peryodato de sodio (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 a continuación se repartió entre diclorometano y agua. La fase acuosa se separó, se extrajo dos veces más con diclorometano y los extractos de diclorometano combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La trituración del residuo con hexanos proporcionó **Cap-137** (55 mg, 55%) como un sólido de color grisáceo. $T_r = 1,10$ min (Cond. -EM-W2); índice de homogeneidad 90%; CLEM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₇H₈N₂O₂: 200,08; hallado: 200,08.

Caps 138 a 158

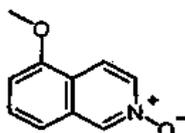
Estrategia sintética. Procedimiento A.

**Cap-138****Cap-138, etapa a**

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

Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se preabsorbió sobre gel de sílice y se purificó (elución con 40% de acetato de etilo/hexanos) para dar *Cap-138*, etapa como un sólido amarillo claro (1,00 g, 45%). RMN de ¹H (CDCl₃, 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 95%; CLEM: Anal, Calc, para [M+H]⁺ C₁₀H₁₀NO: 160,08; hallado 160,10.

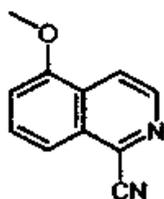
5

Cap-138, etapa b

A una solución agitada de *Cap 138*, etapa a (2,34 g, 14,7 mmol) en diclorometano anhidro (50 ml) a temperatura ambiente se le añadió en una porción ácido *meta*-cloroperbenzoico (77%, 3,42 g, 19,8 mmol). Después de agitar durante 20 h, se añadió carbonato de potasio en polvo (2,0 g) y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente antes de filtrarla y concentrarla para proporcionar *Cap-138*, etapa b como un sólido amarillo pálido, que era lo suficientemente puro para su utilización (2,15 g, 83,3%). RMN de ¹H (EDCl₃, 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, (Cond. -D1); índice de homogeneidad 90%; CLEM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₀H₁₀NO₂: 176,07; hallado: 176,0.

10

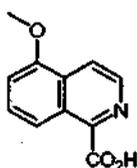
15

Cap-138, etapa c

A una solución agitada de *Cap 138*, etapa b (0,70 g, 4,00 mmol) y trietilamina (1,1 ml, 8,00 mmol) en acetonitrilo seco (20 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno, se añadió cianuro de trimetilsililo (1,60 ml, 12,00 mmol). La mezcla se calentó a 75 °C durante 20 h antes de que se enfriase a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera antes de secar sobre Na₂SO₄ y la concentración de disolvente. El residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elución con acetato de etilo al 5%/hexanos) hasta 25% de acetato de etilo/hexanos para dar *Cap-138*, etapa c (498,7 mg) como un sólido blanco, cristalino, junto con 223 mg de *Cap-138* adicional, etapa c recuperado a partir del filtrado. RMN de ¹H (CDCl₃, 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, (Cond. -D1); índice de homogeneidad 90%; CLEM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₁H₉N₂O: 185,07; hallado: 185,10.

20

25

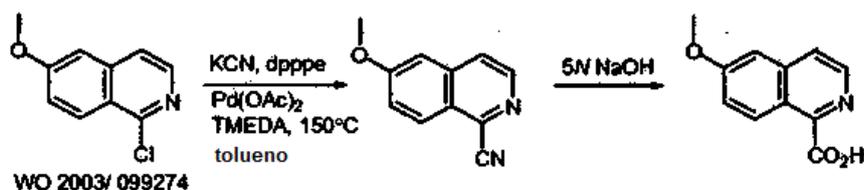
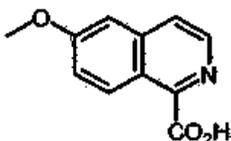
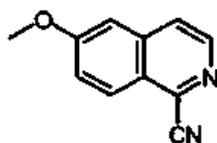
Cap-138

30

35

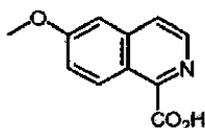
El *Cap-138*, etapa c (0,45 g, 2,44 mmol) se trató con una solución de hidróxido de sodio 5N (10 ml) y la suspensión resultante se calentó a 85 °C durante 4 h, se enfrió a 25 °C, se diluyó con diclorometano y se acidificó con ácido clorhídrico 1N. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró hasta ¼ de volumen y se filtró para dar *Cap-138* como un sólido amarillo (0,44 g, 88,9%). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 13,6 (s a, 1H), 8,56 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,71-7,67 (m, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H); T_r = 0,70 min (Cond. -D1); índice de homogeneidad 95%; CLEM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₁H₁₀NO₃: 204,07; hallado: 204,05.

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

*Cap-139**Cap-139, etapa a*

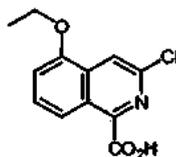
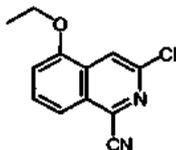
5 A un vial de pared gruesa, con tapa de rosca que contiene una suspensión desgasificada con argón de 1-cloro-6-metoxiisquinolina (1,2 g, 6,2 mmol; preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO 2003/099274, cianuro de potasio (0,40 g, 6,2 mmol), 1,5-bis(difenilfosfino)pentano (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 a 150 °C durante 22 h y después se dejó enfriar a 25 °C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo 5%/hexanos hasta acetato de etilo 25%/hexanos para dar para dar *cap-139, etapa a* como un sólido blanco (669,7 mg). RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,54 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,41-7,39 (m, 1H), 7,13 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H); T_r = 1,66 min (Cond. -D1); índice de homogeneidad 90%; CLEM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₁H₉N₂O: 185,07; hallado: 185,20.

10

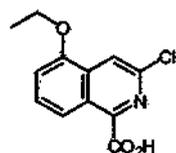
Cap-139

15 El *Cap-139* fue preparado a partir de la hidrólisis básica de *Cap-139, etapa a* con NaOH 5N de acuerdo con el procedimiento descrito para el *Cap 138*. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,63 (v s a, 1H), 8,60 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 8,45 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 9,3, 2,5 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H); T_r = 0,64 min (Cond. -D1); índice de homogeneidad 90%; CLEM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₁H₁₀NO₃: 204,07; hallado: 204,05.

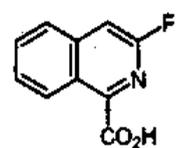
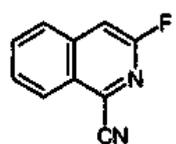
20

Cap-140**Cap-140, etapa a**

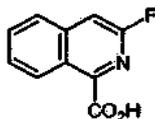
Una mezcla agitada vigorosamente de 1,3-dicloro-5-etoxiisoquinolin (482 mg, 2,00 mmol, preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en WO 2005/051410), acetato de paladio(II) (9 mg, 0,04 mmol), carbonato de sodio (223 mg, 2,10 mmol) y 1,5-bis(difenilfosfino)pentano (35 mg, 0,08 mmol) en dimetilacetamida seca (2 ml) a 25 °C en atmósfera de nitrógeno se añadió *N,N,N',N'*-tetrametiletilediamina (60 ml, 0,40 mmol). Después de 10 min, la mezcla se calentó a 150 °C, y después se añadió en porciones de 1 ml una solución madre de cianhidrina de acetona (preparada a partir de 457 μ l de cianhidrina de acetona en 4,34 ml de DMA) en porciones de 1 ml durante 18 h utilizando una bomba de jeringa. Después, la mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua y la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo 10%/hexanos hasta acetato de etilo 40%/hexanos para dar *Cap-140, etapa a* como un sólido amarillo (160 mg, 34%). $T_r = 2,46$ min (Cond. -EM-W2), índice de homogeneidad 90%; CLEM: Anal. Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$: 233,05; hallado: 233,08.

Cap-140

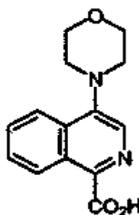
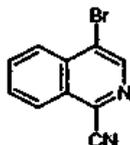
El *Cap-140* se preparó mediante la hidrólisis ácida de *Cap-140, etapa a* con HCl 12N como se ha descrito en el procedimiento para la preparación de *Cap 141*, descrito a continuación. $T_r = 2,24$ min (Cond. -EM-W2); índice de homogeneidad 90%; CLEM: Anal. Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{NO}_3$: 252,04; hallado: 252,02.

Cap-141**Cap-141, etapa a**

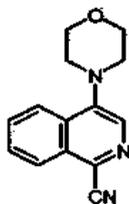
El *Cap-141, etapa a* se preparó a partir de la 1-bromo-3-fluoroisoquinolina (preparada a partir de la 3-amina-1-bromoisoquinolina usando el procedimiento descrito en J. Med. Chem. 1970, 13, 613) como se describe en el procedimiento para la preparación del *Cap-140, etapa a* (véase más arriba). RMN de ^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 (Cond. -D1); índice de homogeneidad 90%; CLEM: Anal. Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{FN}_2$: 173,05; hallado: 172,99.

Cap-141

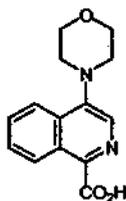
El *Cap-141*, *etapa a* (83 mg, 0,48 mmol) se trató con HCl 12N (3 ml) y la suspensión resultante se calentó a 80 °C durante 16 h antes de que enfriarse a temperatura ambiente y se diluyó con agua (3 ml). La mezcla se agitó durante 10 min y después se filtró para proporcionar *Cap-141* como un sólido blanquecino (44,1 mg, 47,8%). El filtrado se diluyó con diclorometano y se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar *Cap-141* adicional que era suficientemente puro para ser utilizado directamente (29,30 mg, 31,8%). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 14,0 (s a, 1H), 8,59-8,57 (m, 1H), 8,10 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,88-7,85 (m, 2H), 7,74-7,71 (m, 1H); T_r = 1,33 min (Cond. -D1); índice de homogeneidad 90%; CLEM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₀H₇FNO₂: 192,05; hallado: 191,97.

Cap-142**Cap-142, etapa a**

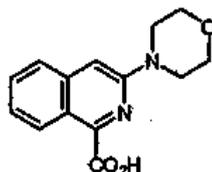
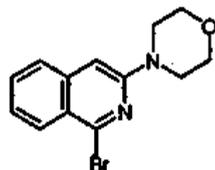
El *Cap-142*, *etapa a* se prepara a partir del N-óxido de 4-bromoisquinolina como se ha descrito en el procedimiento de dos etapas para la preparación de *Cap-138*, *etapas b* y *c*. T_r = 1,45 min (Cond. -EM-W1); índice de homogeneidad 90%; CLEM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₀H₆BrN₂: 232,97; hallado: 233,00.

Cap-142, etapa b

A una suspensión degasificada con argón de *Cap-142*, *etapa a* (116 mg, 0,50 mmol), (116 mg, 0,50 mmol), fosfato de potasio tribásico (170 mg, 0,80 mmol), acetato de paladio(II) (3,4 mg, 0,015 mmol) y 2-(diclohexilfosfina)bifenilo (11 mg, 0,03 mol) en tolueno anhidro (1 ml) se añadió morfolina (6 μl, 0,70 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 16 h, se enfrió a 25 °C y se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite[®]). La purificación del residuo sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo 10% a 70%/hexanos proporcionó *Cap-142*, *etapa b* (38 mg, 32%) como un sólido amarillo, que se utilizó directamente. T_r = 1,26 min (Cond. -EM-W1), índice de homogeneidad del 90%; CLEM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₄H₁₄N₃O: 240,11; hallado: 240,13.

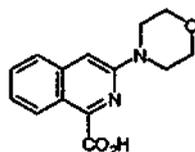
Cap-142

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

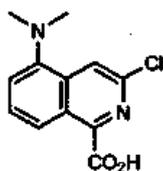
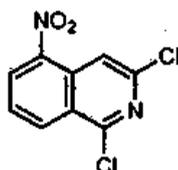
Cap-143**Cap-143, etapa a**

10 A una solución agitada de 3-amino-1-bromoisoquinolina (444 mg, 2,00 mmol) en dimetilformamida anhidra (10 ml) se añadió en una porción de hidruro de sodio (60%, sin lavar, 96 mg, 2,4 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 5 min antes de añadir éter de 2-bromoetilo (90%, 250 µl, 2,00 mmol). La mezcla se agitó adicionalmente a 25 °C durante 5 h y a 75 °C durante 72 h antes de enfriarla a 25 °C, se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. La purificación del residuo sobre gel de sílice eluyendo con 0% a 70% de acetato de etilo/hexanos proporcionó *Cap-143, etapa a* como un sólido amarillo (180 mg, 31%). $T_r = 1,75$ min (Cond. -EM-W1), índice de homogeneidad 90%; CLEM: Anal. Calc. para $[M+H]^+$ $C_{13}H_{14}BrN_2O$: 293,03; hallado: 293,04.

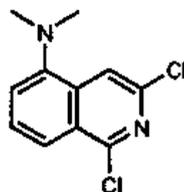
15

Cap-143

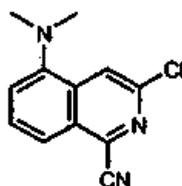
20 A una solución fría (-60 °C) de *Cap-143, etapa a* (154 mg, 0,527 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (5 ml) se añadió una solución de *n*-butil-litio en hexanos (2,5 M, 0,25 ml, 0,633 mmol). Después de 10 min, se burbujeó dióxido de carbono seco en la mezcla de reacción durante 10 min antes de que se inactivase con HCl 1*N* y se dejó calentar a 25 °C. A continuación, la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml) y los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío. La purificación del residuo por HPLC de fase inversa (MeOH/agua/TFA) proporcionó *Cap-143* (16 mg, 12%). $T_r = 1,10$ min (Cond. -EM-W1), índice de homogeneidad 90%; CLEM: Anal. Calc. para $[M+H]^+$ $C_{14}H_{15}N_2O_3$: 259,11; hallado: 259,08.

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

5 Se añadió en pequeñas porciones 1,3-dicloroisoquinolina (2,75 g, 13,89 mmol) a una solución fría (0 °C) de ácido nítrico fumante (10 ml) y ácido sulfúrico concentrado (10 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h antes de que se calentase gradualmente a 25 °C, donde se agitó durante 16 h. A continuación, la mezcla se vertió en un vaso de precipitados que contenía hielo picado y agua y la suspensión resultante se agitó durante 1 h a 0 °C antes de que se filtrase para dar *Cap-144, etapa a* (2,73 g, 81%) como un sólido amarillo que se usó directamente. $T_r = 2,01$ min. (Cond.-D1); índice de homogeneidad 95%; CLEM: Anal. Calc. para $[M+H]^+$ $C_9H_5Cl_2N_2O_2$: 242,97; hallado: 242,92.

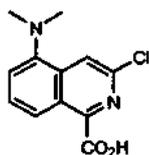
Cap-144, etapa b

10 El *Cap-144, etapa a* (0,30 g, 1,23 mmol) se recogió en metanol (60 ml) y se trató con óxido de platino (30 mg) y la suspensión se sometió a hidrogenación Parr a 7 psi de H_2 durante 1,5 h. A continuación se añadió formalina (5 ml) y óxido de platino adicional (30 mg) y la suspensión se volvió a someter a hidrogenación Parr a 45 psi de H_2 durante 13 horas. A continuación se filtró con succión a través de tierra de diatomeas (Celite®) y se concentró hasta $\frac{1}{4}$ de volumen. La filtración por succión del precipitado resultante proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo que se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 5% de acetato de etilo en hexanos hasta 25% de acetato de etilo en hexanos para dar *Cap-144, etapa b* (231 mg, 78%) como un sólido de color amarillo pálido. $T_r = 2,36$ min (Cond.-D1); índice de homogeneidad 95%; RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) 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: Anal. Calc. para $[M+H]^+$ $C_{11}H_{11}Cl_2N_2$: 241,03; hallado: 241,02. EMAR: Anal. Calc. para $[M+H]^+$ $C_{11}H_{11}Cl_2N_2$: 241,0299; hallado: 241,0296.

Cap-144, etapa c

25 El *Cap-144, etapa c* se preparó a partir del *Cap-144, etapa b* de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del *Cap-139, etapa a*. $T_r = 2,19$ min (Cond.- D1); índice de homogeneidad 95%; CLEM: Anal. Calc. para $[M+H]^+$ $C_{12}H_{11}ClN_3$: 232,06; hallado: 232,03. EMAR: Anal. Calc. para $[M+H]^+$ $C_{12}H_{11}ClN_3$: 232,0642; hallado: 232,0631.

Cap-144



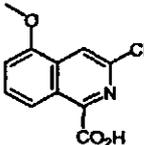
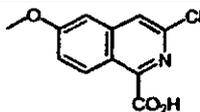
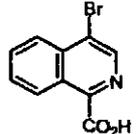
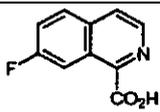
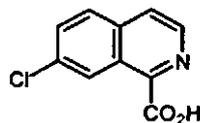
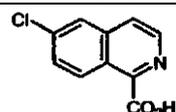
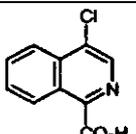
El Cap-144 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Cap-141. $T_r = 2,36$ min (Cond.- D1); 90%; CLEM: Anal. Calc. para $[M+H]^+$ $C_{12}H_{12}ClN_2O_2$: 238,01; hallado: 238,09.

5 Caps-145 a 162

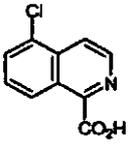
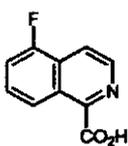
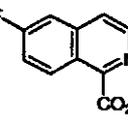
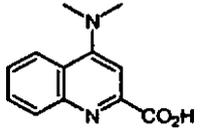
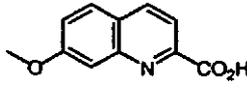
Los Caps-145 a 162 se prepararon a partir de las 1-cloroisoquinolinas apropiadas de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Cap-138 (Procedimiento A) o Cap-139 (Procedimiento B) salvo que se indique otra cosa como se describe a continuación.

Nº de Cap	Cap	Procedimiento	Hidrólisis	T_r (Cond. CL); % de índice de homogeneidad; datos de EM
Cap-145	<p>Preparado a partir de 1,3-dicloroisoquinolina comercialmente disponible</p>	B	HCl 12N	1,14 min (Cond. -EM-W1); 90%; CLEM: Anal. Calc. para $[M+H]^+$ $C_{10}H_7ClNO_2$: 208,02; hallado: 208,00.
Cap-146	<p>Preparado a partir de 3-hidroxiisoquinolina comercialmente disponible</p>	A	NaOH 5N	1,40 min (Cond.- D1); 95%; CLEM: Anal. Calc. para $[M+H]^+$ $C_{11}H_{10}NO_3$: 204,07; hallado: 204,06.
Cap-147	<p>Preparado a partir de 1-cloro-4- hidroxiisoquinolina comercialmente disponible</p>	B	NaOH 5N	0,87 min (Cond. -D1); 95%; CLEM: Anal. Calc. para $[M+H]^+$ $C_{11}H_{10}NO_3$: 204,07; hallado: 204,05.
Cap-148	<p>Preparado a partir de 7-hidroxiisoquinolina comercialmente disponible</p>	A	NaOH 5N	0,70 min (Cond. -D1); 95%; CLEM: Anal. Calc. para $[M+H]^+$ $C_{11}H_{10}NO_3$: 204,07; hallado: 204,05.
Cap-149	<p>Preparado a partir de 5-hidroxiisoquinolina comercialmente disponible</p>	A	NaOH 5N	0,70 min (Cond.-D1); 95%; CLEM: Anal. Calc. para $[M+H]^+$ $C_{11}H_{10}NO_3$: 204,07; hallado: 204,05.
Cap-150	<p>Preparado a partir de 8-metoxi-1- cloroisoquinolina, que se puede sintetizar siguiendo el procedimiento descrito en el documento WO 2003/ 099274</p>	A	HCl 12N	0,26 min (Cond. -D1); 95%; CLEM: Anal. Calc. para $[M+H]^+$ $C_{11}H_{10}NO_3$: 204,07; hallado: 204,04.

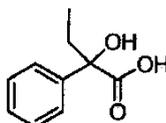
(continuación)

N° de Cap	Cap	Procedimiento	Hidrólisis	Tr (Cond. CL); % de índice de homogeneidad; datos de EM
Cap-151	 <p>Preparado a partir de 5-metoxi-1,3-dicloroisoquinolina, que se puede sintetizar siguiendo el procedimiento descrito en el documento WO 2005 / 051410.</p>	B	HCl 12N	1,78 min (Cond. -D1); 90%; CLEM: Anal. Calc. para [M+H] ⁺ C ₁₁ H ₉ ClNO ₃ : 238,03; hallado: 238,09.
Cap-152	 <p>Preparado a partir de 6-metoxi-1,3-dicloroisoquinolina comercialmente disponible</p>	B	HCl 12N	1,65 min (Cond. -D1); 95%; CLEM: Anal. Calc. para [M+H] ⁺ C ₁₁ H ₉ ClNO ₃ : 238,00; hallado: 238,09.
Cap-153	 <p>Preparado a partir de 4-bromoisoquinolina, que se puede sintetizar siguiendo el procedimiento descrito en el documento WO 2003/ 062241</p>	A	HCl 6N	1,18 min (Cond.- EM-W1); 95%; CLEM: Anal. Calc. para [M+H] ⁺ C ₁₀ H ₇ BrNO ₂ : 251,97; hallado: 251,95.
Cap-154	 <p>Preparado a partir de 7-fluoro-1,3-dicloroisoquinolina, que se puede sintetizar siguiendo el procedimiento descrito en el documento WO 2003/ 099274</p>	B	NaOH 5N	0,28 min (Cond. -EM-W1); 90%; CLEM: Anal. Calc. para [M+H] ⁺ C ₁₀ H ₇ FNO ₂ : 192,05; hallado: 192,03.
Cap-155	 <p>Preparado a partir de 1,7- dicloroisoquinolina, que se puede sintetizar siguiendo el procedimiento descrito en el documento WO 2003/ 099274</p>	B	NaOH 5N	0,59 min (Cond. -EM-W1); 90%; CLEM: Anal. Calc. para [M+H] ⁺ C ₁₀ H ₇ ClNO ₂ : 208,02; hallado: 208,00.
Cap-156	 <p>Preparado a partir de 1,6- dicloroisoquinolina, que se puede sintetizar siguiendo el procedimiento descrito en el documento WO 2003/099274</p>	B	NaOH 5N	0,60 min (Cond. -EM-W1); 90%; CLEM: Anal. Calc. para [M+H] ⁺ C ₁₀ H ₇ ClNO ₂ : 208,02; hallado: 208,03.
Cap-157	 <p>Preparado a partir de 1,4- dicloroisoquinolina, que se puede sintetizar siguiendo el procedimiento descrito en el documento WO 2003/ 062241</p>	B	HCl 12N	1,49 min (Cond.-D1); 95%; CLEM: Anal. Calc. para [M+H] ⁺ C ₁₀ H ₇ ClNO ₂ : 208,02; hallado: 208,00.

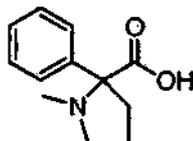
(continuación)

Nº de Cap	Cap	Procedimiento	Hidrólisis	Tr (Cond. CL); % de índice de homogeneidad; datos de EM
Cap-158	 <p>Preparado a partir de 1,5- dicloroisoquinolina, que se puede sintetizar siguiendo el procedimiento descrito en el documento WO 2003/ 099274</p>	B	NaOH 5N	0,69 min (Cond. -EM-W1); 90%; CLEM: Anal. Calc. para [M+H] ⁺ C ₁₀ H ₇ ClNO ₂ : 208,02; hallado: 208,01.
Cap-159	 <p>Preparado a partir de 5-fluoro-1- cloroisoquinolina, que se puede sintetizar siguiendo el procedimiento descrito en el documento WO 2003/ 099274</p>	B	NaOH 5N	0,41 min (Cond. -EM-W1); 90 %; CLEM: Anal. Calc. para [M+H] ⁺ C ₁₀ H ₇ FNO ₂ : 192,05; hallado: 192,03.
Cap-160	 <p>Preparado a partir de 6-fluoro-1- cloroisoquinolina, que se puede sintetizar siguiendo el procedimiento descrito en el documento WO 2003/ 099274</p>	B	NaOH 5N	0,30 min (Cond. -EM-W1); 90 ; CLEM: Anal. Calc. para [M+H] ⁺ C ₁₀ H ₇ FNO ₂ : 192,05; hallado: 192,03.
Cap-161	 <p>Preparado a partir del ácido 4-bromoquinolina-2-carboxílico y dimetilamina (DMSO, 100 °C)</p>	--	--	0,70 min (Cond. D1); 95%; CLEM: Anal. Calc. para [M+H] ⁺ C ₁₂ H ₁₃ N ₂ O ₂ : 217,10; hallado: 217,06.
Cap-162	 <p>Preparado a partir de m-anisidina siguiendo el procedimiento descrito en J. Hetero. Chem. 1993, 17 y Heterocycles, 2003, 60, 953.</p>	--	--	0,65 min (Cond. -M3); 95%; CLEM: Anal. Calc. para [M+H] ⁺ C ₁₁ H ₁₀ NO ₃ : 204,07; hallado: 203,94.

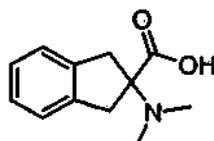
Cap-163



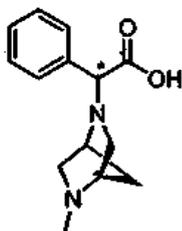
- 5 A una solución de ácido 2-cetobutírico (1,0 g, 9,8 mmol) en éter dietílico (25 ml) se añadió gota a gota bromuro de fenilmagnesio (22 ml, 1M en THF). La reacción se agitó a ~25 °C en atmósfera de nitrógeno durante 17,5 h. La reacción se acidificó con HCl 1N y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua seguido de salmuera y se secó sobre MgSO₄. Tras la concentración al vacío, se obtuvo un sólido blanco. El sólido recristalizó en hexanos/acetato de etilo para dar Cap-163 en forma de agujas blancas (883,5 mg). RMN de ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): 12,71 (s a, 1 H), 7,54-7,52 (m, 2H), 7,34-7,31 (m, 2H), 7,26-7,23 (m, 1H), 5,52-5,39 (s a, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 0,79 (t ap, J = 7,4 Hz, 3H).
- 10

Cap-164

5 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) se expuso a H₂ a 50 psi en una botella Parr durante 42 h. La reacción se filtró sobre Celite y se concentró al vacío, el residuo se recogió en MeOH (36 ml) y el producto se purificó con una HPLC en fase inversa (MeOH/H₂O/TFA) para obtener la sal de 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).

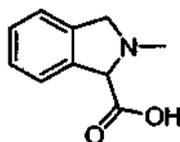
Cap-165

10 A una mezcla de ácido 2-amino-2-indancarboxílico (258,6 mg, 1,46 mmol) y ácido fórmico (0,6 ml, 15,9 mmol) en 1,2-dihloroetano (7 ml) se añadió formaldehído (0,6 ml, 37% en agua). La mezcla se agitó a ~25 °C durante 15 min y a continuación se calentó a 70 °C durante 8h. El componente volátil se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en DMF (14 ml) y se purificó mediante HPLC en fase inversa HPLC (MeOH/H₂O/TFA) para obtener la sal de 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: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₂H₁₆NO₂: 206,12; hallado: 206,07.

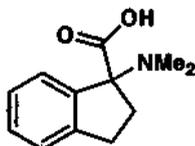
Cap-166a y Cap-166b

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

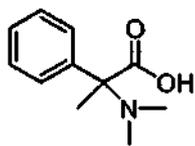
20 Los *Caps-166a* y *Cap-166b* se prepararon a partir del (1S, 4S)-(+)-2-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano (2HBr) de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de *Cap-7a* y *Cap-7b*, a excepción de que el intermedio éster bencílico se separó usando una columna semipreparativa Chiralcel OJ, 20 x 250 mm, 10 μm eluyendo con una mezcla 85:15 de heptano/etanol a una velocidad de elución de 10 ml/min 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 a aprox., 1H), 3,16 (s a ap., 1H), 2,83 (d, J=10,1 Hz, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,46 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,77 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 1,63 (d, J = 9,8 Hz, 1H). CL/EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₄H₁₉N₂O₂: 247,14; hallado: 247,11.

Cap-167

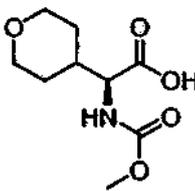
Una solución de ácido Boc-1,3-dihidro-2H-isoindol carboxílico racémico (1,0 g, 3,8 mmol) en TFA/CH₂Cl₂ al 20% se agitó a ~25 °C durante 4 h. Todo el componente volátil se eliminó al vacío. Una mezcla del material en bruto resultante, formaldehído (15 ml, 37% en agua), HCl 1N (10 ml) y Pd al 10%/C (10 mg) en MeOH se expuso a H₂ (40 PSI) en una botella de Parr durante 23 h. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y se concentró al vacío para dar *Cap-167* como una espuma amarilla (873,5 mg). RMN de ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,5 ppm, 500 MHz) 7,59-7,38 (m, 4H), 5,59 (s, 1H), 4,84 (d, J = 14 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,07 (s, 3H). CL/EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₀H₁₂NO₂: 178,09; hallado: 178,65.

Cap-168

El *Cap-168* racémico se preparó a partir del ácido Boc-aminoindan-1-carboxílico de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de *Cap-167*. El material en bruto se empleó tal cual.

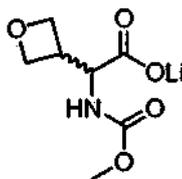
Cap-169

Una mezcla de clorhidrato del 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) se colocó en una botella de Parr y se agitó bajo atmósfera de hidrógeno (55 psi) durante 4 días. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y se concentró al vacío. El residuo se recogió en MeOH y se purificó en HPLC preparativa en fase inversa (MeOH/agua/TFA) para dar la sal de TFA de *Cap-169* como un sólido semiviscoso (2,1 g). RMN de ¹H (CDCl₃, δ = 7,26 ppm, 500 MHz): 7,58-7,52 (m, 2H), 7,39-7,33 (m, 3H), 2,86 (s a, 3H), 2,47 (s a, 3H), 1,93 (s, 3H). CL/EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₁H₁₆NO₂: 194,12; hallado: 194,12.

Cap-170

Al ácido (S)-2-amino-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acético (505 mg; 3,18 mmol; obtenido de Astatech) en agua (15 ml) se añadió carbonato de sodio (673 mg; 6,35 mmol) y la mezcla resultante se enfrió hasta 0 °C y a continuación se añadió gota a gota durante 5 minutos cloroformiato de metilo (0,26 ml; 3,33 mmol). La reacción se dejó en agitación durante 18 horas mientras el baño se descongelaba a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió a continuación entre HCl 1N y acetato de etilo. La fase orgánica se eliminó y la fase acuosa se extrajo otra vez con 2 porciones adicionales de acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar *Cap-170* como un residuo incoloro. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,65 (1 H, s a), 7,44 (1 H, d, J=8,24 Hz), 3,77 - 3,95 (3 H, m), 3,54 (3 H, s), 3,11 - 3,26 (2 H, m), 1,82 - 1,95 (1 H, m), 1,41 - 1,55 (2 H, m), 1,21 - 1,39 (2 H, m); CL/EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₉H₁₆NO₅: 218,1; hallado 218,1.

Cap-171



Una solución de 2-(benciloxicarbonylamino)-2-(oxetan-3-iliden)acetato de metilo (200 mg, 0,721 mmol; Il Farmaco (2001), 56, 609-613) en acetato de etilo (7 ml) y CH_2Cl_2 (4,00 ml) se desgasificó burbujeando nitrógeno durante 10 min. A continuación se añadieron dicarbonato de dimetilo (0,116 ml, 1,082 mol) y Pd/C (20 mg, 0,019 mmol), la reacción se dotó con un balón de hidrógeno y se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche, momento en el cual la CCF (95:5 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: visualizada con una mancha correspondiente a 1 g de $\text{Ce}(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, 6 g de molibdato de amonio, 6 ml de ácido sulfúrico y 100 ml de agua) indicaba la conversión completa. La reacción se filtró a través de Celite y se concentró. El residuo se purificó mediante una columna Biotage® (carga con diclorometano en un Samplet 25; se eluyó en una columna 25S con diclorometano para 3CV y a continuación 0 a 5% MeOH/diclorometano a continuación retener a MeOH 5%/diclorometano para 250 ml; fracciones de 9 ml). Las fracciones recogidas que contenían el material deseado se concentraron hasta 120 mg (81%) de 2-(metoxicarbonylamino)-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 a, 1 H). CL/EM: Anal. Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NO}_5$: 204,2; hallado 204,0.

A 2-(metoxicarbonylamino)-2-(oxetan-3-il) acetato de metilo (50 mg, 0,246 mmol) en THF (2 ml) y agua (0,5 ml) se añadió hidróxido de litio monohidratado (10,33 mg, 0,246 mmol). La solución resultante se dejó en agitación durante la noche a temperatura ambiente. La CCF (1:1 AE/Hex; tinción de Hanessian [1 g de $\text{Ce}(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, 6 g de molibdato de amonio, 6 ml de ácido sulfúrico y 100 ml de agua]) indicaba que quedaba ~ 10% del material de partida. Se añadieron 3 mg adicionales de LiOH y se dejó en agitación durante la noche, momento en el cual la TLC no mostró material de partida restante. Se concentró al vacío y se sometió a alto vacío durante la noche proporcionando 55 mg de 2-(metoxicarbonylamino)-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).

25 Ejemplos

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

Los porcentajes de las soluciones expresan una relación de peso a volumen y las proporciones de las soluciones expresan una relación de volumen a volumen, a menos que se indique lo contrario. Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se registraron en un espectrómetro Bruker 300, 400 o 500 MHz; los desplazamientos químicos (δ) se presentan en partes por millón. La cromatografía ultrarrápida se llevó a cabo sobre gel de sílice (SiO_2) de acuerdo la técnica de cromatografía ultrarrápida de Still (J. Org. Chem. 1978, 43, 2923).

La evaluación de la pureza y el análisis de masas de baja resolución se llevó a cabo en un sistema de CL Shimadzu acoplado a un sistema de EM Waters Micromass ZQ. Debe tenerse en cuenta que los tiempos de retención pueden variar ligeramente entre las máquinas. Las condiciones de CL empleadas en la determinación del tiempo de retención (TR) fueron:

Los tiempos de retención se determinaron de acuerdo con las siguientes condiciones de CL/EM:

Condición I

Columna: Phenomenex-Luna 4,6 x 50 mm S10
 Inicio % B = 0
 Final % B = 100
 Tiempo de gradiente = 4 min
 Velocidad de flujo = 4 ml/min
 Longitud de onda = 220
 Disolvente A = 10% de CH_3OH - 90% de H_2O - 0,1% de TFA
 Disolvente B = 90% de CH_3OH - 10% de H_2O - 0,1% de TFA

Condición II

5 Columna: Phenomenex-Luna 3,0 x 50 mm S10
 Inicio % B = 0
 Final % B = 100
 Tiempo de gradiente = 3 min
 Velocidad de flujo = 4 ml/min
 Longitud de onda = 220
 10 Disolvente A = 10% de CH₃OH - 90% de H₂O - 0,1% de TFA
 Disolvente B = 90% de CH₃OH - 10% de H₂O - 0,1% de TFA

Condición III

15 Columna: XBridge C 18 4,6 X 50 mm S5
 Inicio % B = 0
 Final % B = 100
 Tiempo de gradiente = 3 min
 Velocidad de flujo = 4 ml/min
 Longitud de onda = 220
 20 Disolvente A = H₂O: 95% de ACN : 5% de acetato de amonio 10 mm
 Disolvente B = H₂O: 5% de ACN : 95% de acetato de amonio 10 mm

Condición IV

25 Columna: Phenomenex C18 10 μ 4,6 X 30 mm
 Inicio % B = 0
 Final % B = 100
 Tiempo de gradiente = 3 min
 Velocidad de flujo = 4 ml/min
 Longitud de onda = 220
 30 Disolvente A = 10% de CH₃OH - 90% de H₂O - 0,1% de TFA
 Disolvente B = 90% de CH₃OH - 10% de H₂O - 0,1% de TFA

Condición V

35 Columna: Phenomenex C18 10 μ 4,6 X 30 mm
 Inicio % B = 0
 Final % B = 100
 Tiempo de gradiente = 10 minutos
 Velocidad de flujo = 4 ml/min
 Longitud de onda = 220
 40 Disolvente A = H₂O: 95% de ACN : 5% de acetato de amonio 10 mM
 Disolvente B = H₂O: 5% de ACN : 95% de acetato de amonio 10 mM

Condición VI

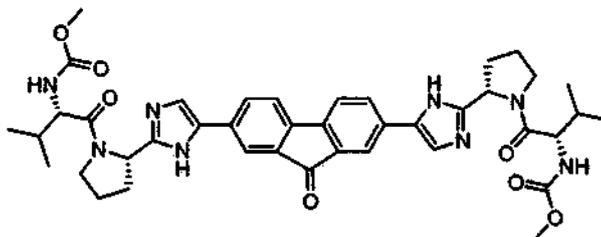
45 Columna: Phenomenex 10 μ 3,0 X 50 mm
 Inicio % B = 0
 Final % B = 100
 Tiempo de gradiente = 3 min
 Velocidad de flujo = 4 ml/min
 Longitud de onda = 220
 50 Disolvente A = 10% de CH₃OH - 90% de H₂O - 0,1% de TFA
 Disolvente B = 90% de CH₃OH - 10% de H₂O - 0,1% de TFA

Condición VII

55 Inicio % B = 0
 Final % B = 100
 Tiempo de gradiente = 2 min
 Tiempo de parada = 3 min
 Velocidad de flujo = 4 ml/min
 Longitud de onda = 220 nm
 60 Disolvente A = 10% de CH₃OH - 90% de H₂O - 0,1% de TFA
 Disolvente B = 90% de CH₃OH - 10% de H₂O - 0,1% de TFA

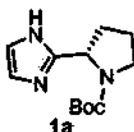
Columna 2 = Phenomenex-Luna 3,0 x 50 mm S10

Ejemplo 1



5
 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9-oxo-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo

Ejemplo 1, Etapa a

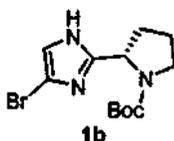


10
 15 Se añadió glioxal (2,0 ml de 40% en agua) gota a gota durante 11 minutos a una solución de CH₃OH de NH₄OH (32 ml) y (S)-Boc-prolina (8,564 g, 42,98 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. El componente volátil se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante una cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc) seguido de una recristalización (EtOAc, temperatura ambiente) para dar imidazol 1a como un sólido esponjoso de color blanco (4,43 g). RMN de ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,50, 400 MHz): 11,68/11,59 (s a, 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). CL (Cond. VII): TR = 0,87 min; > índice de homogeneidad 95%. CL/EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₂H₂₀N₃O₂ 238,16; hallado 238,22.

El imidazol 1a tenía un ee de 98,9% cuando se analiza en las condiciones de HPLC quiral mostradas a continuación.

20
 25 Columna: Chiralpak AD, 10 μm, 4,6 x 50 mm
 Disolvente: 1,7% de etanol/heptano (isocrático)
 Velocidad de flujo: 1 ml/min
 Longitud de onda: 220 o 256 nm
 Tiempo de retención relativo: 3,25 min (R), 5,78 minutos (S)

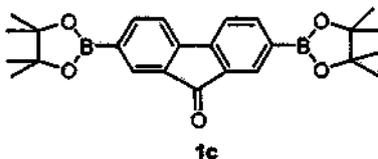
Ejemplo 1, Etapa b



30
 35 Se añadió N-bromosuccinimida (838,4 mg, 4,71 mmol) por lotes durante 15 minutos, a una solución enfriada (agua helada) de CH₂Cl₂ (20 ml) de imidazol 1a (1,0689 g, 4,504 mmol) y se agitó a temperatura similar durante 75 min. El componente volátil se eliminó al vacío y el material bruto se purificó por un sistema de HPLC de fase inversa (H₂O /CH₃OH/TFA) para separar bromuro de 1b a partir de su análogo dibromo y el material de partida no consumido. El eluato de la HPLC se neutralizó con un exceso de NH₃/CH₃OH (2,0 M) y el componente volátil se eliminó al vacío. El residuo se repartió entre CH₂Cl₂ y agua y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 1b como un sólido blanco (374 mg). RMN de ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,50, 400 MHz): 12,12 (s a, 1H), 7,10 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 3,31 (m, 1H; solapado con la señal del agua), 2,25-1,73 (m, 4H), 1,39/1,17 (s, 3,8H + 5.2H).

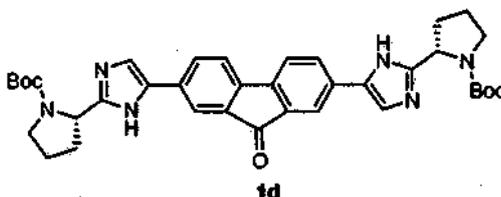
40 CL (Cond. VII): TR = 1,10 min; índice de homogeneidad >95%.
 CL/EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₂H₁₉BrN₃O₂ 316,07; hallado 316,10

Ejemplo 1, Etapa c.



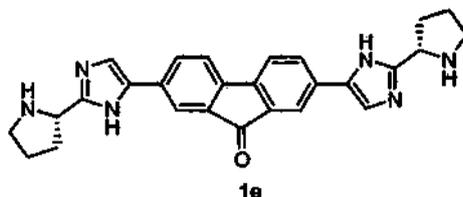
5 Se añadió Pd(Ph₃P)₄ (750 mg, 0,649 mmol) a un tubo de presión que contiene la mezcla de 2,7-dibromo-9H-fluoren-9-ona (5,124 g, 15,16 mmol), bis(pinacolato)diboro (15,03 g, 59,19 mmol) y KOAc (3,526 g, 35,92 mmol) en dioxano (60 ml). El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno, se tapó y se calentó a 90 °C durante ~ 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, el componente volátil se eliminó al vacío y el material bruto se repartió entre CH₂Cl₂ (150 ml) y una solución saturada de NaHCO₃ al 50% (60 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El aceite semi-sólido resultante se trituró en hexanos (100 ml) y el sólido amarillo se filtró y se lavó con hexanos (100 ml) para dar bis-boronato impuro 1c (5,011 g). El producto fue sometido a la etapa de acoplamiento sin purificación adicional. RMN de ¹H (CDCl₃, δ = 7,24, 400 MHz): 8,11 (s, 2H), 7,93 (dd, J = 7,3, 1,0, 2H), 7,54 (d, J = 7,6, 2H), 1,33 (s, 24H).

Ejemplo 1, Etapa d



15 Se añadió Pd(Ph₃P)₄ (93,3 mg, 0,081 mmol) a un tubo de presión que contiene bis-boronato 1c (508,7 mg, 1,177 mmol), bromoimidazol 1b (714 mg, 2,26 mmol), NaHCO₃ (635,6 mg, 7,566 mmol) en DME (18 ml) y agua (6 ml). El tubo de presión se purgó con nitrógeno, se tapó y se calentó a 80 °C durante -30 h y a continuación se dejó enfriar a condiciones ambientales. El componente volátil se eliminó al vacío y el residuo se repartió entre CH₂Cl₂ y agua. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró al vacío y se purificó con una columna Biotage® (gel de sílice; EtOAc) seguido de HPLC de fase inversa (CH₃OH/H₂O/TFA). El eluato de la HPLC se neutralizó con un exceso de NH₃/CH₃OH (2,0 N) y el componente volátil se eliminó al vacío. El residuo se repartió entre CH₂Cl₂ y una solución saturada ~ 3% de NaHCO₃. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío para dar el carbamato 1d como un semi-sólido de color rojo oscuro (145 mg). RMN de ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,50, 400 MHz): 12,26-11,94 (tres s a, 2H), 7,97-7,41 (m, 8H), 4,85-4,77 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 2,30-1,79 (m, 8H), 1,40 (s, 7,5 H), 1,16 (s, 10,5H).
CL (Cond. VII): TR = 1,37 min; índice de homogeneidad >95%
CL/EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₃₇H₄₃N₆O₅ 651,33; hallado 651,26

30 Ejemplo 1, Etapa e



35 El carbamato 1d (184 mg, 0,283 mmol) se trató con TFA 25%/CH₂Cl₂ (4,0 ml) y la mezcla de reacción se agitó en condiciones ambientales durante 6 horas. El componente volátil se eliminó al vacío y se eliminaron las bases del residuo con MCX (2 g; lavado con CH₃OH; elución de NH₃ 2,0 M/CH₃OH) para proporcionar la pirrolidina 1e como una espuma roja (129,8 mg; -3 mg por encima del rendimiento teórico). RMN de ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,50, 400 MHz): 11,91 (s a, 2H), 7,96-7,94 (m, 4H), 7,69 (d, J = 8,1, J = 8,1, 2H), 7,61 (s, 2H), 4,16 (m, 2H), 2,99-2,93 (m, 2H), 2,89-2,83 (m, 2H), 2,10-2,01 (m, 2H), 1,94-1,86 (m, 2H), 1,82-1,66 (m, 4H).
CL (Cond. VII): TR = 1,01 min; índice de homogeneidad >95%
40 CL/EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₂₇H₂₇N₆O 451,22; hallado 451,27.

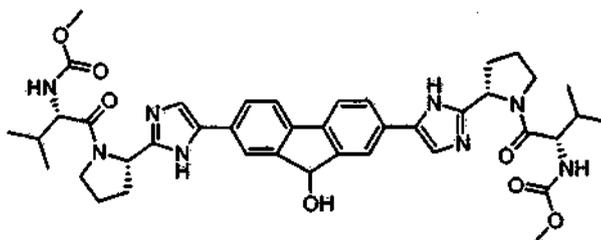
Ejemplo 1

45 Se añadió HATU (216,3 mg, 0,569 mmol) en un lote a una solución de DMF (4,0 ml) de pirrolidina 1e (126 mg, 0,280 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (109,6 mg, 0,626 mmol) y *i*-Pr₂EtN (0,12 ml, 0,689 mmol) y la mezcla resultante se agitó en condiciones ambientales durante ~ 6 horas. El componente volátil se eliminó al

vacío y el residuo se purificó primero por MCX (lavado con metanol; elución con NH₃ 2,0 M/metanol) y a continuación en un sistema de HPLC de fase inversa (H₂O/metanol/TFA) para proporcionar la sal de TFA del Ejemplo 1 como una espuma de color naranja rojizo (208,9 mg). RMN de ¹H DMSO-d₆, δ = 2,50, 400 MHz): 8,18-7,99 (m, 8H), 7,33 (d, J = 8,5, 2H), 5,53 (m, 0,16H), 5,13 (m, 1,84H), 4,12 (m, 2H), 3,91-3,80 (m, 4H), 2,42-2,33 (m, 2H), 2,25-1,94 (m, 8H), 0,91-0,79 (m, 12H).

CL (Cond. VII): TR = 1,26 min; índice de homogeneidad >95%
CL/EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₄₁H₄₉N₈O₇ 765,37; hallado 765,39.
EMAR: Anal. Calc. para [M+H]⁺ 765,3724; hallado 765,3723

Ejemplo 2

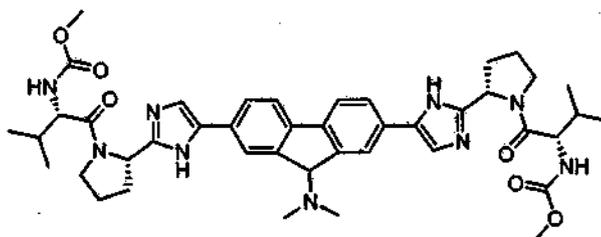


((1S)-1-(((2S)-2-(5-(9-hidroxi-7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5il)-9H-fluoren-2il)-1H-imidazol-2il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo

Se añadió NaBH₄ (41 mg, 1,08 mmol) a una solución de CH₃OH (3 ml) enfriada (agua helada) de la sal de TFA del Ejemplo 1 (165 mg, 0,166 mmol) y se agitó durante 25 min. La mezcla de reacción se pasó directamente a través de una columna MCX (6 g; se lavó con 50% H₂O/CH₃OH, seguido de CH₃OH; se eluyó con NH₃ 2,0N/CH₃OH) y a continuación se purificó mediante HPLC de fase inversa (CAN/H₂O/NH₄OAc) para dar el Ejemplo 2 que contiene ~2 equiv de ácido acético como una espuma beige (91 mg). RMN de ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,50, 400 MHz): 7,97/7,92 (dos s a, 2H), 7,76-7,65 (m, 4H), 7,52/7,45 (dos s a, 2H), 7,29 (d, J = 8,3, ~2H), 5,48/5,46 (dos s, 1H), 5,26 (m, 0,26H), 5,09 (m, 1,74 H), 4,07 (m, 2H), 3,81/3,54-3,45 (m, 10H), 2,23-1,89 (10H), 0,9 (d, J = 6,8, 6H), 0,85 (d, J = 6,5, 6H).

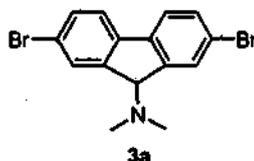
CL (Cond. VII): TR = 1,21 min; índice de homogeneidad >95%
CL/EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₄₁H₅₁N₈O₇ 767,39; hallado 767,26

Ejemplo 3



((1S)-1-(((2S)-2-(5-(9-(dimetilamino)-7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo

Ejemplo 3, Etapa a



Una mezcla heterogénea de 2,7-dibromo-9H-fluoreno (4,98 g, 15,37 mmol) y N-Bromosuccinimida (2,77 g, 15,56 mmol) se calentó a reflujo durante ~ 5,5 horas. Se añadió N-bromosuccinimida adicional (0,41 g, 2,30 mmol) y se continuó el reflujo durante 1 h adicional. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el componente volátil se eliminó al vacío.

Una parte del material en bruto anterior (~ 5.1 g) se añadió durante 10 minutos a una solución enfriada (agua helada) de THF de dimetilamina (30 ml de 2,0 M) y se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla heterogénea se agitó durante 2 horas. El componente volátil se eliminó al vacío y el residuo se repartió entre CH₂Cl₂ y agua y la fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El material resultante se sometió a una purificación Biotage (0-5% CH₃OH/CH₂Cl₂) para dar la amina 3a como un aceite viscoso de color amarillo oscuro que se convirtió lentamente en un sólido denso (1,327). RMN de ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,50, 400 MHz): 7,83 (d, J = 8,4, 2H), 7,73 (s a

ap., 2H), 7,61 (dd, $J = 8,1, 1,3, 2H$), 4,98 (s, 1H), 2,22 (s, 6H).

CL (Cond. VII): TR = 1,32 min

CL/EM: Anal. Calc. para $[M+H]^+$ $C_{15}H_{14}Br_2N$: 367,95; hallado 367,81 (para el isotopo dominante)

Ejemplo 3

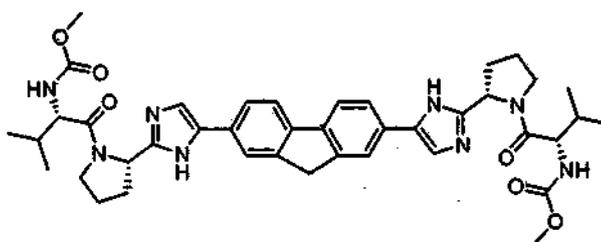
5 El Ejemplo 3 (sal de TFA) se preparó partiendo de la amina 3a de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 1 a partir de 2,7-dibromo-9H-fluoren-9-ona. RMN de 1H (DMSO- d_6 , $\delta = 2,50, 400$ MHz): 8,27-7,99 (m, 8H), 7,33 (d, $J = 8,3, 1,88H$), 6,91 (s a, 0,12H), 5,92 (s a, $\sim 1H$), 0,12 (s a, 0,12H), 5,17 (m, 1,88H), 4,12 (m, 1,88H), 3,91-3,79 (m, 4H), 3,55 (s, $\sim 6H$), 2,75 (s a ap., 6H), 2,43-2,35 (m, 2H), 2,24-1,95 (m, 8H), 0,91-0,78 (m, 12H). [Nota: algunos de los desplazamientos químicos de la rotámero menor no fueron identificados y este es el

10 motivo en parte por el que se dan los valores aproximados de algunas de las integraciones].

CL (Cond. VII): TR = 1,09 minutos, índice de homogeneidad >95%

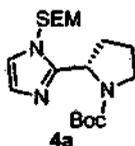
CL/EM: Anal. Calc. para $[M+H]^+$ $C_{43}H_{56}N_9O_6$: 794,43; hallado 794,29.

Ejemplo 4



15 *((1S)-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo*

Ejemplo 4, Etapa a

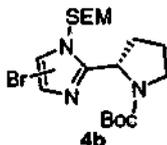


20 Se añadió una solución de NaH (243 mg of 60%, 6,08 mmol) en un lote a una semi-solución en DMF (15 ml) de imidazol (1,228 g, 5,17 mmol) y se agitó durante 75 min. Se añadió gota a gota SEM-Cl (1,0 ml, 5,65 mmol) durante 7 minutos y la mezcla de reacción se agitó durante un período adicional de 3,5 horas. El componente volátil, incluyendo el disolvente, se eliminó al vacío y el residuo se repartió entre CH_2Cl_2 y agua. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El material resultante se purificó con una columna Biotage® (100 g de gel de sílice; 60-100% de EtOAc/hexanos) para dar imidazol 1a como un aceite viscoso incoloro (1,649 g). RMN de 1H

25 (DMSO- d_6 , $\delta = 2,50, 400$ MHz): 7,16/7,13 (singletes solapantes, 1H), 6,80/6,78 (singletes solapantes, 1H), 5,61 (d, $J = 10,8, 0,41H$), 5,38 (d, $J = 11,1,0,59$ H), 5,26 (d, $J = 11,4, 1H$), 4,95-4,85 (m, 1H), 3,51-3,33 (m, 4H), 2,25-2,00 (m, 2H), 1,90-1,77 (m, 2H), 1,35 (s, 3,79H), 1,12 (s, 5,21 H), 0,91-0,76 (m, 2H), -0,04 (s, 9H).

CL/EM: Anal. Calc. para $[M+H]^+$ $C_{18}H_{34}N_3O_3Si$: 368,24; hallado 368,23.

Ejemplo 4, Etapa b



30 Se añadió gota a gota una solución en CH_3CN (6 m) de NBS (573 mg, 3,22 mmol) durante 8 minutos a una solución enfriada (agua helada) de CH_3CN (10 ml) de la amina 4a y se agitó durante 95 min. El baño de refrigeración se retiró y la agitación se continuó durante un adicional de 35 min. El componente volátil se eliminó al vacío y el material en bruto resultante se sometió directamente a purificación en una columna Biotage® (100 g de gel de sílice; 40-50% de EtOAc/hexanos) para dar bromuro de 4b como un aceite viscoso de color amarillo claro (0,895 g). Según la RMN de 1H , el producto parece ser una mezcla de regioisómeros (en una proporción de 7,1:1,0) y se sometió a la siguiente

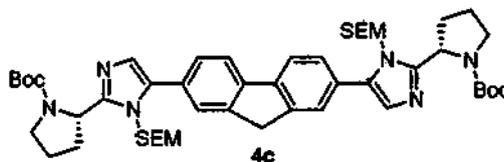
35 etapa como tal.

CL (Cond. VII): TR = 1,77 min

CL/EM: Anal. Calc. para $[M+H]^+$ $C_{18}H_{33}BrN_3O_3Si$: 446,15; hallado 446,07

40

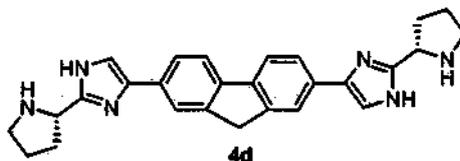
Ejemplo 4, Etapa c



5 El carbamato 4c se preparó a partir de la 2,7-dibromo-9H-fluoren-9-ona y el bromuro 4b, a través de un acoplamiento de Suzuki, de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de carbamato 1d. La asignación regioquímica SEM anterior para el producto principal se basa en los estudios NOE, aunque es intrascendente para el propósito actual. RMN de ^1H (DMSO- d_6 , $\delta = 2,50$, 500 MHz): 8,04-8,02 (m, 2H), 7,74-7,70 (m, 2H), 7,56-7,49 (m, 2H), 7,06 (s a, 2H), 5,62-5,60 (m, 0,82H), 5,43-5,41 (m, 1,18H), 5,27 (m, 2H), 5,09 (m, 0,86H), 1,14 (m, 1,14H), 4,02 (s, 2H), 3,63-3,38 (m, 8H), 2,33-2,09 (m, 4H), 2,01-1,84 (m, 4H), 1,39 (s, 7,56H), 1,18 (s, 10,44H), 0,92-0,81 (m, 4H), - 0,04 (s, 18H).

10 CL (Cond. VII): TR = 1,92 min
CL/EM: Anal. Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{49}\text{H}_{73}\text{N}_6\text{O}_6\text{Si}_2$: 897,51; hallado 897,37

Ejemplo 4, etapa d



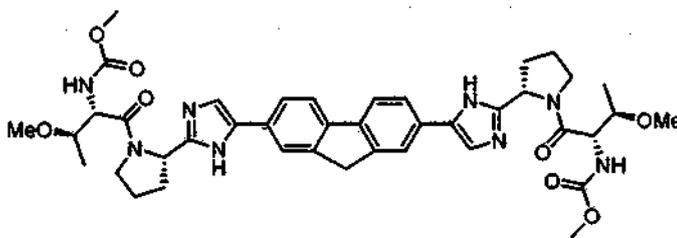
15 La solución de dioxano de HCl (3 ml de 4,0 N, 12 mmol) HCl (3 ml de 4,0 N, 12 mmol) se añadió al compuesto 4c (133 mg, 0,148 mmol) y la mezcla de reacción heterogénea resultante se agitó durante ~ 14 h y, a continuación, se añadió CH_3OH (1,0 ml) y la agitación continuó durante un -4,5 horas adicionales. El componente volátil se eliminó al vacío y se secó a alto vacío y se sometió a la siguiente etapa sin purificación.

Ejemplo 4

20 La pirrolidina 4d se procesó para dar la sal de TFA del Ejemplo 4 de acuerdo con el protocolo descrito para la síntesis del Ejemplo 1, con la notable excepción de que se emplearon 6 equivalentes molares de *i*- Pr_2EtN . RMN de ^1H (DMSO- d_6 , $\delta = 2,50$, 400 MHz): 8,11-7,82 (m, 8H), 7,34 (d, $J = 8,3$, 1,89H), 6,92 (s a ap., 0,11H), 5,55 (m, 0,14H), 5,16-5,13 (m, 1,86H), 4,14-3,74 (m, 8H), 3,55/3,35 (dos s, 6H), 2,45-2,34 (m, 2H), 2,20-1,74 (m, 8H), 0,91-0,78 (m, 12H).

25 CL (Cond. VII): TR = 1,28 min
CL/EM: Anal. Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{41}\text{H}_{51}\text{N}_8\text{O}_6$: 751,39; hallado 751,24

Ejemplo 5



30 ((1*S*,2*R*)-2-metoxi-1-(((2*S*)-2-(5-(7-(2-((2*S*)-1-(*N*(metoxicarbonil)-*O*-metil-*L*-treonil)-2-pirrolidinil)-1*H*-imidazol-5-il)-9*H*-fluoren-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metilo

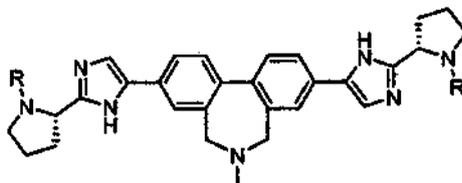
35 La sal de TFA del Ejemplo 5 se preparó a partir de la pirrolidina 4d y el ácido apropiado de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 4. RMN de ^1H (DMSO- d_6 , $\delta = 2,50$, 400 MHz): 8,11-7,82 (m, 8H), 7,23 (d, $J = 8,3$, 1,87H), 6,75 (s a ap., 0,13H), 5,65 (m, 0,17H), 5,17-5,13 (m, 1,83H), 4,33-4,22 (m, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,93-3,72 (m, 4H), 3,61-3,19 (m, 14H), 2,44-2,33 (m, 2H), 2,21-1,72 (m, 6H), 1,10 (d, $J = 6,3$, 0,58H), 5,42 (d, $J = 6,0$, 5,42H).

CL (Cond. VII): TR = 1,17 min
CL/EM: Anal. Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{41}\text{H}_{51}\text{N}_8\text{O}_8$: 783,38; hallado 783,23

Ejemplos 6-7

Se añadieron MeNH₂ (4,9 ml, 9,87 mmol) y Na₂CO₃ (0,349 g, 3,29 mmol) a una solución en THF (6,5 ml) de 4,4'-dibromo-2,2'-bis(bromometil)bifenilo (0,328 g, 0,658 mmol) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 3 horas. El componente volátil se retiró al vacío y el residuo se pasó a través de MCX (lavado de CH₃OH; elución con NH₃ 2,0/CH₃OH) para dar 3,9-dibromo-6-metil-6,7-dihidro-5H-dibenzo[c,e]azepina como un sólido blanco (0,24 g). RMN de ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,50, 500 MHz): 2,31 (s, 3 H), 3,24 (s, 4 H), 7,47 (d, J = 7,9, 2 H), 7,55-7,82 (m, 4 H). CL (Cond.III): TR = 2,42 min
CL/EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₅H₁₄Br₂N: 367,95; hallado 368,17 (para el isotopo dominante)

Los Ejemplos 6-7 se prepararon a partir de la 3,9-dibromo-6-metil-6,7-dihidro-5H-dibenzo[c,e]azepina mediante el empleo de los procedimientos descritos para la síntesis del Ejemplo 4 a partir de 2,7-dibromo-9H-fluoren-9-ona.

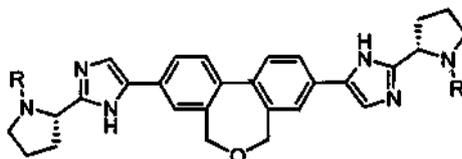


Ejemplo	Nombre del compuesto	R	TR (CL-Cond.); % de índice de homogeneidad; datos de EM
6	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(9-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-6-metil-6,7-dihidro-5H-dibenzo[c,e]azepin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil) carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo		1,98 minutos (Cond. IV); >95% CL/EM: Anal. Calc. para [M+H] ⁺ C ₄₃ H ₅₆ N ₉ O ₆ : 794,43; hallado 795,27
7	(1S,1'S)-2,2'-((6-metil-6,7-dihidro-5H-dibenzo[c,e]azepin-3,9-diil)bis(1H-imidazol-4,2-diil(2S)-2,1-pirrolidindil)bis(N,N-diethyl-2-oxo-1-feniletanamina)		1,82 minutos (Cond. III); >95% CL/EM: Anal. Calc. para [M+H] ⁺ C ₅₃ H ₆₄ N ₉ O ₂ : 858,52; hallado 859,07.

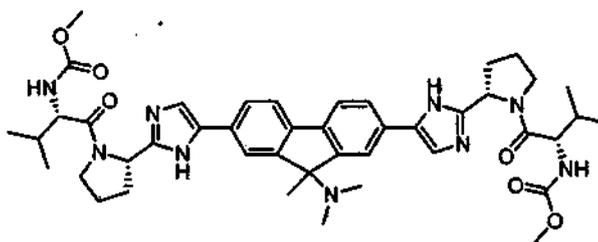
Ejemplos 8-12

Se añadió HBr (11 ml, 97 mmol) a una solución en THF (10 ml) de (4,4'-dibromobifenil-2,2'-diil)dimetanol (para la preparación, véase: *Tetrahedron Letters* 2004, 45; 2801; 1,3 g, 3,49 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante seis horas y a continuación se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mayor parte del componente orgánico se eliminó con un evaporador rotatorio y el residuo se extrajo con CH₂Cl₂ (10 ml, 3 x). La fase orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar un aceite marrón, que cuando se disolvió en 5 ml de acetona y se dejó reposar en condiciones ambientales durante 1 h produjo un precipitado. La filtración y el secado al vacío proporcionó 3,9-dibromo-5,7-dihidrodibenzo[c,e]oxepina como un sólido blanco (0,628 g, rendimiento 51%). RMN de ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,50, 500 MHz): 4,23-4,29 (m, 4H), 7,53-7,60 (m, 2H), 7,74 (dd, J = 7,9, 2,1, 2H) 7,79 (d, J = 2,1, 2H).

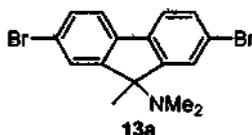
Los Ejemplos 8-12 se prepararon a partir de la 3,9-dibromo-5,7-dihidrodibenzo[c,e]oxepina utilizando los procedimientos descritos para la síntesis del Ejemplo 4 a partir de la 2,7-dibromo-9H-fluoren-9-ona y los sustratos apropiados.



Ejemplo	R	Nombre del compuesto	TR (CL-Cond.); % de índice de homogeneidad; datos de EM
8		((1S)-1-(((2S)-2-(5-(9-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-5,7-dihidrodibenzo[c,e]oxepin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo	2,31 minutos (Cond. IV); >95 % CL/EM: Anal. Calc. para [M+H] ⁺ C ₄₂ H ₅₃ N ₈ O ₇ : 781,40; hallado 781,59
9		((1S)-2-((2S)-2-(4-(9-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-5,7-dihidrodibenzo[c,e]oxepin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metilo	2,05 minutos (Cond. IV); >95 % CL/EM: Anal. Calc. para [M+H] ⁺ C ₃₈ H ₄₅ N ₈ O ₇ : 725,34; hallado 725,32
10		(5,7-dihidrodibenzo[c,e]oxepin-3,9-diilbis(1H-imidazol-4,2-diil(2S)-2,1-pirrolidindiil((1S)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,1-etandiil)))biscarbamato de dimetilo	2,06 minutos (Cond. IV); >95 % CL/EM: Anal. Calc. para [M+H] ⁺ C ₄₆ H ₅₇ N ₈ O ₉ : 865,42; hallado 865,89.
10A		(5,7-dihidrodibenzo[c,e]oxepin-3,9-diilbis(1H-imidazole-4,2-diil(2S)-2,1-pirrolidindiil(2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,1-etandiil)))biscarbamato de dimetilo	2,09 minutos (Cond. IV); >95 % CL/EM: Anal. Calc. para [M+H] ⁺ C ₄₆ H ₅₇ N ₈ O ₉ : 865,42; hallado 865,22.
11		((1S,2R)-2-metoxi-1-(((2S)-2-(4-(9-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-treonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-5,7-dihidrodibenzo[c,e]oxepin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metilo	2,15 minutos (Cond. IV); >95 % CL/EM: Anal. Calc. para [M+H] ⁺ C ₄₂ H ₅₃ N ₈ O ₉ : 813,39; hallado 814,31
12		(1S,1'S)-2,2'-(5,7-dihidrodibenzo[c,e]oxepin-3,9-diilbis(1H-imidazol-4,2-diil(2S)-2,1-pirrolidindiil))bis(N,N-dietyl-2-oxo-1-feniletanamina)	1,26 minutos (Cond. II); >95 % CL/EM: Anal. Calc. para [M+H] ⁺ C ₅₂ H ₆₁ N ₈ O ₃ : 845,49; hallado 845,22.

Ejemplo 13

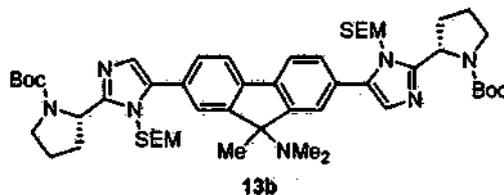
- 5 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(9-(dimetilamino)-7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9-metil-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo

Ejemplo 13, Etapa a

- 10 Se añadió gota a gota NaN(TMS)₂ (3,40 ml de 1,0 M/THF, 3,4 mmol) durante 2 minutos a una solución en THF de la amina 3a (1,14 g, 3,10 mmol) y se agitó durante 20 min. A continuación, se añadió Mel (0,27 ml, 4,33 mmol) gota a gota durante 3 minutos y la agitación se continuó durante ~ 65 min. La reacción se trató con un exceso de CH₃OH y todo el componente volátil se eliminó al vacío. El material en bruto resultante se purificó con una cromatografía ultrarrápida (10% de EtOAc/hexanos) para dar la amina 13a en forma de sólido de color blanquecino (793 mg). RMN de ¹H (DMSO-d₆, δ= 2,50, 400 MHz): 7,80 (d, J= 8,0, 2H); 7,67 (d, J= 1,7, 2H), 7,58 (dd, J= 8,1, 1,8, 2H), 2,06 (s,

6H), 1,58 (s, 3H). CL/EM: Anal. Calc. para $[M+H]^+$ $C_{16}H_{16}Br_2N$: 381,96; hallado 381,90 (para el isótopo dominante).

Ejemplo 13, Etapa b

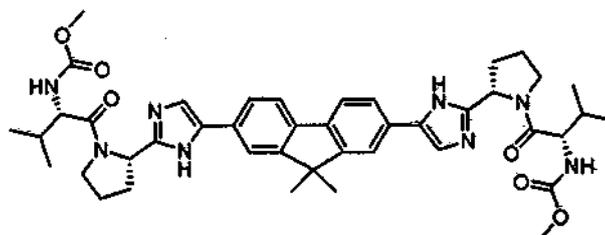


5 Se añadió $Pd(OAc)_2$ (5,3 mg, 0,024 mmol) a la mezcla del dibromuro de 13a (101,8 mg, 0,267 mmol), imidazol 13a (145,6 mg, 0,396 mmol), Ph_3P (12,5 mg, 0,048 mmol) y K_2CO_3 (116 mg, 0,839 mmol) en dioxano (2,5 ml) y se burbujeó nitrógeno a través de ella durante 1 minuto y a continuación se calentó a 140 °C (microondas) durante 3 horas. La mezcla se trató con CH_3OH (2 ml), se filtró a través de un tapón de algodón y el componente volátil se eliminó al vacío. El material en bruto se purificó en un sistema de HPLC de fase inversa ($H_2O/CH_3OH/TFA$) y el eluato de la HPLC se neutralizó con un exceso de NH_3/CH_3OH y el componente volátil se eliminó al vacío. El material resultante se repartió entre CH_2Cl_2 y agua y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica combinada se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío para dar 13b como una espuma blanca (56,1 mg). El regioquímico 13b no se determinó ya que es intrascendente para el propósito actual. CL/EM: Anal. Calc. para $[M-SEM+H]^+$ $C_{46}H_{66}N_7O_5Si$: 824,49; hallado 824,34.

Ejemplo 13

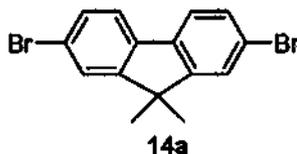
15 La sal de TFA del Ejemplo 13 se preparó a partir del compuesto 13b mediante el empleo de los procedimientos descritos para la síntesis del Ejemplo 4 a partir del intermedio 4c, con la excepción de que el correspondiente precursor de pirrolidina para la última etapa se liberó de las bases con MCX y que sólo se utilizó 2 equivalentes molares de *i*- Pr_2EtN para la etapa de acoplamiento HATU. RMN de 1H ($DMSO-d_6$, δ = 2,50, 400 MHz): 8,24-7,96 (m, 8H), 7,32 (m, 1,89H), 6,89 (s a ap., 0,11H), 5,52 (s a ap., 0,12H), 5,17-5,14 (m, 1,88H), 4,13-4,09 (m, 2H), 3,85 (m, 20 2H), 3,54/3,36 (dos s, 6H), 2,63 (s a ap., 6H), 2,43-1,93 (m, 13H), 0,91-0,78 (m, 12H).
CL (Cond. VII): TR = 1,14 min
CL/EM: Anal. Calc. para $[M+H]^+$ $C_{44}H_{58}N_9O_6$: 808,45; hallado 808,32

Ejemplo 14



25 *((1S)-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9,9-dimetil-9H-fluoreno-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo*

Ejemplo 14, Etapa a

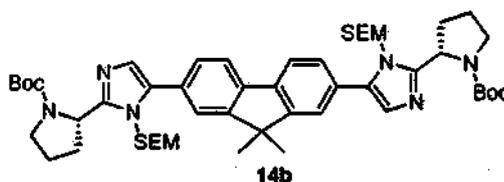


30 Se añadió KOH en polvo (0,970 g, 17,3 mmol) por lotes durante 1 minuto a una mezcla heterogénea de 2,7-dibromo-9H-fluoreno (1,30 g, 4,01 mmol) y MeI (0,560 ml, 9,00 mmol) en DMSO (10 ml) y se agitó a condiciones ambientales durante ~ 17,5 horas. La mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con hexanos (100 ml). La fase orgánica se lavó con agua (20 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (la muestra se cargó como una malla de gel de sílice; hexanos) para dar 14a (728 mg) contaminado con el correspondiente intermedio mono-metil en una relación de 12:01 (RMN de 1H).

35 Se añadió $NaN(TMS)_2$ (0,5 ml de 1,0 M/THF, 0,50 mmol) a una solución en THF (4,0 ml) de la mezcla anterior (702 mg) y se agitó durante 10 min. A continuación, se añadió MeI (0,15 ml, 2,41 mmol) gota a gota durante unos pocos minutos y se agitó durante 75 min. A continuación, se inactivó con CH_3OH (10 ml) y el componente volátil se eliminó al vacío. El residuo se repartió entre CH_2Cl_2 y agua y la fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró al

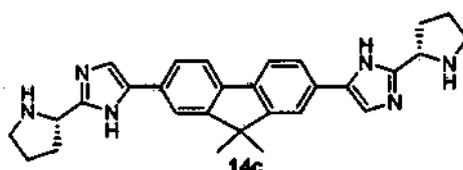
vacío para dar 14a como un sólido de color amarillo claro, libre de la impureza mono-metilada. El material en bruto se sometió a la siguiente etapa sin purificación. RMN de ^1H (CDCl_3 , $\delta = 7,24$, 400 MHz): 7,53 (d, $J = 7,8$, 2H), 7,53 (d, $J = 2$, 2H) 7,45 (dd, $J = 8,1$, 1,8, 2H), 1,45 (s, 6H).

Ejemplo 14, Etapa b



5 El compuesto 14b se preparó a partir del dibromuro 14a de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de 13b a partir del dibromuro 6a. CL/EM: Anal. Calc. para $[\text{M}-\text{SEM}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{45}\text{H}_{63}\text{N}_6\text{O}_5\text{Si}$: 795,46; hallado 795,33.

Ejemplo 14, Etapa c



10 Se añadió HCl/dioxano (5 ml de 4N, 20 mmol) al compuesto 14b (124,5 mg, 0,135 mmol) y se agitó para efectuar la disolución total. La solución se enfrió con un baño de agua helada y se trató gota a gota durante 2 min con 1 ml de solución concentrada de HCl al 33%. A continuación, el baño de enfriamiento se retiró y la mezcla de reacción se agitó durante ~ 22,5 horas. El componente volátil se eliminó al vacío y el residuo se liberó primero de las bases con MCX (2 g; lavado de CH_3OH ; elución de NH_3 2,0 N/ CH_3OH) y a continuación se purificó con una HPLC de fase inversa ($\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$). El eluato de la HPLC se concentró y el producto resultante se liberó de las bases con MCX como se señaló anteriormente para producir la pirrolidina 14c como una espuma de color rojizo-anaranjado, contaminada con la impureza no identificada (38,7 mg). RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, $\delta = 2,50$, 400 MHz): 1,83 (s, 2H), 7,74-7,69 (m, 4H), 7,49 (s a ap., 2H), 4,24-4,20 (m, 2H), 3,04-2,98 (m, 2H), 2,93-2,87 (m, 2H), 2,13-2,05 (m, 2H), 1,95-1,70 (6H), 1,48 (s, 6H).

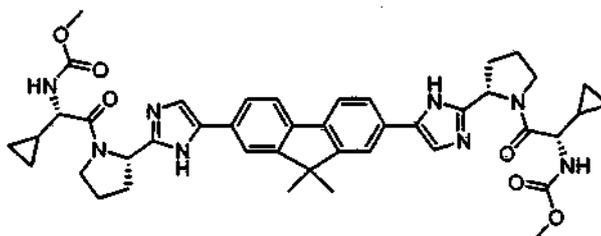
15 CL (Cond. VII): TR = 1,03 min
CL/EM: Anal. Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_6$: 465,28, hallado 465,21.

Ejemplo 14

El ejemplo 14 se preparó como una sal de TFA a partir de 14c de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 1 a partir del intermedio 1. RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, $\delta = 2,50$, 400 MHz): 8,13 (s, 2H), 8,06-8,01 (m, 2H), 7,85-7,79 (m, 2H), 7,39-7,33 (m, 1,89H), 6,93 (m, 0,11H), 5,61 (m, 0,14H), 5,17-5,14 (m, 1,86H), 4,15-4,06 (m, 2H), 3,91-3,80 (m, 4H), 3,54/3,33 (dos s, 6H), 2,46-2,38 (m, 2H), 2,22-1,99 (m, 8H), 1,53 (s, 6H), 0,92-0,78 (m, 12H).

25 CL (Cond. VII): TR = 1,37 min
CL/EM: Anal. Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{43}\text{H}_{55}\text{N}_8\text{O}_6$: 779,42; hallado 779,23

Ejemplo 15



((9,9-dimetil-9H-fluoren-2,7-diil)bis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidindil((1S)-1-ciclopropil-2-oxo-2,1-etandil)))biscarbamato de dimetilo

35 El Ejemplo 15 (sal de TFA) se preparó de acuerdo con el protocolo descrito para el Ejemplo 14 empleando el ácido apropiado para el paso final. RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, $\delta = 2,50$, 400 MHz): 8,11-8,01 (m, 6H), 7,83-7,79 (2H), (d, $J = 7,8$, 1,84H), 7,47 (m, 0,16H), 5,46 (m, 0,19H), 5,18-5,15 (m, 1,81H), 3,89-3,72 (m, 6H), 3,55/3,33 (dos s, 6H), 2,45-

2,34 (m, 2H), 2,23-1,95 (m, 6H), 1,54 (s, 6H), 1,21-1,04 (m, 2H), 0,51-0,23 (m, 8H).

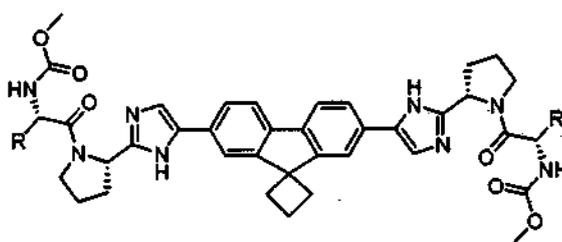
CL (Cond. VII): TR = 1,25 min

CL/EM: Anal. Calc. para $[M+H]^+$ $C_{43}H_{51}N_8O_6$: 775,39; hallado 775,36

Ejemplos 16-17

- 5 Se añadió KOH en polvo (983 mg, 17,5 mmol) en lotes durante 1 minuto a una mezcla heterogénea de 2,7-dibromo-9H-fluoreno (1,31 g, 4,04 mmol) y 1,3-dibromopropano (837 mg, 4,15 mmol) en DMSO (20 ml) y se agitó en condiciones ambientales durante ~ 5 días. La mezcla se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con 10% de CH_2Cl_2 /hexanos (100 ml, 2x). La fase orgánica combinada se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto resultante se purificó con una cromatografía en columna (la muestra se cargó como una malla de gel de sílice; hexanos, con elución por gravedad) para dar 2',7'-dibromospiro[ciclobutano-1,9'-fluoreno] como un sólido blanco esponjoso (600 mg). RMN de 1H ($CDCl_3$, δ = 7,24, 400 MHz): 7,86 (d, J 1,8, 2H), 7,48 (d, J = 8,0, 2H), 7,44 (dd, J = 8,1, 1,8, 2H), 2,61 (t ap., J = 8,1, 4H), 2,42-2,34 (m, 2H).
- 10

Los Ejemplos 16-17 (sal de TFA) se prepararon partir del 2',7'-dibromospiro[ciclobutano-1,9'-fluoreno] empleando el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 14 a partir del dibromuro 14a.

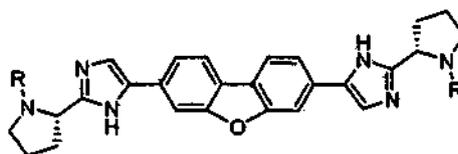


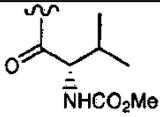
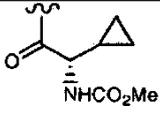
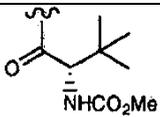
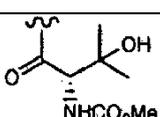
15

Ejemplo	R	Nombre del compuesto	TR (CL-Cond.); % de índice de homogeneidad; datos de EM
16		((1S)-1-(((2S)-2-(5-(7'-(2-((2S)-1-((2S)-2-(metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1-imidazol-5-il)spiro[ciclobutano-1,9'-fluoreno]-2'-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo	1,38 minutos (Cond. VII); >95% CL/EM: Anal. Calc. para $[M+H]^+$ $C_{44}H_{55}N_8O_6$: 791,42; hallado 791,32
17		((1S)-2-((2S)-2-(5-(7'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)spiro[ciclobutano-1,9'-fluoreno]-2'-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metilo	1,22 minutos (Cond. VII); >95% CL/EM: Anal. Calc. para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{47}N_8O_6$: 735,36; hallado 735,28.

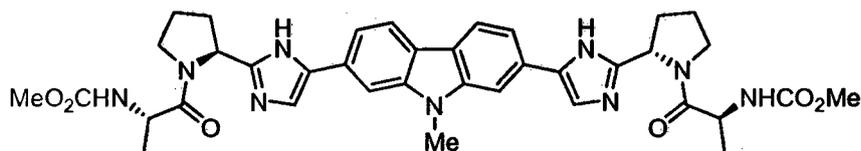
Ejemplos 18-21

- 20 Los Ejemplos 18-21 se prepararon partiendo del 3,7-dibromodibenzo[b,d]furano (que a su vez se preparó de acuerdo con Eur. J. Med. Chem. 1999, 34, 205) utilizando los procedimientos descritos para la síntesis del Ejemplo 14 a partir del dibromuro 14a.



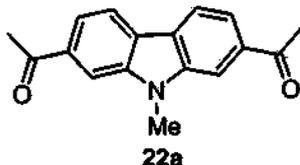
Ejemplo	R	Nombre del compuesto	TR (CL-Cond.); % de índice de homogeneidad; datos de EM
18		((1S)-1-(((2S)-2-(4-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)dibenzo[b,d]furan-3-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo	RMN de ¹ H (DMSO-d ₆ , δ = 2,50, 500 MHz): 14,60 (s, 2H), 8,32 (d, J = 7,9, 2H), 8,14-8,24 (m, 4H), 7,87 (d, J = 8,2, 2H), 7,34 (d, J = 8,5, 2H), 5,17 (t ap., J = 7,2, 2H), 4,13 (t, J = 7,9, 2H), 3,79-3,92 (m, 4H), 3,55 (s, 6H), 2,41(m, 2H), 1,94-2,26 (m, 8H), 0,71-0,95 (m, 12 H) 2,27 minutos (Cond. VI); >95%
19		(dibenzo[b,d]furan-3,7-diilbis(1H-imidazol-4,2-diil(2S)-2,1-pirrolidindiil((1S)-1-ciclopropil-2-oxo-2,1-etandiil)))biscarbamato de dimetilo	2,18 minutos (Cond. VI); >95%
20		((1S)-1-(((2S)-2-(4-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)dibenzo[b,d]furan-3-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2,2-dimetilpropil)carbamato de metilo	2,51 minutos (Cond. VI); >95%
21		((1S)-2-hidroxi-1-(((2S)-2-(4-(7-(2-((2S)-1-((2S)-3-hidroxi-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)dibenzo[b,d]furan-3-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo	2,16 minutos (Cond. VI); >95%

Ejemplo 22



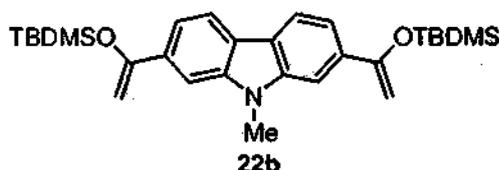
- 5 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9-metil-9H-carbazol-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metilo

Ejemplo 22, Etapa a



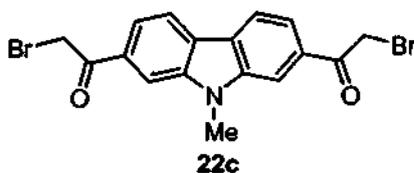
5 A una solución agitada de 2,7-dibromo-9-metil-9H-carbazol (1,52 g, 4,47 mmol) en THF anhidro (150 ml) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se añadió *n*-BuLi (1,06 M en hexano, 12,6 ml, 13,4 mmol) durante 10 min. La suspensión resultante se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 6 h, después de lo cual se añadió *N*-metil-*N*-metoxiacetamida (1,43 ml, 13,4 mmol). Se continuó la agitación a medida que la mezcla de reacción se dejaba calentar a temperatura ambiente durante 18 horas. A continuación, la mezcla se inactivó con NaH_2PO_4 2N, se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Sistema Biotage[®] Horizon/2-55% de acetato de etilo-hexanos) para dar 22a (0,560 g, 47%) como un sólido amarillo. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,35 (d, $J = 8,09$ Hz, 2H), 8,27 (s, 2H), 7,86 (m, 1H), 7,84 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,72 (s, 6H). CL/EM: Anal. Calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_2$: 265; hallado: 266 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 22, Etapa b



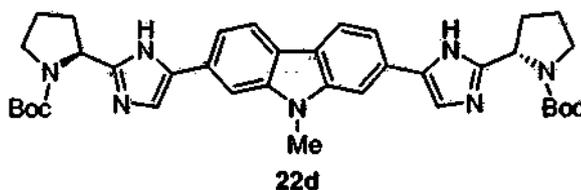
15 A una suspensión enfriada con hielo de 22a (0,661 g, 2,49 mmol) en tolueno (20 ml) se le añadió trietilamina (1,39 ml, 9,96 mmol) y luego *tert*-butildimetilsilil triflato (1,72 ml, 7,47 mmol). Se continuó agitando a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 10 minutos y a continuación la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 3 h, la mezcla de reacción se repartió con $\text{EtOAc-H}_2\text{O}$ y la fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró a sequedad para dar 22b como un sólido de color marrón claro con un rendimiento esencialmente cuantitativo. Este material se usó tal cual en la siguiente etapa sin más manipulación.

Ejemplo 22, Etapa c



25 A una solución agitada de 22b en THF anhidro (25 ml) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ se añadió *N*-bromosuccinimida (0,709 g, 3,98 mmol) en una porción. Se continuó agitando a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante un periodo adicional de 30 minutos y la suspensión resultante se filtró. La torta de filtro se secó al aire para dar 22c (1,05 g, 100%) como un sólido amarillo. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,41 (d, $J = 8,59$ Hz, 2H), 8,37 (s, 2H), 7,89 (m, 2H), 5,10 (s, 4H), 4,07 (s, 3H). CL/EM: Anal. Calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{Br}_2\text{NO}_2$: 421; hallado: 422 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

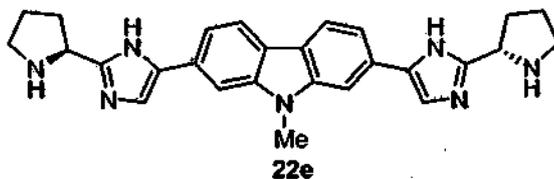
Ejemplo 22, Etapa d



35 Una mezcla de 22c 1,05 g, 2,49 mmol), Boc-*L*-Prolina (1,07 g, 4,98 mmol) y DIEA (0,867 ml, 4,98 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se calentó a $85\text{ }^{\circ}\text{C}$ en un tubo sellado durante 2 horas. La mezcla enfriada se concentró a sequedad para dar un residuo sólido. Una mezcla de este material y NH_4OAc (1,92 g, 0,025 mol) en tolueno (32 ml) se calentó a $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ en un tubo sellado durante 2,5 h y a continuación la mezcla de reacción enfriada se repartió con EtOAc-salmuera . La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa ($\text{C}_{18}/\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O}+0,1\%$ de TFA) para dar la sal de 22d (como 0,840 g, 34% global) como un sólido amarillo. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{CH}_3\text{OH-d}_4$) δ 8,28 (m, 2H), 7,95 (m, 4H), 7,60 (m, 2H), 5,14 (m, 2H), 4,03 (s,

3H), 2,56 (m, 2H), 2,09 (m, 6H), 1,93 (m, 2H), 1,48 (s, 8H), 1,30 (s, 10H). CL/EM: Anal. Calc. para $C_{37}H_{45}N_7O_4$: 651; hallado: 652 (M+H).⁺

Ejemplo 22, Etapa e

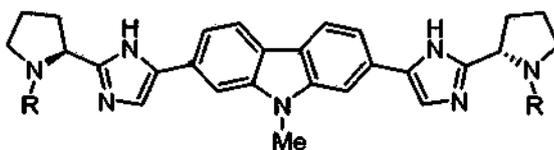


5 A una solución de la sal de TFA de 22d (0,840 g, 0,845 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió TFA (15 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación, la mezcla se concentró a sequedad y el residuo se disolvió en CH_3OH y se aplicó a un tapón de gel de MCX extracción (12 g, pre-acondicionado con CH_3OH -diclorometano, 1:01). El tapón se eluyó con CH_3OH -diclorometano (1:1) y después NH_3 2N en CH_3OH y las fracciones que contienen el producto se combinaron y se concentraron para dar 22e como un sólido (rendimiento cuantitativo) de color amarillo. Este material se usó tal cual en las etapas posteriores.

Ejemplo 22

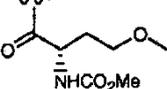
15 A una mezcla de ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)propanoico (0,022 g, 0,150 mmol) y HATU (0,057 g, 0,150 mmol) en DMF (1 ml) se añadió DIEA (0,104 ml, 0,60 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Después se añadió una solución de 22e (0,034 g, 0,075 mmol) en DMF (2,5 ml) y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, la mezcla se repartió con acetato de etilo-agua (1:1) y la fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por HPLC preparativa (C-18/ $MeCN-H_2O$ +0,1%TFA) y el producto que contiene las fracciones se concentró a sequedad. El residuo se liofilizó a partir de CH_3CN-H_2O (1:1) para dar la sal de TFA del Ejemplo 22 (0,0064 g, 8%) como un sólido amarillo. RMN de 1H (400 MHz, CH_3OH-d_4) δ 8,25 (d, $J = 8,08$ Hz, 2H), 7,93 (m, 4H), 7,58 (d, $J = 8,08$ Hz, 2H), 5,30 (m, 2H), 4,49 (cuart, $J = 7,07$ Hz, 2H), 4,20-3,98 (m, 1,5 H), 4,00 (s, 3H), 3,88 (m, 2H), 3,65 (s, 6H), 2,55 (m, 2H), 2,23 (m, 6H), 1,34 (d, $J = 7,07$ Hz, 6H). CL/EM: Anal. Calc. para $C_{37}H_{45}N_7O_4$: 709; hallado: 710 (M+H).⁺

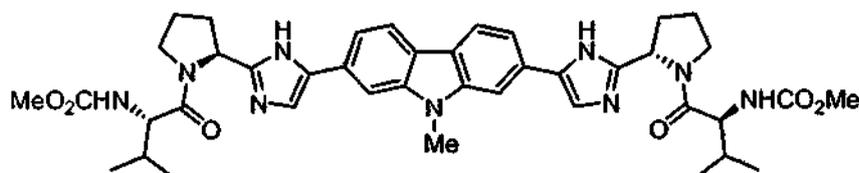
Ejemplos 23-24



25 Los Ejemplos 23-24 se prepararon de acuerdo con el procedimiento general indicado en el Ejemplo 22, mediante el uso de ácidos apropiados.

Ejemplo	R	Nombre del compuesto	Descripción (rendimiento) RMN de 1H y datos de CL/EM
23		((1S,2R)-2-metoxi-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-treonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9-metil-9H-carbazol-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propilcarbamato de metilo	Sólido amarillo (0,011 g, 12%); RMN de 1H (400 MHz, CH_3OH-d_4) δ 8,25 (m, 2H), 7,94 (m, 4H), 7,59 (d, $J = 8,08$ Hz, 2H), 5,31 (m, 2H), 4,49 (m, 2H), 4,07 (m, 2H), 3,99 (m, 3H), 3,91 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,67 (s, 6H), 2,59 (m, 2H), 2,22 (m, 6H), 1,14 (m, 2H), CL/EM: Anal. Calc. para $C_{41}H_{51}N_9O_8$: 797; hallado: 798 (M+H). ⁺

24		<p>((1S)-3-metoxi-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-homoseril)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9-metil-9H-carbazol-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metilo</p>	<p>Sólido amarillo (0,0203 g, 26%), RMN de ^1H (400 MHz, $\text{CH}_3\text{OH-d}_4$) δ 8,26 (d, J = 8,08 Hz, 2H), 7,94 (s, 4H), 7,59 (d, J = 8,59 Hz, 2H), 5,31 (m, 2H), 4,59 (cuart, J = 4,55 Hz, 2H), 4,02 - 3,99 (m, 2,5 H), 4,01 (s, 3H), 3,90 (m, 3H), 3,65 (s, 6H), 3,45 (m, 5H), 2,57 (m, 2H), 2,23 (m, 6H), 2,08 (m, 3H), 1,81 (m, 3H), CL/EM: Anal. Calc. para $\text{C}_{41}\text{H}_{51}\text{N}_9\text{O}_8$: 797; hallado: 798 (M+H)$^+$,</p>
----	---	---	--

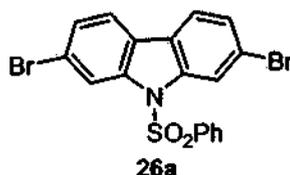
Ejemplo 25

- 5 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9-metil-9H-carbazol-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo

10 El producto bruto obtenido de acuerdo con el procedimiento general indicado en el Ejemplo 22, usando ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (0,024 g, 0,138 mmol) y 9-metil-2,7-bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)-9H-carbazol (0,021 g, 0,046 mmol), se purificó por HPLC preparativa (C-18/MeCN- H_2O - NH_4OAc) para proporcionar el Ejemplo 25 (0,0207 g, 59%) como un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{CH}_3\text{OH-d}_4$) δ 7,98 (m, 3H), 7,82 (m, 0,6H), 7,74 (m, 2,4H), 7,53 (d, J = 7,07 Hz, 0,5H), 7,64 (m, 2,5H), 7,39 (m, 0,6H), 7,34 (m, 2,4H), 5,34 (m, 0,6H), 5,20 (dd, J = 5,31, 7,83 Hz, 2,4H), 4,24 (d, J = 7,07 Hz, 2H), 4,01 (m, 2H), 3,65 (s, 6H), 2,37 - 2,19 (m, 6H), 2,09 - 2,02 (m, 4H), 0,94 (m, 12H). CL/EM: Anal. Calc. para $\text{C}_{41}\text{H}_{51}\text{N}_9\text{O}_6$: 765; hallado: 766 (M+H) $^+$.

Ejemplo 26

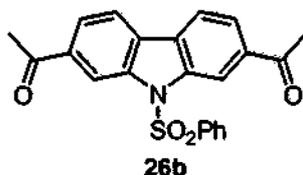
- 15 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9-(fenilsulfonil)-9H-carbazol-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metilo

Ejemplo 26, Etapa a

20 Una mezcla de KOH recién pulverizado 1,31 g, 23,4 mmol) en DMSO (28 ml) se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 10 minutos, después de lo cual se añadió 2,7-dibromocarbazol sólido (1,90 g, 5,85 mmol) en una porción. La mezcla se agitó durante 1 h y a continuación, se añadió cloruro de bencenosulfonilo (1,49 ml, 11,7 mmol) y se continuó la agitación durante 18 horas. La mezcla se diluyó a continuación con agua (150 ml) y el precipitado resultante se separó por filtración y la torta de filtro se lavó con agua y se secó al aire. El polvo de color beige resultante se trituró con diclorometano-hexanos, se filtró y se secó al vacío para dar 26a (2,10 g, 77%) como un sólido de color beige. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,47 (d, J = 1,52 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 8,59 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 8,59 Hz, 2H), 7,50 (m, 3H), 7,40 (t, J = 8,08 Hz, 2H). CL/EM: Anal. Calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{Br}_2\text{NO}_2\text{S}$: 463; hallado: 464 (M+H) $^+$.

30

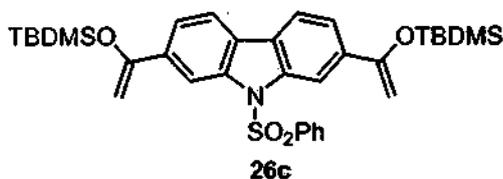
Ejemplo 26, Etapa b



5 A una solución de 26a (2,086 g, 4,48 mmol) en THF seco (60 ml) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ en atmósfera de argón se añadió gota a gota n-BuLi (1,29M en hexanos, 10,4 ml, 13,4 mmol) durante 5 min. La mezcla resultante se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 70 minutos y a continuación se añadió *N*-metoxi-*N*-metilacetamida (1,43 ml, 13,45 mmol) y el baño de refrigeración se dejó calentar a temperatura ambiente durante 18 horas. A continuación, la reacción se inactivó con NaH_2PO_4 2N y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró a sequedad para dar un sólido de color tostado. Este sólido se trituró con hexanos-acetonitrilo y el precipitado resultante se filtró y se secó al vacío para dar 26b (1,16 g, 66%) como un sólido de color beige claro. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,79 (s, 2H), 8,40 (d, $J = 8,08$ Hz, 2H), 8,10 (d, $J = 8,08$ Hz, 2H), 7,85 (d, $J = 7,07$ Hz, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,50 (m, 3H), 2,74 (s, 6H). CL/EM: Anal. Calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}$:391; hallado: 392 (M+H) $^+$.

10

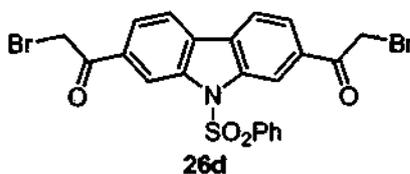
Ejemplo 26, Etapa c



15 A una suspensión enfriada con hielo de 26b (1,16 g, 2,96 mmol) y trietilamina (1,65 ml, 11,8 mmol) en tolueno (50 ml) se añadió TBDMSOTf (2,04 ml, 8,88 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y a continuación se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 18 horas. A continuación, la mezcla se repartió con EtOAc-agua y la fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró para dar 26c como un aceite naranja con un rendimiento cuantitativo. Este material se usó tal cual en la siguiente etapa sin purificación. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,60 (d, $J = 1,52$ Hz, 2H), 7,79 (m, 4H), 7,62 (dd, $J = 1,52, 8,59$ Hz, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,17 (m, 1H), 5,03 (d, $J = 2,02$ Hz, 2H), 4,53 (d, $J = 2,02$ Hz, 2H), 1,07 (s, 18H), 0,27 (s, 12H). CL/EM: Anal. Calc. para $\text{C}_{34}\text{H}_{45}\text{NO}_4\text{SSi}_2$:619; hallado: 620 (M+H) $^+$.

20

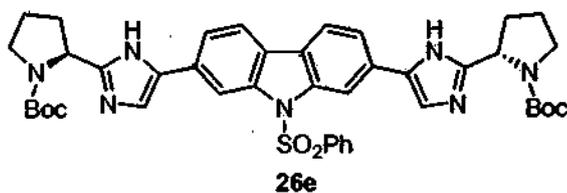
Ejemplo 26, Etapa d



25 A una solución de 26c (2,96 mmol) en THF (40 ml) se añadió NBS (0,948 g, 5,34 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. A continuación, la mezcla de reacción de color ámbar oscuro se concentró hasta casi sequedad y se añadió hexanos hasta que se formó un precipitado de color marrón. La mezcla se filtró para dar (después del secado en vacío) 26d como un sólido de color marrón con un rendimiento cuantitativo. Este material se usó tal cual en la siguiente etapa sin purificación. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,84 (s, 2H), 8,44 (d, $J = 8,08$ Hz, 2H), 8,14 (d, $J = 8,59$ Hz, 2H), 7,93 (d, $J = 7,07$ Hz, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,51 (m, 2H), 5,13 (s, 4H).

30

Ejemplo 26, Etapa e

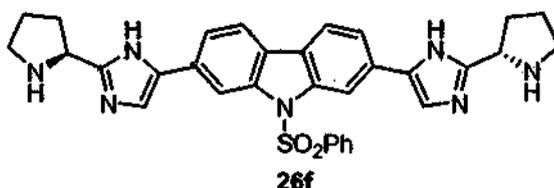


35 Una solución de 26d (2,96 mmol), *N*-BOC-*L*-prolina (1,27 g, 5,92 mmol) y DIEA (1,03 ml, 5,92 mmol) en acetonitrilo (40 ml) se calentó en un tubo sellado a aproximadamente a $85\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 horas. Después de dejar enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a sequedad para dar un aceite de color marrón.

Una mezcla del aceite crudo obtenido anteriormente y NH_4OAc (2,28 g, 29,6 mmol) en tolueno (40 ml) se calentó a 125 °C en un tubo sellado durante 3 horas. La mezcla enfriada se repartió con EtOAc-agua y la fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Sistema Biotage[®] Horizon/0-10% de metanol-diclorometano) para dar 26e (1,09 g, 47%) como un sólido de color marrón.

5 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,57 (s a, 1H), 7,80 (d, $J = 7,58$ Hz, 6H), 7,39 (m, 3H), 7,28 (m, 2H), 5,01 (m, 2H), 3,55 - 3,43 (m, 5H), 3,06 (s a, 2H), 2,19 (m, 4H), 1,99 (m, 3H), 1,51 (s, 18H). CL/EM: Anal. Calc. para $\text{C}_{42}\text{H}_{47}\text{N}_7\text{O}_6\text{S}$: 777; hallado: 778 (M+H)⁺.

Ejemplo 26, Etapa f



A una solución de 26f (0,868 g, 1,12 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadió TFA (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y a continuación se concentró a sequedad. El residuo se recogió en CH_3OH y se aplicó a una almohadilla pre-acondicionada (CH_3OH) de gel de extracción SCX (3cm x 3cm). La almohadilla se lavó con CH_3OH y después se eluyó con NH_3 2M en CH_3OH . Las fracciones que contenían el producto se concentraron para dar 9-(fenilsulfonil)-2,7-bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)-9H-carbazol (0,582 g, 90%) como un sólido de color ámbar oscuro que se usó inmediatamente en la siguiente etapa.

15

Ejemplo 26

A una solución de ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)propanoico (0,061 g, 0,412 mmol) y HATU (0,157 g, 0,412 mmol) en DMF (5 ml) se añadió DIEA (0,359 ml, 2,06 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. A esta solución se le añadió una 26f bruto (0,119 g, 0,206 mmol) y se continuó la agitación durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se repartió con EtOAc-agua (01:01) y la fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa (C-18/ CH_3CN - H_2O - NH_4OAc) y las fracciones que contenían el producto se concentraron a sequedad. El residuo se liofilizó a partir de H_2O - CH_3CN (7:3) para dar el Ejemplo 26 (0,122 g, 66%) como un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{CH}_3\text{OH}-d_4$) δ 8,64 (s, 0,5H), 8,59 (s, 1,5H), 7,89 (m, 4H), 7,74 (d, $J = 8,08$ Hz, 0,5H), 7,66 (d, $J = 8,08$ Hz, 1,5H), 7,48 (m, 1,5H), 7,36 (m, 3,5H), 5,25 (m, 2H), 4,50 (cuart, $J = 6,91$ Hz, 1,5H), 4,27 (m, 0,5H), 3,89 (t, $J = 6,57$ Hz, 3H), 3,59 (m, 6H), 2,48 -1,99 (m, 9H), 1,36 (m, 6H). CL/EM: Anal. Calc. para $\text{C}_{42}\text{H}_{45}\text{N}_9\text{O}_8\text{S}$: 835; hallado: 836 (M+H)⁺.

20

25

Ejemplo 27

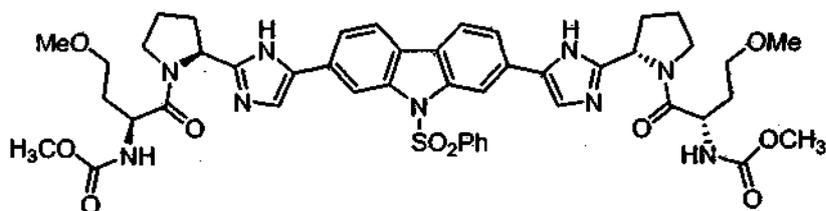


((1S)-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9-(fenilsulfonil)-9H-carbazol-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo

A una solución del ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (0,045 g, 0,256 mmol) y HATU (0,097 g, 0,256 mmol) en DMF (1 ml) se añadió DIEA (0,223 ml, 1,28 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. A esta mezcla se le añadió una solución de 26f (0,074 g, 0,128 mmol) en DMF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y a continuación se añadió agua (5 ml) y la mezcla se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (C-18/ CH_3CN - H_2O + TFA al 0,1%) y las fracciones que contienen el producto se concentraron a sequedad y se purificaron de nuevo mediante HPLC preparativa (C-18/ CH_3CN - H_2O - NH_4OAc) para dar el Ejemplo 27 (0,0591 g, 52%) como un sólido de color beige.

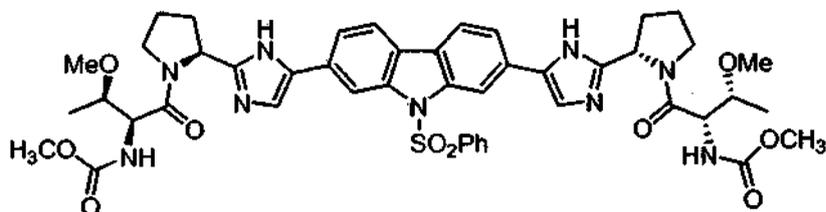
35

40 RMN de ^1H (400 MHz, $\text{CH}_3\text{OH}-d_4$) δ 8,63 (s, 0,5H), 8,58 (s, 1,5H), 7,90 (m, 4H), 7,74 (m, 0,5H), 7,67 (m, 1,5H), 7,48 (m, 1,5H), 7,36 (m, 3,5H), 5,22 (dd, $J = 5,05, 7,58$ Hz, 2H), 4,25 (d, $J = 7,58$ Hz, 2H), 4,02 (m, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,65 (s, 5H), 3,47 (s, 1H), 2,41- 2,20 (m, 5,5H), 2,12 - 2,04 (m, 4,5H), 0,96 (m, 12H). CL/EM: Anal. Calc. para $\text{C}_{46}\text{H}_{53}\text{N}_9\text{O}_8\text{S}$: 891; hallado: 892 (M+H)⁺.

Ejemplo 28

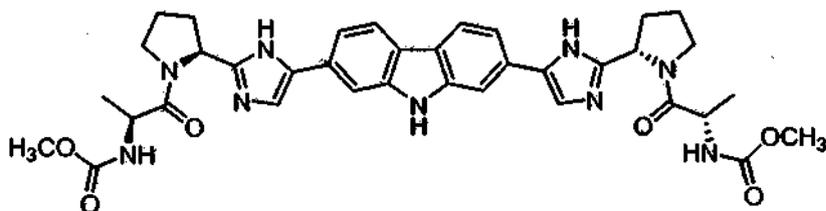
5 *((1S)-3-metoxi-1-(((2S)-2-(S-(7-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-homoseril)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9-(fenilsulfonil)-9H-carbazol-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metilo*

A una solución de ácido (S)-4-metoxi-2-(metoxicarbonilamino)butanoico (0,076 g, 0,398 mmol) y HATU (0,151 g, 0,398 mmol) en DMF (5 ml) se añadió DIEA (0,348 ml, 1,99 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. A esta mezcla se añadió 26f (0,115 g, 0,199 mmol), se continuó la agitación durante 2 h y después la mezcla de reacción se repartió con EtOAc-salmuera (1:1). La fase orgánica se secó ((MgSO₄), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por HPLC preparativa (C-18/CH₃CN-H₂O-NH₄OAc) y las fracciones que contenían el producto se liofilizaron para dar el Ejemplo 28 (0,122 g, 66%) como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CH₃OH-d₄) δ 8,64 (s, 0,5H), 8,59 (s, 1,5H), 7,90 (m, 4H), 7,68 (m, 2H), 7,49 (m, 1,5H), 7,37 (m, 3,5H), 5,40 (m, 0,5H), 5,25 (dd, J = 4,04, 8,08 Hz, 1,5H), 4,61 (m, 1,5H), 4,40 (m, 0,5H), 3,93 (m, 3H), 3,65 (s, 4,5H), 3,54 (s, 1,5H), 3,49 (m, 4H), 3,34 (m, 2H), 2,49 (m, 1H), 2,38 - 2,32 (m, 2H), 2,27 - 2,08 (m, 8H), 2,04 - 1,80 (6H). CL/EM: Anal. Calc. para C₄₆H₅₃N₉O₁₀S: 923; hallado: 463 [(M/2)+H]⁺.

Ejemplo 29

20 *rac-((1R,2S)-2-metoxi-1-(((2R)-2-(5-(7-(2-((2R)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-D-treonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9-(fenilsulfonil)-9H-carbazol-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metilo*

El Ejemplo 29 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 28 y se aisló como un sólido blanco (0,083 g, 44%). RMN de ¹H (400 MHz, CH₃OH-d₄) δ 8,63 (s, 0,5H), 8,58 (s, 1,5H), 7,89 (m, 4H), 7,72 (m, 0,5H), 7,66 (m, 1,5H), 7,47 (m, 1,5H), 7,37 (m, 3,5H), 5,56 (m, 0,4H), 5,25 (dd, J = 4,80, 7,83 Hz, 1,6H), 4,47 (d, J = 5,56 Hz, 1,5H), 4,35 (m, 0,5H), 3,94 (m, 3H), 3,83 (m, 1H), 3,73 - 3,69 (m, 1,3H), 3,66 (s, 6H), 3,61 - 3,56 (m, 0,7H), 2,40 - 2,22 (m, 6H), 2,07 (m, 3H), 1,21 (d, J = 6,06 Hz, 6H). CL/EM: Anal. Calc. para C₄₆H₅₃N₉O₁₀S: 923; hallado: 463 [(M/2)+H]⁺.

Ejemplo 30

30 *((1S)-2-((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9H-carbazol-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metilo*

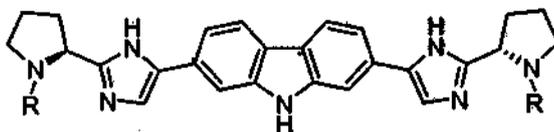
A una mezcla del Ejemplo 26 (0,033 g, 0,039 mmol) y Na₂HPO₄ (0,022 g, 0,051 mmol) en EtOH absoluto (2 ml) se añadió amalgama de Na al 6% recién pulverizada (0,079 g). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 h, después se filtró utilizando un filtro de jeringa de 0,45 μM. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se recogió en CH₃OH (2 ml) y se purificó por HPLC preparativa.

(C-18/CH₃CN-H₂O-NH₄OAc). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a sequedad y el residuo se liofilizó a partir de H₂O-CH₃CN (7:3) para dar el Ejemplo 30 (0,014 g, 53%) como un sólido de color beige. RMN de

^1H (400 MHz, $\text{CH}_3\text{OH}-d_4$) δ 7,98 (m, 2H), 7,79 (s, 0,5H), 7,71 (s, 1,5H), 7,52 (m, 0,5H), 7,44 (d, $J = 8,08$ Hz, 1,5H), 7,37 (s, 0,5H), 7,28 (s, 1,5H), 5,21 (dd, $J = 4,29, 7,83$ Hz, 2H), 4,48 (cuart, $J = 7,07$ Hz, 1,5H), 4,27 (m, 0,5H), 3,87 (t, $J = 6,32$ Hz, 3H), 3,64 (s, 4H), 3,57 (s, 2H), 2,48 - 1,92 (m, 9H), 1,33 (d, $J = 7,07$ Hz; 6H). CL/EM: Anal. Calc. para $\text{C}_{36}\text{H}_{41}\text{N}_9\text{O}_6$: 695; hallado: 696 (M+H) $^+$.

5 Ejemplos 31-32

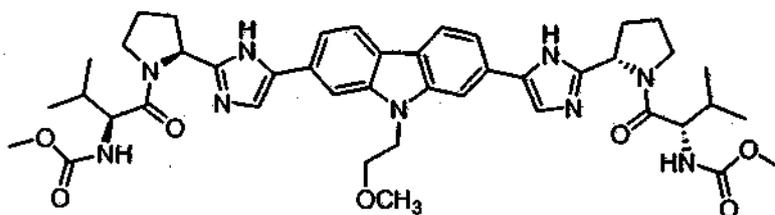
Los Ejemplos 31-32 se prepararon a partir de los respectivos precursores de sulfonamida mediante el empleo del procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 30.



10

Ejemplo	R	Nombre del compuesto	Descripción del producto (rendimiento), Datos de RMN de ^1H y CL/EM
31		((1S)-3-metoxi-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-homoseril)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9H-carbazol-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metilo	Sólido amarillo (0,029 g, 26%); RMN de ^1H (400 MHz, $\text{CH}_3\text{OH}-d_4$) δ 8,22 (d, $J = 8,59$ Hz, 2H), 7,90 (s, 0,35H), 7,86-7,84 (m, 3,65H), 7,60 (m, 0,3H), 7,54 (d, $J = 8,08$ Hz, 1,7H), 5,66 (m, 0,3H), 5,29 (dd, $J = 5,56, 8,08$ Hz, 1,7H), 4,58 (dd, $J = 4,55, 9,09$ Hz, 1,7H), 4,33 (m, 0,3H), 4,02-3,87 (m, 4H), 3,65 (s, 6H), 3,47 (m, 5H), 3,34 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,26-2,16 (m, 7H), 2,12-2,04 (m, 4H), 1,85-1,77 (m, 2H), CL/EM: Anal. Calc. para $\text{C}_{40}\text{H}_{49}\text{N}_9\text{O}_8$:783; hallado: 784 (M+H) $^+$.
32		((1S)-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(2S)-2-(metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9H-carbazol-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo	Sólido amarillo claro (0,003 g, 1,6%); RMN de ^1H (400 MHz, $\text{CH}_3\text{OH}-d_4$) δ 8,22 (d, $J = 8,59$ Hz, 2H), 7,84 (d, $J = 3,54$ Hz, 3,5H), 7,76 (m, 0,5H), 7,61 (m, 0,3H), 7,53 (d, $J = 8,59$ Hz, 1,7H), 7,15 (m, 1,5H), 5,26 (t, $J = 7,07$ Hz, 2H), 4,24 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,65 (s, 5H), 3,43 (s, 1H), 2,57 (m, 2H), 2,37-1,95 (m, 10H), 0,94 (d, $J = 7,07$ Hz, 6H), 0,90 (d, $J = 7,07$ Hz, 6H), CL/EM: Anal. Calc. para $\text{C}_{40}\text{H}_{49}\text{N}_9\text{O}_6$: 751; hallado: 752 (M+H) $^+$.

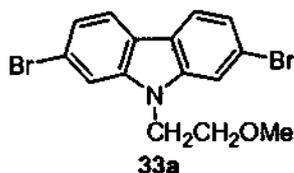
Ejemplo 33



15

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9-(2-metoxietil)-9H-carbazol-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo

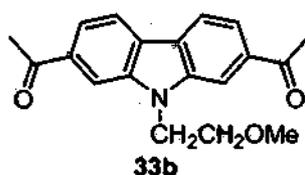
Ejemplo 33, Etapa a



5 A una suspensión de NaH enfiada con hielo (60% en aceite, 0,201 g, 5,02 mmol, previamente lavada con 3x5 ml de hexanos en atmósfera de Ar) en DMF (5 ml) se añadió una solución de 2,7-dibromo-9H-carbazol (1,419 g, 4,37 mmol) en DMF (25 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 minutos y a continuación se añadió éter metílico de 2-cloroetilo (1,40 ml, 15,3 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C y se agitó durante 40 min. A continuación, la mezcla enfiada se vertió en agua con hielo (300 ml) y el precipitado blanco resultante se separó por filtración y se secó a vacío para dar 33a (1,54 g, 92%) como un sólido blanco que se usó sin purificación adicional. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,87 (d, J = 8,08 Hz, 2H), 7,59 (s, 2H), 7,34 (dd, J = 8,34, 1,77 Hz, 2H), 4,37 (t, J = 5,81 Hz, 2H), 3,74 (t, J = 5,81 Hz, 2H), 3,29 (s, 3H). CL/EM: Anal. Calc. para C₁₅H₁₃Br₂NO: 381; hallado: 382 (M+H)⁺.

10

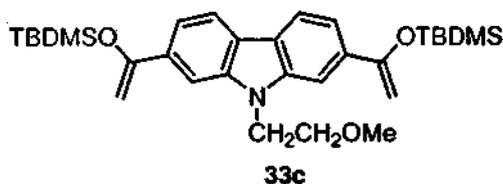
Ejemplo 33, Etapa b



15 A una solución agitada de 33a en bruto (1,577 g, 4,12 mmol) en THF seco (40 ml) a -78 °C bajo Ar se añadió gota a gota n-BuLi (1,29M en hexano, 9,53 ml, 12,3 mmol) durante 5 min. Se continuó la agitación a la misma temperatura durante 2 h y a continuación se añadió N-metoxi-N-metilacetamida (1,31 ml, 12,3 mmol) y el baño de refrigeración se dejó calentar a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se inactivó con Na₂HPO₄ 2N y se extrajo con acetato de etilo (2x30 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a sequedad para dar un aceite de color ámbar que se purificó por cromatografía en columna (columna Biotage, 40+M/10-60% de acetato de etilo-hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se filtraron, y se concentraron para dar 33b (0,967 g, 76%) como un sólido amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,11 (m, 3H), 7,83 (dd, J = 8,34, 1,26 Hz, 1H), 7,55-7,47 (m, 2H), 7,28-7,24 (m, 1H), 4,52 (t, J = 5,81 Hz, 2H), 3,78 (t, J = 5,81 Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,73 (s, 3H). CL/EM: Anal. Calc. para C₁₉H₁₉NO₃: 309; hallado: 310 (M+H)⁺.

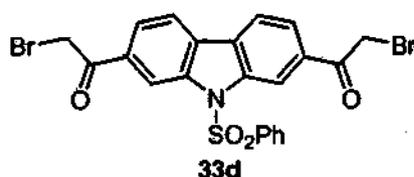
20

Ejemplo 33, Etapa c



30 A una suspensión enfiada con hielo de 33b (0,967 g, 3,12 mmol) y trietilamina (1,74 ml, 12,5 mmol) en tolueno (50 ml) se añadió TBDMSOTf (2,15 ml, 9,38 mmol) y la mezcla se agitó durante 20 minutos a 0 °C y a continuación se dejó calentar a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se repartió con EtOAc-agua y la fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar 33c como un aceite en un rendimiento cuantitativo. Este material no era estable para el análisis de RMN de ¹H o de CL/EM y se usó tal cual en la siguiente etapa sin purificación.

Ejemplo 33, Etapa d



35 A una solución de 33c (3,12 mmol) en THF (20 ml) se añadió NBS (1,00 g, 5,62 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. La suspensión de color amarillo resultante se filtró, la torta se lavó con un volumen mínimo de THF y el sólido se secó al vacío para dar 33d (0,66 g, 45%) como un sólido amarillo. Este material se usó tal cual en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,40 (m,

4H), 7,88 (dd, $J = 8,34, 1,26$ Hz, 2H), 5,08 (s, 4H), 4,77 (t, $J = 3,31$ Hz, 2H), 3,77 (t, $J = 5,31$ Hz, 2H), 3,18 (s, 3H). CLEM: Anal. Calc. para $C_{19}H_{17}Br_2NO_3$: 465; hallado: 466 (M+H)⁺.

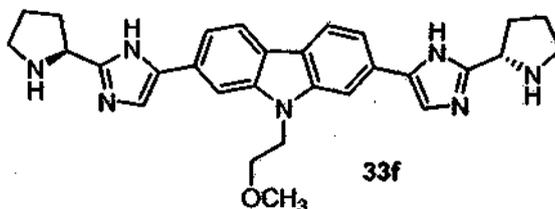
Ejemplo 33, Etapa e



5 Una solución de 33d (0,662 g, 1,42 mmol), N-BOC-L-prolina (0,611 g, 2,84 mmol) y DIEA (0,495 ml, 2,84 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se calentó en un tubo sellado a aprox. 85 °C durante 2,5 horas. Después de dejar enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a sequedad para dar un sólido de color amarillo. CL/EM: Anal. Calc. para $C_{39}H_{49}N_3O_{11}$: 735; hallado: 736 (M+H)⁺.

10 Una mezcla del sólido anterior y del sólido anterior y NH_4OAc (1,09 g, 14,2 mmol) en tolueno (20 ml) se calentó a 125 °C en un tubo sellado durante 3 horas. La mezcla enfriada se concentró a presión reducida, se repartió con EtOAc-salmuera y a continuación se secó la fase orgánica ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por HPLC preparativa (C-18/MeCN- H_2O +0,1% TFA) para dar 33e (0,810 g, 82%) como un sólido de color beige. RMN de 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,31 (d, $J = 8,08$ Hz, 2H), 8,20 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 8,08 (s, 2H), 7,66 (d, $J = 8,59$ Hz, 2H), 5,06 (m, 2H), 4,63 (t, $J = 5,31$ Hz, 2H), 3,80 (m, 2,5H), 3,64-3,58 (m, 2,5H), 3,48-3,39 (m, 2,5H), 3,18 (s, 3H), 2,45-2,40 (m, 2H), 2,11-1,94 (m, 7,5H), 1,79 (m, 1H), 1,41 (s, 8H), 1,19 (s, 10H). CL/EM: Anal. Calc. para $C_{36}H_{41}N_9O_6$: 695; hallado: 696 (M+H)⁺.

Ejemplo 33, Etapa f

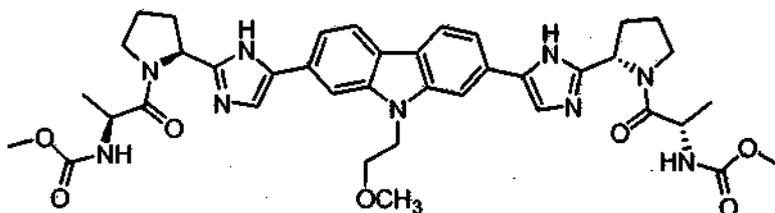


20 A una solución de 33e (0,810 g, 1,16 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadió TFA (8 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y a continuación se concentró a sequedad. El residuo se recogió en CH_3OH y se aplicó a una almohadilla pre-acondicionada (CH_3OH) de extracción de gel SCX (3 cm x 5 cm). La almohadilla se lavó con CH_3OH y a continuación se eluyó con CH_3 2M en CH_3OH . Las fracciones que contenían el producto se concentraron para dar 33f (0,380 g, 66%) como un sólido naranja que se usó tal cual en la siguiente etapa. RMN de 1H (400 MHz, CH_3OH-d_4) δ 8,01 (d, $J = 8,08$ Hz, 2H), 7,86 (s, 2H), 7,54 (dd, $J = 8,34, 1,26$ Hz, 2H), 7,49 (s, 2H), 4,68 (t, $J = 8,08$ Hz, 2H), 4,57 (t, $J = 5,56$ Hz, 2H), 3,83 (t, $J = 5,56$ Hz, 2H), 3,43-3,36 (m, 2H), 3,33-3,28 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,48-2,05 (m, 8H). CL/EM: Anal. Calc. para $C_{29}H_{33}N_7O$: 495; hallado: 496 (M+H)⁺.

Ejemplo 33

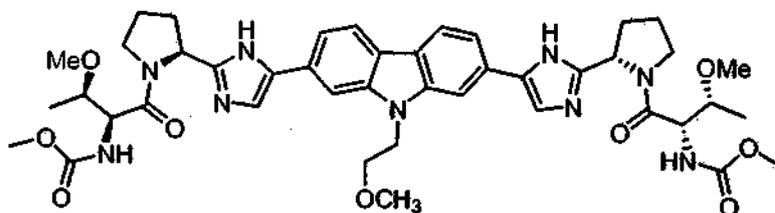
30 A una solución del ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (0,051 g, 0,29 mmol) y HATU (0,110 g, 0,29 mmol) en DMF (3 ml) se añadió DIEA (0,252 ml, 1,45 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. A esta solución se añadió 33f (0,072 g, 0,145 mmol) y la agitación se continuó durante 4 horas. A continuación, la mezcla de reacción se repartió con EtOAc-salmuera (1:1) y la fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa (C-18/ CH_3CN-H_2O +0,1% TFA) y las fracciones que contenían el producto se concentraron a sequedad. Esto proporcionó la sal de TFA del Ejemplo 33 (0,055 g, 37%) como un sólido amarillo. RMN de 1H (400 MHz, CH_3OH-d_4) δ 8,25 (d, $J = 8,08$ Hz, 2H), 7,96 (s, 2H), 7,94 (s, 2H), 7,58 (d, $J = 8,08$ Hz, 2H), 5,28 (t, $J = 7,33$ Hz, 2H), 4,67 (t, $J = 5,05$ Hz, 2H), 4,24 (d, $J = 7,58$ Hz, 2H), 4,14-4,09 (m, 2H), 3,93-3,86 (m, 4H), 3,65 (s, 6H), 3,25 (s, 3H), 2,62-2,57 (m, 2H), 2,31-2,04 (m, 8H), 0,94 (d, $J = 6,57$ Hz, 6H), 0,90 (d, $J = 7,07$ Hz, 6H). CL/EM: Anal. Calc. para $C_{43}H_{55}N_9O_7$: 809; hallado: 810 (M+H)⁺.

40

Ejemplo 34

5 *((1S)-2-((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9-(2-metoxietil)-9H-carbazol-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metilo*

La sal de TFA del Ejemplo 34 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 33 y se recuperó en forma de sólido amarillo (0,0387 g, 27%). RMN de ¹H (400 MHz, CH₃OH-d₄) δ 8,26 (d, J = 8,08 Hz, 2H), 7,96 (s, 2H), 7,92 (s, 2H), 7,58 (dd, J = 8,08, 1,52 Hz, 2H), 5,29 (m, 2H), 4,68 (m, 2H), 4,49 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 3,88 (m, 4H), 3,65 (s, 6H), 3,25 (s, 3H), 2,61-2,53 (m, 2H), 2,26-2,18 (m, 6H), 1,34 (d, J = 7,07 Hz, 6H). CL/EM: Anal. Calc. para C₃₉H₄₇N₉O₇: 753; hallado: 754 (M+H)⁺.

Ejemplo 35

15 *((1S,2R)-2-metoxi-1-(((2S)-2-(S-(7-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-treonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9-(2-metoxietil)-9H-carbazol-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metilo*

La sal de TFA del Ejemplo 35 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 33. Este material se purificó mediante HPLC preparativa (C-18/MeCN-H₂O-NH₄OAc) para dar la base libre como un sólido de color beige (0,031 g, 25%). RMN de ¹H (400 MHz, CH₃OH-d₄) δ 7,99 (m, 2H), 7,86 (m, 0,5H), 7,80 (s, 1,5H), 7,54 (d, J = 8,59 Hz, 0,5H), 7,47 (d, J = 8,08 Hz, 1,5H), 7,41 (m, 0,5H), 7,36 (s, 1,5H), 5,54 (m, 0,5H), 5,23 (dd, J = 7,83, 4,8 Hz, 1,5H), 4,60-4,54 (m, 2H), 4,46 (d, J = 5,05 Hz, 1,5H), 4,35 (d, J = 5,05 Hz, 0,5H), 4,00-3,82 (m, 6H), 3,70-3,63 (m, 7H), 3,49 (s, 1H), 3,37 (s, 2H), 3,28 (m, 7H), 2,39-2,02 (m, 8H), 1,18 (d, J = 6,06 Hz, 6H). CL/EM: Anal. Calc. para C₄₃H₅₅N₉O₇: 841; hallado: 842 (M+H)⁺.

Actividad biológica

En la presente descripción se utilizó un ensayo de replicón del VHC y se preparó, se llevó a cabo y validó como se describe en el documento de propiedad común PCT/US2006/022197 y en O'Boyle et. al. Antimicrob Agents Chemother. 2005 Apr;49 (4):146-53.

Se utilizaron células de replicón 1b-377-neo de VHC para probar la serie de los compuestos descritos actualmente, así como las células resistentes al compuesto A que contienen una mutación Y2065H en NS5A (descrito en la solicitud PCT/US2006/022197). Se determinó que los compuestos ensayados tenían más de 10 veces menos actividad inhibitoria sobre las células que contienen la mutación que las células de tipo silvestre, lo que indica un mecanismo de acción relacionado entre las dos series de compuestos. Por lo tanto, los compuestos de la presente divulgación pueden ser eficaces para inhibir la función de la proteína NS5A del VHC y se entiende que son tan eficaces en combinaciones como se ha descrito previamente en la solicitud PCT/US2006/022197 y de propiedad común WO/04014852. Además, los compuestos de la presente divulgación pueden ser eficaces contra el genotipo 1b del VHC. También debe entenderse que los compuestos de la presente divulgación pueden inhibir múltiples genotipos de VHC. La Tabla 2 muestra los valores de CE50 de los compuestos representativos de la presente descripción contra el genotipo 1b del VHC. En una realización, los compuestos de la presente invención son activos contra los genotipos 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4 y 5a. Los intervalos de CE50 contra el genotipo 1b del VHC son los siguientes: A = >100 nM; B = 1-99 nM; C = 101-999 pM y D = 1-100 pM.

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

Tabla 2

Ejemplo	Intervalo/ Valor
1	9 pM
2	C
3	C
4	D
5	D
6	2 nM
7	C
8	D
9	D
10	C
10A	B

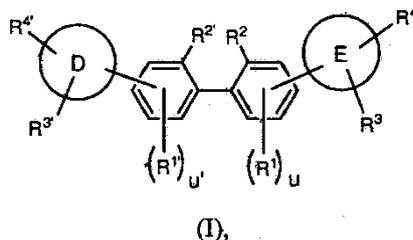
11	146 pM
12	C
13	D
14	D
15	52 pM
16	D
17	D
18	D
19	D
20	D
21	D
22	B
23	D

24	C
25	D
26	D
27	D
28	D
29	D
30	20 nM
31	B
32	C
33	D
34	B
35	662
	pM

- 5 Será evidente para un experto en la técnica que la presente divulgación no se limita a los ejemplos ilustrativos anteriores y que puede ser realizada en otras formas específicas sin apartarse de los atributos esenciales de la misma. Por lo tanto, se desea que los ejemplos sean considerados en todos los aspectos como ilustrativos y no restrictivos, haciéndose referencia a las reivindicaciones adjuntas, en lugar de a los ejemplos anteriores, y por lo tanto se pretende que todos los cambios que entran dentro del alcance de las reivindicaciones estén abarcados dentro de la misma.
- 10 Los compuestos de la presente invención pueden inhibir el VHC mediante mecanismos además de o distintos de la inhibición de la NS5A. En una realización, los compuestos de la presente divulgación inhiben el replicón del VHC y en otra realización, los compuestos de la presente invención inhiben la NS5A. Los compuestos de la presente divulgación pueden inhibir múltiples genotipos de VHC.

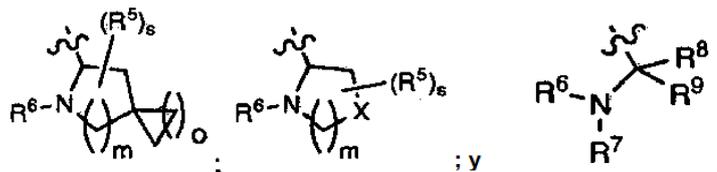
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en en la que

- 5 u y u' son independientemente 0, 1, 2, o 3;
 D y E son cada uno de ellos anillos aromáticos de cinco miembros que contienen uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;
 cada R¹ y R^{1'} es seleccionado independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alquilo, arilalcoxycarbonilo, carboxi, formilo, halo, haloalquilo, hidroxí, hidroxialquilo, -NR^aR^b, (NR^aR^b)alquilo y (NR^aR^b)carbonilo;
 10 R² y R^{2'}, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo insaturado de cinco a ocho miembros que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; en el que el anillo de cinco a ocho miembros insaturado está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilsulfonilo, arilo, arilalquilo, arilsulfonilo, carboxi, formilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxí, hidroxialquilo, -NR^aR^b, (NR^aR^b)alquilo, (NR^aR^b)carbonilo, oxo y espirociclo;
 15 R³ y R^{3'} son seleccionados cada uno independientemente de hidrógeno, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, arilalcoxycarbonilo, carboxi, haloalquilo, heterociclilalquilo, hidroxialquilo, (NR^aR^b)carbonilo y trialquilsililalcoxialquilo;
 20 R⁴ y R^{4'} son seleccionados cada uno independientemente de



en las que

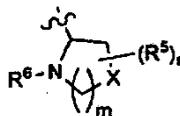
- 25 cada m es independientemente 0, 1 o 2;
 cada o es independientemente 1, 2 o 3;
 cada s es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4;
 cada X es seleccionado independientemente de O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR⁵ y C(R⁵)₂; con la condición de que cuando n es 0, X es seleccionado entre CH₂, CHR⁵ y C(R⁵)₂;
 cada R⁵ es seleccionado independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxí, y -NR^aR^b, en el que el alquilo puede formar opcionalmente un anillo condensado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, en el que el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;
 30 cada R⁶ es seleccionado independientemente de hidrógeno y R¹⁰-C(O)- y R¹⁰-C(S)-;
 R⁷ es seleccionado de hidrógeno y alquilo;
 R⁸ y R⁹ son seleccionados cada uno independientemente de hidrógeno, alqueno, alcoxialquilo, alquilo, haloalquilo y (NR^aR^b)alquilo; o,
 35 R⁸ y R⁹, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo saturado de cinco o seis miembros que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de NR^c, O, y S; en la que R^c es seleccionado de hidrógeno y alquilo; y
 cada R¹⁰ es seleccionado independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilalquilo, arilo, arilalqueno, arilalcoxi, arilalquilo, ariloxialquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alqueno, (cicloalquil)alquilo, cicloalquiloalquilo, haloalquilo, heterociclilo, heterociclilalqueno, heterociclilalcoxi, heterociclilalquilo, heterocicliloxialquilo, hidroxialquilo, -NR^cR^d, (NR^cR^d)alqueno, (NR^cR^d)alquilo y (NR^cR^d)carbonilo.
 40 R^a y R^b son seleccionados independientemente de hidrógeno, alqueno, y alquilo;
 R^c y R^d son seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenoiloxycarbonilo, alcoxialquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilo, arilalcoxycarbonilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, arilcarbonilo, ariloxycarbonilo, arilsulfonilo, cicloalquilo, cicloalquilsulfonilo, formilo, haloalcoxycarbonilo, heterociclilo, heterociclilalcoxycarbonilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo,

heterocicliloxicarbonilo, hidroxialquilcarbonilo, (NR^eR^f) alquilo, (NR^eR^f) alquilcarbonilo, (NR^eR^f) carbonilo, (NR^eR^f) sulfonilo, $-C(NCN)OR'$ y $-C(NCN)NR^xR^y$, en la que R' es seleccionado de alquilo y fenilo no sustituido y en el que la parte alquilo del arilalquilo, el arilalquilcarbonilo, el heterociclilalquilo y el heterociclilalquilcarbonilo están además opcionalmente sustituidos con uno grupo $-NR^eR^f$ y en el que el arilo, la parte arilo del arilalcoxycarbonilo, el arilalquilo, el arilalquilcarbonilo, el arilcarbonilo, el ariloxicarbonilo y el arilsulfonilo, el heterociclilo y la parte heterociclilo del heterociclilalcoxycarbonilo, el heterociclilalquilo, el heterociclilalquilcarbonilo, el heterociclilcarbonilo y el heterocicliloxicarbonilo están además opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo y nitro;

R^c y R^f son seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, arilo no sustituido, arilalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, (cicloalquil)alquilo no sustituido, heterociclilo no sustituido, heterociclilalquilo no sustituido, (NR^xR^y) alquilo y (NR^xR^y) carbonilo y

R^x y R^y son seleccionados independientemente de hidrógeno, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo no sustituido, arilalcoxycarbonilo no sustituido, arilalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterociclilo no sustituido y (NR^xR^y) carbonilo, en la que R^x y R^y son seleccionados independientemente de hidrógeno y alquilo.

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



3. Un compuesto de la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada m es 1.

4. Un compuesto de la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada X es CH_2 .

5. Un compuesto de la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que s es 0.

6. Un compuesto de la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada R^6 es $R^{10}-C(O)-$.

7. Un compuesto de la reivindicación 6, en el que cada R^{10} es seleccionado independientemente de arilalquilo, (cicloalquil)alquilo y (NR^cR^d) alquilo.

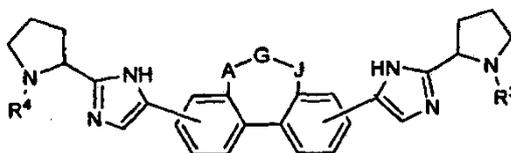
8. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que u y u' son cada uno 0.

9. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^3 y R^3' son cada uno hidrógeno.

10. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que R^2 y R^2' , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de cinco miembros que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno o nitrógeno, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilsulfonilo, arilo, arilalquilo, arilsulfonilo, carboxi, formilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxí, hidroxialquilo, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b) alquilo, (NR^aR^b) carbonilo y oxo.

11. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que R^2 y R^2' , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de siete miembros que contiene un heteroátomo seleccionado de oxígeno y nitrógeno, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilsulfonilo, arilo, arilalquilo, arilsulfonilo, carboxi, formilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxí, hidroxialquilo, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b) alquilo, (NR^aR^b) carbonilo y oxo.

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



o una sal farmacéuticamente aceptable de mismo, en la que

A está ausente o es $CR^{11}R^{12}$;

G es seleccionado entre CR¹¹R¹², O y NR¹³;

J está ausente o es CR¹¹R¹²;

R³ y R⁴ son seleccionados cada uno independientemente de hidrógeno y R¹⁰-C(O)-;

cada R¹⁰ es seleccionado independientemente de arilalquilo, (cicloalquil)alquilo y (NR^cR^d)alquilo;

5 cada R¹¹ y R¹² son seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo y - NR^aR^b; o

R¹¹ y R¹² juntos forman un grupo oxo; o

R¹¹ y R¹², junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un espirociclo de tres a ocho miembros; y

cada R¹³ es seleccionado independientemente de hidrógeno, alcoxilalquilo, alquilo y arilsulfonilo.

13. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de:

- 10 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(9-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-6-metil-6,7-dihidro-5H-dibenzo[c,e]azepin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- 15 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9-oxo-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- 20 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(9-hidroxi-7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- 25 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(9-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-5,7-dihidrodibenzo[c,e]oxepin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)2-metilpropil)carbamato de metilo;
- 30 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(9-(dimetilamino)-7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9-metil-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- 35 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9-metil-9H-carbazol-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- 40 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- 45 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(9-(dimetilamino)-7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- 50 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9-metil-9H-carbazol-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metilo;
- 55 ((1S,2R)-2-metoxi-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-treonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9-metil-9H-carbazol-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metilo;
- 60 ((1S)-3-metoxi-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-homoseril)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9-metil-9H-carbazol-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metilo;
- ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9-(fenilsulfonil)-9H-carbazol-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- ((1S,1'S)-2,2'-((6-metil-6,7-dihidro-5H-dibenzo[c,e]azepina-3,9-diil)bis(1H-imidazol-4,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(N,N-dietil-2-oxo-1-feniletanamina);
- ((1S)-2-((2S)-2-(4-(9-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-5,7-dihidrodibenzo[c,e]oxepin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metilo;
- ((1S)-3-metoxi-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-homoseril)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9-(fenilsulfonil)-9H-carbazol-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metilo;
- rac-((1R,2S)-2-metoxi-1-(((2R)-2-(5-(7-(2-((2R)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-D-treonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9-(fenilsulfonil)-9H-carbazol-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metilo;
- ((1S)-2-(2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9-(fenilsulfonil)-9H-carbazol-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metilo;
- ((1S,2R)-2-metoxi-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-treonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metilo;
- ((1S)-2-((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9H-carbazol-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metilo;
- ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9,9-dimetil-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- ((9,9-dimetil-9H-fluoren-2,7-diil)bis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidindiil((1S)-1-ciclopropil-2-oxo-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetilo;
- ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)espiro[ciclobutano-1,9'-fluoren]-2'-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- 55 ((1S)-2-(2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)espiro[ciclobutano-1,9'-fluoren]-2'-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metilo;
- (5,7-dihidrodibenzo[c,e]oxepina-3,9-diil)bis(1H-imidazol-4,2-diil(2S)-2,1-pirrolidindiil((1S)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,1-etanodiil)))biscarbamato de metilo;
- (5,7-dihidrodibenzo[c,e]oxepina-3,9-diil)bis(1H-imidazol-4,2-diil(2S)-2,1-pirrolidindiil(2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetilo;
- 60 ((1S,2R)-2-metoxi-1-(((2S)-2-(4-(9-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-treonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-5,7-dihidrodibenzo[c,e]oxepin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metilo;
- ((1S)-3-metoxi-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-homoseril)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9H-carbazol-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metilo;

- (1S,1'S)-2,2'-(5,7-dihidrobenzo[c,e]oxepin-3,9-diilbis(1H-imidazol-4,2-diil(2S)-2,1-pirrolidindiil))bis(N,N-dietil-2-oxo-1-feniletanamina);
- 5 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9H-carbazol-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- 10 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9-(2-metoxietil)-9H-carbazol-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metil-propil)carbamato de metilo;
- 15 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9-(2-metoxietil)-9H-carbazol-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metilo;
- 20 ((1S,2R)-2-metoxi-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-treonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9-(2-metoxietil)-9H-carbazol-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metilo;
- 25 ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)dibenzo[b,d]furan-3-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- 30 ((dibenzo[b,d]furan-3,7-diilbis(1H-imidazol-4,2-diil(2S)-2,1-pirrolidindiil((1S)-1-ciclopropil-2-oxo-2,1-etanodiil))) biscarbamato de dimetilo;
- 30 ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)dibenzo[b,d]furan-3-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2,2-dimetilpropil) carbamato de metilo; y
- 30 ((1S)-2-hidroxi-1-(((2S)-2-(4-(7-(2-((2S)-1-(2S)-3-hidroxi-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)dibenzo[b,d]furan-3-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo.
14. Una composición que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable, que comprende opcionalmente además uno o dos compuestos adicionales que tienen actividad anti-VHC.
15. La composición de la reivindicación 14, en la que al menos uno de los compuestos adicionales es un interferón que es seleccionado preferentemente de interferón alfa 2B, interferón alfa pegilado, interferón de consenso, interferón alfa 2A, e interferón tau linfoblastoide o una ribavirina.
16. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de una infección por VHC en un paciente, que comprende opcionalmente el uso de uno o dos compuestos adicionales que tienen actividad anti-VHC antes de, después de o simultáneamente con, el compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo.
17. El compuesto para su uso según la reivindicación 16, en el que al menos uno de los compuestos adicionales es un interferón que es seleccionado preferentemente de interferón alfa 2B, interferón alfa pegilado, interferón de consenso, interferón alfa 2A, e interferón tau linfoblastoide o una ribavirina.