

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 449 268**

51 Int. Cl.:

C07D 209/52 (2006.01)

A61K 31/403 (2006.01)

C07D 471/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.08.2006 E 10155058 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2013 EP 2194043**

54 Título: **Procesos**

30 Prioridad:

19.08.2005 US 709964 P

01.06.2006 US 810042 P

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

19.03.2014

73 Titular/es:

VERTEX PHARMACEUTICALS INC. (100.0%)
50 Northern Avenue
Boston, MA 02210, US

72 Inventor/es:

TANOURY, GERALD J.;
CHEN, MINZHANG y
COCHRAN, JOHN E.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 449 268 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

Procesos

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a procesos para la preparación de inhibidores de proteasa, en particular, inhibidores de serina proteasa.

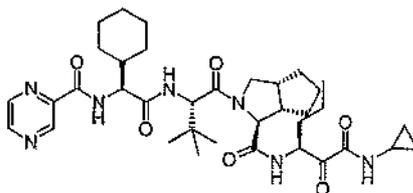
10 **Antecedentes de la invención**

La infección por el virus de la hepatitis C ("VHC") es un problema médico humano apremiante. Se reconoce al VHC como el agente causal de la mayoría de casos de hepatitis no A y no B, con una sero-prevalencia humana estimada de un 3 % a nivel mundial (A. Alberti et al., "Natural History of Hepatitis C", J Hepatology, 31 (Suppl. 1), pp. 17-24 (1999)). Solamente en los Estados Unidos de América pueden estar infectados casi cuatro millones de individuos. (M.J. Alter et al., "The Epidemiology of Viral Hepatitis in the United States", Gastroenterol. Clin. North Am., 23, pp. 437-455 (1994); M. J. Alter "Hepatitis C Virus Infection in the United States", J. Hepatology, 31 (Suppl. 1), pp. 88-91 (1999)).

Después de la primera exposición al VHC, solamente alrededor de un 20 % de los individuos infectados desarrollan hepatitis aguda clínica mientras que los demás parecen resolver la infección espontáneamente. En casi un 70 % de los casos, sin embargo, el virus establece una infección crónica que puede persistir durante décadas. (S. Iwarson, "The Natural Course of Chronic Hepatitis", FEMS Microbiology Reviews, 14, pp. 201-204 (1994); D. Lavanchy, "Global Surveillance and Control of Hepatitis C", J. Viral Hepatitis, 6, pp. 35-47 (1999)). La infección crónica prolongada puede dar como resultado inflamación hepática recurrente y que empeora progresivamente, lo que a menudo conduce a patologías más graves tales como cirrosis y carcinoma hepatocelular. (M.C. Kew, "Hepatitis C and Hepatocellular Carcinoma", FEMS Microbiology Reviews, 14, pp. 211-220 (1994); I. Saito *et. al.*, "Hepatitis C Virus Infection is Associated with the Development of Hepatocellular Carcinoma", Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87, pp. 6547-6549 (1990)). Desafortunadamente, no existen tratamientos claramente eficaces para debilitar el desarrollo de la VHC crónica.

En un documento de Patente WO 02/18369 se desvelan compuestos que se describen como inhibidores de la proteasa, y en particular inhibidores de serina proteasa, útiles en el tratamiento de infecciones por VHC. También se desvelan en esta misma publicación procesos y compuestos intermedios para la preparación de estos compuestos, que conducen a la racemización de ciertos centros estéricos de carbono. Véanse, por ejemplo, las páginas 223-22. Sin embargo, sigue existiendo la necesidad de procesos económicos para la preparación de estos compuestos.

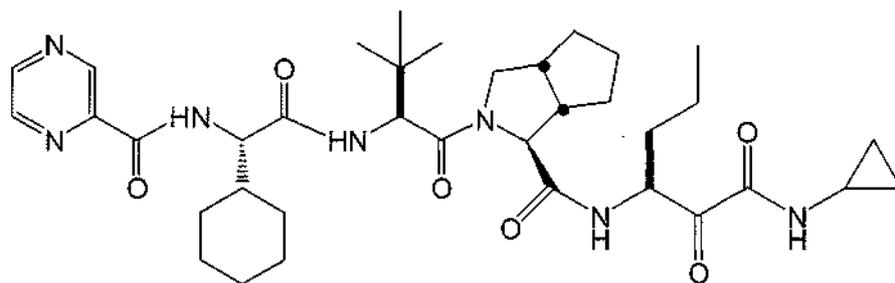
El documento de Patente WO 02/18369 A2 describe el compuesto



El compuesto se purifica por cromatografía. BERGMEIER S C ET AL, TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 55, N° 26, 25 de junio de 1999, p. 8025-8038, describe la síntesis de análogos de prolina bicíclicos usando una reacción del cicloadición [3+2] aziridina-alilsilano intramolecular convencional.

45 **Sumario de la invención**

La presente invención se refiere a un proceso de purificación del compuesto de Fórmula 4.



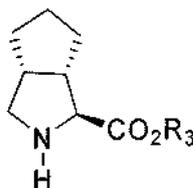
4

que comprende:

- 5 a) disolver el compuesto de Fórmula 4 en un disolvente orgánico para obtener una solución del compuesto de Fórmula 4,
 b) añadir un ácido a la solución de los compuestos de Fórmula 4, y
 c) concentrar la solución del compuesto de Fórmula 4 para obtener el compuesto en una forma sólida.
- 10 De acuerdo con una realización preferente de la invención el disolvente orgánico es cloruro de metileno, y el ácido es ácido acético.

Se describen procesos y compuestos intermedios para la producción de un derivado bicíclico de pirrolidina de Fórmula 1, que es útil para la producción de inhibidores de proteasa.

15

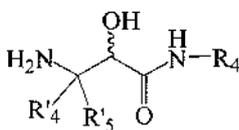


1

En la Fórmula 1, R₃ es un grupo protector de ácido que se puede retirar en condiciones ácidas, básicas, o de hidrogenación. En condiciones ácidas, R₃ es, por ejemplo, *t*-butilo; en condiciones básicas, R₃ es, por ejemplo, metilo o etilo; en condiciones de hidrogenación, R₃ es, por ejemplo, bencilo.

20

Además se describen procesos y compuestos intermedios para la preparación de un compuesto de Fórmula 2, que también es útil en la producción de inhibidores de la proteasa.



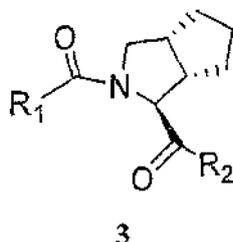
2

25

En la Fórmula 2,

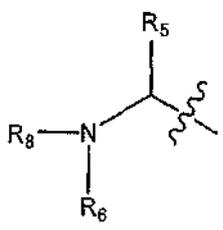
- 30 R₄ es H, un alifático opcionalmente sustituido, un cicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteroaralquilo opcionalmente sustituido;
 R'₄ es H, un alifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido o un heteroaralquilo opcionalmente sustituido; y
 R'₅ es un alifático opcionalmente sustituido, un cicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteroaralquilo opcionalmente sustituido; o
 35 R'₄ y R'₅ junto con el átomo al que están unidos pueden formar un anillo cicloalifático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido.

Los procesos y compuestos intermedios que se describen en el presente documento también son útiles para un proceso de preparación de un compuesto inhibidor de proteasa de Fórmula 3 que se muestra a continuación.



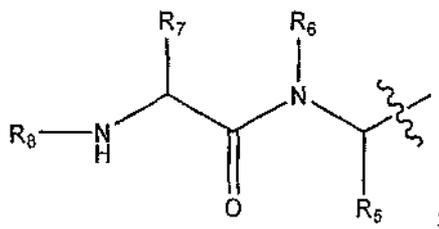
5 Por referencia a la Fórmula 3,

R₁ es RW-, P₂-, P₃-L₂-P₂-, o P₄-L₃-P₃-L₂-P₂-;
P₂- es



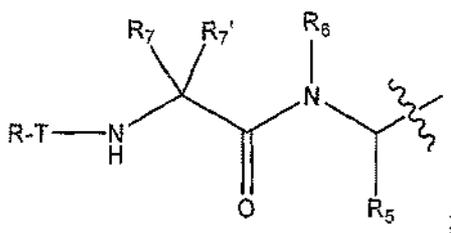
10

P₃-L₂-P₂ es



15

P₄-L₃-P₃-L₂-P₂ es



20

W es un enlace, -CO-, -O-CO-, -NR^x-, -NR^x-CO-, -O- o -S-;

T es -C(O)-, -O-C(O)-, -NHC(O)-, -C(O)C(O)- o -SO₂-;

R es H, un alifático opcionalmente sustituido, un cicloalifático opcionalmente sustituido, heterocicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

25

R₅ es H, un alifático, un cicloalifático, un heterocicloalifático, un arilo, o un heteroarilo; cada uno de los cuales, excepto H, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el Grupo J, en el que el Grupo J incluye halo, cicloalifático, arilo, heteroarilo, alcoxi, aroilo, heteroarilo, acilo, nitro, ciano, amido, amino, sulfonilo, sulfínilo, sulfanilo, sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoilo, sulfamida, oxo, carboxi, carbamoilo, cicloalifáticooxi, heterocicloalifáticooxi, ariloxi, heteroariloxi, aralquiloxi, heteroarilalcoxi, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi, e hidroxilo;

30

R₆ es un alifático opcionalmente sustituido, un heteroalquilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un fenilo opcionalmente sustituido; o R₅ y R₆, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un heterociclo monocíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido, o un heterociclo bicíclico de 6 a 12 miembros opcionalmente sustituido, en el que cada anillo de heterociclo contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre -O-, -S- o -NR^x-;

cada uno de R₇ y R₇' es independientemente H, un alifático opcionalmente sustituido, un heteroalquilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, o un fenilo opcionalmente sustituido; o R₇ y R₇', junto con el átomo al que están unidos, pueden formar un anillo cicloalifático o heterocicloalifático de 3 a 7 miembros; o

5 R₇ y R₆, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un heterociclo monocíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido, un arilo monocíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido, un heterociclo bicíclico de 6 a 12 miembros opcionalmente sustituido, o un arilo bicíclico de 6 a 12 miembros opcionalmente sustituido, en el que cada anillo de heterociclo o de arilo contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre -O-, -S- o -NR^x-; o

10 cuando R₅ y R₆ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo, R₇ y el sistema de anillos formado por R₅ y R₆ pueden formar un sistema de anillos condensado bicíclico de 8 a 14 miembros opcionalmente sustituido, en el que el sistema de anillos condensado bicíclico puede estar condensado además con un fenilo opcionalmente sustituido para formar un sistema de anillos condensado tricíclico de 10 a 16 miembros opcionalmente sustituido;

15 R₈ es H o un grupo protector;

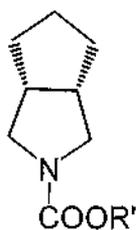
R^x es H, alifático, cicloalifático, (cicloalifático)alifático, arilo, aralifático, heterocicloalifático, (heterocicloalifático)alifático, heteroarilo, carboxi, sulfanilo, sulfinilo, sulfonilo, (alifático)carbonilo, (cicloalifático)carbonilo, ((cicloalifático)alifático)carbonilo, arilcarbonilo, (aralifático)carbonilo, (heterocicloalifático)carbonilo, ((heterocicloalifático)alifático)carbonilo, (heteroaril)carbonilo, o (heteroaralifático)carbonilo;

20 R₂ es -(NH-CR₄'R₅'-C(O)-C(O))-NHR₄ o -(NH-CR₄'R₅'-CH(OH)-C(O))-NHR₄;

R₄ es H, un alifático opcionalmente sustituido, un cicloalifático opcionalmente sustituido, un heterocicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido o un heteroaralquilo opcionalmente sustituido; y

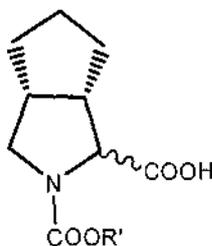
25 cada uno de R₄' y R₅' es independientemente H, un alifático opcionalmente sustituido, un cicloalifático opcionalmente sustituido, un heterocicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteroaralquilo opcionalmente sustituido, o un heteroaralquilo opcionalmente sustituido; o R₄' y R₅', junto con el átomo al que están unidos, pueden formar un anillo cicloalifático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido.

30 El proceso para la preparación de compuestos de Fórmula 3 puede incluir la etapa de carboxilación de un azabiciclooctano de fórmula 6,



6

35 en la que R' es un alquilo C₁₋₅, para obtener una mezcla racémica de ácidos *cis*- y *trans*-octahidrociclopenta[*c*]pirrol-1-carboxílico de fórmula 7,



7

40 Cada uno de P₂, P₃ y P₄ puede ser independientemente un enlace, H, un alifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un alcoxi opcionalmente sustituido, un alquilsufanilo opcionalmente sustituido, un aralcoxi opcionalmente sustituido, un aralquilsulfanilo opcionalmente sustituido, un mono o dialquilamino opcionalmente sustituido, un mono o diarilamino opcionalmente sustituido, o un mono o diheteroarilamino opcionalmente sustituido.

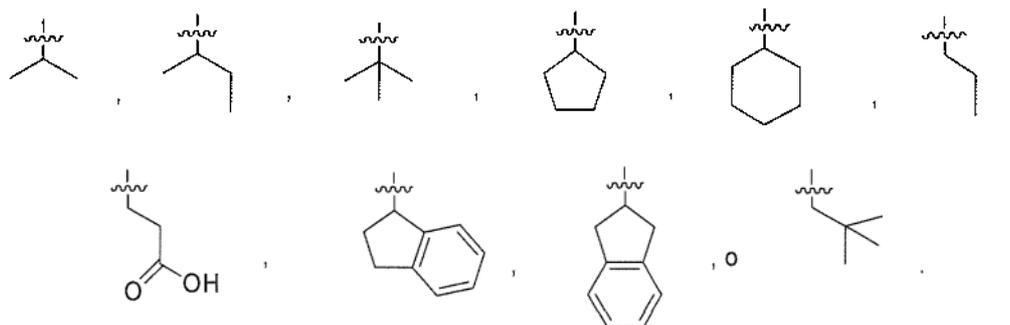
45

ES 2 449 268 T3

Cada uno de L₂ y L₃ puede ser independientemente un enlace, -C(O)- o -SO₂-.

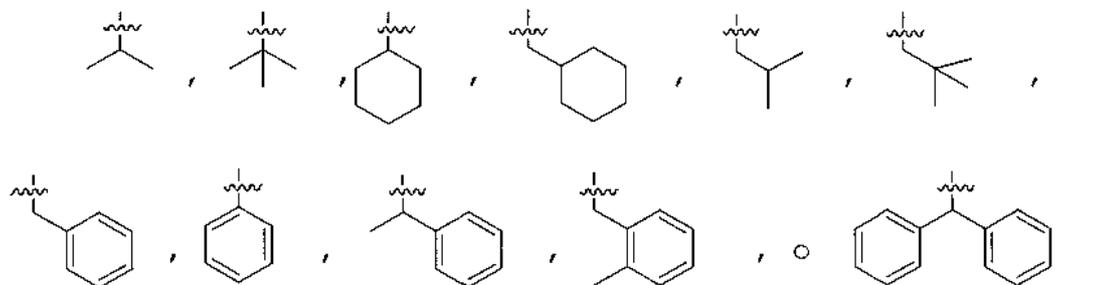
R₅ puede ser un alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heterociclilo C₃₋₁₀, heterocicliil C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo C₅₋₁₀, o heteroaril C₅₋₁₀-alquilo C₁₋₆; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el Grupo J; y hasta tres átomos de carbono alifáticos en R₅ pueden estar independientemente reemplazados con un heteroátomo o un grupo seleccionado entre O, NH, S, SO, o SO₂, en una disposición químicamente estable.

R₅ puede ser

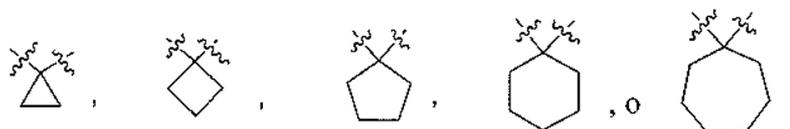


R₇' puede ser H; R₇ es un alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heterociclilo C₃₋₁₀, heterocicliil C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo C₅₋₁₀, o heteroaril C₅₋₁₀-alquilo C₁₋₆; y R₁ está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el Grupo J; y hasta tres átomos de carbono alifáticos en R₁ pueden estar reemplazados con un heteroátomo o un grupo seleccionado entre O, NH, S, SO, o SO₂ en una disposición químicamente estable.

R₇ puede ser

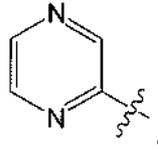


R₇ y R₇', junto con el átomo al que están unidos, pueden formar

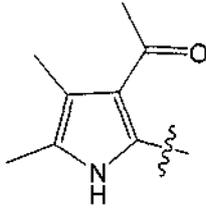


R puede ser un arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alifático C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalqueno C₃₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₀-alifático C₁₋₁₂, cicloalqueniil C₃₋₁₀-alifático C₁₋₁₂, heterociclilo C₃₋₁₀, heterocicliil C₃₋₁₀-alifático C₁₋₁₂, heteroarilo C₅₋₁₀, o heteroaril C₅₋₁₀-alifático C₁₋₁₂; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el Grupo J.

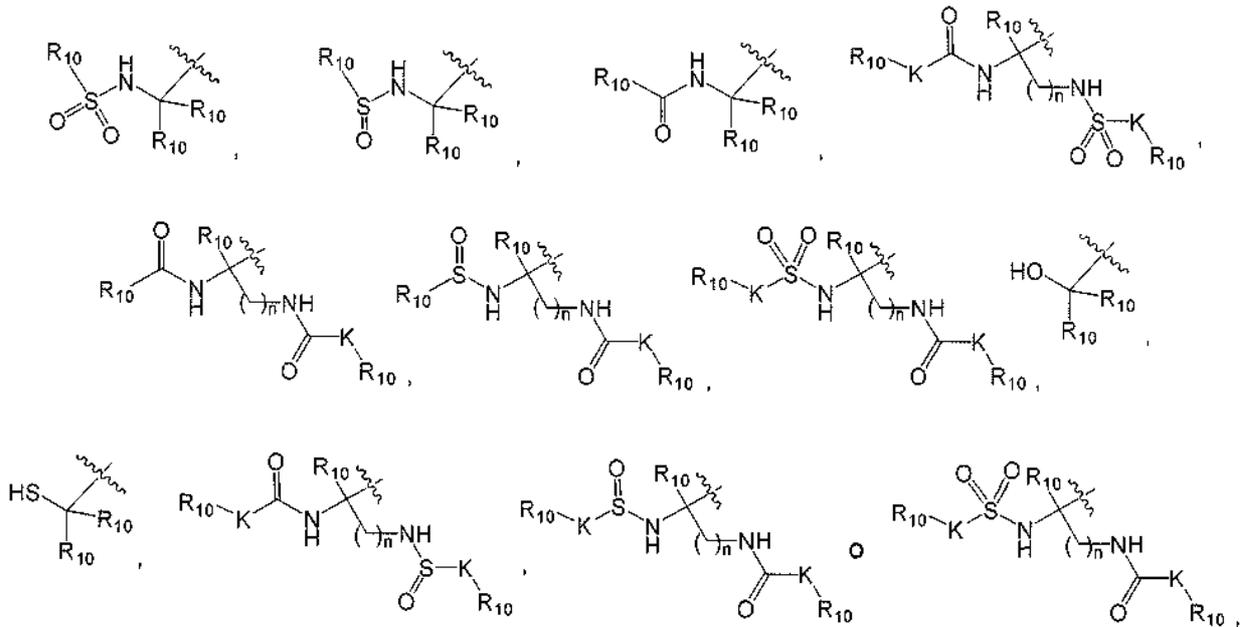
R puede ser



5 R puede ser

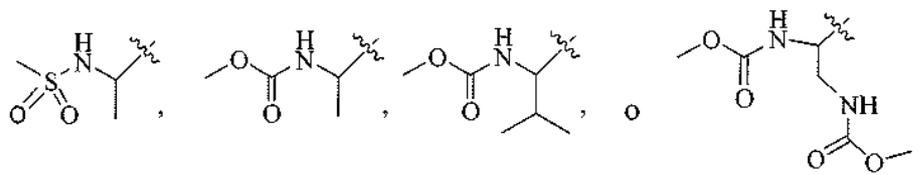


10 R puede ser



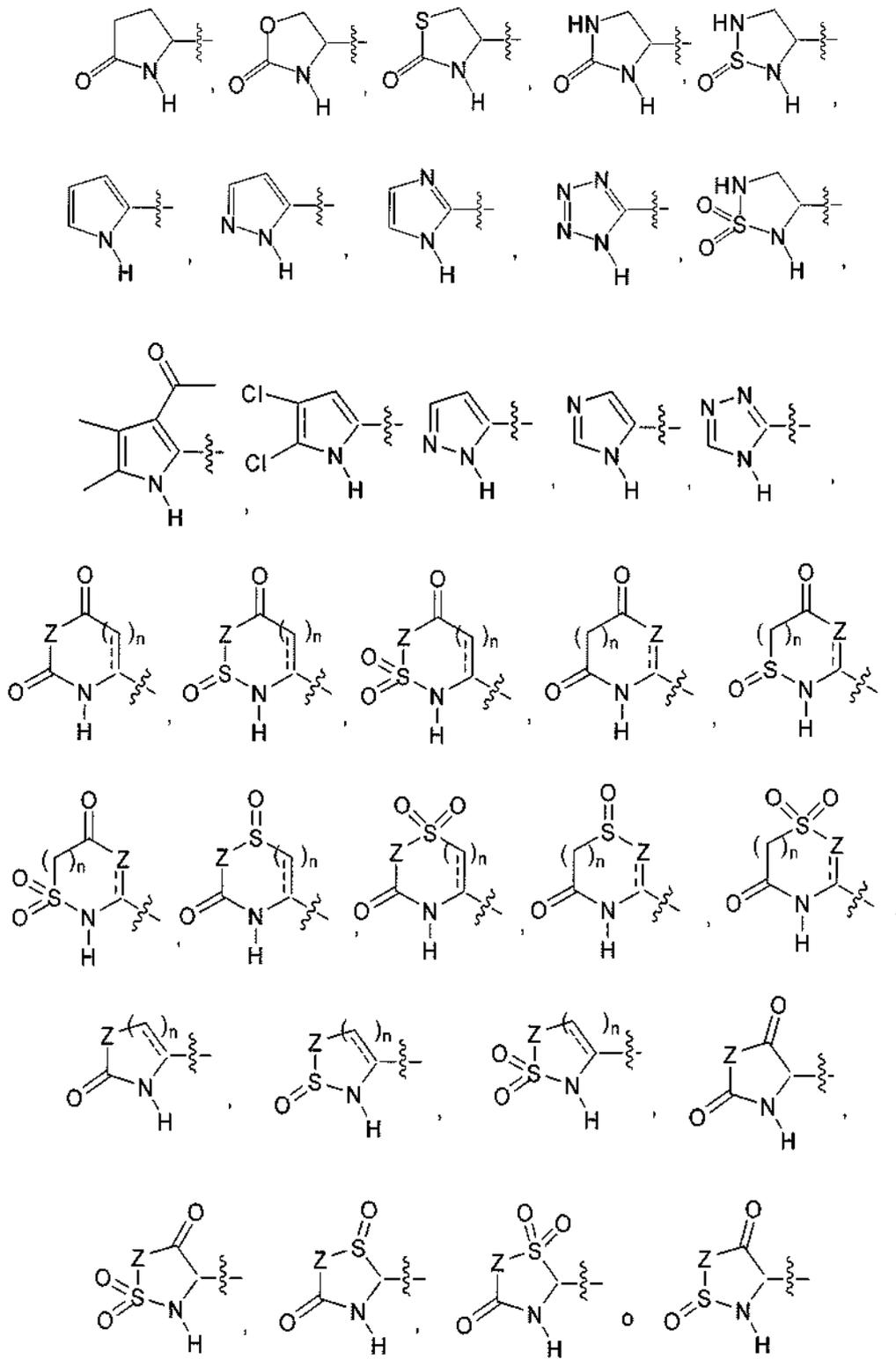
15 y R₁₀ es H, alifático C₁₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alifático C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalqueno C₃₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₀-alifático C₁₋₁₂, cicloalqueno C₃₋₁₀-alifático C₁₋₁₂, heterociclilo C₃₋₁₀, heterocicli C₃₋₁₀-alifático C₁₋₁₂, heteroarilo C₅₋₁₀, o heteroaril C₅₋₁₀-alifático C₁₋₁₂.

R puede ser

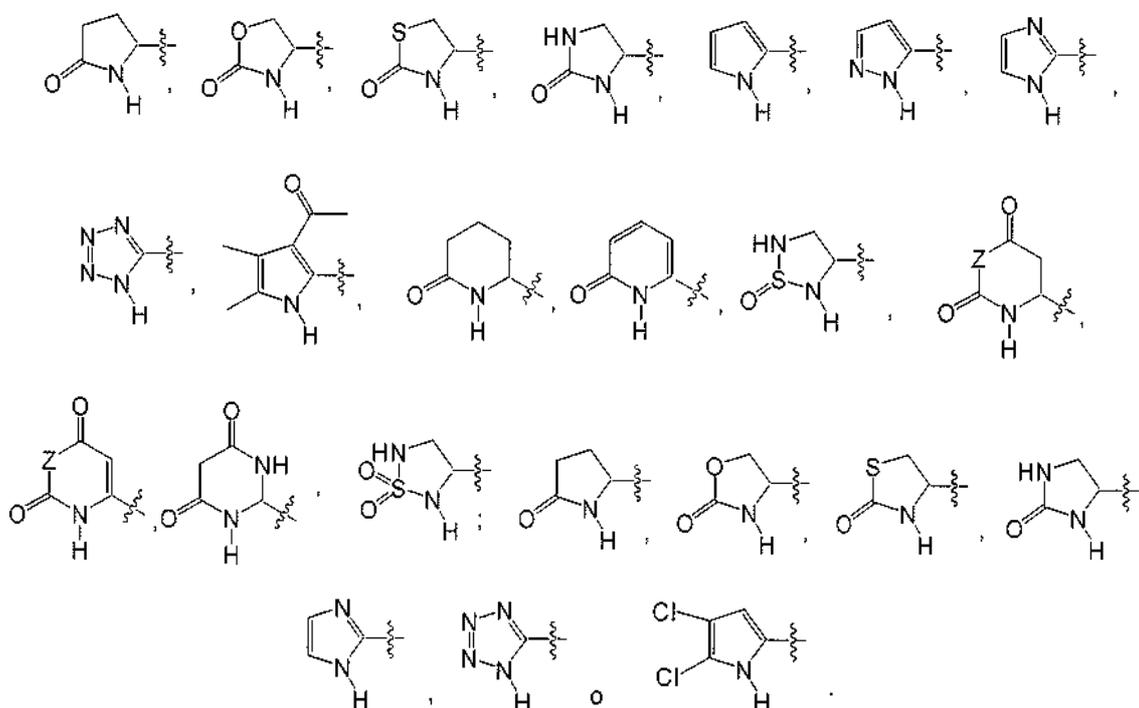


20

R puede ser.



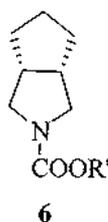
R puede ser



5

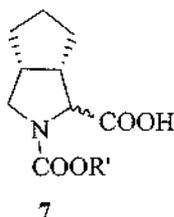
La etapa de carboxilación en el proceso para la preparación de los compuestos de Fórmula 3 puede incluir formar un 2-anión del compuesto de fórmula 6

10



en presencia de un agente complejante, y a continuación tratar el 2-anión con dióxido de carbono para producir una mezcla racémica de ácidos *trans*/*cis*-octahidrociclo[3,3,1]pirrol-1-carboxílico de fórmula 7

15



El 2-anión del compuesto de fórmula 6 se puede preparar por tratamiento del compuesto de fórmula 6 con una base fuerte de litio en presencia de un agente complejante y un disolvente aprótico.

20

La base usada en la preparación del 2-anión puede ser *sec*-butillitio.

El agente complejante usado en la preparación del 2-anión puede ser tetrametiletilendiamina, tetraetiletilendiamina, tetrametil-1,2-ciclohexildiamina, esparteína, o un 3,7-di(alquil C₁₋₆)-3,7-diazabicyclo[3,3,1]nonano tal como, por ejemplo, 3,7-di(*n*-propil)-3,7-diazabicyclo[3,3,1]nonano.

25

El agente complejante puede ser tetrametiletilendiamina, tetraetiletilendiamina, tetrametil-1,2-ciclohexildiamina, o 3,7-di(alquil C₁₋₆)-3,7-diazabicyclo[3,3,1]nonano.

El agente complejante puede ser D-esparteína.

La relación *trans/cis* en la mezcla racémica de los compuestos de fórmula 7 puede ser 1 a 2.

5 La relación *trans/cis* en la mezcla racémica de los compuestos de fórmula 7 puede ser 40 a 60.

La relación *trans/cis* en la mezcla racémica de los compuestos de fórmula 7 puede ser 1 a 1.

La relación *trans/cis* puede ser 60 a 40.

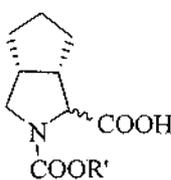
10

La relación *trans/cis* puede ser 80 a 20.

La relación *trans/cis* puede ser 90 a 10.

15 La relación *trans/cis* puede ser mayor de 98 a 2.

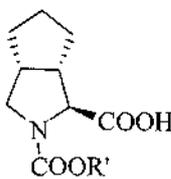
El proceso para la preparación de los compuestos de Fórmula 3 puede incluir además equilibrar una mezcla *trans/cis* de los compuestos de fórmula 7



7

20

en presencia de una base adecuada para producir un ácido *trans-cis* predominantemente racémico de fórmula 8



8 (rac)

25

en la que la relación *trans/cis* es mayor de 80 a 20.

El proceso para la preparación de los compuestos de Fórmula 3 puede incluir además equilibrar una mezcla *trans/cis* de los compuestos de fórmula 7 en presencia de una base adecuada para producir un ácido *trans-cis* predominantemente racémico de fórmula 8 en la que la relación *trans/cis* es mayor de 90 a 10.

30

El proceso para la preparación de los compuestos de Fórmula 3 puede incluir además equilibrar una mezcla *trans/cis* de fórmula 7 en presencia de una base adecuada para producir un ácido *trans-cis* predominantemente racémico de fórmula 8 en la que la relación *trans/cis* es mayor de 98 a 2.

35

La base usada en equilibrar la mezcla *trans/cis* de fórmula 7 puede ser hexametildisilazida de litio, di-isopropilamida de litio, o 2,2,6,6-tetrametilpiperiduro de litio.

La base puede ser hexametildisilazida de litio.

40

La base puede ser *sec*-butillitio y el agente complejante es 3,7-dipropil-3,7-diazabicyclo[3,3,1]nonano para obtener una mezcla racémica de ácidos *trans-cis*-N-alcoxycarbonil-octahidrociclopenta[c]pirrol-1-carboxílico de fórmula 7, en la que la relación *trans/cis* es mayor de 90 a 10.

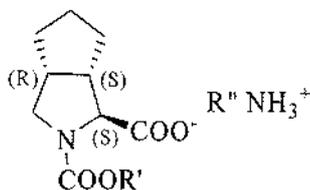
45

El ácido *trans*-N-alcoxycarbonil-octahidrociclopenta[c]pirrol-1-carboxílico puede ser ácido *trans*-N-*t*-butoxicarbonil-octahidrociclopenta[c]pirrol-1-carboxílico.

El proceso para la preparación de los compuestos de Fórmula 3 puede incluir además resolver el ácido *trans*-N-alcoxycarbonil-octahidrociclopenta[c]pirrol-1-carboxílico racémico para producir un ácido (1S,2S,3R)-*trans*-N-alcoxycarbonil-octahidrociclopenta[c]pirrol-1-carboxílico.

50

La resolución de una mezcla racémica de compuestos puede incluir las etapas de **i)** formar una sal con una base ópticamente activa; y **ii)** cristalizar la sal formada en la etapa **i)** para proporcionar una sal ópticamente activa de fórmula **9**.



9

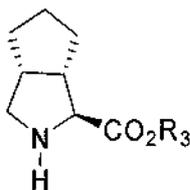
5

La base ópticamente activa usada en la resolución de una mezcla racémica de compuestos puede ser (R)- α -aminoetilbenceno.

10 La base ópticamente activa puede ser (S)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamina.

El proceso para la preparación de los compuestos de Fórmula 3 puede incluir además las etapas de esterificar el ácido carboxílico de fórmula **9** con un compuesto que contiene el grupo R_3 ; y retirar el grupo protector -COOR' para producir un compuesto de Fórmula 1,

15



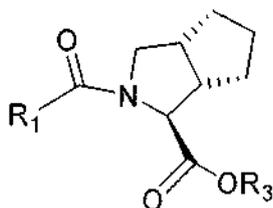
1

en la que R_3 es un alquilo o aralquilo opcionalmente sustituido.

20 R_3 puede ser *t*-butilo.

El proceso para la preparación de los compuestos de Fórmula 3 puede incluir además hacer reaccionar el amino-éster de Fórmula 1 con $R_1\text{COOH}$ en presencia de un reactivo de acoplamiento para producir un compuesto de Fórmula **1a**.

25



1a

La reacción entre el amino-éster de Fórmula 1 y $R_1\text{COOH}$ se puede llevar a cabo además en presencia de histamina, glicina, o lisina, además del agente de acoplamiento.

30

R_1 puede ser P_2^- .

R_1 puede ser $P_3\text{-}L_2\text{-}P_2^-$.

35 R_1 puede ser $P_4\text{-}L_3\text{-}P_3\text{-}L_2\text{-}P_2^-$.

R_1 puede ser RW-.

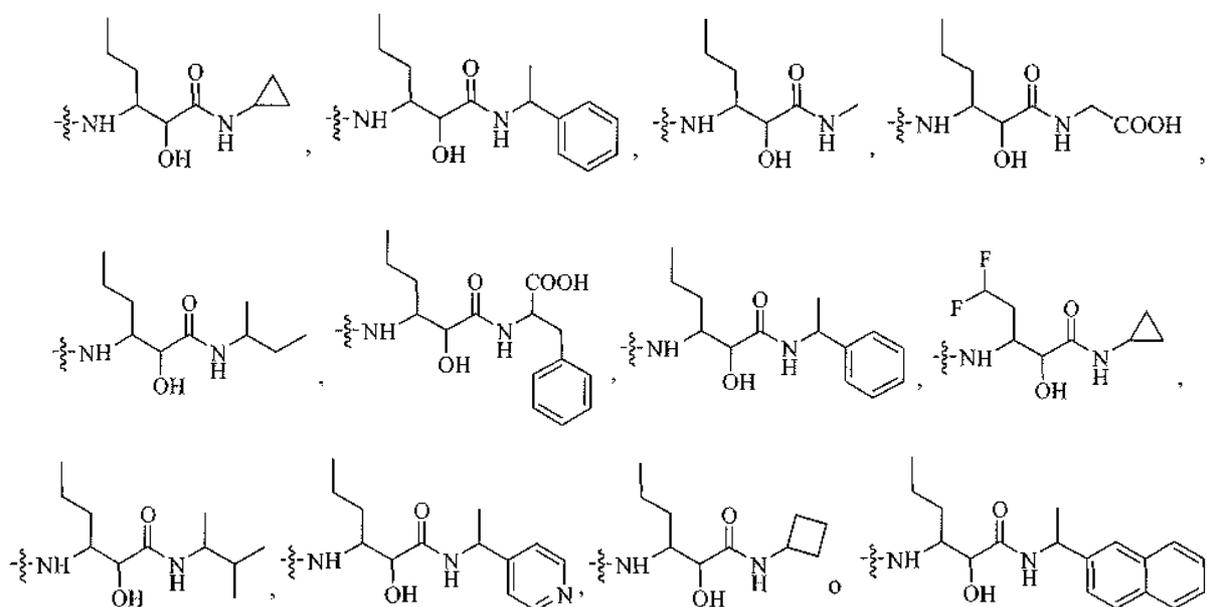
El proceso para la preparación de los compuestos de Fórmula 3 puede incluir además las etapas de hidrolizar el éster de un compuesto de Fórmula 1a; para proporcionar un ácido carboxílico y hacer reaccionar el ácido carboxílico obtenido de ese modo con un compuesto que contiene el grupo R₂, en el que R₂ es -(NH-CR₄'R₅'-CH(OH)C(O))-NHR₄, en presencia de un reactivo de para producir el compuesto de Fórmula 3.

5 R₄ puede ser H, un alifático opcionalmente sustituido, cicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteroaralquilo opcionalmente sustituido;

10 R₄' puede ser H, un alifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteroaralquilo opcionalmente sustituido; y

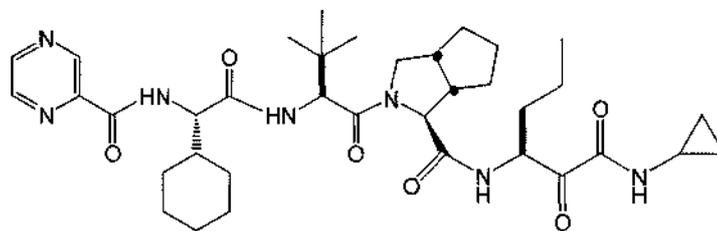
R₅' puede ser H, un alifático opcionalmente sustituido, un cicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteroaralquilo opcionalmente sustituido; o R₄' y R₅', junto con el átomo al que están unidos, pueden formar un anillo cicloalifático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido.

15 R₂ puede ser



20

Se describe además es un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula 4



4

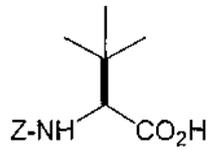
25

El proceso para la preparación de los compuestos de Fórmula 4 puede incluir las etapas de:

- i) proporcionar un N-alcoxicarbonil-3-azabicyclo[3,3,0]octano;
- ii) formar un 2-anión del N-alcoxicarbonil-3-azabicyclo[3,3,0]octano en presencia de un agente quelante;
- 30 iii) tratar el anión de la etapa ii) con dióxido de carbono para producir una mezcla *cis/trans* de ácidos N-alcoxicarbonil-octahidroclopenta[c]pirrol-1-carboxílicos;
- iv) tratar la mezcla de la etapa iii) con una base fuerte para producir un ácido *trans*-N-alcoxicarbonil-octahidroclopenta[c]pirrol-1-carboxílico básicamente puro;
- v) formar una sal del ácido carboxílico con una amina ópticamente activa;
- 35 vi) cristalizar la sal;

- vii) esterificar la sal proporcionada en la etapa vi);
 viii) retirar el grupo N-alcóxicarbonilo para producir (1S,3aR,6aS)-*t*-butil-octahidrociclopenta[*c*]pirrol-1-carboxilato, éster de *t*-butilo;
 ix) hacer reaccionar el biciclo de la etapa viii) con un aminoácido protegido de fórmula 26,

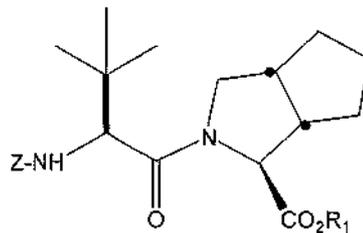
5



26

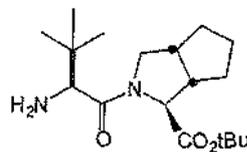
en la que Z es una grupo protector de amina, en presencia de un reactivo de acoplamiento, para producir un amido-éster de fórmula 27;

10



27

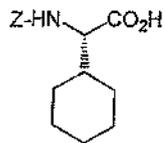
x) retirar el grupo protector Z del amido-éster de la etapa ix) para producir el compuesto de amina de fórmula 28;



28

15

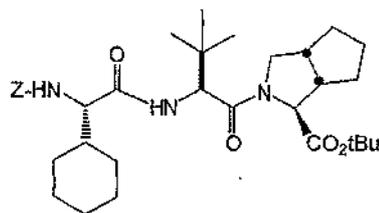
xi) hacer reaccionar el compuesto de amina de fórmula 28 con un aminoácido protegido de fórmula 29



29

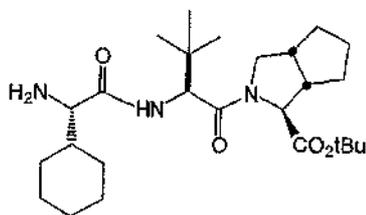
20

en presencia de un reactivo de acoplamiento para producir un tripéptido de fórmula 30;



30

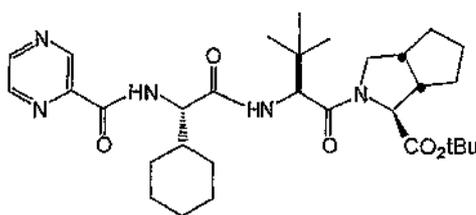
xii) retirar el grupo protector Z del tripéptido de Fórmula 30 para producir un tripéptido con amino libre de fórmula 31;



31

5

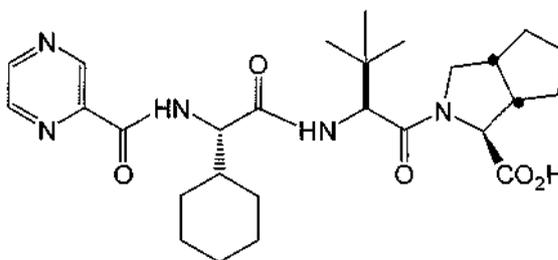
xiii) hacer reaccionar el amino-tripéptido de fórmula 31 con ácido pirazina-2-carboxílico en presencia de un reactivo de acoplamiento para producir un éster de amido-tripéptido de fórmula 33;



33

10

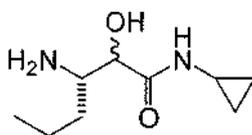
xiv) hidrolizar el éster del éster de amido-tripéptido de fórmula 33 para producir un ácido de amido-tripéptido de fórmula 34;



34

15

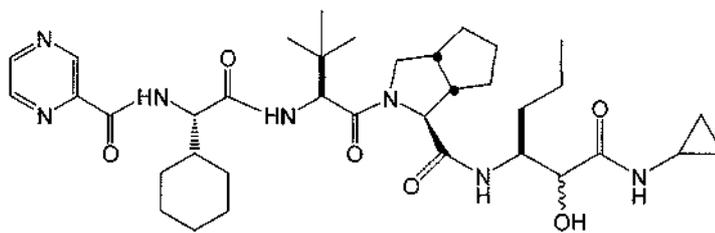
xv) hacer reaccionar el ácido de amido-tripéptido de fórmula 34 con una aminohidroxi-amida de fórmula 18



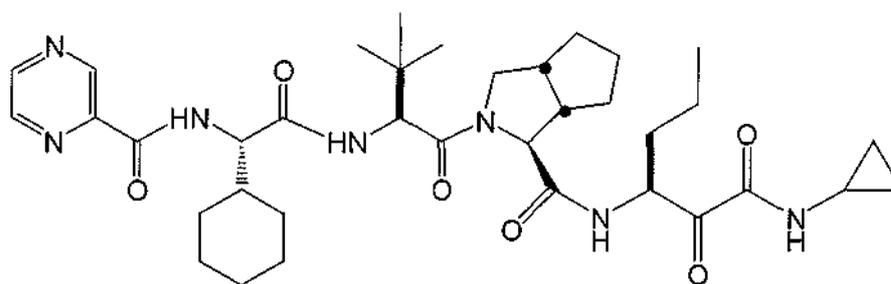
18

20

en presencia de un reactivo de acoplamiento para producir un hidroxí-tetrapéptido de fórmula **35**; y

**35**

- 5 **xvi)** oxidar el grupo hidroxí de la fórmula **35** para producir el compuesto de Fórmula 4.

**4**

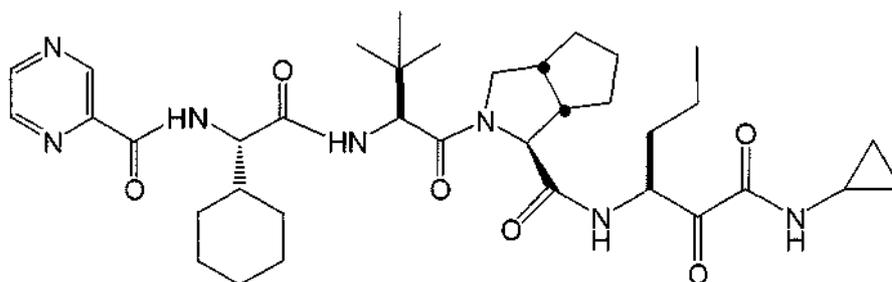
- 10 El reactivo oxidante que se usa en la etapa **xvi)** que se ha descrito anteriormente puede ser hipoclorito sódico, y la oxidación se puede llevar a cabo en presencia de radical libre 2,2,6,6-tetrametilpiperidíniloxi (TEMPO).

El reactivo oxidante que se usa en la etapa **xvi)** que se ha descrito anteriormente puede ser 1,1-dihidro-1,1,1-triacetoxi-1,2-benzoyodooxol-3(1H)-ona.

- 15 De acuerdo con la invención, el compuesto de Fórmula **4** se disuelve en un disolvente orgánico para obtener su solución, y a continuación se añade un ácido a la solución. Un disolvente orgánico adecuado puede ser cualquier disolvente en el que se disuelva el compuesto de Fórmula 4, por ejemplo, cloruro de metileno. El ácido puede ser cualquier ácido, orgánico o inorgánico, por ejemplo, ácido acético o ácido propiónico.

- 20 Además, la solución del compuesto de Fórmula **4** se concentra para obtener el compuesto en una forma sólida. Tal proceso de concentración puede ser, por ejemplo, destilación del disolvente a presión reducida (por ejemplo, al vacío) por evaporación natural del disolvente. La forma sólida en la que se obtiene el compuesto de Fórmula 4 puede ser, por ejemplo, cristalina o semicristalina, y puede ser de mayor pureza que antes de disolverse en un disolvente orgánico y a continuación concentrarse en condiciones ácidas.

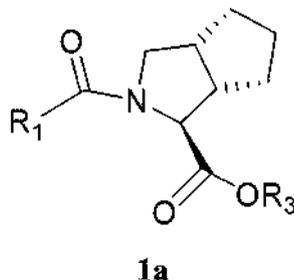
- 25 Como tal, la invención se refiere a un proceso para la purificación del compuesto de Fórmula **4**.

**4**

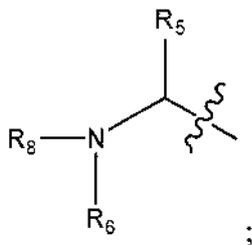
En algunas realizaciones, el proceso incluye disolver en primer lugar el compuesto de Fórmula 4 en un disolvente orgánico para obtener su solución, añadir un ácido a la solución del compuesto de Fórmula 4, y a continuación concentrar la solución del compuesto de Fórmula 4 para obtener el compuesto en una forma sólida. Ejemplos de disolventes orgánicos, ácidos, y formas sólidas adecuadas se han proporcionado anteriormente.

5

Además, se describen compuestos de Fórmula 1a,



10 en la que R₁ es P₂-;
P₂- es



15 R₅ es H, un alifático, un cicloalifático, un heterocicloalifático, un arilo, o un heteroarilo; cada uno de los cuales, excepto H, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el Grupo J que consiste en halo, cicloalifático, arilo, heteroarilo, alcoxi, aroilo, heteroaróilo, acilo, nitro, ciano, amido, amino, sulfonilo, sulfinilo, sulfanilo, sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoilo, sulfamida, oxo, carboxi, carbamoilo, cicloalifáticooxi, heterocicloalifáticooxi, ariloxi, heteroariloxi, aralquiloxi, heteroarilalcoxi, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi, e hidroxilo;

20 R₆ es un alifático opcionalmente sustituido, un heteroalquilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un fenilo opcionalmente sustituido; o R₅ y R₆, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un heterociclo monocíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido, o un heterociclo bicíclico de 6 a 12 miembros opcionalmente sustituido, en el que cada anillo de heterociclo contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre -O-, -S- o -NR^X-;

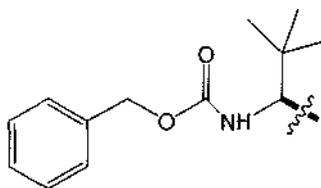
25 R^X es H, alifático, cicloalifático, (cicloalifático)alifático, arilo, aralifático, heterocicloalifático, (heterocicloalifático)alifático, heteroarilo, carboxi, sulfanilo, sulfinilo, sulfonilo, (alifático)carbonilo, (cicloalifático)carbonilo, ((cicloalifático)alifático)carbonilo, arilcarbonilo, (aralifático)carbonilo, (heterocicloalifático)carbonilo, ((heterocicloalifático)alifático)carbonilo, (heteroaril)carbonilo, o (heteroaralifático)carbonilo;

30 R₈ es H o un grupo protector; y
R₃ es un alquilo opcionalmente sustituido.

R₃ puede ser *t*-butilo.

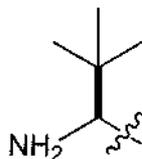
35

P₂- puede ser

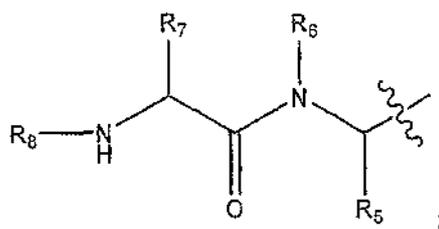


40

P₂- puede ser



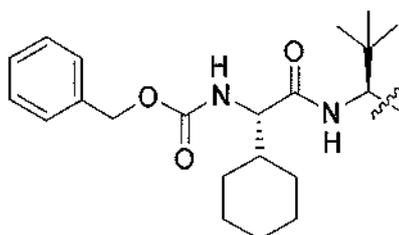
- 5 Además, se describen compuestos de la Fórmula 1a que se ha mostrado anteriormente, en la que R₁ es P₃-L₂-P₂-; P₃-L₂-P₂- es



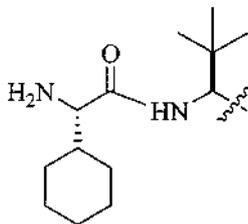
- 10 R₅ es H, un alifático, un cicloalifático, un heterocicloalifático, un arilo, o un heteroarilo; cada uno de los cuales, excepto H, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el Grupo J que consiste en halo, cicloalifático, arilo, heteroarilo, alcoxi, aroílo, heteroaróilo, acilo, nitro, ciano, amido, amino, sulfonilo, sulfinilo, sulfanilo, sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoilo, sulfamida, oxo, carboxi, carbamoilo, cicloalifáticoxi, heterocicloalifáticoxi, ariloxi, heteroariloxi, aralquiloxi, heteroarilalcoxi, alcocarbonilo, alquilcarboniloxi, e hidroxilo;
- 15 R₆ es un alifático opcionalmente sustituido, un heteroalquilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un fenilo opcionalmente sustituido; o R₅ y R₆, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un heterociclo monocíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido, o un heterociclo bicíclico de 6 a 12 miembros opcionalmente sustituido, en el que cada anillo de heterociclo contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre -O-, -S- o -NR^X-;
- 20 R₇ es H, un alifático opcionalmente sustituido, un heteroalquilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, o un fenilo opcionalmente sustituido; o R₇ y R₆, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un heterociclo monocíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido, un arilo monocíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido, un heterociclo bicíclico de 6 a 12 miembros opcionalmente sustituido, o un arilo bicíclico de 6 a 12 miembros opcionalmente sustituido, en el
- 25 que cada anillo de heterociclo o de arilo contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre -O-, -S- o -NR^X-; o cuando R₅ y R₆ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo, R₇ y el sistema de anillos formado por R₅ y R₆ pueden formar un sistema de anillos condensado bicíclico de 8 a 14 miembros opcionalmente sustituido, en el que el sistema de anillos condensado bicíclico puede estar condensado además con un fenilo opcionalmente
- 30 sustituido para formar un sistema de anillos condensado tricíclico de 10 a 16 miembros opcionalmente sustituido; R^X es H, alifático, cicloalifático, (cicloalifático)alifático, arilo, aralifático, heterocicloalifático, (heterocicloalifático) alifático, heteroarilo, carboxi, sulfanilo, sulfinilo, sulfonilo, (alifático)carbonilo, (cicloalifático)carbonilo, ((cicloalifático) alifático)carbonilo, arilcarbonilo, (aralifático)carbonilo, (heterocicloalifático)carbonilo, ((heterocicloalifático)alifático) carbonilo, (heteroaril)carbonilo, o (heteroaralifático)carbonilo;
- 35 R₈ es H o un grupo protector; y R₃ es un alquilo opcionalmente sustituido.

R₃ puede ser *t*-butilo.

- 40 P₃-L₂-P₂- puede ser



P₃-L₂-P₂- puede ser



- 5 También se describen los compuestos 3,7-dipropil-3,7-diazabicyclo[3,3,1]nonano, y 3,7-dipropil-3,7-diazabicyclo[3,3,1]nonan-9-ona.

Descripción de la invención

10 I. Definiciones

Para los fines de la presente invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75^a Ed. Además, los principios generales de la Química Orgánica se describen por Thomas Sorrell en Organic Chemistry, University Science Books, Sausalito (1999), y por M.B. Smith y J. March en Advanced Organic Chemistry, 5^a Ed., John Wiley & Sons, Nueva York (2001).

Como se describe en el presente documento, los compuestos de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, tales como los que se han ilustrado de forma general anteriormente, o como se muestra a modo de ejemplo mediante clases, subclases, y especies particulares de la invención.

Como se usa en el presente documento, el término "alifático" incluye los términos alquilo, alqueno, y alquino, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido como se establece a continuación.

Como se usa en el presente documento, un grupo "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático saturado que contiene 1-8 (por ejemplo, 1-6 o 1-4) átomos de carbono. Un grupo alquilo puede ser lineal o ramificado. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo. Un grupo alquilo puede estar sustituido (es decir, opcionalmente sustituido) con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo J ("Grupo J") que consiste en halo, cicloalifático (por ejemplo, cicloalquilo o cicloalqueno), heterocicloalifático (por ejemplo, heterocicloalquilo o heterocicloalqueno), arilo, heteroarilo, alcoxi, aroilo, heteroarilo, acilo (por ejemplo, (alifático)carbonilo, (cicloalifático)carbonilo, o (heterocicloalifático)carbonilo), nitro, ciano, amido (por ejemplo, (cicloalquilalquil)carbonilamino, aril-carbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquil)carbonilamino, (heterocicloalquilalquil)carbonilamino, heteroarilcarbonilamino, heteroaralquilcarbonilamino alquilaminocarbonilo, cicloalquilaminocarbonilo, heterocicloalquilamino-carbonilo, arilaminocarbonilo, o heteroarilaminocarbonilo), amino (por ejemplo, alifáticoamino, cicloalifáticoamino, o heterocicloalifáticoamino), sulfonilo (por ejemplo, alifático-SO₂-), sulfino, sulfano, sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoilo, sulfamida, oxo, carboxi, carbamoilo, cicloalifáticooxi, heterocicloalifáticooxi, ariloxi, heteroariloxi, aralquilo, heteroarilalcoxi, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi, e hidroxilo. Sin limitación, algunos ejemplos de alquilo sustituidos incluyen carboxi-alquilo (tal como HOOC-alquilo, alcoxycarbonilalquilo, y alquilcarboniloxialquilo), cianoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, acilalquilo, aralquilo, (alcoxiaril)alquilo, (sulfonilamino)alquilo (tal como (alquil-SO₂-amino)alquilo), aminoalquilo, amidoalquilo, (cicloalifático)alquilo, o haloalquilo.

Como se usa en el presente documento, un grupo "alqueno" se refiere a un grupo de carbono alifático que contiene 2-8 (por ejemplo, 2-6 o 2-4) átomos de carbono y al menos un doble enlace. Al igual que un grupo alquilo, un grupo alqueno puede ser lineal o ramificado. Ejemplos de un grupo alqueno incluyen, pero no se limitan a, alilo, isoprenilo, 2-butenilo, y 2-hexenilo. Un grupo alqueno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo J tales como halo, cicloalifático (por ejemplo, cicloalquilo o cicloalqueno), heterocicloalifático (por ejemplo, heterocicloalquilo o heterocicloalqueno), arilo, heteroarilo, alcoxi, aroilo, heteroarilo, acilo (por ejemplo, (alifático)carbonilo, (cicloalifático)carbonilo, o (heterocicloalifático)carbonilo), nitro, ciano, amido (por ejemplo, (cicloalquilalquil)carbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquil)carbonilamino, (heterocicloalquilalquil)carbonilamino, heteroarilcarbonilamino, heteroaralquilcarbonilamino alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, o heteroarilaminocarbonilo), amino (por ejemplo, alifáticoamino, cicloalifáticoamino, heterocicloalifáticoamino, o alifáticosulfonilamino), sulfonilo (por ejemplo, alquil-SO₂-, cicloalifático-SO₂-, o aril-SO₂-), sulfino, sulfano, sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoilo, sulfamida, oxo, carboxi, carbamoilo, cicloalifáticooxi, heterocicloalifáticooxi, ariloxi, heteroariloxi, aralquilo, heteroaralcoxi, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi, o hidroxilo. Sin limitación, algunos ejemplos de alquenos sustituidos incluyen cianoalqueno, alcoxialqueno, acilalqueno, hidroxialqueno, aralqueno, (alcoxiaril)alqueno, (sulfonilamino)alqueno (tal como (alquil-SO₂-amino)alqueno), aminoalqueno, amidoalqueno, (cicloalifático)alqueno, o haloalqueno.

Como se usa en el presente documento, un grupo "alquinilo" se refiere a un grupo de carbono alifático que contiene 2-8 (por ejemplo, 2-6 o 2-4) átomos de carbono y tiene al menos un triple enlace. Un grupo alquinilo puede ser lineal o ramificado. Ejemplos de un grupo alquinilo incluyen, pero no se limitan a, propargilo y butinilo. Un grupo alquinilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo J tales como aroílo, heteroaróilo, alcoxi, cicloalquiloxi, heterocicloalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, aralquiloxi, nitro, carboxi, ciano, halo, hidroxilo, sulfo, mercapto, sulfanilo (por ejemplo, alifáticosulfanilo o cicloalifáticosulfanilo), sulfonilo (por ejemplo, alifáticosulfonilo o cicloalifáticosulfonilo), sulfonilo (por ejemplo, alifático-SO₂-, alifáticoamino-SO₂-, o cicloalifático-SO₂-), amido (por ejemplo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, cicloalquilaminocarbonilo, heterocicloalquilaminocarbonilo, cicloalquilcarbonilamino, arilaminocarbonilo, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquil)carbonilamino, (cicloalquilalquil)carbonilamino, heteroaralquilcarbonilamino, heteroaril-carbonilamino o heteroarilaminocarbonilo), urea, tiourea, sulfamoílo, sulfamida, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, cicloalifático, heterocicloalifático, arilo, heteroarilo, acilo (por ejemplo, (cicloalifático)carbonilo o (heterocicloalifático)carbonilo), amino (por ejemplo, alifáticoamino), sulfoxi, oxo, carboxi, carbamoílo, (cicloalifático)oxi, (heterocicloalifático)oxi, o (heteroaril)alcoxi.

Como se usa en el presente documento, un "amido" incluye tanto "aminocarbonilo" como "carbonilamino." Estos términos, cuando se usan solos o junto con otro grupo, se refieren a un grupo amido tal como -N(R^X)-C(O)-R^X o -C(O)-N(R^X)₂, cuando se usa terminalmente; y se refieren a un grupo amida tal como -C(O)-N(R^X)- o -N(R^X)-C(O)- cuando se usa internamente, en el que R^X y R^Y se definen posteriormente. Ejemplos de grupos amido incluyen alquilamido (tal como alquilcarbonilamino o alquilaminocarbonilo), (heterocicloalifático)amido, (heteroaralquil)amido, (heteroaril)amido, (heterocicloalquil)alquilamido, arilamido, aralquilamido, (cicloalquil)alquilamido, o cicloalquilamido.

Como se usa en el presente documento, un grupo "amino" se refiere a -NR^XR^Y, en el que cada R^X y R^Y es independientemente hidrógeno, alifático, cicloalifático, (cicloalifático)alifático, arilo, aralifático, heterocicloalifático, (heterocicloalifático)alifático, heteroarilo, carboxi, sulfanilo, sulfonilo, sulfonilo, (alifático)carbonilo, (cicloalifático)carbonilo, ((cicloalifático)alifático)carbonilo, arilcarbonilo, (aralifático)carbonilo, (heterocicloalifático)carbonilo, ((heterocicloalifático)alifático)carbonilo, (heteroaril)carbonilo, o (heteroaralifático)carbonilo, cada uno de los cuales se define en el presente documento y está opcionalmente sustituido. Ejemplos de grupos amino incluyen alquilamino, dialquilamino, o arilamino. Cuando el término "amino" no es el grupo terminal (por ejemplo, alquilcarbonilamino), se representa por -NR^X-. R^X tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente.

Como se usa en el presente documento, un grupo "arilo", usado solo o como parte de un resto mayor como en "aralquilo", "aralcoxi", o "ariloxialquilo", se refiere a un sistema de anillos monocíclico (por ejemplo, fenilo); bicíclico (por ejemplo, indenilo, naftalenilo, tetrahidronaftilo, tetrahidroindenilo); y tricíclico (por ejemplo, fluorenilo, tetrahidrofluorenilo, o tetrahidroantracenoilo, antracenoilo) en el que el sistema de anillos monocíclico es aromático o al menos uno de los anillos en un sistema de anillos bicíclico o tricíclico es aromático. Los grupos bicíclicos y tricíclicos incluyen anillos carbocíclicos benzocondensados de 2 a 3 miembros. Por ejemplo, un grupo benzocondensado incluye fenilo condensado con dos o más restos carbocíclicos C₄₋₈. Un arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como alifático (por ejemplo, alquilo, alquenilo, o alquinilo); cicloalifático; (cicloalifático)alifático; heterocicloalifático; (heterocicloalifático)alifático; arilo; heteroarilo; alcoxi; (cicloalifático)oxi; (heterocicloalifático)oxi; ariloxi; heteroariloxi; (aralifático)oxi; (heteroaralifático)oxi; aroílo; heteroaróilo; amino; oxo (en un anillo carbocíclico no aromático de un arilo bicíclico o tricíclico benzocondensado); nitro; carboxi; amido; acilo (por ejemplo, alifátocarbonilo; (cicloalifático)carbonilo; ((cicloalifático)alifático)carbonilo; (aralifático)carbonilo; (heterocicloalifático)carbonilo; ((heterocicloalifático)alifático)carbonilo; o (heteroaralifático)carbonilo); sulfonilo (por ejemplo, alifático-SO₂- o amino-SO₂-); sulfonilo (por ejemplo, alifático-S(O)- o cicloalifático-S(O)-); sulfanilo (por ejemplo, alifático-S-); ciano; halo; hidroxilo; mercapto; sulfoxi; urea; tiourea; sulfamoílo; sulfamida; o carbamoílo. De forma alternativa, un arilo puede estar sin sustituir.

Los ejemplos no limitantes de arilos sustituidos incluyen haloarilo (por ejemplo, mono, di (tal como *p,m*-dihaloarilo), o (trihalo)arilo); (carboxi)arilo (por ejemplo, (alcoxicarbonil)arilo, ((aralquil)carboniloxi)arilo, o (alcoxicarbonil)arilo); (amido)arilo (por ejemplo, (aminocarbonil)arilo, (((alquilamino)alquil)aminocarbonil)arilo, (alquilcarbonil)aminoarilo, (arilaminocarbonil)arilo, o (((heteroaril)amino)carbonil)arilo); aminoarilo (por ejemplo, ((alquilsulfonil)amino)arilo o (dialquil)amino)arilo); (cianoalquil)arilo; (alcoxi)arilo; (sulfamoil)arilo (por ejemplo, (aminosulfonil)arilo); (alquilsulfonil)arilo; (ciano)arilo; (hidroxialquil)arilo; ((alcoxi)alquil)arilo; (hidroxil)arilo, ((carboxi)alquil)arilo; (((dialquil)amino)alquil)arilo; (nitroalquil)arilo; (((alquilsulfonil)amino)alquil)arilo; ((heterocicloalifático)carbonil)arilo; ((alquilsulfonil)alquil)arilo; (cianoalquil)arilo; (hidroxialquil)arilo; (alquilcarbonil)arilo; alquilarilo; (trihaloalquil)arilo; *p*-amino-*m*-alcoxicarbonilarilo; *p*-amino-*m*-cianoarilo; *p*-halo-*m*-aminoarilo; o (*m*-(heterocicloalifático)-*o*-(alquil)arilo).

Como se usa en el presente documento, un grupo "aralifático", tal como "aralquilo", se refiere a un grupo alifático (por ejemplo, un grupo alquilo C₁₋₄) que está sustituido con un grupo arilo. "Alifático", "alquilo", y "arilo" se definen en el presente documento. Un ejemplo de aralifático tal como un grupo aralquilo es bencilo.

Como se usa en el presente documento, un grupo "aralquilo" se refiere a un grupo alquilo (por ejemplo, un grupo alquilo C₁₋₄) que está sustituido con un grupo arilo. Tanto "alquilo" como "arilo" se han definido anteriormente. Un ejemplo de un grupo aralquilo es bencilo. Un aralquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

tales como alifático (por ejemplo, alquilo, alquenilo, o alquinilo sustituido o sin sustituir, incluyendo carboxialquilo, hidroxialquilo, o haloalquilo tal como trifluorometilo), cicloalifático (por ejemplo, cicloalquilo o cicloalquenilo sustituido o sin sustituir), (cicloalquil)alquilo, heterocicloalquilo, (heterocicloalquil)alquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, cicloalquiloxi, heterocicloalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, aralquiloxi, heteroaralquiloxi, aroilo, heteroaróilo, nitro, carboxi, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi, amido (por ejemplo, aminocarbonilo, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, (cicloalquilalquil)carbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquil)carbonilamino, (heterocicloalquilalquil)carbonilamino, heteroarilcarbonilamino, o heteroaralquilcarbonilamino), ciano, halo, hidroxilo, acilo, mercapto, alquilsulfanilo, sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoilo, sulfamida, oxo, o carbamoilo.

10 Como se usa en el presente documento, un "sistema de anillos bicíclico" incluye estructuras de 8 a 12 (por ejemplo, 9, 10, u 11) miembros que forman dos anillos, en las que los dos anillos tienen al menos un átomo en común (por ejemplo, 2 átomos en común). Los sistemas de anillos bicíclicos incluyen bicicloalifáticos (por ejemplo, bicicloalquilo o bicicloalquenilo), bicicloheteroalifáticos, arilos bicíclicos, y heteroarilos bicíclicos.

15 Como se usa en el presente documento, un grupo "cicloalifático" incluye un grupo "cicloalquilo" y un grupo "cicloalquenilo", cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido como se establece posteriormente.

Como se usa en el presente documento, un grupo "cicloalquilo" se refiere a un anillo carbocíclico saturado mono o bicíclico (condensado o con puente) de 3-10 (por ejemplo, 5-10) átomos de carbono. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo, norbornilo, cubilo, octahidro-indenilo, decahidro-naftilo, biciclo[3.2.1]octilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.3.1]nonilo, biciclo[3.3.2]decilo, biciclo[2.2.2]octilo, adamantilo, azacicloalquilo, o ((aminocarbonil)cicloalquil)cicloalquilo. Un grupo "cicloalquenilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo carbocíclico no aromático de 3-10 (por ejemplo, 4-8) átomos de carbono que tiene uno o más dobles enlaces. Ejemplos de grupos cicloalquenilo incluyen ciclopentenilo, 1,4-ciclohexa-dienilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, hexahidro-indenilo, octahidro-naftilo, ciclohexenilo, ciclopentenilo, biciclo[2.2.2]octenilo, o biciclo[3.3.1]nonenilo. Un grupo cicloalquilo o cicloalquenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo J tales como alifático (por ejemplo, alquilo, alquenilo, o alquinilo), cicloalifático, (cicloalifático)alifático, heterocicloalifático, (heterocicloalifático)alifático, arilo, heteroarilo, alcoxi, (cicloalifático)oxi, (heterocicloalifático)oxi, ariloxi, heteroariloxi, (aralifático)oxi, (heteroaralifático)oxi, aroilo, heteroaróilo, amino, amido (por ejemplo, (alifático)carbonilamino, (cicloalifático)carbonilamino, ((cicloalifático)alifático)carbonilamino, (aril)carbonilamino, (aralifático)carbonilamino, (heterocicloalifático)carbonilamino, ((heterocicloalifático)alifático)carbonilamino, (heteroaril)carbonilamino, o ((heteroaralifático)carbonilamino), nitro, carboxi (por ejemplo, HOOC-, alcoxycarbonilo, o alquilcarboniloxi), acilo ((por ejemplo, (cicloalifático)carbonilo, (cicloalifático)alifático)carbonilo, (aralifático)carbonilo, (heterocicloalifático)carbonilo, ((heterocicloalifático)alifático)carbonilo, o (heteroaralifático)carbonilo), ciano, halo, hidroxilo, mercapto, sulfonilo (por ejemplo, alquil-SO₂- y aril-SO₂-), sulfinilo ((por ejemplo, alquil-S(O)-), sulfanilo (por ejemplo, alquil-S-), sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoilo, sulfamida, oxo, o carbamoilo.

40 Como se usa en el presente documento, "resto cíclico" incluye cicloalifático, heterocicloalifático, arilo, o heteroarilo, cada uno de los cuales se ha definido anteriormente.

Como se usa en el presente documento, el término "heterocicloalifático" incluye un grupo heterocicloalquilo y un grupo heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido como se establece posteriormente.

45 Como se usa en el presente documento, un grupo "heterocicloalquilo" se refiere a una estructura de anillos saturada de 3-10 miembros mono o bicíclica (condensada o con puente) (por ejemplo, mono o bicíclica de 5 a 10 miembros), en la que uno o más de los átomos en el anillo es un heteroátomo (por ejemplo, N, O, S, o combinaciones de los mismos). Ejemplos de un grupo heterocicloalquilo incluyen piperidilo, piperazilo, tetrahidro-piranilo, tetrahidrofurilo, 1,4-dioxolanilo, 1,4-ditianilo, 1,3-dioxolanilo, oxazolidilo, isoxazolidilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, octahidrobenzofurilo, octahidrocromenilo, octahidrotiocromenilo, octahidroindolilo, octahidropirindinilo, decahidro-quinolinilo, octahidrobenzobenzofurilo, 2-oxa-biciclo[2.2.2]octilo, 1-aza-biciclo[2.2.2]octilo, 3-aza-biciclo[3.2.1]octilo, y 2,6-dioxatriciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonilo. Un grupo heterocicloalquilo monocíclico puede estar condensado con un resto fenilo tal como tetrahidroisoquinolina. Un grupo "heterocicloalquenilo", como se usa en el presente documento, se refiere a una estructura de anillos no aromática mono o bicíclica (por ejemplo, mono o bicíclica de 5 a 10 miembros) que tiene uno o más dobles enlaces, y en la que uno o más de los átomos en el anillo es un heteroátomo (por ejemplo, N, O, o S). Los monociclo y bicicloheteroalifáticos se numeran de acuerdo con la nomenclatura química convencional.

Un grupo heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo J tales como alifático (por ejemplo, alquilo, alquenilo, o alquinilo), cicloalifático, (cicloalifático)alifático, heterocicloalifático, (heterocicloalifático)alifático, arilo, heteroarilo, alcoxi, (cicloalifático)oxi, (heterocicloalifático)oxi, ariloxi, heteroariloxi, (aralifático)oxi, (heteroaralifático)oxi, aroilo, heteroaróilo, amino, amido (por ejemplo, (alifático)carbonilamino, (cicloalifático)carbonilamino, ((cicloalifático) alifático)carbonilamino, (aril)carbonilamino, (aralifático)carbonilamino, (heterocicloalifático)carbonilamino, ((heterocicloalifático)alifático)carbonilamino, (heteroaril)carbonilamino, o (heteroaralifático)carbonilamino), nitro, carboxi (por ejemplo, HOOC-, alcoxycarbonilo, o alquilcarboniloxi), acilo ((por ejemplo, (cicloalifático)carbonilo, ((cicloalifático)alifático)carbonilo, (aralifático)carbonilo, (heterocicloalifático)carbonilo,

((heterocicloalifático)alifático)carbonilo, o (heteroaralifático)carbonilo), nitro, ciano, halo, hidroxilo, mercapto, sulfonilo (por ejemplo, alquilsulfonilo o arilsulfonilo), sulfonilo (por ejemplo, alquilsulfonilo), sulfanilo (por ejemplo, alquilsulfanilo), sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoilo, sulfamida, oxo, o carbamoilo).

5 Un grupo "heteroarilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillos monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene de 4 a 15 átomos en el anillo en el que uno o más de los átomos en el anillo es un heteroátomo (por ejemplo, N, O, S, o combinaciones de los mismos) y en el que el sistema de anillos monocíclico es aromático o al menos uno de los anillos en los sistemas de anillos bicíclicos o tricíclicos es aromático. Un grupo heteroarilo incluye un sistema de anillos benzocondensado que tiene de 2 a 3 anillos. Por ejemplo, un grupo
10 benzocondensado incluye benzo condensado con uno o dos restos heterocicloalifático de 4 a 8 miembros (por ejemplo, indolizilo, indolilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolinilo, benzo[b]furilo, benzo[b]tiofenilo, quinolinilo, o isoquinolinilo). Algunos ejemplos de heteroarilo son azetidino, piridilo, 1H-indazolilo, furilo, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofurilo, isoquinolinilo, benzotiazolilo, xanteno, tioxanteno, fenotiazina, dihidroindol, benzo[1,3]dioxol, benzo[b]furilo, benzo[b]tiofenilo, indazolilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, purilo, cinolilo, quinolilo, quinazolilo, cinolilo, ftalazilo, quinazolilo, quinoxalilo, isoquinolilo, 4H-quinolizilo, benzo-1,2,5-
15 tiadiazolilo, o 1,8-naftiridilo.

Sin limitación, heteroarilos monocíclicos incluyen furilo, tiofenilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 2H-piraniilo, 4H-piraniilo, piridilo, piridazilo, pirimidilo, pirazolilo, pirazilo, o 1,3,5-triazilo. Los heteroarilos monocíclicos se numeran de acuerdo con la nomenclatura química convencional.

Sin limitación, heteroarilos bicíclicos incluyen indolizilo, indolilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolinilo, benzo[b]furilo, benzo[b]tiofenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolizilo, isoindolilo, indolilo, benzo[b]furilo, benzo[b]tiofenilo, indazolilo, benzimidazilo, benzotiazolilo, purinilo, 4H-quinolizilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolilo, ftalazilo, quinazolilo, quinoxalilo, 1,8-naftiridilo, o pteridilo. Los heteroarilos bicíclicos se numeran de acuerdo con la nomenclatura química convencional.

Un heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como alifático (por ejemplo, alquilo, alqueno, o alquino); cicloalifático; (cicloalifático)alifático; heterocicloalifático; (heterocicloalifático)alifático; arilo; heteroarilo; alcoxi; (cicloalifático)oxi; (heterocicloalifático)oxi; ariloxi; heteroariloxi; (aralifático)oxi; (heteroaralifático)oxi; aroilo; heteroarilo; amino; oxo (en un anillo carbocíclico o heterocíclico no aromático de un heteroarilo bicíclico o tricíclico); carboxi; amido; acilo (por ejemplo, alifáticocarbonilo; (cicloalifático)carbonilo; ((cicloalifático)alifático)carbonilo; (aralifático)carbonilo; (heterocicloalifático)carbonilo; ((heterocicloalifático)alifático)carbonilo; o (heteroaralifático)carbonilo); sulfonilo (por ejemplo, alifáticosulfonilo o aminosulfonilo); sulfonilo (por ejemplo, alifáticosulfonilo); sulfanilo (por ejemplo, alifáticosulfanilo); nitro; ciano; halo; hidroxilo; mercapto; sulfoxi; urea; tiourea; sulfamoilo; sulfamida; o carbamoilo. De forma alternativa, un heteroarilo puede estar sin sustituir.

Los ejemplos no limitantes de heteroarilos sustituidos incluyen (halo)heteroarilo (por ejemplo, mono y di(halo)heteroarilo); (carboxi)heteroarilo (por ejemplo, (alcoxycarbonil)heteroarilo); cianoheteroarilo; aminoheteroarilo (por ejemplo, ((alquilsulfonil)amino)heteroarilo y ((dialquil)amino)heteroarilo); (amido)heteroarilo (por ejemplo, aminocarbonilheteroarilo, ((alquilcarbonil)amino)heteroarilo, (((alquil)amino)alquil)aminocarbonilheteroarilo, (((heteroaril)amino)carbonil)heteroarilo, ((heterocicloalifático)carbonil)heteroarilo, o ((alquilcarbonil)amino)heteroarilo); (cianoalquil)heteroarilo; (alcoxi)heteroarilo; (sulfamoil)heteroarilo (por ejemplo, (aminosulfonil)heteroarilo); (sulfonil)heteroarilo ((por ejemplo, (alquilsulfonil)heteroarilo); (hidroxialquil)heteroarilo; (alcoxialquil)heteroarilo; (hidroxil)heteroarilo; ((carboxi)alquil)heteroarilo; (((dialquil)amino)alquil)heteroarilo; (heterocicloalifático)heteroarilo; (cicloalifático)heteroarilo; (nitroalquil)heteroarilo; (((alquilsulfonil)amino)alquil)heteroarilo; ((alquilsulfonil)alquil)heteroarilo; (cianoalquil)heteroarilo; (acil)heteroarilo (por ejemplo, (alquilcarbonil)heteroarilo); (alquil)heteroarilo; y (haloalquil)heteroarilo (por ejemplo, trihaloalquilheteroarilo).

Un "heteroaralifático" (tal como un grupo heteroaralquilo) como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alifático (por ejemplo, un grupo alquilo C₁₋₄) que está sustituido con un grupo heteroarilo. "Alifático", "alquilo", y "heteroarilo" se han definido anteriormente.

Un grupo "heteroaralquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo (por ejemplo, un grupo alquilo C₁₋₄) que está sustituido con un grupo heteroarilo. Tanto "alquilo" como "heteroarilo" se han definido anteriormente. Un heteroaralquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como alquilo (incluyendo carboxialquilo, hidroxialquilo, y haloalquilo tal como trifluorometilo), alqueno, alquino, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterocicloalquilo, (heterocicloalquil)alquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, cicloalquiloxi, heterocicloalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, aralquiloxi, heteroaralquiloxi, aroilo, heteroarilo, nitro, carboxi, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi, aminocarbonilo, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, (cicloalquilalquil)carbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquil)carbonilamino, (heterocicloalquilalquil)carbonilamino, heteroarilcarbonilamino, heteroaralquilcarbonilamino, ciano, halo, hidroxilo, acilo, mercapto, alquilsulfanilo, sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoilo, sulfamida, oxo, o carbamoilo.

Como se usa en el presente documento, un grupo "acilo" se refiere a un grupo formilo o $R^X-C(O)-$ (tal como alquil- $C(O)-$, también denominado "alquilcarbonilo") en el que R^X y "alquilo" se han definido anteriormente. Acetilo y pivaloilo son ejemplos de grupos acilo.

- 5 Como se usa en el presente documento, un "aróilo" o "heteroaróilo" se refiere a un aril- $C(O)-$ o un heteroaril- $C(O)-$. La parte arilo y heteroarilo del aróilo o heteroaróilo está opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente.

Como se usa en el presente documento, un grupo "alcoxi" se refiere a un grupo alquil- $O-$ en el que "alquilo" se ha definido anteriormente.

- 10 Como se usa en el presente documento, un grupo "carbamoilo" se refiere a un grupo que tiene la estructura $-O-CO-NR^X R^Y$ o $-NR^X-CO-O-R^Z$ en el que R^X y R^Y se han definido anteriormente y R^Z puede ser alifático, arilo, aralifático, heterocicloalifático, heteroarilo, o heteroaralifático.

- 15 Como se usa en el presente documento, un grupo "carboxi" se refiere a $-COOH$, $-COOR^X$, $-OC(O)H$, $-OC(O)R^X$ cuando se usa como un grupo terminal; o $-OC(O)-$ o $-C(O)O-$ cuando se usa como un grupo interno.

Como se usa en el presente documento, un grupo "haloalifático" se refiere a un grupo alifático sustituido con 1-3 halógenos. Por ejemplo, el término haloalquilo incluye el grupo $-CF_3$.

- 20 Como se usa en el presente documento, un grupo "mercapto" se refiere a $-SH$.

Como se usa en el presente documento, un grupo "sulfo" se refiere a $-SO_3H$ o $-SO_3R^X$ cuando se usa terminalmente o $-S(O)_3-$ cuando se usa internamente.

- 25 Como se usa en el presente documento, un grupo "sulfamida" se refiere a la estructura $-NR^X-S(O)_2-NR^Y R^Z$ cuando se usa terminalmente y $-NR^X-S(O)_2-NR^Y-$ cuando se usa internamente, en la que R^X , R^Y , y R^Z se han definido anteriormente.

- 30 Como se usa en el presente documento, un grupo "sulfonamida" se refiere a la estructura $-S(O)_2-NR^X R^Y$ o $-NR^X-S(O)_2-R^Z$ cuando se usa terminalmente; o $-S(O)_2-NR^X-$ o $-NR^X-S(O)_2-$ cuando se usa internamente, en la que R^X , R^Y , y R^Z se han definido anteriormente.

- 35 Como se usa en el presente documento, un grupo "sulfanilo" se refiere a $-S-R^X$ cuando se usa terminalmente y a $-S-$ cuando se usa internamente, en el que R^X se ha definido anteriormente. Ejemplos de sulfanilo incluyen alifático- $S-$, cicloalifático- $S-$, aril- $S-$, o similar.

- 40 Como se usa en el presente documento un grupo "sulfinilo" se refiere a $-S(O)-R^X$ cuando se usa terminalmente y a $-S(O)-$ cuando se usa internamente, en el que R^X se ha definido anteriormente. Grupos sulfinilo a modo de ejemplo incluyen alifático- $S(O)-$, aril- $S(O)-$, (cicloalifático(alifático))- $S(O)-$, cicloalquil- $S(O)-$, heterocicloalifático- $S(O)-$, heteroaril- $S(O)-$, o similar.

- 45 Como se usa en el presente documento, un grupo "sulfonilo" se refiere a $-S(O)_2-R^X$ cuando se usa terminalmente y a $-S(O)_2-$ cuando se usa internamente, en el que R^X se ha definido anteriormente. Grupos sulfonilo a modo de ejemplo incluyen alifático- $S(O)_2-$, aril- $S(O)_2-$, ((cicloalifático(alifático))- $S(O)_2-$, cicloalifático- $S(O)_2-$, heterocicloalifático- $S(O)_2-$, heteroaril- $S(O)_2-$, (cicloalifático(amido(alifático)))- $S(O)_2-$ o similar.

Como se usa en el presente documento, un grupo "sulfoxi" se refiere a $-O-SO-R^X$ o $-SO-O-R^X$, cuando se usa terminalmente y a $-O-S(O)-$ o $-S(O)-O-$ cuando se usa internamente, en el que R^X se ha definido anteriormente.

- 50 Como se usa en el presente documento, un grupo "halógeno" o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo, o yodo.

Como se usa en el presente documento, un grupo "alcoxicarbonilo", que está incluido en "carboxi", usado solo o en combinación con otro grupo, se refiere a un grupo tal como alquil- $O-C(O)-$.

- 55 Como se usa en el presente documento, un grupo "alcoxialquilo" se refiere a un grupo alquilo tal como alquil- $O-$ alquil-, en el que alquilo se ha definido anteriormente.

Como se usa en el presente documento, un grupo "carbonilo" se refiere a $-C(O)-$.

- 60 Como se usa en el presente documento, un grupo "oxo" se refiere a $=O$.

Como se usa en el presente documento, un grupo "aminoalquilo" se refiere a la estructura $(R^X)_2N$ -alquil-.

- 65 Como se usa en el presente documento, un grupo "cianoalquilo" se refiere a la estructura (NC) -alquil-.

Como se usa en el presente documento, un grupo "urea" se refiere a la estructura $-NR^X-CO-NR^YR^Z$ y un grupo "tiourea" se refiere a la estructura $-NR^X-CS-NR^YR^Z$ cuando se usa terminalmente y a $-NR^X-CO-NR^Y-$ o $NR^X-CS-NR^Y-$ cuando se usa internamente, en la que R^X , R^Y , y R^Z se han definido anteriormente.

- 5 Como se usa en el presente documento, un grupo "guanidina" se refiere a la estructura $-N=C(N(R^XR^Y))N(R^XR^Y)$ o $-NR^X-C(=NR^X)NR^XR^Y$, en la que R^X y R^Y se han definido anteriormente.

Como se usa en el presente documento, un grupo "amidino" se refiere a la estructura $-C=(NR^X)N(R^XR^Y)$, en la que R^X y R^Y se han definido anteriormente.

- 10 En general, el término "vecinal" se refiere a la localización de sustituyentes en un grupo que incluye dos o más átomos de carbono, en la que los sustituyentes se unen átomos de carbono adyacentes.

- 15 En general, el término "geminal" se refiere a la localización de sustituyentes en un grupo que incluye dos o más átomos de carbono, en la que los sustituyentes se unen al mismo átomo de carbono.

- Los términos "terminalmente" e "internamente" se refieren a la localización de un grupo dentro de un sustituyente. Un grupo es terminal cuando el grupo está presente en el extremo del sustituyente sin ninguna unión más al resto de la estructura química. Carboxi-alquilo, es decir, $R^XO(O)C$ -alquilo es un ejemplo de un grupo carboxi usado terminalmente. Un grupo es interno cuando el grupo está presente en el medio de un sustituyente en el que el extremo del sustituyente está unido al resto de la estructura química. Alquilarcoxi (por ejemplo, alquil-C(O)-O- o alquil-O-C(O)-) y alquilarcoxiarilo (por ejemplo, alquil-C(O)-O-aril- o alquil-O-C(O)-aril-) son ejemplos de grupos carboxi usados internamente.

- 25 Como se usa en el presente documento, un grupo "cíclico" incluye un sistema de anillos mono, bi, y tricíclico, tal como cicloalifático, heterocicloalifático, arilo, o heteroarilo, cada uno de los cuales se ha definido anteriormente.

- Como se usa en el presente documento, un "sistema de anillos bicíclico con puente" se refiere a un sistema de anillos heterocicloalifático bicíclico o a un sistema de anillos cicloalifático bicíclico en el que los anillos tienen un puente. Ejemplos de sistemas de anillos bicíclicos con puente incluyen, pero no se limitan a, adamantanilo, norbornanilo, biciclo[3.2.1]octilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.3.1]nonilo, biciclo[3.2.3]nonilo, 2-oxabiciclo[2.2.2]octilo, 1-azabiciclo[2.2.2]octilo, 3-azabiciclo[3.2.1]octilo, y 2,6-dioxa-triciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonilo. Un sistema de anillos bicíclico con puente puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como alquilo (incluyendo carboxialquilo, hidroxialquilo, y haloalquilo tal como trifluorometilo), alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterocicloalquilo, (heterocicloalquil)alquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, cicloalquiloxi, heterocicloalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, aralquiloxi, heteroaralquiloxi, aroilo, heteroaroiilo, nitro, carboxi, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi, aminocarbonilo, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, (cicloalquilalquil)carbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquil)carbonilamino, (heterocicloalquilalquil)carbonilamino, heteroarilcarbonilamino, heteroaralquilcarbonilamino, ciano, halo, hidroxilo, acilo, mercapto, alquilsulfanilo, sulfoxi, urea, tiourea, sulfamilo, sulfamida, oxo, o carbamilo.

- Como se usa en el presente documento, una "cadena alifática" se refiere a un grupo alifático lineal o ramificado (por ejemplo, grupos alquilo, grupos alquenilo, o grupos alquinilo). Una cadena alifática lineal tiene la estructura $-(CH_2)_v-$, en la que v es 1-6. Una cadena alifática ramificada es una cadena alifática lineal que está sustituida con uno o más grupos alifáticos. Una cadena alifática ramificada tiene la estructura $-(CHQ)_v-$ en la que Q es hidrógeno o un grupo alifático; sin embargo, Q deberá ser un grupo alifático en al menos un caso. El término cadena alifática incluye cadenas alquilo, cadenas alquenilo, y cadenas alquinilo, en las que alquilo, alquenilo, y alquinilo se han definido anteriormente.

- 50 La expresión "opcionalmente sustituido" se usa de forma intercambiable con la expresión "sustituido o sin sustituir". Como se describe en el presente documento, los compuestos de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, tales como los que se han ilustrado de forma general anteriormente, o como se muestra a modo de ejemplo en clases, subclases, y especies particulares de la invención. Como se describe en el presente documento, las variables R_1 , R_2 , y R_3 , así como otras variables, incluyen grupos específicos, tales como alquilo y arilo. A menos que se indique otra cosa, cada grupo específico para las variables R_1 , R_2 , y R_3 , y otras variables contenidas en los mismos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento. Cada sustituyente de un grupo específico está además opcionalmente sustituido con uno a tres de halo, ciano, oxo, alcoxi, hidroxilo, amino, nitro, arilo, cicloalifático, heterocicloalifático, heteroarilo, haloalquilo, y alquilo. Por ejemplo, un grupo alquilo puede estar sustituido con alquilsulfanilo y el alquilsulfanilo puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres de halo, ciano, oxo, alcoxi, hidroxilo, amino, nitro, arilo, haloalquilo, y alquilo. Como ejemplo adicional, la parte cicloalquilo de un (cicloalquil)carbonilamino puede estar opcionalmente sustituida con uno a tres de halo, ciano, alcoxi, hidroxilo, nitro, haloalquilo, y alquilo. Cuando dos grupos alcoxi están unidos al mismo átomo o a átomos adyacentes, los dos grupos alcoxi pueden formar un anillo junto con el átomo o átomos al que están unidos.

65

En general, el término "sustituido", tanto si está precedido por el término "opcionalmente" como si no, se refiere al reemplazo de radicales hidrógeno en una estructura determinada por el radical de un sustituyente específico. Se han descrito anteriormente sustituyentes específicos en las definiciones y se describirán posteriormente en la descripción de compuestos y ejemplos de los mismos. A menos que se indique otra cosa, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición de una estructura determinada puede estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado entre un grupo específico, el sustituyente puede ser igual o diferente en cada posición. Un sustituyente de anillo, tal como un heterocicloalquilo, puede estar unido a otro anillo, tal como un cicloalquilo, para formar un sistema de anillos espiro-bicíclico, por ejemplo, cuando ambos anillos comparten un átomo común. Las combinaciones de sustituyentes previstas por la presente invención son las combinaciones que resultan en la formación de compuestos estables químicamente viables.

La expresión "estable o químicamente viable", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que no se alteran básicamente cuando se someten a las condiciones que permiten su producción, detección, y preferentemente su recuperación, purificación, y uso para uno o más de los fines que se desvelan en el presente documento. En algunas realizaciones, un compuesto estable o un compuesto químicamente viable es el que no se altera básicamente cuando se mantiene una temperatura de 40 °C o inferior, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana.

Como se usa en el presente documento, una cantidad eficaz se define como la cantidad requerida para conseguir un efecto terapéutico en un paciente tratado, y se determina habitualmente basándose en la edad, área superficial, peso, y estado general del paciente. La interrelación de dosificaciones para animales y seres humanos (basadas en miligramos por metro cuadrado de superficie corporal) se describe en Freireich et al., *Cancer Chemother. Rep.*, 50: 219 (1966). El área superficial corporal se puede determinar aproximadamente a partir de la altura y el peso del paciente. Véase, por ejemplo, *Scientific Tables*, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, Nueva York, 537 (1970). Como se usa en el presente documento, "paciente" se refiere a un mamífero, incluyendo ser humano.

A menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir todas las formas isoméricas (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas, y geométricas (o conformacionales)) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, los isómeros (Z) y (E) en los dobles enlaces, y los isómeros conformacionales (Z) y (E). Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales así como las mezclas enantioméricas, diastereoméricas, y geométricas (o conformacionales) de los compuestos de la presente invención están dentro del ámbito de la invención. A menos que se indique otra cosa, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención están dentro del ámbito de la invención. Además, a menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir los compuestos que difieren únicamente en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por el reemplazo de hidrógeno por deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C están dentro del ámbito de la presente invención. Tales compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas o sondas analíticas en ensayos biológicos.

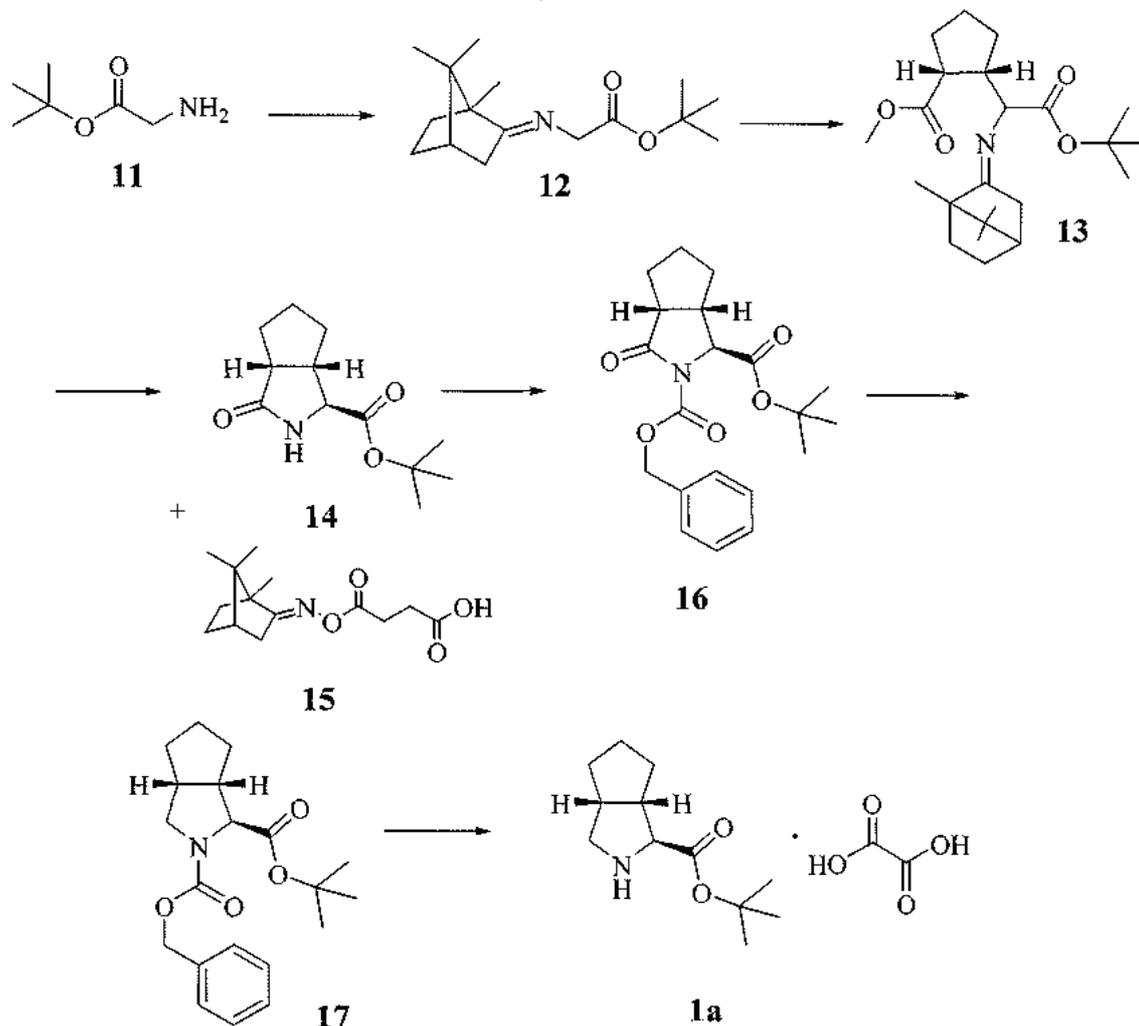
Como se usa en el presente documento, EDC es 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, HOBt es 1-hidroxibenzotriazol, HO-Suc es N-hidroxisuccinimida, THF es tetrahidrofurano, TFA es ácido trifluoroacético, DCM es diclorometano, DMAP es 4-dimetilaminopiridina, DIPEA es diisopropiletilamina, DMF es dimetilformamida, TFA es ácido trifluoroacético, y CBZ es benciloxicarbonilo, y TEMPO es 2,2,6,6-tetrametilpiperidiniloxi.

Como se usa en el presente documento, RMN ^1H representa resonancia magnética nuclear de protón, y TLC representa cromatografía en capa fina.

50 II. *Procesos y compuestos intermedios*

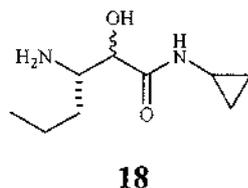
Se describe un proceso y compuestos intermedios para la preparación de un compuesto de fórmula **1** cómo se perfila en el Esquema I.

Esquema II



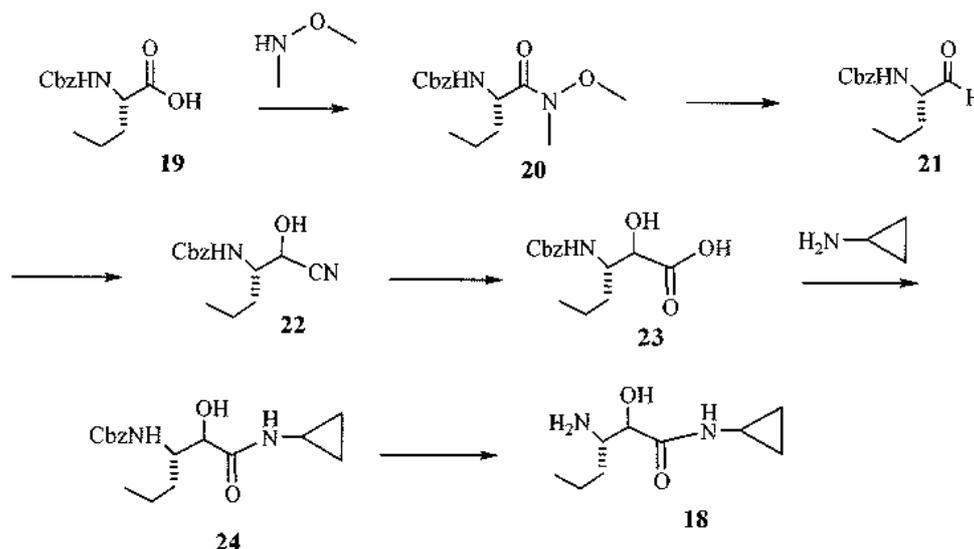
Con respecto al Esquema II, la canforimina de fórmula 12 se prepara por reacción del éster de *t*-butilo de glicina de fórmula 11 con (1*S*)-(-)alcanfor en presencia de un ácido de Lewis tal como, por ejemplo, eterato de trifluoruro de boro. La adición de Michael de la amina de fórmula 12 con ciclopentenocarboxilato de metilo proporciona un aducto de fórmula 13. El isómero individual del compuesto 13 mostrado se obtiene por recristalización del producto en bruto a partir de una mezcla de isopropanol y agua. La retirada de la canforimina con hidroxilamina en presencia de acetato sódico y posterior ciclación proporciona el éster de lactama de fórmula 14. Opcionalmente, la mezcla de reacción se puede tratar con anhídrido succínico para facilitar la recuperación del producto deseado de fórmula 14 y el derivado de alcanfor de fórmula 15. La lactama de fórmula 14 se convierte en su derivado de benziloxycarbonilo de fórmula 16 por tratamiento con una base tal como, por ejemplo, hidruro sódico, seguido de cloroformiato de benzilo. La reducción de la lactama de fórmula 16 con un agente reductor de hidruro tal como, por ejemplo, borano-sulfuro de dimetilo-piperidina proporciona el éster de carbamato de fórmula 17. La retirada del grupo protector benziloxycarbonilo se puede conseguir en condiciones de reducción tales como, por ejemplo, hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio tal como, por ejemplo, hidróxido de paladio, para obtener el éster de pirrolidina bicíclica deseado de fórmula 17. El aislamiento del éster de fórmula 17 se consigue opcionalmente a través de la formación de una sal tal como, por ejemplo, una sal de oxalato de fórmula 1a.

Además se describen procesos para la preparación de compuestos de Fórmula 2. Un ejemplo específico de un compuesto de Fórmula 2, en la que R₄ es H, R₅ es *n*-propilo, y R₄ es ciclopropilo, se muestra a continuación en la fórmula 18.



El compuesto **18** se puede preparar como se perfila en el Esquema III.

Esquema III



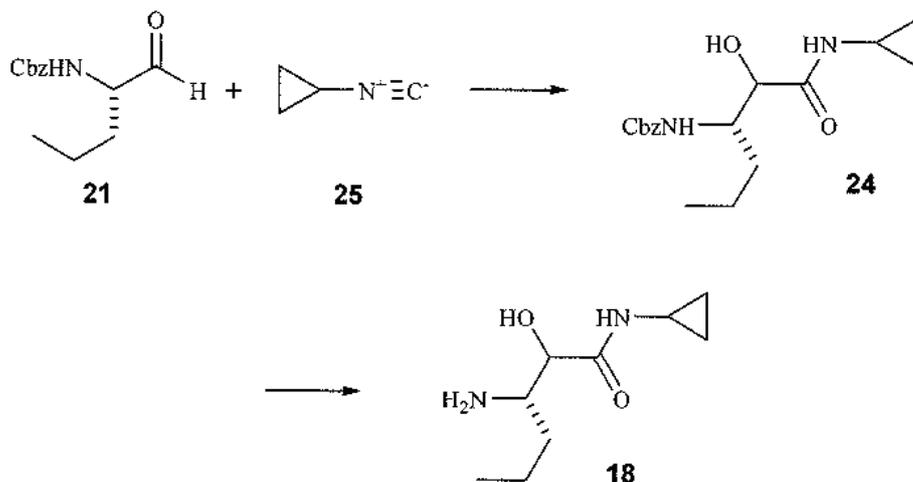
5

En el Esquema III, se prepara la metoximetilamida de Cbz-norvalina de fórmula 20 por reacción de la Cbz-norvalina de fórmula 19 con metoximetilamina en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como, por ejemplo, EDC. La reducción del compuesto de fórmula 20 con un reactivo de hidruro tal como, por ejemplo, hidruro de litio y aluminio o hidruro de diisobutilaluminio a temperaturas entre -20 °C y 10 °C proporciona un compuesto de norvalinal de fórmula 21. La preparación de la correspondiente cianohidrina de fórmula 22 se consigue haciendo reaccionar un compuesto de fórmula 21 con un cianuro de metal alcalino tal como, por ejemplo, cianuro potásico, en presencia de un tiosulfito de metal alcalino tal como, por ejemplo, tiosulfito sódico. La hidrólisis del compuesto de fórmula 22 en presencia de HCl en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dioxano, y a una temperatura elevada de aproximadamente 50 °C a 110 °C conduce al correspondiente ácido 3-amino-2-hidroxihexanoico (no se muestra) que se convierte en el derivado de Cbz de fórmula 23 por reacción con Cbz-hidroxisuccinimida. La ciclopropilamida de fórmula 24 se prepara a partir del compuesto 23 por reacción con ciclopropilamina en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como, por ejemplo, EDC. La retirada del grupo Cbz para obtener un compuesto de fórmula 18 se consigue en condiciones de reducción conocidas tales como, por ejemplo, hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio.

20

Como se ilustra continuación en el Esquema IV, se puede preparar la ciclopropilamida de Fórmula 18 usando la reacción de Passerini (véase, por ejemplo, A. Doemling *et. al.*, *Angew. Chem.*, 2000, 112, 3300-3344).

Esquema IV

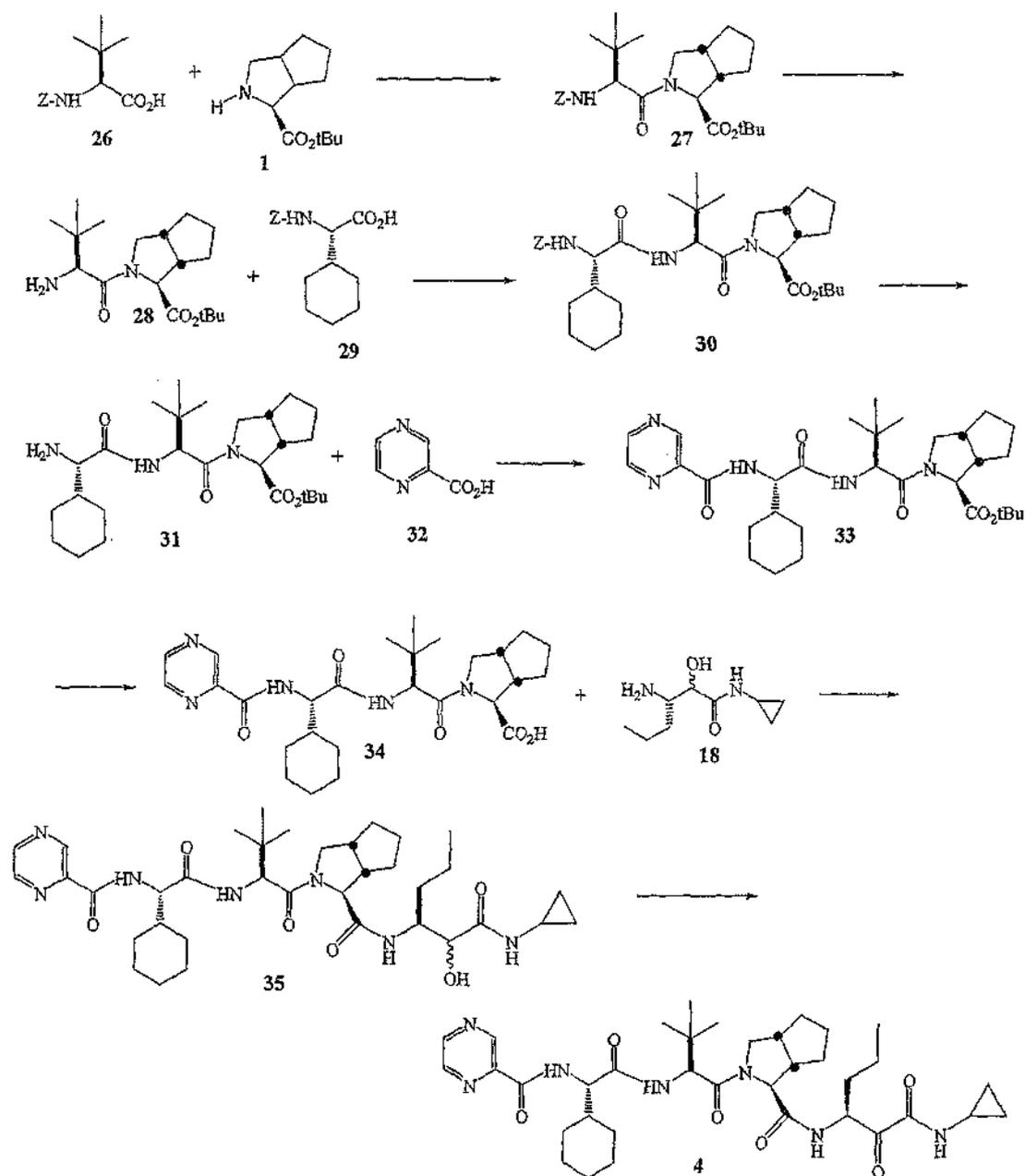


- Por referencia al Esquema IV, la reacción del Cbz-valinal **21** con el isocianuro de ciclopropilo de fórmula **25** (disponible en Oakwood Products, Inc., West Columbia, SC 29172, EE. UU.) en presencia de ácido trifluoroacético, opcionalmente en presencia de un catalizador asimétrico proporciona la ciclopropilamida de fórmula **24**. Véase, por ejemplo, Schreiber, *et. al.*, *Org. Lett.*, 2004, 6, 4231. El compuesto intermedio de trifluoroacetato (no se muestra) se hidroliza durante el aislamiento para producir directamente el compuesto **24**. La retirada del grupo protector Cbz para obtener el compuesto de fórmula **18** se consigue en condiciones de reducción como se ha descrito anteriormente.
- 10 Los compuestos de hidroxi-ácido de fórmula 23 se pueden preparar de acuerdo con los métodos que se describen en los documentos de Patente de Estados Unidos con números 6.020.518; 6.087.530 y 6.639.094.

Aunque los procesos que se muestran en los esquemas III y IV anteriores ilustran la síntesis de un compuesto específico (de fórmula **18**), los procesos de los esquemas III y IV se pueden usar para producir otros compuestos de Fórmula 2.

Como se ilustra en el Esquema V, la presente invención describe además un proceso y compuestos intermedios para la preparación de un compuesto de Fórmula 4.

Esquema V



Con respecto al Esquema V, el aminoéster bicíclico de Fórmula 1, en la que R₃ es *t*-butilo, se hace reaccionar con un aminoácido protegido de fórmula 26 (en la que Z es un grupo protector de amina y se puede retirar en condiciones

5 ácidas, básicas o de hidrogenación diferentes de las que se han usado para la retirada del grupo protector R₃) en presencia de un reactivo de acoplamiento, para obtener el amido-éster de fórmula 27. El grupo protector Z se retira del amido-éster de fórmula 27 para obtener el compuesto de amina-éster de fórmula 28.

La reacción del compuesto que contiene amino de fórmula 28 con el aminoácido protegido 29 en presencia de un

10 reactivo de acoplamiento proporciona un tri péptido de fórmula 30.

La retirada del grupo protector Z en el tri péptido de fórmula 30 proporciona el amino-tripéptido libre de fórmula 31.

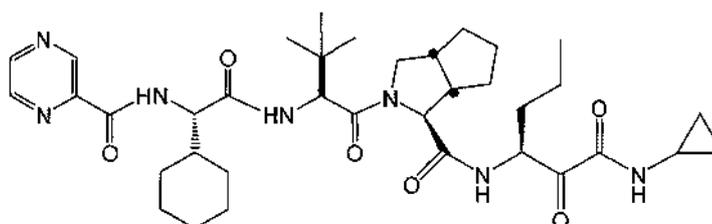
La reacción del amino-tripéptido de fórmula 31 con ácido pirazina-2-carboxílico, de fórmula 32, en presencia de un

15 reactivo de acoplamiento proporciona que el éster de amida-tripéptido de fórmula 33.

La hidrólisis del éster del éster de amida-tripéptido de fórmula **33** proporciona el ácido de amido-tripéptido de fórmula **34**.

5 La reacción del ácido de amido-tripéptido de fórmula **34** con la amino-hidroxi amida de fórmula **18** en presencia de un reactivo de acoplamiento proporciona el hidroxipéptido de fórmula **35**.

En la etapa final, la oxidación del grupo hidroxilo del compuesto de fórmula **35** proporciona el compuesto de Fórmula 4.



4

10

La oxidación del compuesto **35** se puede conseguir con una diversidad de agentes oxidantes conocidos, tales como, por ejemplo: ácido crómico en acetona; peryodinato de Dess-Martin (1,1-dihidro-1,1,1-triacetoxi-1,2-benzoyodooxol-3(1H)-ona); hipoclorito sódico en presencia de TEMPO y, opcionalmente, un haluro de metal alcalino tal como bromuro sódico.

15

La configuración del grupo hidroxilo de **35** puede ser una mezcla de isómeros R y S en una relación de aproximadamente 90 a 10 a aproximadamente 10 a 90, habitualmente en una relación de aproximadamente 60 a 40 a aproximadamente 40 a 60.

20

El grupo hidroxilo del compuesto **35** puede tener la configuración R con un exceso enantiomérico de aproximadamente un 90 % de ee.

25

El grupo hidroxilo del compuesto **35** puede tener la configuración S con un exceso enantiomérico de aproximadamente un 90 % de ee.

30

Cualquiera de los compuestos intermedios que se obtiene como se describe en el presente documento, se puede usar con o sin aislamiento de la mezcla de reacción. El inhibidor de proteasa deseado puede derivar de la unión del resto RW-, P₂-, P₃-L₂-P₂-, o P₄-L₃-P₃-L₂-P₂- apropiado. Se puede llevar a cabo el acoplamiento de una amina con un resto tal usando el ácido carboxílico correspondiente, o el equivalente reactivo del mismo, en condiciones convencionales de formación del enlace amida o acoplamiento. Una reacción de acoplamiento habitual incluye un disolvente adecuado, la amina en una concentración que varía de aproximadamente 0,01 a 10 M, preferentemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 4,0 M, el ácido carboxílico requerido, una base y un reactivo de acoplamiento de péptidos.

35

Si se usa una amina sin aislamiento, el acoplamiento se puede llevar a cabo *in situ* en el disolvente de la mezcla de reacción que se usa en la preparación de la amina, o en un disolvente diferente. Se puede añadir el ácido carboxílico requerido a esta mezcla de reacción y mantener la reacción a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0 °C a 100 °C, preferentemente de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 40 °C. A continuación se añaden a la mezcla la base y el reactivo de acoplamiento de péptidos, que se mantiene a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 60 °C, preferentemente de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 40 °C. La base es habitualmente una base de amina terciaria, tal como trietilamina, di-*iso*-propiletilamina, N-metilmorfolina, DBU, DBN, N-metilimidazol, preferentemente trietilamina o diisopropiletilamina. La cantidad de base usada es generalmente hasta aproximadamente 20 equivalentes por equivalente de la amina, preferentemente al menos aproximadamente 3 equivalentes de base. Ejemplos de reactivos de acoplamiento de péptidos incluyen DCC (diciclohexilcarbodiimida), DIC (diisopropilcarbodiimida), di-*p*-toluolcarbodiimida, BDP (1-benzotriazol dietilfosfato-1-ciclohexil-3-(2-morfoliniletil)carbodiimida), EDC (clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida), fluoruro cianúrico, cloruro cianúrico, TFFH (hexafluorofosfato de tetrametilfluoroformamidino), DPPA (difenilfosforazidato), BOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio), HBTU (hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio), TBTU (tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio), TSTU (tetrafluoroborato de O-(N-succinimidil)-N,N,N',N'-tetrametiluronio), HATU (N-óxido de hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)-1-H-1,2,3-triazolo(4,5,6)-piridin-1-ilmetil]-N-metilmetanaminio), BOP-C1 (cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico), PyBOP ((tetrafluorofosfato de 1H-1,2,3-benzotriazol-1-iloxi)-tris(pirrolidino)fosfonio), BrOP (hexafluorofosfato de bromotris(dimetilamino)fosfonio), DEPBT (3-(dietoxifosforiloxi)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona), o PyBrOP (hexafluorofosfato de bromotris(pirrolidino)fosfonio). EDC, HOAT, BOP-C1 y PyBrOP son reactivos de acoplamiento de péptidos preferentes. La cantidad del reactivo de acoplamiento de péptidos está en el intervalo de

55

aproximadamente 1,0 a aproximadamente 10,0 equivalentes. Reactivos opcionales que se pueden usar en la reacción de formación del enlace amida incluyen DMAP (4-dimetilaminopiridina) o reactivos de éster activo, tales como HOBT (1-hidroxibenzotriazol), HOAT (hidroxiazabenzotriazol), HOSu (hidroxisuccinimida), HONB (endo-N-hidroxi-5-norborneno-2,3-dicarboxamida), en cantidades que varían de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 10,0 equivalentes.

De forma alternativa, se puede tratar una amina con un reactivo equivalente del ácido carboxílico R_1 , tal como $RW-C(=O)X^1$, $P_2-C(=O)X^1$, $P_3-L_2-P_2-C(=O)X^1$, o $P_4-L_3-P_3-L_2-P_2-C(=O)X^1$, en los que $C(=O)X^1$ es un grupo que es más reactivo que COOH en la reacción de acoplamiento. Ejemplos de grupos $-C(=O)X^1$ incluyen grupos en los que X^1 es Cl, F, $OC(=O)R$ (R es, por ejemplo, alifático o arilo), -SH, -SR, -SAr, o -SeAr.

Los grupos protectores de ácido y de amina que se usan en el presente documento se conocen en la técnica (véase, por ejemplo, T.W. Greene & P.G.M. Wutz, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición, John Wiley & Sons, Inc. (1999), y las ediciones más recientes de este libro. Ejemplos de grupos protectores adecuados para ácidos incluyen *t*-butoxi, benciloxi, aliloxi y metoximatoxi. Ejemplos de grupos protectores adecuados para aminas incluyen carbamato de 9-fluorenilmetilo, carbamato de *t*-butilo, carbamato de bencilo, trifluoroacetamida y *p*-toluenosulfonamida. Se conocen un número de grupos químicos que se pueden usar como la parte $RW-$, P_2- , $P_3-L_2-P_2-$, o $P_4-L_3-P_3-L_2-P_2-$ del inhibidor de proteasa. Ejemplos de tales grupos se informan en las siguientes publicaciones: WO 97/43310, US 20020016294, WO 01/81325, WO 02108198, WO 01/77113, WO 02/08187, WO 02/08256, WO 02/08244, WO 03/006490, WO 01/74768, WO 99/50230, WO 98/17679, WO 02/48157, US 20020177725, WO 02/060926, US 20030008828, WO 02/48116, WO 01/64678, WO 01/07407, WO 98/46630, WO 00/59929, WO 99/07733, WO 00/09588, US 20020016442, WO 00/09543, WO 99/07734, US 6.018.020, US 6.265.380, US 6.608.027, US 20020032175, US 20050080017, WO 98/22496, US 5.866.684, WO 02/079234, WO 00/31129, WO 99/38888, WO 99/64442, WO 2004072243, y WO 02/18369.

Aunque en el Esquema V solo se ilustra un estereoisómero individual para el compuesto de Fórmula 4, la presente invención, sin embargo, pretende describir todos los estereoisómeros de la Fórmula 4 que se representan en la Tabla I. Todos estos estereoisómeros se pueden preparar mediante el mismo método usando reactivos que contienen átomos de carbono con una configuración estérica diferente, por ejemplo,

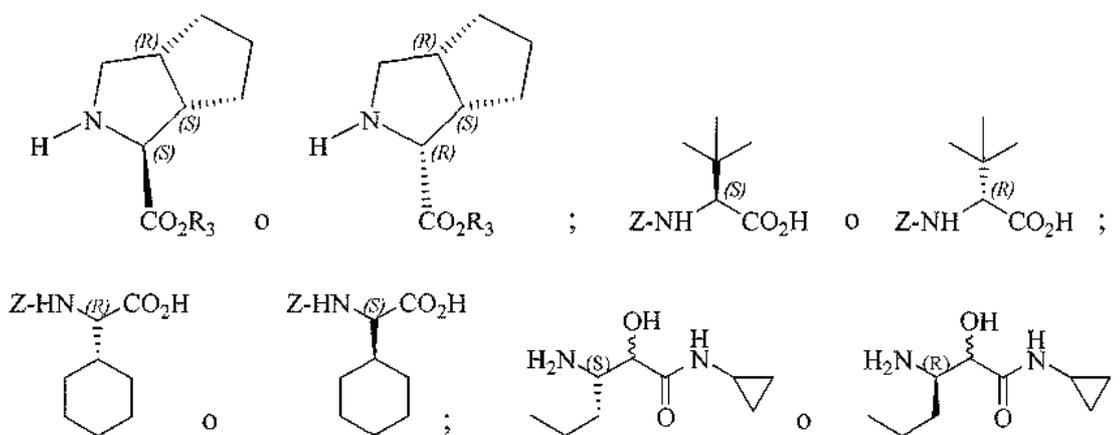
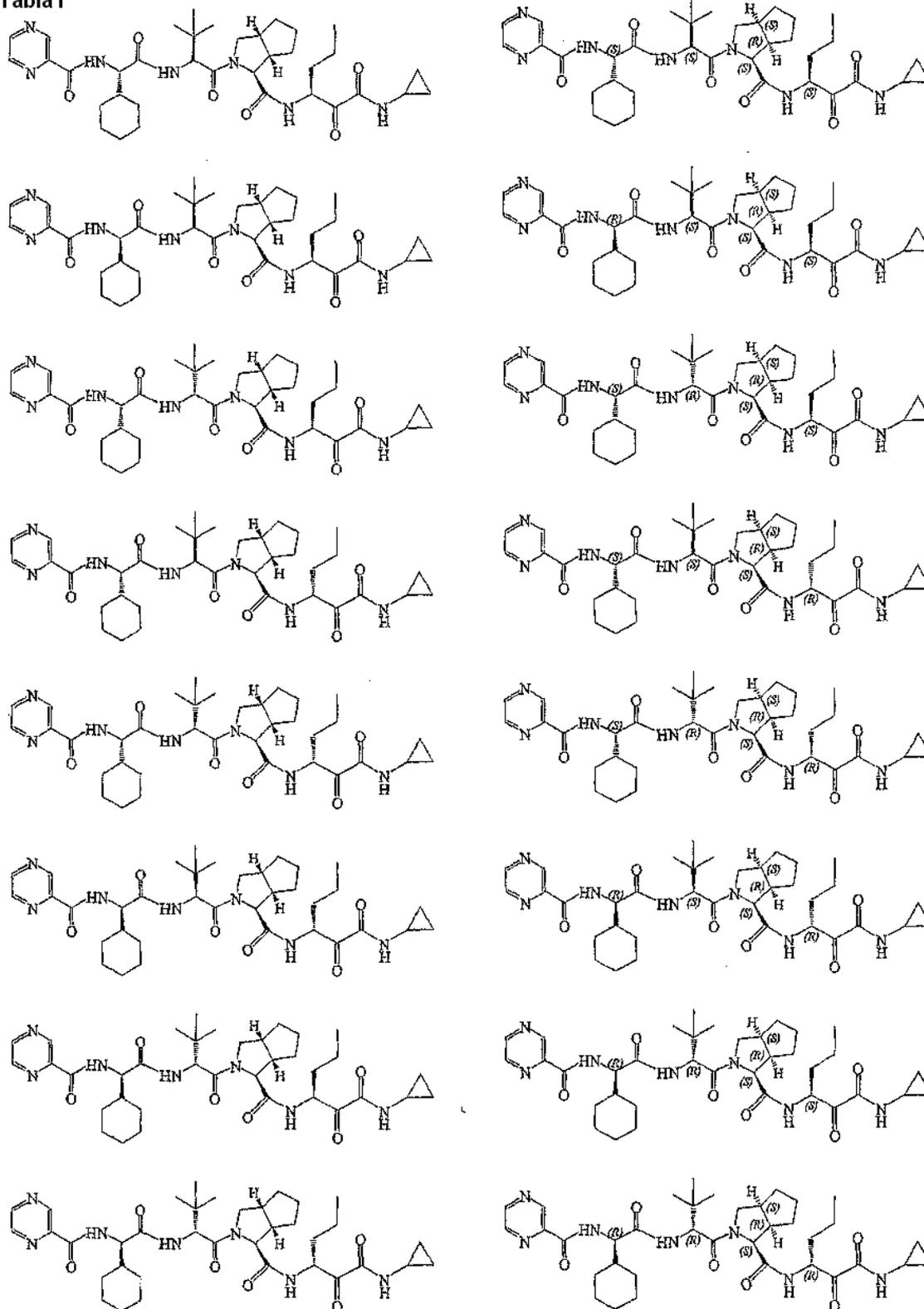
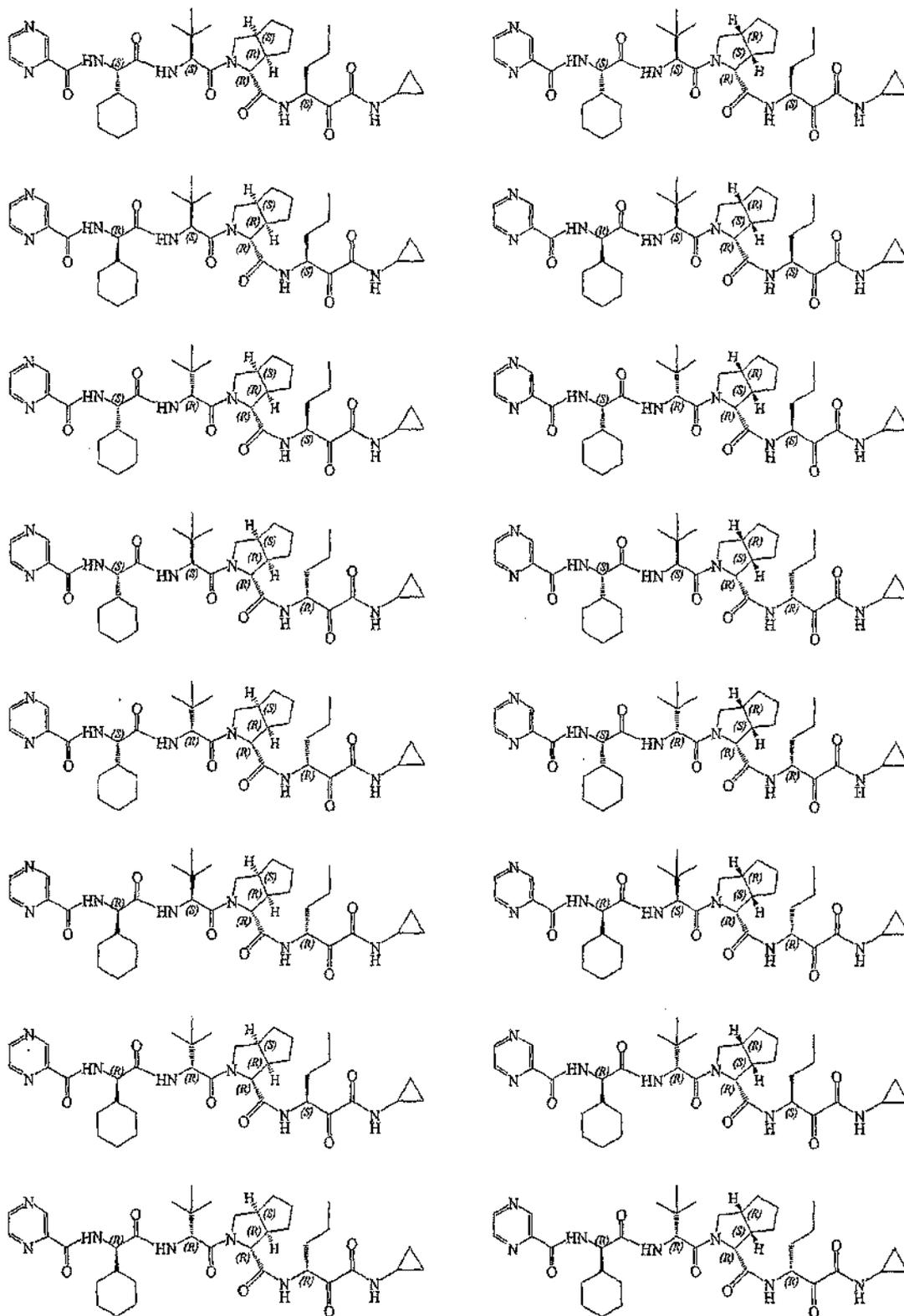
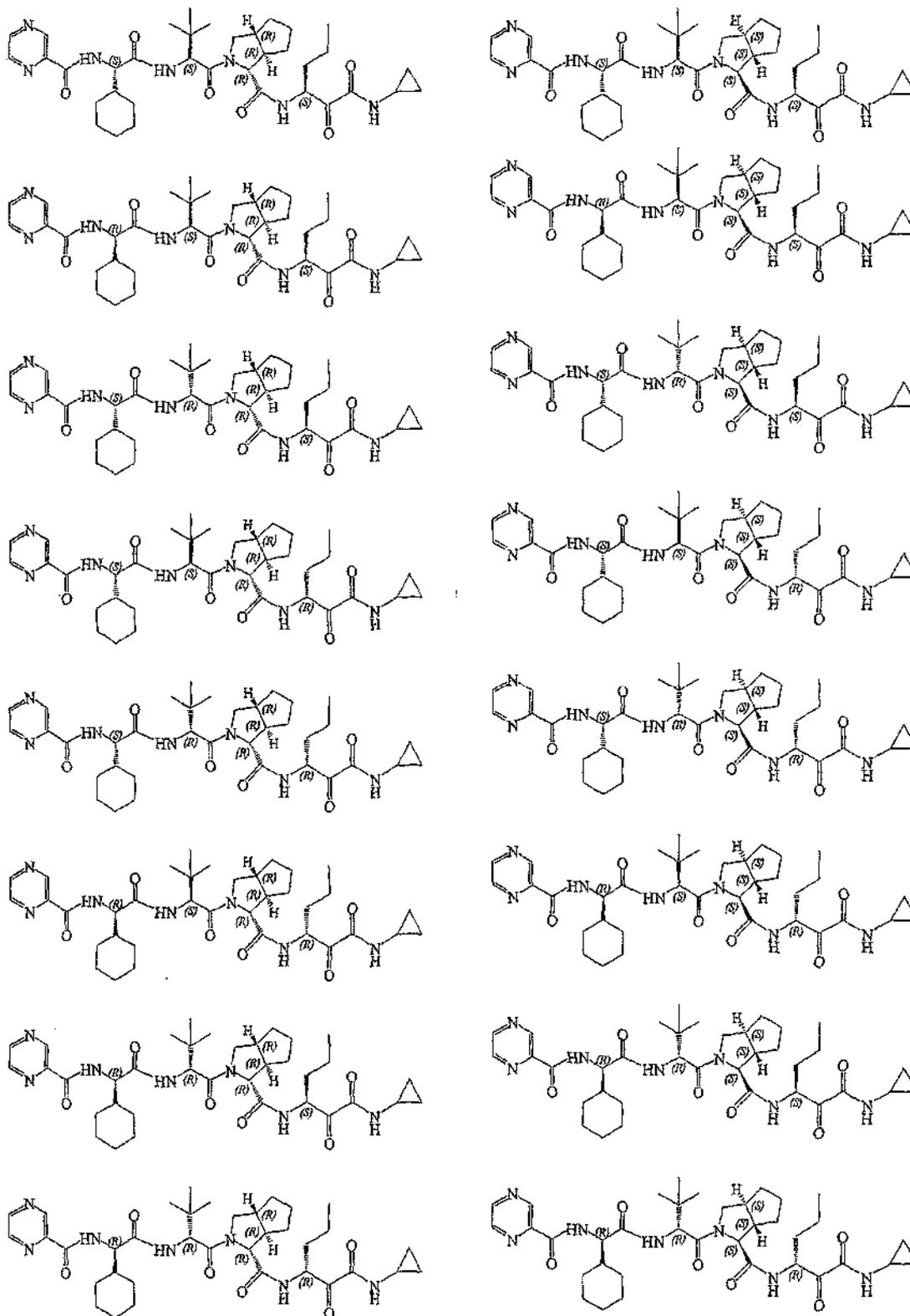
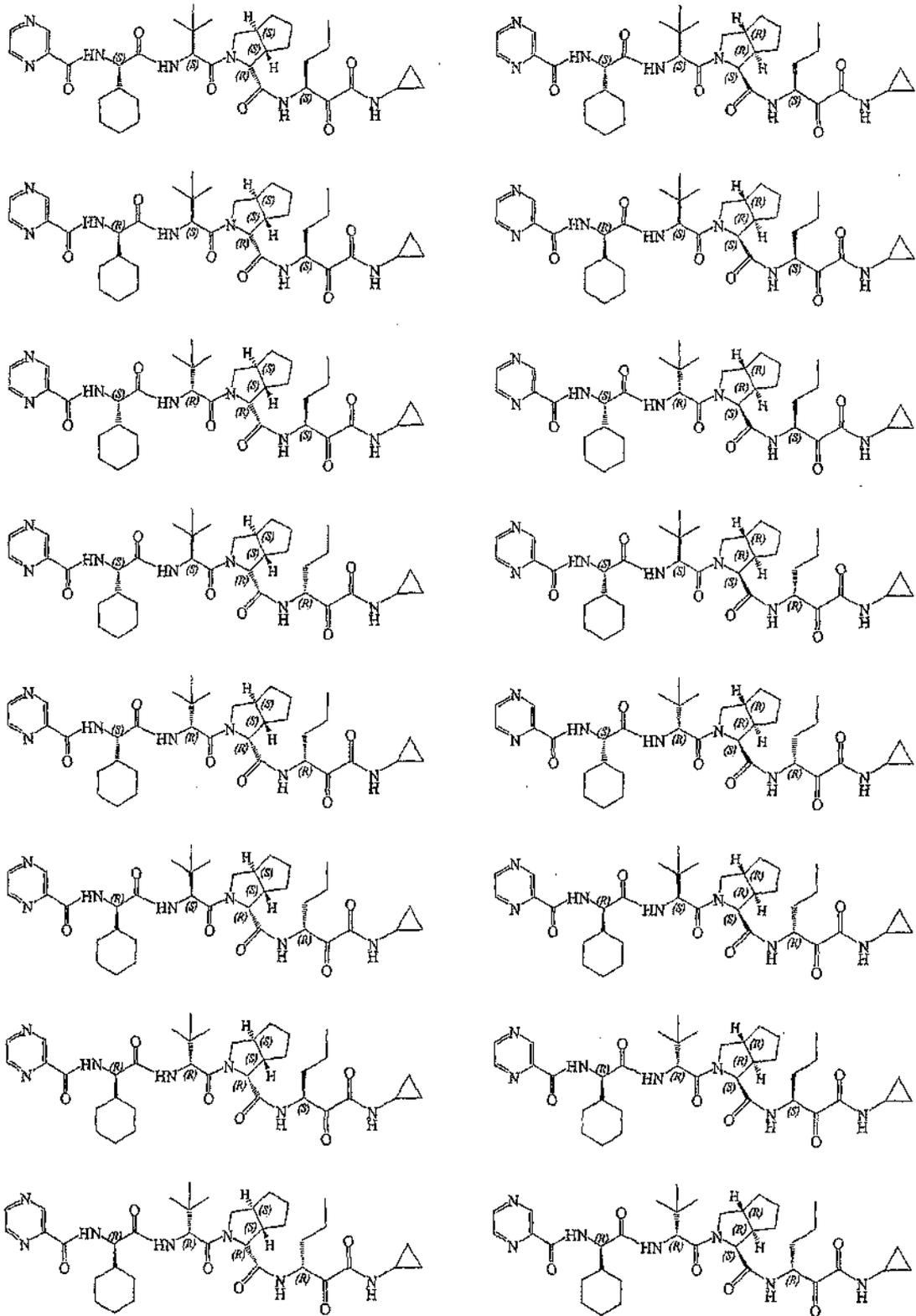


Tabla I



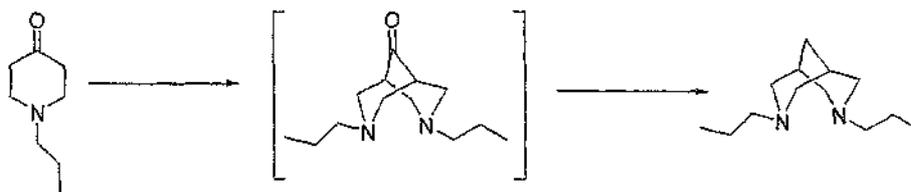






III. Ejemplos

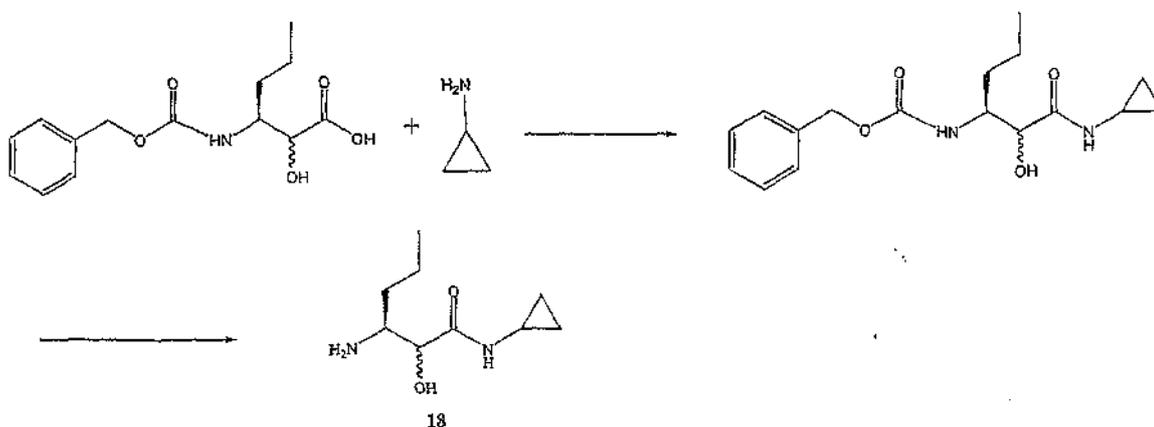
5 Los siguientes ejemplos preparativos se exponen para que la presente invención se comprenda con mayor detalle. Estos ejemplos son con fines únicamente ilustrativos y no se pretende que sean limitantes de ningún modo del ámbito de la invención.

Preparación 1: 3,7''dipropil-3,7-diazabicyclo[3,3,1]nonano**5 Método 1**

En un matraz de 5 l y tres bocas equipado con un agitador mecánico, termopar, condensador, y embudo de adición, en una atmósfera de nitrógeno, se cargó 1-propil-4-piperidona (100 g, 0,71 mol), paraformaldehído (50 g, 1,67 mol) y alcohol etílico (2,0 l) con agitación. Se cargó ácido acético (90 ml, 1,56 mol) y la mezcla se calentó a 40 °C. En un matraz separado se disolvió propilamina (64 ml, 0,78 mol) en alcohol etílico (500 ml). Esta solución se añadió a la mezcla anterior durante 7-8 horas. La mezcla se agitó durante un periodo adicional de 1,5 horas a 40 °C, a continuación se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite®, y la Celite® se aclaró con alcohol etílico (dos veces, 100 ml cada una). La solución se concentró al vacío y se añadió dietilenglicol (1,0 l). En un matraz separado se disolvió hidróxido potásico (160 g) en agua (190 ml). La solución se añadió a la mezcla de dietilenglicol, con agitación, y a continuación la mezcla se calentó a 85 °C. Se añadió monohidrato de hidrazina (96 ml) durante 2 horas, y la mezcla resultante se agitó a 85 °C durante un periodo adicional de 1 hora. Con rociado de nitrógeno, la mezcla se calentó con una temperatura de baño de 160 °C mientras se recogía el destilado en una trampa de Dean-Stark. En la fase acuosa inferior se devolvió al matraz de reacción mientras que se recogió la fase superior de producto. El proceso se repitió hasta que el producto no destiló más como azeótropo con agua. La temperatura del recipiente varió de 135 a 160 °C durante el proceso. Las fracciones recogidas de la fase superior se combinaron y se disolvieron en heptano (160 ml). La solución se lavó con agua (dos veces, 120 ml en cada ocasión), y las fases acuosas combinadas se extrajeron con heptano (dos veces, 100 ml en cada ocasión). Las fases orgánicas combinadas se concentraron para obtener el compuesto del título (85,3 g, 57 % de rendimiento).
 RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 2,60 (dd, J = 10,88, 2,04 Hz, 4H), 2,23 (dd, J = 10,88, 4,58 Hz, 4H), 2,12 (t, J = 7,74 Hz, 4H), 1,91 - 1,84 (m, 2H), 1,44-1,35 (m, 6H), 0,85 (t, J = 7,25 Hz, 6H).

Método 2

En atmósfera de nitrógeno, se añadió ácido acético (260 ml, 4,67 mol) a una mezcla de 1-propil-4-piperidona (300 g, 2,12 mol), paraformaldehído (150 g, 5,00 mol) y alcohol etílico (6,00 l) en un matraz de 12 l y cuatro bocas equipado con un agitador mecánico, un termopar, y un condensador. La mezcla heterogénea se calentó a 40 °C y se añadió una solución de propilamina (192 ml, 2,34 mol) en alcohol etílico (1,50 l) durante un periodo de 7,5 horas. La mezcla se mantuvo a 40 °C durante 1,5 horas después de que finalizara la adición. La mezcla se enfrió de 22 a 25 °C y se filtró. Los sólidos recogidos se lavaron con alcohol etílico (dos veces, 200 ml en cada ocasión) y los filtrados combinados se concentraron hasta aproximadamente 1,0 l mediante destilación al vacío (90 mm Hg, 50 a 55 °C). Se añadió dietilenglicol (2,60 l), seguido de una solución de hidróxido potásico (477 g) en agua (570 ml). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C y se añadió monohidrato de hidrazina (279 ml) durante 2 horas. Se continuó el calentamiento a 85 °C durante 1 hora después de que la adición hubiera finalizado, y a continuación la mezcla se calentó a 155 °C mientras se recogía el destilado que formó dos fases. La fase inferior se devolvió periódicamente a la mezcla de reacción. Se continuó el calentamiento a 155-165 °C hasta que cesó la destilación de la fase superior. La fase superior de producto se diluyó con heptano (480 ml) y se lavó con agua (dos veces, 240 ml en cada ocasión). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con heptano (dos veces, 300 ml en cada ocasión). Los extractos de heptano combinados se concentraron para proporcionar el compuesto del título (233 g, 52 % de rendimiento) en forma de un líquido de color amarillo pajizo.

Preparación 2: (S)-3-amino-N-ciclopropil-2-hidroxihexanamida (18)

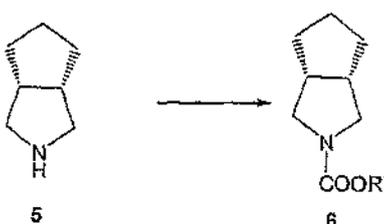
5 Un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con un agitador de cabezal, embudo de adición, termopar, y puerto de entrada de nitrógeno/hidrógeno se purgó con nitrógeno durante varios minutos. Se añadieron el amino-hidroxiácido protegido (10,0 g, 0,035 mol) y N-hidroxisuccinimida (9,0 g, 0,078 mol, 2,2 eq. molar) al matraz seguido de 105 ml de DMF. La mezcla se agitó a 20 ± 5 °C hasta que se obtuvo una solución transparente (aproximadamente 15 minutos). El matraz se enfrió a $-9,8$ °C (baño de hielo/acetona). Se añadió EDC·HCl (13,6 g, 0,071 mol, 2,0 eq. molar) al matraz en una porción. Los contenidos del matraz se mantuvieron en agitación a -5 ± 5 °C durante 3 horas. Los contenidos del matraz reacción se enfriaron a -10 ± 3 °C y se añadió ciclopropil amina (4,89 g, 0,085 mol, 2,4 eq. molar) mediante un embudo de adición mientras se mantenía la temperatura en el intervalo de 5 ± 3 °C. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 5 ± 5 °C durante 60 minutos y a continuación se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se transfirió a un matraz de fondo redondo de mayor capacidad y se inactivó mediante la adición de agua (270 ml) a temperatura ambiente. La fase de DMF/agua se extrajo con tres porciones de EtOAc (150 ml) a $35-40$ °C, los extractos de EtOAc combinados se lavaron con agua (dos veces, 300 ml en cada ocasión), seguido de solución al 10 % de NaHCO₃ (300 ml), y finalmente agua (300 ml). La fase de EtOAc se concentró a presión atmosférica y se añadió heptano (100 ml). Se continuó la destilación a 80 ± 5 °C y se añadió heptano adicional (50 ml) para cristalizar el producto partir de la solución. La mezcla se mantuvo a 85 °C durante 2 horas, se enfrió lentamente a temperatura ambiente, y se dejó reposar durante 1 hora. El producto se filtró al vacío y se secó a 25 mm Hg durante una noche a 30 °C para obtener un producto en bruto (12,86 g). Se puso una porción de 11,44 g del producto en bruto en un matraz de fondo redondo de 250 ml, se añadieron 50 ml de MTBE, y la suspensión espesa se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. El producto se filtró y la torta se lavó con MTBE (50 ml). El producto seco (6,4 g) se preparó para ensayo de % en peso (92,2 % en peso) y HPLC % A (100 % de A).

Un recipiente de hidrogenación Buchi de 1,0 l equipado con un agitador de cabezal, tanque de lastre, termopar, y puerto de entrada de nitrógeno/hidrógeno se purgó con nitrógeno durante varios minutos. Se cargaron la amino-hidroxi amida protegida (49,9 g, 0,156 mol, preparada como se ha descrito anteriormente), y Pd(OH)₂ al 20 % sobre carbono (2,85 g, 0,002 mol, 50 % en peso en agua) en el recipiente seguido de 700 ml de MeOH. La mezcla se agitó a 40 °C hasta que se disolvió el material de partida (aproximadamente 15 minutos). El recipiente y el tanque de lastre se purgaron 2 veces a 40 psig (276 kPa) con nitrógeno, se ventilaron a presión atmosférica con nitrógeno, y se presurizaron a 40 psig (276 kPa) con hidrógeno 2 veces, ventilando a la atmósfera en cada ocasión. El tanque de lastre se presurizó finalmente a 400 psig (2757 kPa) y el recipiente se presurizó a 30 psig (207 kPa) a través del tanque de lastre. El recipiente de hidrogenación se mantuvo a 40 °C y 30 psig (207 kPa) de hidrógeno (mediante regulación a través del tanque de lastre) durante 2 horas. El recipiente se ventiló a presión atmosférica con nitrógeno y la suspensión se ensayó mediante análisis por HPLC para material de partida residual (1,8 %; límite = 0,5 % de ambos diastereómeros). El recipiente se purgó de nuevo y se presurizó de nuevo a 30 psig (207 kPa) con hidrógeno y se mantuvo a 40 °C durante un periodo adicional de 30 minutos. El recipiente se ventiló a presión atmosférica con nitrógeno y una muestra de la suspensión se sometió a análisis por HPLC para la amino-amida residual (1,1 %; límite = 0,5 % de ambos diastereómeros). El recipiente se purgó de nuevo y se presurizó de nuevo con hidrógeno y se mantuvo a 40 °C durante un periodo adicional de 40 min. El recipiente se ventiló a presión atmosférica y se mantuvo durante una noche en una atmósfera de nitrógeno.

Se sometió una muestra a análisis por HPLC para amino-hidroxi amida protegida residual (no se detectó; límite $\leq 0,5$ % de ambos diastereómeros). Una porción del producto cristalizó en la solución mientras se mantuvo en agitación durante una noche y se añadió una cantidad tradicional de 300 ml de MeOH para disolver el producto. La suspensión se calentó a 45 °C para asegurar la disolución, y a continuación se filtró sobre un lecho de Celite® a 45 °C. La torta de filtro húmeda se aclaró con MeOH (250 ml) y el filtrado se destiló a presión atmosférica hasta un volumen de aproximadamente 150 ml. Se añadió acetato de etilo (300 ml) y se continuó la destilación a presión

atmosférica, de nuevo hasta un volumen de 150 ml. Este procedimiento se repitió dos veces más. Se añadió heptano (150 ml) al matraz a 75 °C y los contenidos se enfriaron a temperatura ambiente y finalmente a 5 °C en un baño de hielo/agua. El producto cristalizado se recogió, la torta húmeda se lavó con heptano (75 ml) y se secó a 40 °C a presión reducida durante una noche. La amino-amida libre se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (21,2 g, 0,114 mol, 73,1 % de rendimiento) con una pureza por HPLC de un 98,5 % de A y un ensayo p/p de un 94,2 % en peso.

Ejemplo 1: N-*t*-butiloxicarbonil-3-azabicyclo[3,3,0]octano (6)



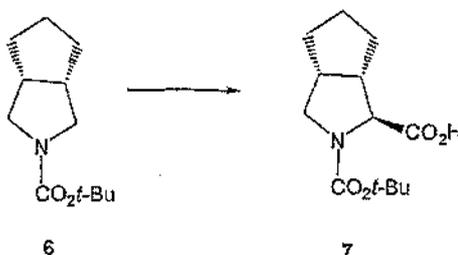
Método 1

En un matraz de fondo redondo de 2 l y tres bocas en atmósfera de nitrógeno equipado con un agitador mecánico, un embudo de adición de 500 ml, y un termómetro, se cargaron clorhidrato de 3-azabicyclo[3,3,0]nonano (100 g, 0,677 mol), carbonato potásico (187 g, 1,35 mol), *t*-butil metil éter (220 ml) y agua (160 ml), con agitación. La mezcla se enfrió a 14-16 °C. En un matraz Erlenmeyer de 500 ml separado se cargó Boc₂O (dicarbonato de di-*t*-butilo) (145 g, 0,644 mol) y *t*-butil metil éter (190 ml). La mezcla se agitó hasta que se obtuvo una disolución completa. La solución se vertió en el embudo de adición y se añadió a la mezcla de reacción anterior, manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 25 °C. Se añadió agua (290 ml) para disolver los sólidos, y la mezcla se agitó durante 10-15 minutos. Después de separar la fase acuosa inferior, la fase orgánica se lavó con NaHSO₄ ac. al 5 % (dos veces, 145 ml en cada ocasión), y a continuación agua (145 ml). La fase orgánica se concentró y se añadió metil *t*-butil éter (1,3 l) para obtener una solución del compuesto del título en *t*-butil metil éter. Véase, por ejemplo, R.Griot, Helv. Chim. Acta., 42, 67 (1959).

Método 2

Una solución de carbonato potásico (187 g, 1,35 mol) en agua (160 ml) se añadió a una mezcla de clorhidrato de 3-azabicyclo[3,3,0]octano (100 g, 0,677 mol) y *t*-butil metil éter (220 ml), y la mezcla resultante se enfrió a 14-16 °C. Se añadió una solución de Boc₂O (145 g, 0,644 mol) en *t*-butil metil éter (190 ml) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 35 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó durante 1 hora y a continuación se filtró. Los sólidos se lavaron con MTBE (50 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con NaHSO₄ ac. al 5 % (dos veces, 145 ml en cada ocasión) y agua (145 ml) y se concentró al vacío hasta 300 ml. Se añadió MTBE (300 ml) y la mezcla se concentró para retirar agua hasta menos de 550 ppm. El concentrado se diluyó con MTBE (400 ml) para proporcionar una solución del compuesto del título en MTBE.

Ejemplo 2: ácido *rac*-2-(*t*-butoxicarbonil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-1-carboxílico



Método 1

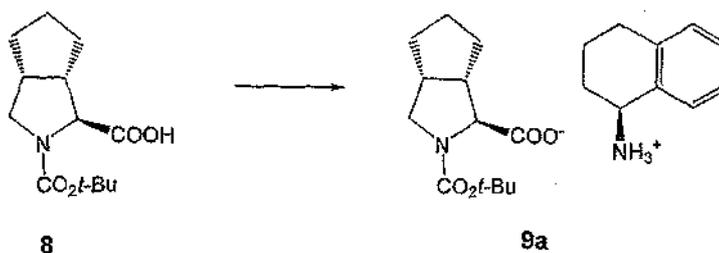
La solución del Ejemplo 1, Método 1, se cargó en un matraz de 4 bocas y 5 l equipado con un agitador mecánico, un embudo de adición, una sonda ReactIR, y un termómetro. Se cargó 3,7-dipropil-3,7-diazabicyclo[3,3,1]nonano (183 g, 0,88 mol) en el matraz. Se comenzó la recogida de datos con el instrumento ReactIR, y la solución se enfrió hasta -72 a -75 °C. Se añadió lentamente *sec*-butyllitio (600 ml, 1,6 M en ciclohexano) a la mezcla de reacción, manteniendo la temperatura de reacción por debajo de -69 °C. La adición se monitorizó con el instrumento ReactIR, y se detuvo la adición después de que hubiera desaparecido la absorbancia a 1698 cm⁻¹ y la absorbancia a 1654 cm⁻¹ dejara de

aumentar durante tres barridos consecutivos (intervalos de 2 minutos). La solución se agitó durante 3 horas de -75 a -72 °C. Se roció cuidadosamente una corriente de una mezcla al 10 % de CO₂ en nitrógeno en la mezcla de reacción, manteniendo la temperatura de reacción por debajo de -70 °C. El rociado se detuvo después de que la absorbancia para el CO₂ apareciera en el espectro de ReactIR (2350 cm⁻¹). La mezcla se calentó a 0-5 °C, y se añadió una solución al 30 % en peso de NaHSO₄ (1,4 l). La mezcla se calentó a 22-25 °C y se agitó durante 30 minutos. La fase acuosa se separó y la fase orgánica se lavó con agua (700 ml). La fase acuosa se decantó y la fase orgánica se concentró para proporcionar el compuesto del título.

Método 2

Una solución de 3,7-dipropil-3,7-diazabicyclo[3,3,1]nonano (183 g, 0,87 mol) en MTBE (300 ml) se añadió a la solución de N-*t*-butiloxicarbonil-3-azabicyclo[3,3,0]octano del Ejemplo 1, Método 2 en un matraz equipado con un agitador mecánico, un embudo de adición, una sonda ReactIR, y un termómetro y la mezcla se enfrió hasta -75 a -72 °C. Se añadió una solución de *sec*-butillitio (510 ml, 1,6 M), manteniendo la temperatura de reacción por debajo de -70 °C, hasta que hubo desaparecido la absorbancia a 1698 cm⁻¹ y la absorbancia a 1654 cm⁻¹ dejó de aumentar. La solución se agitó durante 3 horas de -75 a -72 °C. Se roció la mezcla de reacción con CO₂ al 10 % en N₂ manteniendo la temperatura de reacción por debajo de -70 °C. El rociado se paró cuando la absorbancia para el CO₂ aparece en el espectro de ReactIR (2339 cm⁻¹). La mezcla se calentó a 0-5 °C y se añadió una solución al 30 % en peso de NaHSO₄ (1,4 l) y la mezcla se calentó a 22-25 °C y a continuación se agitó 30 minutos. Las fases se separaron y se comprobó la fase acuosa para asegurar que el pH era inferior a 3. La fase orgánica se lavó con agua (700 ml) y a continuación se concentró hasta 300 ml. Se añadió acetato de etilo (1,7 l) y la mezcla se concentró hasta 300 ml dos veces para obtener una solución del compuesto del título en acetato de etilo.

Ejemplo 3: (1S,3aR,6aS)-2-(*t*-butoxicarbonil)octahidrociclopenta[*e*]pirrol-3-carboxilato de (S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-aminio (9a)



Método 1

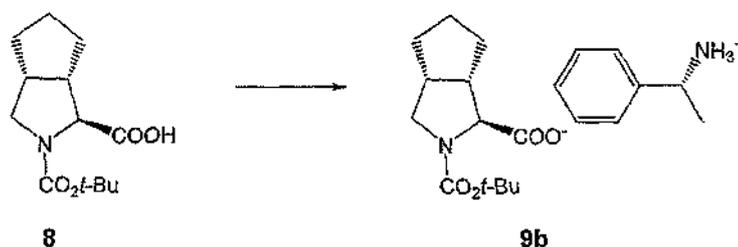
Se añadió acetato de etilo (2,3 l) al residuo del Ejemplo 2, Método 1, y la mezcla se filtró a través de una capa de Celite®. Se añadió (S)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamina (56,7 g, 0,385 mol) y la solución se agitó durante 3-4 horas a 22-25 °C. La mezcla se filtró y los sólidos se aclararon con acetato de etilo (200 ml). Los sólidos se secaron a 20-30 °C al vacío durante 4 horas para obtener 99,02 g de producto (73 % de rendimiento, 90 % de ee mediante HPLC quiral).

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas equipado con un controlador de temperatura, un agitador mecánico, un condensador de reflujo, y burbujeador de nitrógeno, se cargaron la sal de (S)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamonio (88,98 g, 0,22 mol), acetato de etilo (712 ml), y 2-propanol (666 ml). La mezcla se calentó a 70-75 °C con agitación. La mezcla se agitó durante 15-30 minutos, y a continuación se enfrió de -5 a -10 °C durante 1 hora. La suspensión resultante se filtró y los sólidos se aclararon con acetato de etilo frío (180 ml). Los sólidos se secaron al vacío a 35-40 °C para obtener 7,37 g de un sólido de color blanco (83 % de rendimiento, 98 % de ee).

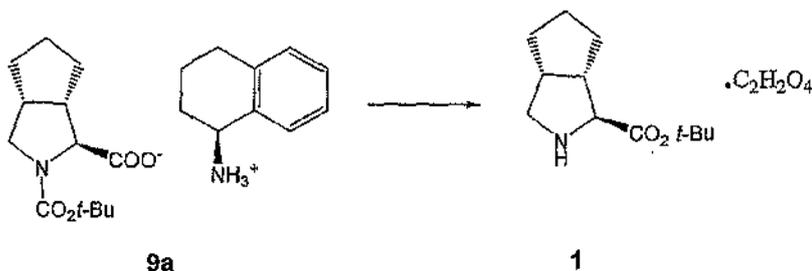
Método 2

La solución de acetato de etilo de ácido N-*t*-butiloxicarbonil-3-azabicyclo[3,3,0]octano-2-carboxílico racémico del Ejemplo 2, Método 2, se añadió a una solución de (S)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamina (56,7 g, 0,385 mol) en acetato de etilo (300 ml). La mezcla se agitó durante 3-4 horas a 22-25 °C, a continuación se filtró, y los sólidos se lavaron con acetato de etilo (200 ml). El producto se secó a 20-30 °C al vacío durante 4 horas para obtener el compuesto del título (99,02 g, 36 % de rendimiento) con una relación diastereomérica de 95 a 5.

Una mezcla de la sal que se ha preparado anteriormente (89,0 g), acetato de etilo, y 2-propanol se calentó a 70-75 °C hasta disolución completa. La mezcla se enfrió hasta -5 a -10 °C durante dos horas y se agitó durante 3-4 horas. La mezcla se filtró y el producto se secó a 35-40 °C para obtener el compuesto del título (73,7 g, 83 % de rendimiento, > 99,5 % de ee).

Ejemplo 4: (1S,3aR,6aS)-2-(*t*-butoxicarbonil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-1-carboxilato de (R)-1-feniletanaminio (9b)

5 A una solución de ácido N-*t*-butiloxycarbonil-3-azabicyclo[3,3,0]octano-2-carboxílico racémico (4,66 g) en acetato de etilo (100 ml) se añadió (R)- α -metilbencilamina (56,7 g) y la solución se agitó durante 16 h a 22-25 °C. La mezcla se filtró y los sólidos se aclararon con acetato de etilo. Los sólidos se secaron a 20-30 °C al vacío durante 4 horas para obtener 1,47 g de producto (43 %, 82 % de ee, relación 92:8 de diastereómeros *exo*:*endo*).

Ejemplo 5: octahidrociclopenta[*c*]pirrol-1-carboxilato de (1S,3aR,6aS)-*t*-butilo, éster de *t*-butilo, oxalato**Método 1**

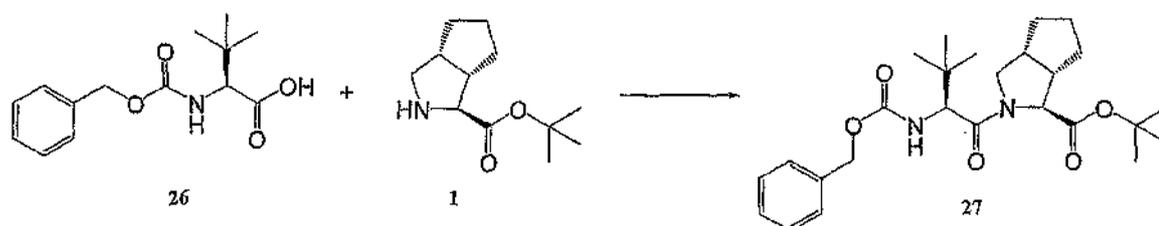
15 Una mezcla de la sal de (S)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftilamonio preparada en el Ejemplo 3, Método 1 (81,7 g, 0,203 mol), *t*-butil metil éter (400 ml) y NaHSO₄ al 5 % en H₂O (867 ml, 0,304 mol) se agitó durante 30 minutos hasta que se disolvieron todos los sólidos. La fase orgánica se lavó con agua (334 ml) y a continuación se concentró hasta 259 ml. Se añadió *t*-butil metil éter (334 ml) y la solución se concentró de nuevo hasta 259 ml. El proceso de adición-concentración se repitió dos veces más. Después de la concentración final, se añadieron *t*-BuOH (158 ml) y dimetilaminopiridina (5,04 g, 41,3 mmol). Se añadió una solución de Boc₂O (67,6 g, 0,31 mol) en *t*-butil metil éter (52,0 ml). Después de agitar durante 5 horas a temperatura ambiente, se añadieron *t*-butil metil éter (158 ml) y NaHSO₄ acuoso al 5 % en H₂O (260 ml) y la mezcla resultante se agitó. La fase orgánica se lavó con NaCl acuoso al 5 % (dos veces, 260 ml en cada ocasión). La fase orgánica se concentró hasta 320 ml, y se añadió tetrahidrofurano (320 ml). La fase orgánica se concentró de nuevo hasta 320 ml, y se añadió tetrahidrofurano (320 ml). Después de concentrar hasta 320 ml una vez más, se añadió ácido metanosulfónico (80,1 g, 0,62 mol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 horas. La mezcla de reacción se añadió a una solución acuosa al 30 % de K₂CO₃ (571 ml) y se agitó. La fase acuosa se extrajo con acetato de isopropilo (320 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron hasta 320 ml, y se añadió acetato de isopropilo (320 ml). La solución orgánica se concentró de nuevo hasta 320 ml. La fase orgánica se lavó con agua (320 ml). Se añadió acetato de isopropilo (320 ml) a la fase orgánica y la solución se concentró hasta 192 ml. Se añadió acetato de isopropilo (320 ml) una segunda vez, y la solución orgánica se concentró hasta 192 ml. Se añadió una solución de ácido oxálico (24,1 g, 267 mmol) en acetato de isopropilo (448 ml) a la solución orgánica durante 2 horas. La mezcla se agitó durante 2-4 horas, y la suspensión se filtró. Los sólidos de color blanco se aclararon con acetato de isopropilo (100 ml) y se secaron a 35-40 °C al vacío para producir 52,6 g del compuesto del título (85 % de rendimiento).

Método 2

40 Una mezcla de sal de (S)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftilamonio como se ha preparado mediante el método del Ejemplo 3, Método 2 (148 g, 0,609 mol), *t*-butil metil éter (726 ml) y NaHSO₄ al 5 % en H₂O (1,58 l, 0,913 mol) se agitó hasta que se hubieron disuelto todos los sólidos. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (726 ml). La fase orgánica se concentró hasta aproximadamente 400 ml. Se añadió *t*-butil metil éter (726 ml) y la mezcla se concentró hasta 590 ml. Se repitieron la adición de *t*-butil metil éter y la concentración para obtener un volumen final de 350 ml. Se añadieron dimetilaminopiridina (8,42 g, 68,9 mmol) y alcohol *t*-butilico (260 ml), seguido de la adición de una solución de Boc₂O (112 g, 0,52 mol) en MTBE (88 ml) durante 0,5 horas. La mezcla se agitó durante 5 horas a 22-25 °C. Se añadió una solución al 5 % en agua de bisulfato sódico y la mezcla se agitó durante 0,5 horas. La

fase orgánica se lavó con cloruro sódico al 5 % (dos veces, 440 ml en cada ocasión) y se concentró hasta 270 ml. Se añadió tetrahidrofurano (540 ml) y la mezcla se concentró hasta 270 ml; este procedimiento se repitió dos veces más para obtener un volumen final de 270 ml. Se añadió ácido metanosulfónico (67 ml) durante 0,5 horas mientras se mantenía una temperatura por debajo de 30 °C y la mezcla se agitó a 22-25 °C durante 12 horas. La mezcla se
 5 añadió a una solución acuosa al 30 % de carbonato potásico (478 ml) mientras se mantenía una temperatura de 22-25 °C. La mezcla se filtró, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de isopropilo (dos veces, 540 ml en cada ocasión). La fase orgánica se concentró hasta 270 ml, y a continuación se evaporó dos veces con acetato de isopropilo (540 ml) para obtener un volumen final de 540 ml. La fase orgánica se lavó con agua (dos
 10 veces, 540 ml), y a continuación se evaporó dos veces con acetato de isopropilo (320 ml) para obtener un volumen final de 320 ml. Se añadió acetato de isopropilo adicional (429 ml) seguido de la adición de una solución de ácido oxálico (40,4 g, 0,448 mol) en *t*-butil metil éter (321 ml) durante 2 horas manteniendo una temperatura de 22-25 °C. La mezcla se agitó durante 3 horas a 22-25 °C y a continuación se filtró. La torta de filtro se lavó con acetato de isopropilo (100 ml) y el producto se secó a 35-40 °C al vacío para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (88,4 g, 81 %).

Ejemplo 6: 2-((S)-2-(benciloxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoil)octahidrociclopenta[c]pirrol-1-carboxilato de (1S,3aR,6aS)-*t*-butilo (27)



Método 1

Un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 3 l equipado con un agitador de cabezal, condensador, termopar, y puerto de salida de nitrógeno se purgó con nitrógeno durante varios minutos. En un matraz separado, se diluyó ácido sulfúrico (46,2 ml, 0,867 mol) con 442 ml de agua. La solución se dejó enfriar ligeramente. Se cargó sal de dicitohexilamina de Cbz-L-*terc*-leucina (330,0 g, 0,739 mol) en el matraz de reacción. Se añadió *t*-butil metil éter (1620 ml) al reactor, y la mezcla se agitó para suspender la sal. La solución de ácido preparada anteriormente se
 25 añadió al reactor durante aproximadamente 10 minutos, manteniendo la temperatura a 20 ± 5 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora, y a continuación se diluyó lentamente con agua (455 ml). Se detuvo la agitación, y se dejó que las fases se resolvieran. La fase inferior (acuosa) se retiró para proporcionar 1100 ml de una solución incolora de pH 1. A la fase orgánica remanente en el matraz se cargó agua adicional (200 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora. Se detuvo la agitación, y se dejó que las fases se resolvieran. La fase inferior (acuosa) se retiró para proporcionar 500 ml de una solución incolora de pH 2. La fase orgánica se calentó a aproximadamente 35 °C, se diluyó con DMF (300 ml), y se concentró a presión
 35 reducida hasta el momento en que la destilación se ralentizó significativamente, dejando un concentrado de aproximadamente 500 ml. El concentrado se transfirió sin aclarar a una botella Schott de 1 l. El concentrado, una solución incolora transparente, pesó 511,6 g. Basándose en el análisis de ensayo de la solución y el peso de la solución, la solución contenía 187,2 g (0,706 mol) de Cbz-L-*terc*-leucina.

En un matraz de fondo redondo de 5 l y 4 bocas equipado con un agitador de cabezal, termopar, embudo de adición y entrada de nitrógeno se cargaron HOBT·H₂O (103,73 g, 0,678 mol, 1,20 eq. molar), EDC·HCl (129,48 g, 0,675 mol, 1,20 eq. molar) y DMF (480 ml). La suspensión se enfrió a 0-5 °C. Se añadió una solución al 36,6 % en peso de ácido de Cbz-L-*terc*-leucina en DMF (491,3 g, 0,745 mol, 1,32 eq. molar) durante 47 minutos a la mezcla de reacción mientras se mantenía la temperatura a 0-5 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y 27 minutos. Se
 45 añadió una solución de éster de *t*-butilo de ácido 3-azabicyclo(3,3,0)octano-2-carboxílico en acetato de isopropilo (28,8 % en peso, 414,3 g, 0,564 mol) durante 53 minutos mientras se mantenía la temperatura de reacción a 0-5,1 °C. La mezcla de reacción se calentó a 20 ± 5 °C durante aproximadamente 1 hora. Se añadió 4-metilmorfolina (34,29 g, 0,339 mol, 0,60 eq. molar) durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas y a continuación se añadió acetato de isopropilo (980 ml) a la solución de reacción. Se añadió una solución de histamina·2HCl (41,58 g, 0,226 mol, 0,40 eq. molar) en agua (53,02 g) a la mezcla de reacción en 4 minutos, seguido de 4-metilmorfolina (45,69 g, 0,45 mol, 0,80 eq. molar). Se tomaron muestras de la mezcla de reacción después de 3,5 horas. Se añadió agua (758 ml), la mezcla se agitó durante aproximadamente 20 minutos, y a continuación se dejó que se resolviera durante 11 minutos. Las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de isopropilo (716 ml) y las fases orgánicas se combinaron. Se preparó HCl ac. 1 N por adición de ácido clorhídrico al 37 % en peso (128,3 ml) en agua (1435 ml). La fase orgánica se lavó durante aproximadamente 20 minutos con el ácido clorhídrico 1 N. Se preparó una solución ac. al 10% en peso de K₂CO₃ por disolución de K₂CO₃ (171 g, 1,23 mol, 2,19 eq. molar) en agua (1540 ml). La fase orgánica se lavó con la solución ac. al 10% en peso de

K₂CO₃ durante aproximadamente 20 minutos. La solución orgánica final, transparente y de color muy ligeramente amarillo, pesó 1862,1 g, se tomaron muestras y se sometió a ensayo de solución. Basándose en el ensayo de la solución y el peso de la solución, la solución contenía 238,3 g (0,520 mol) de producto del compuesto del título. RMN (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 7,37 ppm (5 H, s), 7,25-7,33 ppm (1 H, m), 5,03 ppm (2 H, s), 4,17 ppm (1 H, d), 3,98 ppm (1 H, d), 3,67-3,75 ppm (2 H, m), 2,62-2,74 ppm (1 H, m), 2,48-2,56 ppm (1H, m), 1,72-1,89 ppm (2 H, m), 1,60-1,69 ppm (1 H, m), 1,45-1,58 ppm (2 H, m), 1,38 ppm (9 H, s), 1,36-1,42 ppm (1 H, m), 0,97 ppm (9 H, s).

Método 2

Se añadió una solución de carbonato potásico (73,3 g) en agua (220 ml) a una suspensión de ácido (1S,2S,5R)-3-azabicyclo[3.3.0]octano-2-carboxílico, éster de *t*-butilo, oxalato (80,0 g.) en acetato de isopropilo (400 ml) mientras se mantenía una temperatura de aproximadamente 20 °C. La mezcla se agitó durante 0,5 horas, se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con carbonato potásico acuoso al 25 % p/p (80 ml) para obtener una solución de la base libre. En un matraz separado, se añadió ácido sulfúrico acuoso (400 ml, 0,863 M) a una suspensión de sal de dicitclohexilamina de Cbz-*t*-leucina (118,4 g) en *t*-butil metil éter (640 ml) mientras se mantenía una temperatura de aproximadamente 20 °C. La mezcla se agitó durante 0,5 horas, las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (200 ml). Se separó por la fase y se añadió N-metilmorfolina (80 ml) a la fase orgánica que se concentró a presión reducida a 40 °C hasta 80 ml para obtener el ácido libre en forma de una solución en N-metil morfolina. Esta solución se añadió a una mezcla de EDC· HCl (50,8 g) e hidrato de HOBt (40,6 g) en N-metilmorfolina (280 ml) a 0-10 °C. La mezcla se agitó durante 1 hora a aproximadamente 5 °C. Se añadió la solución de ácido 3-azabicyclo[3,3,0]octano-2-carboxílico, éster de *t*-butilo, preparada anteriormente a 0-20 °C seguido de N-metilmorfolina (32 ml). La mezcla se agitó durante 6 horas y a continuación se diluyó con acetato de isopropilo (600 ml) seguido de HCl 1 N (400 ml). Después de agitar 0,5 horas, las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con carbonato potásico acuoso al 25 % p/p (400 ml) y agua (80 ml). La mezcla se agitó durante aproximadamente 1 hora y las fases se separaron para obtener una solución del compuesto del título en acetato de isopropilo.

Método 3

Se suspendió ácido (1S,2S,5R)-3-azabicyclo[3.3.0]octano-2-carboxílico, éster de *t*-butilo, oxalato (1,0 eq.) en acetato de isopropilo (6 vol.) y se añadió una solución de carbonato potásico (3,0 eq.) en agua (3,5 vol.) a 20-25 °C. La mezcla se agitó durante 3 horas y a continuación se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con agua (2 vol.).

Se suspendió sal de dicitclohexilamina de Cbz-*t*-leucina (1,05 eq.) en acetato de isopropilo (6 vol.) y se añadió ácido sulfúrico (1,3 eq.) en agua (5 vol.) a 20-25 °C. La mezcla se agitó durante 30 minutos, las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó dos veces con agua (2,5 vol en cada caso).

Las dos soluciones anteriores se combinaron y a continuación se enfriaron a 0-5 °C. Se suspendieron hidrato de HOBt (1,1 eq.) y EDC (1,1 eq.) en la mezcla y la mezcla se agitó durante 6 horas. La mezcla se lavó con agua (5 vol.) y la fase orgánica resultante se trató con L-lisina (1 eq.) y N-metilmorfolina (NMM) (2 eq.) a 20-25 °C para destruir el exceso de éster activado. A continuación la mezcla se lavó con carbonato potásico al 5 % (5 vol), ácido clorhídrico 1 N (5 vol.), carbonato potásico al 5 % (5 vol.) y dos veces con agua (5 vol. en cada caso) para obtener una solución del compuesto del título en acetato de isopropilo.

Ejemplo 7: (1S,3aR,6aS)-2-((S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil)-octahidrociclopenta[c]pirrol-1-carboxilato de *t*-butilo (28)



Método 1

Un hidrogenador Buchi de 1 l se purgó tres veces con nitrógeno. Se cargó una porción de 307,8 g de una solución al 12,8 % en peso de (1S,3aR,6aS)-2-((S)-2-(benciloxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoil)octahidrociclopenta[c]pirrol-1-carboxilato de *t*-butilo (como se ha preparado mediante el método del Ejemplo 6, Método 1) en acetato de isopropilo (39,39 g, 0,086 mol) en el reactor. Se añadió acetato de isopropilo (100 ml) al reactor. Se preparó una suspensión al 50 % de agua y Pd(OH)₂ húmedo al 20 %/carbono (3,97 g) en acetato de isopropilo (168 ml), se cargó al reactor y se inició la agitación. El reactor se presurizó a 30 psig (207 kPa) con gas nitrógeno y se ventiló a presión atmosférica. Esto se repitió dos veces. El reactor se presurizó a 30 psig con hidrógeno (207 kPa) y se ventiló a presión atmosférica. Esto se repitió dos veces. El reactor se presurizó a 30 psig (207 kPa) con hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se filtró usando un embudo Buchner con un papel de filtro Whatman N^o 1 para retirar el catalizador. La torta de filtro se lavó con acetato de isopropilo (80 ml). El procedimiento

se repitió dos veces más usando 617 g y 290,6 g de la solución al 12,8 % en peso del compuesto de Cbz de partida. El material de las tres hidrogenaciones se combinó y se destiló a presión reducida (28" Hg, 711 mm Hg). La solución resultante (468,68 g) se ensayó para el compuesto del título (23,2 %, 98,9 % de pureza). RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 3,96 ppm (1 H, d), 3,67 ppm (1H, dd), 3,53 ppm (1 H, dd), 3,19 ppm (1 H, s), 2,66-2,75 ppm (1 H, m), 2,49-2,53 ppm (1 H, m), 1,75-1,92 ppm (2 H, m), 1,66-1,74 ppm (1 H, m), 1,48-1,60 ppm (4 H, m), 1,38 ppm (9 H, s), 1,36-1,42 ppm (1 H, m), 0,91 ppm (9 H, s).

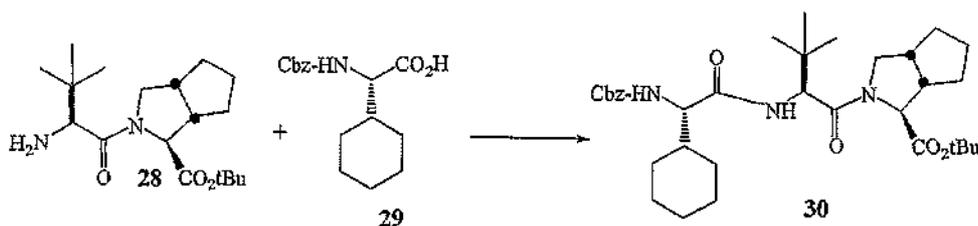
Método 2

La solución del derivado de Cbz **27** del Ejemplo 6, Método 2, se añadió a Pd(OH)₂ al 20 %/agua (50 %, 12,2 g) en un aparato de hidrogenación. El aparato se presurizó a 30 psi (207 kPa) con hidrógeno y a continuación se agitó durante 2 h a aproximadamente 20 °C. La mezcla se filtró para retirar el catalizador, la torta de filtro se lavó con acetato de isopropilo (160 ml). Los filtrados combinados se evaporaron con aproximadamente 4 volúmenes de heptano a 40 °C de 2 a 3 veces para retirar el acetato de isopropilo. La suspensión resultante se enfrió a 0 °C, se filtró y el producto se secó al vacío para obtener el compuesto del título (78,8 g, 98,3 % de pureza).

Método 3

Una solución de (1S,3aR,6aS)-2-((S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil)-octahidrociclopenta[c]pirrol-1-carboxilato de *t*-butilo en acetato de isopropilo del Ejemplo 6, Método 3, se añadió a Pd(OH)₂ al 20 % (carga al 2 % en peso, 50 % húmedo) y la mezcla se hidrogenó a 2 bar (200 kPa) y 20-25 °C durante 2 horas. El catalizador se retiró por filtración y se lavó con acetato de isopropilo (2 vol.). El filtrado se concentró hasta 10 vol. a presión reducida a 40 °C para obtener una solución del compuesto del título en acetato de isopropilo.

Ejemplo 8: (1S,3aR,6aS)-2-((S)-2-((S)-2-(benciloxicarbonilamino)-2-ciclohexilacetamido)-3,3-dimetilbutanoil)octahidrociclopenta[c]pirrol-1-carboxilato de *t*-butilo (30**)**



Método 1

En un matraz de fondo redondo de 3 l y 3 bocas equipado con un agitador de cabezal, termopar, embudo de adición, puerto de salida de nitrógeno y baño de hielo/agua se cargaron HOBT·H₂O (51,74 g; 0,338 mol, 1,05 eq. molar), EDC·HCl (64,8 g; 0,338 mol, 1,05 eq. molar) seguido de DMF (197,1 g, 208,8 ml) y se inició la agitación. La suspensión se enfrió a 0-5 °C, y a continuación se preparó una solución del ácido **29** (98,45 g; 0,338 mol, 1,05 eq. molar) en DMF (172,4 g; 182,9 ml) y se cargó al embudo de adición. Esta se añadió durante aproximadamente 30 minutos a la mezcla maestra, manteniendo la temperatura a 0-5 °C. Una vez se completó la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0-5 °C durante 2 horas. Se cargó la solución de la amina **28** en acetato de isopropilo (450 g de solución; conteniendo 104,4 g de ácido **29**, 0,322 mol) a un embudo de adición y se añadió gota a gota durante 1 hora manteniendo la temperatura a 0-5 °C. El análisis de una muestra indicó reacción incompleta y se añadió clorhidrato de EDC adicional (3,89 g). Después de 3 horas, el análisis de una muestra mostró que quedaba un 1,8 % de amina **28**. Se preparó una suspensión de HOBT·H₂O (2,59 g; 0,0169 mol) y EDC·HCl (3,24 g; 0,0169 mol) en DMF (10,44 ml) y se enfrió a 0-5 °C. Se preparó una solución de ácido **29** (4,92 g; 0,169 mol) en DMF (10,44 ml) y se añadió a la suspensión de EDC·HCl y HOBT en DMF durante 30 minutos, manteniendo la temperatura de reacción a 0-5 °C. La mezcla se agitó durante 1 hora a 0-5 °C y a continuación se añadió a la mezcla original manteniendo la temperatura de reacción a 0-5 °C. La mezcla se agitó durante 14 horas a aproximadamente 25 °C. Se preparó una solución de histamina·2HCl (11,84 g; 0,064 mol) en agua (8,9 ml) y se añadió a la mezcla de reacción durante 5-10 minutos. Se añadió una carga de 4-metilmorfolina (13,01 g; 0,129 mol) a la mezcla maestra durante aproximadamente 10 minutos, manteniendo la temperatura de la mezcla maestra a 20 ± 5 °C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de isopropilo (443 ml), seguido de agua (585 ml). Se añadió una solución de carbonato potásico (57,8 g) en agua (585 ml) y la mezcla se agitó durante 0,5 horas. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de isopropilo (dos veces, 235 ml en cada ocasión). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl acuoso al 18 % en agua (585 ml), y a continuación NaHCO₃ (43,25 g) en agua (585 ml). Las fases se separaron para obtener una solución de color amarillo claro del producto **30** en acetato de isopropilo que pesó 1159,3 g (1275 ml) y que contenía un 16,0 % p/p de **30** en acetato de isopropilo. RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 7,74 (1H, d), 7,36 (5H, m), 7,34-7,26 (1H, m), 5,01 (2H, s), 4,51 (1H, d), 4,02 (1H, t), 3,96 (1H, d), 3,73 (1H, m), 3,66 (1H, m), 3,68 (1H, m), 2,53 (1H, m), 1,86-1,76 (2H, m), 1,70-1,30 (10H, m), 1,39 (9H, s), 1,15-0,85 (5H, m), 0,96 (9H, s).

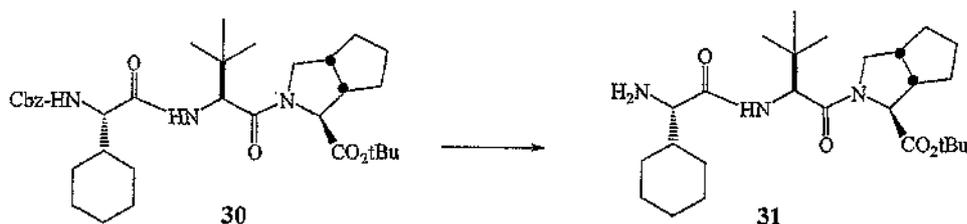
Método 2

Se añadió una solución de ácido Cbz **29** (59,62 g) en N-metilpirrolidona (126 ml) a una suspensión de EDC.HCl (39,23 g) e hidrato de HOBT (31,34 g) en N-metilpirrolidona (221 ml) mientras se mantenía una temperatura de aproximadamente 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó durante 1,5 horas a aproximadamente 0 °C. Se añadió una solución de la amina **28** (63,24 g, como se ha preparado en el Ejemplo 7, Método 2) en acetato de isopropilo (632 ml) a la mezcla manteniendo una temperatura de aproximadamente 0 °C. Después de la adición, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas. Se añadió una solución de carbonato potásico (20,17 g) en agua (316 ml) mientras se mantenía una temperatura de aproximadamente 20 °C. La mezcla se agitó vigorosamente durante 0,5 horas. Las fases se separaron y la fase orgánica se agitó vigorosamente con carbonato potásico (105,3 g) en agua (316 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con HCl 1 N (316 ml), y a continuación agua (158 ml) para obtener una solución al 12,7 % p/p del compuesto del título **30** en acetato de isopropilo.

Método 3

A una solución de (1S,3aR,6aS)-2-((S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil)-octahidrociclopenta[c]pirrol-1-carboxilato de *t*-butilo (1 eq.) en acetato de isopropilo (10 vol) se añadió NMP (5 vol) seguido de EDC (1,15 eq.), hidrato de HOBT (1,0 eq.) y ácido (S)-2-(benciloxicarbonilamino)-2-ciclohexilacético (**29**, 1,05 eq.) y la suspensión se agitó a 20-25 °C durante 4 h. La mezcla se lavó con carbonato potásico al 5 % (5 vol). Se añadió una mezcla de glicina (1 eq.), NMM (2 eq.) y agua (1 vol) y la mezcla se agitó durante 4 h. A continuación, la mezcla se lavó con carbonato potásico al 5 % (5 vol), ácido clorhídrico 1 N (5 vol), carbonato potásico al 5 % (5 vol) y dos veces con agua (5 vol en cada ocasión) para obtener una solución del compuesto del título en acetato de isopropilo.

Ejemplo 9: (1S,3aR,6aS)-2-((S)-2-((S)-2-amino-2-ciclohexilacetamido)-3,3-dimetilbutanoil)octahidrociclopenta[c]pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo (**31**)

**Método 1**

Un reactor de hidrogenación Hastelloy de 60 galones (227 l) se cargó con una solución del péptido Cbz **30** (15,1 kg) en acetato de isopropilo (109 kg). Esta solución se redujo al vacío a 50 °C hasta 68 l. A continuación, la mezcla se enfrió a 25 ± 5 °C y se añadió MeOH (15,4 kg). Esta mezcla se escurrió en un recipiente y el reactor se secó. Se cargó en el reactor seco Pd(OH)₂/C (20 %, 1,51 kg). La solución que contenía el péptido Cbz **30** se añadió al reactor y se cubrió con hidrógeno (30 psi, 207 kPa). La reacción se agitó a 20 ± 5 °C y a 150-220 rpm durante 2 horas. Después de completarse, se añadió una suspensión de carbón activado (0,97 kg) en acetato de isopropilo (6,8 kg) a la mezcla maestra y la mezcla se agitó durante 15 minutos. La mezcla se filtró sobre Celite® (2,0 kg) a través de un filtro Sparkler y a través de un filtro de cartucho de 0,1 µm. El reactor se aclaró con acetato de isopropilo (33,0 kg) y el aclarado se combinó con la mezcla de reacción. El sistema se aclaró adicionalmente con una mezcla de acetato de isopropilo (25,6 kg) y MeOH (5,73 kg). Los extractos orgánicos combinados se redujeron al vacío a 65 °C hasta 30 l. La solución se enfrió a 20-30 °C y se añadió heptano (30,8 kg). Se llevó a cabo una nueva destilación y la mezcla se redujo hasta 30 l. Este procedimiento se repitió hasta un total de 4 adiciones de heptano (como se ha indicado anteriormente) y reducciones de disolvente (como se ha indicado anteriormente). La mezcla se enfrió a 0-5 °C y el producto se filtró y se lavó con heptano (12,6 kg). El sólido húmedo (14,0 kg) se secó al vacío a 15-20 °C hasta peso constante para obtener el compuesto del título (10,17 kg).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 7,97 (1H, d), 4,49 (1H, d), 3,96 (1H, d), 3,76 (1H, m), 3,67 (1H, m), 3,05 (1H, d), 2,70 (1H, m), 2,53 (1H, m), 1,87-1,77 (2H, m), 1,7-1,3 (10H, m), 1,39 (9H, s), 1,2-0,85 (5H, m), 0,96 (9H, s).

Método 2

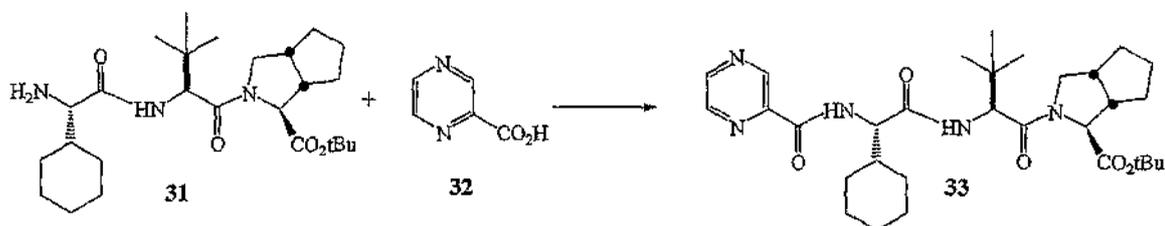
La solución del compuesto **30** del Ejemplo 8, Método 1, se añadió a Pd(OH)₂ al 20 % en peso sobre carbono húmedo al 50 % (3,16 g) en un reactor de presión. El reactor se presurizó a 30 psi (207 kPa) con hidrógeno y la mezcla se agitó durante aproximadamente 1 hora. El catalizador se filtró, el filtro se lavó con acetato de isopropilo y los compuestos orgánicos combinados se destilaron hasta aproximadamente 65 ml. La mezcla se evaporó con heptano (316 ml) varias veces hasta que los análisis indicaron < 0,5 % de acetato de isopropilo. La suspensión resultante se diluye a aproximadamente 320 ml y a continuación se calienta a reflujo. La solución se enfrió

lentamente a aproximadamente 5 °C, la suspensión se agitó durante 1 hora y a continuación se filtró. La torta de filtro se lavó con aproximadamente 65 ml de heptano y el producto se secó al vacío a 30 °C para obtener el compuesto del título (80,16 g) en forma de un sólido de color blanco.

5 Método 3

La solución de (1S,3aR,6aS)-2-((S)-2-((S)-2-(benciloxicarbonilamino)-2-ciclohexilacetamido)-3,3-dimetilbutanoil)octahidrociclopenta[c]pirrol-1-carboxilato de *t*-butilo en acetato de isopropilo del Ejemplo 9, Método 3, se añadió a Pd(OH)₂ al 20 % (carga de 2 % en peso, húmedo al 50 %) y la mezcla se hidrogenó a 2 bar (200 kPa) y 20-25 °C durante 2 hora. El catalizador se retiró por filtración y se lavó con acetato de isopropilo (1 vol.). El disolvente se intercambiò por destilación dos veces con heptano (8,6 vol.) a reflujo. La mezcla se enfrió a 78 °C durante 1 hora, y a continuación a 22 °C durante 2 horas. Después de 1 hora a 22 °C, la suspensión se filtró y la torta se lavó con heptano (3,2 vol.) y el producto se secó al vacío a 30 °C con una purga de nitrógeno para obtener el compuesto del título.

Ejemplo 10: (1S,3aR,6aS)-2-((S)-2-((S)-2-ciclohexil-2-(pirazina-2-carboxamido)acetamido)-3,3-dimetilbutanoil)octahidrociclopenta[c]pirrol-1-carboxilato de *t*-butilo (33)



Método 1

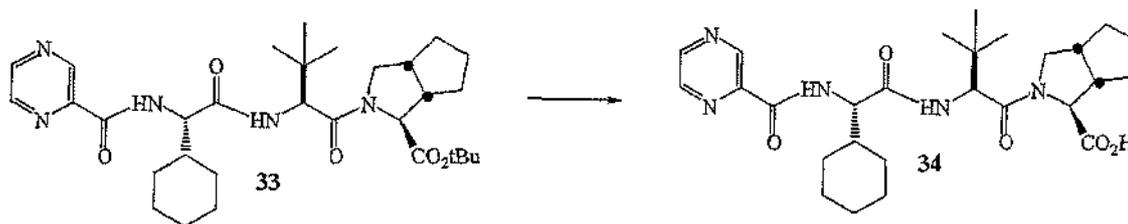
Se añadieron a un matraz de fondo redondo de 100 ml ácido pirazina-2-carboxílico **32** (1,6070 g, 12,95 mmol) y DMF (4 ml). La suspensión se agitó a 20-25 °C. Mientras tanto, se preparó una solución de CDI por combinación de CDI (2,1012 g, 12,96 mmol, 1 eq. molar) y DMF (8,80 g, 9,3 ml) en un matraz de 25 ml. El calentamiento suave (30 °C) ayudó a la disolución. La solución de CDI se enfrió a 20-25 °C y se añadió a la suspensión de ácido pirazina-2-carboxílico. La agitación se continuó durante 1,5 horas para asegurar la activación completa del ácido ya que se produjo dióxido de carbono como producto secundario. Mientras tanto, se disolvió la amina **31** (5,0002 g, 10,78 mmol) en DMF (14,15 g, 15 ml) con calentamiento suave a 30 °C para ayudar a la disolución del material. Esta solución se enfrió a 20-25 °C. La solución de pirazina activada también se enfrió a aproximadamente 15 °C. Se añadió la solución del compuesto **31** al ácido pirazina carboxílico activado mientras se mantenía la temperatura a 30 °C durante aproximadamente 1 hora. La solución se dejó enfriar a 20-25 °C y a continuación se añadió a una solución de carbonato potásico (0,25 g) en agua (100 ml) a 0 °C. La mezcla se filtró y se lavó con agua (cuatro veces, 50 ml en cada ocasión). La torta de filtro se secó al vacío comenzando a 20-25 °C y calentando a 30 °C después de 24 horas hasta que la torta presentó un peso constante para obtener el compuesto del título (5,99 g).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 9,19 ppm (1 H, d, J = 1,3 Hz), 8,90 ppm (1 H, d, J = 2,5 Hz), 8,76 ppm (1 H, dd, J = 2,4 Hz, 1,5 Hz), 8,50 ppm (1 H, d, J = 9,2 Hz), 8,22 ppm (1 H, d, J = 9,0 Hz), 4,68 ppm (1 H, dd, J = 9,1 Hz, 6,6 Hz), 4,53 ppm (1 H, d, J = 9,0 Hz), 3,96 ppm (1 H, d, J = 4,2 Hz), 3,73 ppm (1 H, dd, J = 10,5 Hz, 7,5 Hz), 3,68 ppm (1 H, dd, J = 10,6 ppm, 3,4 ppm), 2,68-2,74 ppm (1 H, m), 2,52-2,58 ppm (1 H, m), 1,70-1,88 ppm (3 H, m), 1,51-1,69 ppm (7 H, m), 1,31-1,44 ppm (2 H, m), 1,39 ppm (9 H, s), 1,00-1,19 ppm (4 H, m), 0,97 ppm (9 H, s), 0,91-0,97 ppm (1 H, m).

Método 2

Se añadió cloruro de oxalilo (11,29 ml) a una solución de ácido pirazina-2-carboxílico **32** y N-metilmorfolina (59,28 ml) en cloruro de metileno (150 ml) a aproximadamente 30 °C. La mezcla se agitó durante 0,5 horas, y a continuación se añadió una solución de la amina **31** (50,0 g) en cloruro de metileno (150 ml) a aproximadamente 30 °C. Después de 0,5 horas, la mezcla se lavó con agua (250 ml). La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (100 ml) para obtener una solución del compuesto del título en cloruro de metileno que se usó directamente en la siguiente etapa (Ejemplo 11, Método 2).

Ejemplo 11: ácido (1S)-2-((S)-2-((S)-2-ciclohexil-2-(pirazina-2-carboxamido)acetamido)-3,3-dimetilbutanoil)octahidrociclopenta[c]pirrol-1-carboxílico (34)



5

Método 1

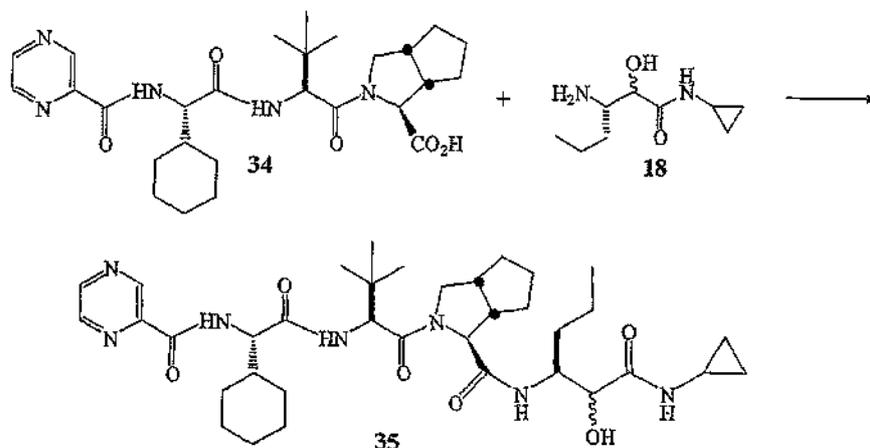
Se añadió lentamente HCl concentrado (150 g, 0,015 mol, 1,2 eq. molar) a 0 °C a una solución agitada del pirazinil péptido **33** (50,0 g) en ácido fórmico (100, 0 g). Después de 3,3 horas, la mezcla de reacción se diluyó con 166,5 g de agua en hielo. Se añadió cloruro de metileno (100 ml) y la reacción se agitó durante 10 minutos para disolver el producto. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (75 ml) y a continuación se concentraron hasta aproximadamente 1/3 del volumen a 50 °C, 1 atm. Se añadió tolueno (100 ml) a temperatura ambiente y la solución homogénea se evaporó al vacío a ≤ 56 °C hasta aproximadamente 1/3 del volumen. La mezcla se enfrió a 20-25 °C a medida que se formaba un precipitado. Se añadió lentamente heptano (75 ml) y la suspensión se agitó durante 10-15 minutos. La suspensión se filtró y la torta de filtro se lavó con heptano (50 ml). Los sólidos se secaron al vacío a 20-25 °C para obtener el compuesto del título (15,19 g).

Método 2

La solución en cloruro de metileno del producto de partida **33** del Ejemplo 10, Método 2, se enfrió a 0-5 °C y a continuación se añadió HCl concentrado (200 ml) mientras se mantenía la temperatura < 10 °C. La mezcla se agitó durante 3 horas, y a continuación se diluyó con agua (200 ml) mientras se mantenía una temperatura < 10 °C. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml) y la fase de lavado acuoso se extrajo con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se calentaron a reflujo en una trampa de Dean-Stark inversa para azeótropo de agua. La mezcla se concentró por destilación hasta un volumen mínimo, a continuación se diluyó con tolueno (500 ml) y a continuación se concentró por destilación a presión atmosférica hasta 250 ml. La mezcla se enfrió lentamente a 20 °C durante aproximadamente 6 horas. La suspensión resultante se filtró, la torta del filtro se lavó con tolueno (100 ml) y a continuación se secó a aproximadamente 45 °C en un horno de vacío para proporcionar el compuesto del título (64,7 g) en forma de un polvo de color amarillo pálido que contenía aproximadamente un 17 % de tolueno.

Ejemplo 12: (1S,3aR,6aS)-2-((S)-2-((S)-2-ciclohexil-2-(pirazina-2-carboxamido)acetamido)-3,3-dimetilbutanoil)-N-((3S)-1-(ciclopropilamino)-2-hidroxi-1-oxohexan-3-il)octahidrociclopenta[c]pirrol-1-carboxamida (35)

35



Método 1

40 Un matraz de fondo redondo de 500 ml y 3 bocas equipado con un agitador de cabezal, condensador, termopar, y puerto de salida de nitrógeno se purgó con nitrógeno durante varios minutos. Se cargaron el péptido-ácido **34** (25,0

g, 0,049 mol), EDC-HCl (10,35 g, 0,054 mol, 1,1 eq. molar), y HOBt-H₂O (8,27 g, 0,054 mol, 1,1 eq. molar) en el matraz seguido de 175 ml de cloruro de metileno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y a continuación se añadió durante 20 minutos a una suspensión de hidroxiamida-amina **18** (11,1 g, 0,054 mol, 1,1 eq. molar) en cloruro de metileno (75 ml) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 10 °C. Después de completar la adición, se añadió N-metilmorfolina (5,94 ml, 0,054 mol, 1,1 eq. molar) en 2 porciones. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La reacción se interrumpió mediante la adición de NaHCO₃ (8,0 g) en 200 ml de agua. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (175 ml), HCl 0,5 N ac. (200 ml), agua (tres veces, 200 ml en cada ocasión) y NaCl saturado (200 ml) para obtener una solución al 16 % en peso en cloruro de metileno del compuesto del título **35** de una pureza de un 100 % de A (rendimiento molar: 100 %).

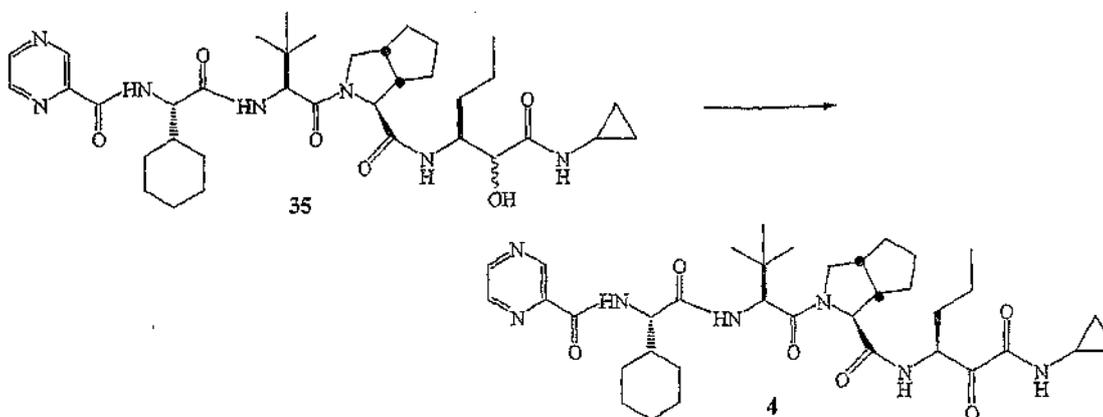
Método 2

Se añadió N-metilmorfolina (38,19 ml, 347,3 mmol) a una mezcla del péptido-ácido **34** (100,0 g, 89,2 % en peso, 173,7 mmol), hidrato de HOBt (26,79 g, 87,6 % en peso, 173,7 mmol), EDCI (36,62 g, 191,04 mmol) y la hidroxiamida-amina **18** en cloruro de metileno durante 30 minutos mientras se mantenía una temperatura de 0-5 °C. Después de la adición, la mezcla se calentó a 20 °C y se agitó durante 5 horas. A continuación la mezcla se diluyó con agua (500 ml) y se agitó durante aproximadamente 0,5 horas. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con HCl 1 N (500 ml), y bicarbonato sódico acuoso al 5 % en peso (500 ml) para obtener una solución del compuesto del título en cloruro de metileno, con una pureza de un 98,5 % de AUC, y un rendimiento de solución de un 95 %.

Método 3

Se suspendieron el péptido ácido **34** (1,00 eq.), EDCI (1,10 eq.), hidrato de HOBt (1,00 eq.), e hidroxiamina **18**-HCl (1,05 eq.) en CH₂Cl₂ (5 vol.) y la mezcla se enfrió a 0-5 °C. Se añadió NMM (2,0 eq.) durante 30-60 minutos mientras se mantenía la temperatura de reacción por debajo de 5 °C. La mezcla de reacción se calentó a 20-25 °C durante 30 minutos y se agitó durante un periodo adicional de 5 horas. La reacción se lavó con agua (5 vol.), HCl 1 N (5 vol.), y NaHCO₃ acuoso al 5 % en peso (5 vol.) para proporcionar una solución del compuesto del título en CH₂Cl₂.

Ejemplo 13: (1S,3aR,6aS)-2-((S)-2-((S)-2-ciclohexil-2-(pirazina-2-carboxamido)acetamido)-3,3-dimetilbutanoil)-N-((S)-1-(ciclopropilamino)-1,2-dioxohexan-3-il)octahidrociclopenta[c]pirrol-1-carboxamida (**4**)



Método 1

Un matraz de fondo redondo de 500 ml y 3 bocas equipado con un agitador de cabezal, condensador, termopar, y puerto de salida de nitrógeno se purgó con nitrógeno durante varios minutos. Se añadió una solución en cloruro de metileno de la hidroxiamida péptido amida **35** (128,64 g, 16-17% en peso, 20,6 g y 30 mmol de **35**) en cloruro de metileno al matraz de reacción, seguido de la adición de NaBr ac. al 15 % p/p (13 ml) y NaHCO₃ ac. al 7,5 % p/p (52 ml). La solución se enfrió a 5 ± 3 °C en un baño de hielo. Se añadió TEMPO (0,7 g) disuelto en cloruro de metileno (3 ml) a la mezcla de reacción. En un matraz Erlenmeyer separado, se diluyó una solución de NaOCl al 10-13 % (23,25 ml, título = 108 mg/ml, 2,51 g, 33,7 mmol, 1,12 eq. molar) con agua (70 ml). La solución de NaOCl se cargó en la mezcla de reacción mediante un embudo de adición a una velocidad que mantuvo la temperatura por debajo de 8 °C. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 5 ± 3 °C durante 1 hora. Las fases se separaron y la fase orgánica se inactivó con Na₂SO₃ ac. al 10 % (p/p) (100 ml) y se lavó con agua (100 ml). La fase orgánica se redujo hasta sequedad a presión reducida y el sólido se trituró con acetato de etilo (100 ml) y se filtró en un embudo Buchner. El sólido se sometió a análisis para % de A (> 99 % de A). La torta húmeda aislada pesó 16,6 g y el rendimiento molar fue de un 80 % (húmeda). La torta húmeda no se secó ya que no se consideró necesario para los

fines de uso-ensayo.

Método 2

5 Se añadió TEMPO (1,09 g, 6,95 mmol) a la solución en cloruro de metileno de 35 del Ejemplo 12, Método 2, seguido de una solución de bicarbonato sódico (21,89 g, 260,5 mmol) en agua (400 ml) y la mezcla se enfrió a 0-5 °C. Se añadió una solución de hipoclorito sódico (122,17 g, 11,64 % en peso, 191,04 mmol) durante 2 horas mientras se mantenía una temperatura de 0-5 °C. La mezcla se agitó durante 1 hora a 0-5 °C, y a continuación las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua (500 ml), bisulfito sódico acuoso al 1 % en peso (500 ml) y agua (500 ml), y a continuación se filtró. La mezcla se destiló a 38-42 °C, 710 mm de Hg, hasta un volumen de aproximadamente 320 ml. Se añadió acetato de etilo (44 ml) seguido inmediatamente de 1,5 g de cristales de semilla de 4 y la mezcla se agitó durante 15 minutos a 38-42 °C. Se añadió acetato de etilo (800 ml) durante 3 horas mientras se mantenía una temperatura de 38-42 °C. La mezcla se destiló a continuación a 38-42 °C, 200-250 mm de Hg, hasta un volumen de aproximadamente 400 ml. Se añadió acetato de etilo adicional (200 ml) durante 0,5 horas. La suspensión resultante se enfrió durante 1 hora a 20-25 °C y se agitó un periodo adicional de una hora a la misma temperatura. La mezcla se filtró y la torta de filtro se lavó con acetato de etilo (dos veces, 300 ml en cada ocasión) y se secó al vacío con purga de nitrógeno a 45-55 °C para obtener el compuesto del título **4** en forma de un sólido de color blanco (102,4 g, pureza de 99,7 % de AUC, 85 % de rendimiento) a partir de la hidroxiamida péptido amida 35.

Método 3

Se añadió TEMPO (0,06 eq.) a la solución en CH₂Cl₂ de 35 del Ejemplo 12, método 3, y la solución se agitó a 20-25 °C hasta que se disolvió todo el TEMPO. A esta solución se añadió una solución de NaHCO₃ (1,5 eq.) en agua (4 vol.). La mezcla bifásica resultante se enfrió a 0-5 °C. Mientras se mantenía la temperatura de reacción a 0-5 °C, se añadió una solución de NaOCl al 10-13 % en peso (1,10 eq.) durante 2-3 horas y la mezcla se agitó durante un periodo adicional de una hora. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó a 0-5 °C con H₂O (5 vol.), Na₂SO₃ al 1 % en peso (5 vol.), y H₂O (5 vol.). Se añadió ácido acético glacial (0,12 eq.) a la solución del compuesto **4** en CH₂Cl₂ para estabilizar el compuesto **4**.

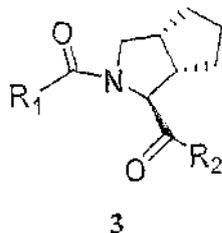
Ejemplo 14: recristalización del compuesto de Fórmula 4.

La solución del Compuesto **4** del Ejemplo 13, Método 3, se filtró a través de Celite, y la solución de filtrado se redujo hasta 3,1-3,3 volúmenes por destilación al vacío a menos de 20 °C. Después de la destilación, la solución se calentó a 38-42 °C antes de que se añadiera EtOAc (0,80 vol.), seguido de la adición de semillas de Compuesto **4** (1,5 % en peso con respecto a **34**, Ejemplo 12). La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos a 38-42 °C. Se añadió EtOAc (8 vol.) durante 3 horas a esta mezcla mientras se mantenía una temperatura de 38-42 °C. El volumen total de la suspensión se redujo a continuación hasta 3,9-4,1 volúmenes por destilación al vacío a 38-42 °C. A esta mezcla se añadió EtOAc (2 vol.) durante 30 minutos mientras se mantenía la temperatura de la mezcla maestra a 38-42 °C. La suspensión resultante se enfrió a continuación a 20-25 °C durante 1 hora y se agitó a 20-25 °C durante un periodo adicional de 1 hora. La suspensión se filtró. La torta de filtro se lavó con EtOAc (dos veces, 3 vol. en cada ocasión) y se secó al vacío con purga de nitrógeno a 45-55 °C durante 6 horas.

Se añadieron a la torta de filtro seca 2,2-2,4 volúmenes de CH₂Cl₂ hasta un volumen total de 3,1-3,3 volúmenes. La mezcla se calentó a 38-42 °C para obtener una solución homogénea. Se añadió EtOAc (0,80 vol), seguido de la adición de semillas de Compuesto **4** (1,5 % en peso con respecto a **34**, Ejemplo 12). La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos a 38-42 °C. Se añadió EtOAc (8 vol.) durante 3 horas a esta mezcla mientras se mantenía una temperatura de 38-42 °C. El volumen total de la suspensión se redujo a continuación hasta 3,9-4,1 volúmenes por destilación al vacío a 38-42 °C. Se añadió EtOAc (2 vol.) durante 30 minutos a esta mezcla mientras se mantenía la temperatura de la mezcla maestra a 38-42 °C. La suspensión resultante se enfrió a continuación a 20-25 °C durante 1 hora y se agitó a 20-25 °C durante un periodo adicional de una hora. La suspensión se filtró y la torta de filtro se lavó con EtOAc (dos veces, 3 vol. en cada ocasión) y se secó al vacío con purga de nitrógeno a 45-55 °C durante 12 horas para obtener el Compuesto **4** purificado.

La presente invención comprende además los aspectos que se definen en las siguientes cláusulas (que forman parte de la presente descripción pero no se consideran reivindicaciones de acuerdo con la decisión J 15/88 de la Sala Legal de Apelaciones de la Oficina Europea de Patentes):

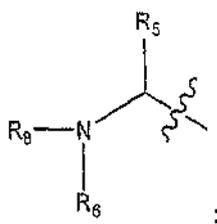
1. Proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula 3



en la que

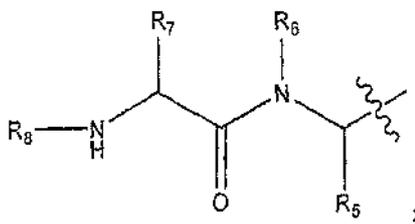
5

R₁ es RW-, P₂-, P₃-L₂-P₂-, o P₄-L₃-P₃-L₂-P₂-;
P₂- es



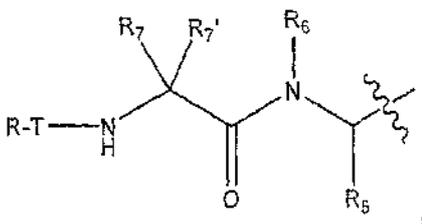
10

P₃-L₂-P₂ es



15

P₄-L₃-P₃-L₂-P₂ es



20

W es un enlace, -CO-, -O-CO-, -NR^x-, -NR^x-CO-, -O- o -S-;

T es -C(O)-, -O-C(O)-, -NHC(O)-, -C(O)C(O)- o -SO₂-;

R es H, un alifático opcionalmente sustituido, un cicloalifático opcionalmente sustituido, heterocicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

25

R₅ es H, un alifático, un cicloalifático, un heterocicloalifático, un arilo, o un heteroarilo; cada uno de los cuales, excepto H, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el Grupo J, en la que el Grupo J incluye halo, cicloalifático, arilo, heteroarilo, alcoxi, aroilo, heteroarilo, acilo, nitro, ciano, amido, amino, sulfonilo, sulfinilo, sulfanilo, sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoilo, sulfamida, oxo, carboxi, carbamoilo, cicloalifáticoxi, heterocicloalifáticoxi, ariloxi, heteroariloxi, aralquiloxi, heteroarilalcoxi, alcocarbonilo, alquilcarboniloxi, e hidroxilo;

30

R₆ es un alifático opcionalmente sustituido, un heteroalquilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un fenilo opcionalmente sustituido; o R₅ y R₆, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un heterociclo monocíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido, o un heterociclo bicíclico de 6 a 12 miembros opcionalmente sustituido, en el que cada anillo de heterociclo contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre -O-, -S- o -NR^x-;

5 cada uno de R₇ y R₇' es independientemente H, un alifático opcionalmente sustituido, un heteroalquilo
 opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, o un fenilo opcionalmente sustituido; o R₇ y
 R₇', junto con el átomo al que están unidos, pueden formar un anillo cicloalifático o heterocicloalifático de 3 a
 7 miembros; o R₇ y R₆', junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un heterociclo
 10 monocíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido, un arilo monocíclico de 5 a 7 miembros
 opcionalmente sustituido, un heterociclo bicíclico de 6 a 12 miembros opcionalmente sustituido, o un arilo
 bicíclico de 6 a 12 miembros opcionalmente sustituido, en el que cada anillo de heterociclo o de arilo contiene
 opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre -O-, -S- o -NR^x-; o
 cuando R₅ y R₆' junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo, R₇ y el sistema de anillos
 15 formado por R₅ y R₆' pueden formar un sistema de anillos condensado bicíclico de 8 a 14 miembros
 opcionalmente sustituido, en el que el sistema de anillos condensado bicíclico puede estar condensado
 además con un fenilo opcionalmente sustituido para formar un sistema de anillos condensado tricíclico de 10
 a 16 miembros opcionalmente sustituido;

R₈ es H o un grupo protector; y

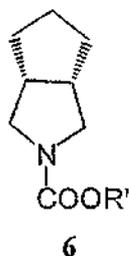
15 R^x es H, alifático, cicloalifático, (cicloalifático)alifático, arilo, aralifático, heterocicloalifático,
 (heterocicloalifático)alifático, heteroarilo, carboxi, sulfanilo, sulfino, sulfonilo, (alifático)carbonilo,
 (cicloalifático)carbonilo, ((cicloalifático)alifático)carbonilo, arilcarbonilo, (aralifático)carbonilo,
 (heterocicloalifático)carbonilo, ((heterocicloalifático)alifático)carbonilo, (heteroaril)carbonilo, o
 (heteroaralifático)carbonilo;

20 R₂ es -(NH-CR₄'R₅'-C(O)-C(O))-NHR₄ o -(NH-CR₄'R₅'-CH(OH)-C(O))-NHR₄;

R₄ es H, un alifático opcionalmente sustituido, un cicloalifático opcionalmente sustituido, un heterocicloalifático
 opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido o un
 heteroaralquilo opcionalmente sustituido; y

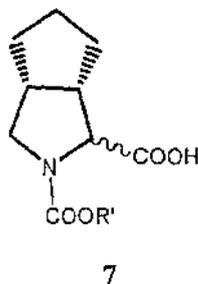
25 cada uno de R₄' y R₅' es independientemente H, un alifático opcionalmente sustituido, un cicloalifático
 opcionalmente sustituido, un heterocicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido,
 un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteroaralquilo opcionalmente sustituido, o un heteroaralquilo
 opcionalmente sustituido; o R₄' y R₅', junto con el átomo al que están unidos, pueden formar un anillo
 cicloalifático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido;

30 que comprende la etapa de carboxilación de un azabiciclooctano de fórmula 6,



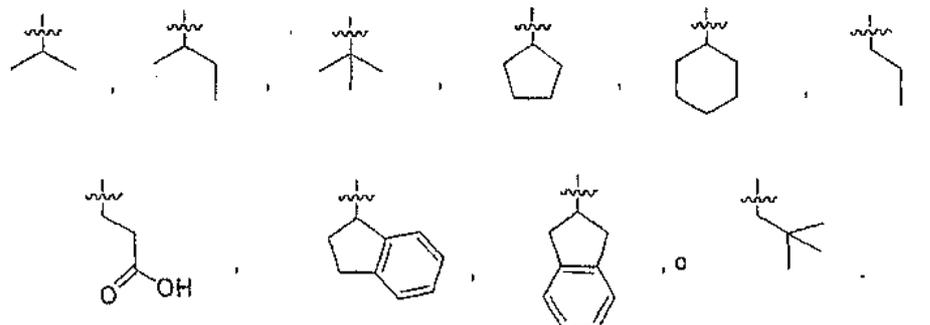
35 en la que R' es alquilo C₁₋₅,

para obtener una mezcla racémica de ácidos *cis*- y *trans*- octahidrociclopenta[c]pirrol-1-carboxílico de fórmula 7



40 2. El proceso de la cláusula 1, en el que R₅ es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₁₂, arilo C₆₋₁₀,
 aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heterociclilo C₃₋₁₀, heterocicliil C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo C₅₋₁₀, o heteroaril C₅₋₁₀-alquilo
 C₁₋₆; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno
 independientemente entre el Grupo J; y hasta tres átomos de carbono alifáticos en R₅ pueden estar
 independientemente reemplazados por un heteroátomo o un grupo seleccionado entre O, NH, S, SO, o SO₂ en
 45 una disposición químicamente estable.

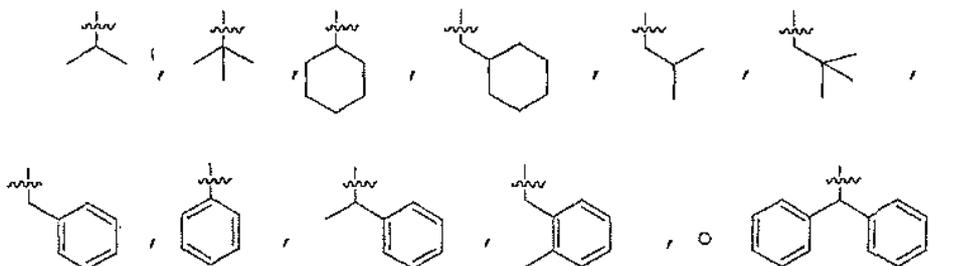
3. El proceso de la cláusula 2, en el que R₅ es



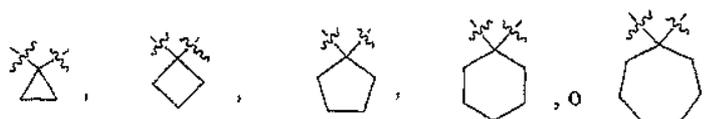
4. El proceso de la cláusula 1, en el que

5 R₇' es H;
 R₇ es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heterociclilo C₃₋₁₀, heterociclil C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo C₅₋₁₀, o heteroaril C₅₋₁₀-alquilo C₁₋₆; y
 10 R₁ está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el Grupo J; y hasta tres átomos de carbono alifáticos en R₁ pueden estar reemplazados con un heteroátomo seleccionado entre O, NH, S, SO, o SO₂ en una disposición químicamente estable.

5. El proceso de la cláusula 4, en el que R₇ es

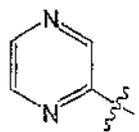


6. El proceso de la cláusula 1, en el que R₇ y R₇', junto con el átomo al que están unidos, forman

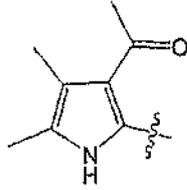


20 7. El proceso de la cláusula 1, en el que R es arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alifático C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquenilo C₃₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₀-alifático C₁₋₁₂, cicloalquenil C₃₋₁₀-alifático C₁₋₁₂, heterociclilo C₃₋₁₀, heterociclil C₃₋₁₀-alifático C₁₋₁₂, heteroarilo C₅₋₁₀, o heteroaril C₅₋₁₀-alifático C₁₋₁₂; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el Grupo J.

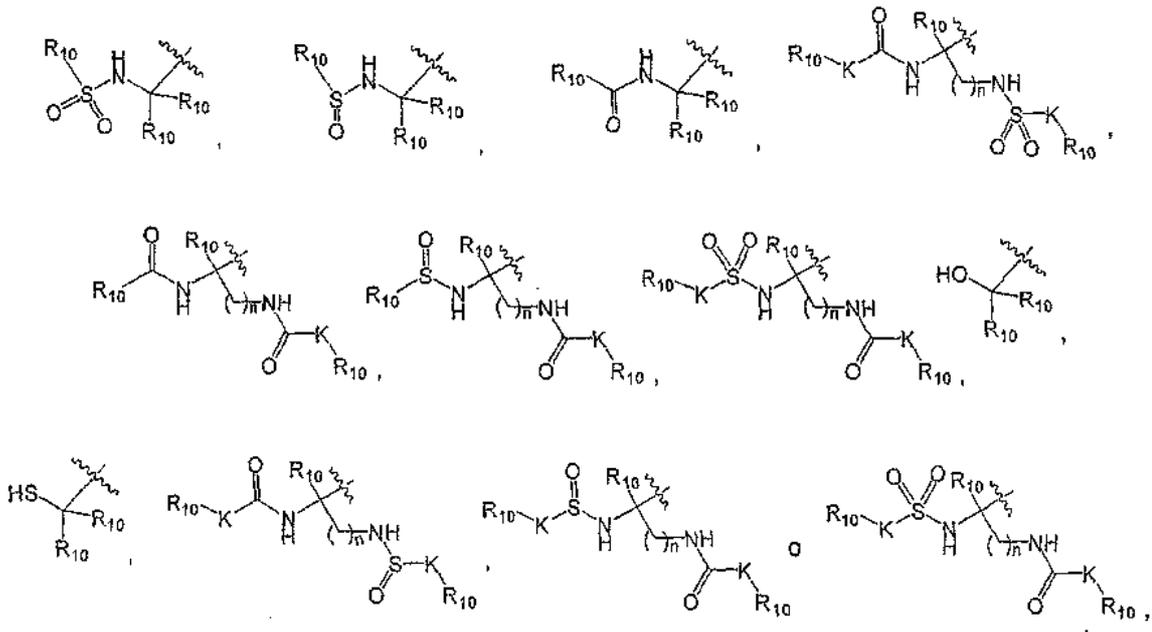
25 8. El proceso de la cláusula 7, en el que R es



9. El proceso de la cláusula 7, en el que R es

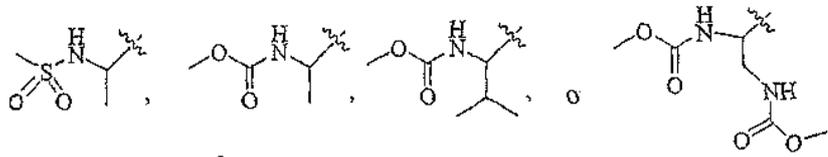


5 10. El proceso de la cláusula 7, en el que R es

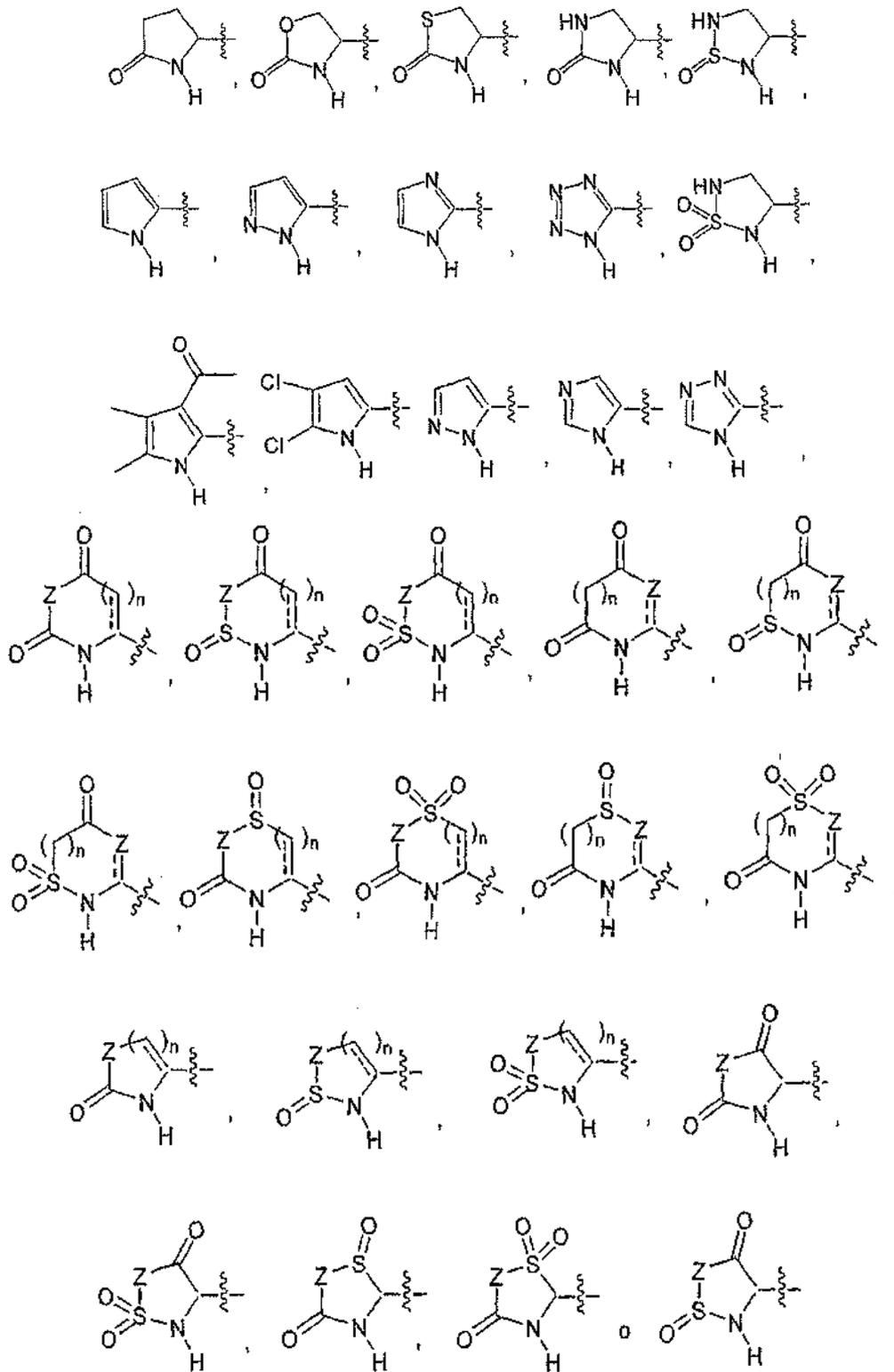


10 y
 R₁₀ es H, alifático C₁₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alifático C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalqueno C₃₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₀-alifático C₁₋₁₂, cicloalqueno C₃₋₁₀-alifático C₁₋₁₂, heterociclilo C₃₋₁₀, heterociclil C₃₋₁₀-alifático C₁₋₁₂, heteroarilo C₅₋₁₀, o heteroaril C₅₋₁₀-alifático C₁₋₁₂.

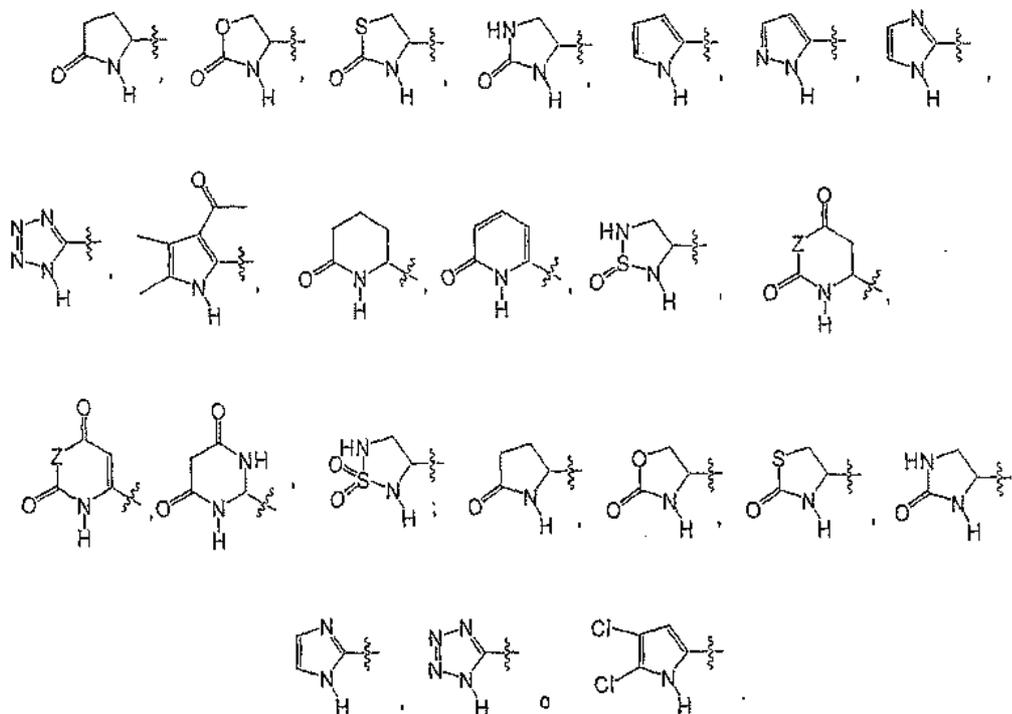
15 11. El proceso de acuerdo con la cláusula 7, en el que R es



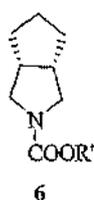
12. El proceso de la cláusula 7, en el que R es



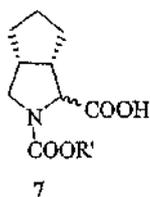
13. El proceso de la cláusula 7, en el que R es



5 14. El proceso de la cláusula 1, en el que la etapa de carboxilación incluye la formación de un 2-anión del compuesto de fórmula 6



10 en presencia de un agente complejante, y el tratamiento del 2-anión con dióxido de carbono para producir una mezcla racémica de ácidos *trans/cis*-octahidrociclopenta[c]pirrol-1-carboxílico de fórmula 7.



15 15. El proceso de la cláusula 14, en el que el 2-anión se prepara por tratamiento del compuesto de fórmula 6 con una base fuerte de litio en presencia de un agente complejante y un disolvente aprótico.

16. El proceso de la cláusula 15, en el que la base es *sec*-butillitio.

20 17. El proceso de la cláusula 16, en el que el agente complejante es tetrametiletilendiamina, tetraetiletilendiamina, tetrametil-1,2-ciclohexildiamina, esparteína, o 3,7-dipropil-3,7-diazabicyclo[3,3,1]nonano.

18. El proceso de la cláusula 14, en el que el agente complejante es tetrametiletilendiamina, tetraetiletilendiamina, tetrametil-1,2-ciclohexildiamina, o 3,7-dipropil-3,7-diazabicyclo[3,3,1]nonano.

25

19. El proceso de la cláusula 14, en el que la relación *trans/cis* es 1 a 1.

20. El proceso de la cláusula 14, en el que la relación *trans/cis* es 60 a 40.

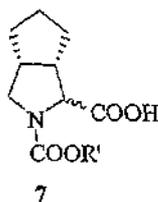
5 21. El proceso de la cláusula 14, en el que la relación *trans/cis* es 80 a 20.

22. El proceso de la cláusula 14, en el que la relación *trans/cis* es 90 a 10.

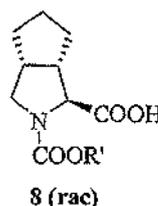
10 23. El proceso de la cláusula 14, en el que la relación *trans/cis* es mayor de 98 a 2.

24. El proceso de la cláusula 14, en el que el agente complejante es D-esparteína.

15 25. El proceso de la cláusula 1, que comprende además equilibrar una mezcla *trans/cis* de los compuestos de fórmula 7



en presencia de una base adecuada para producir un ácido *trans-cis* predominantemente racémico de fórmula 8



20

en el que la relación *trans/cis* es mayor de 80 a 20.

25 26. El proceso de la cláusula 1, que comprende además equilibrar la mezcla *trans/cis* de los compuestos de fórmula 7 en presencia de una base adecuada para producir un ácido *trans-cis* predominantemente racémico de fórmula 8 en el que la relación *trans/cis* es mayor de 90 a 10.

30 27. El proceso de la cláusula 1, que comprende además equilibrar la mezcla *trans/cis* de fórmula 7 en presencia de una base adecuada para producir un ácido *trans-cis* predominantemente racémico de fórmula 8 en el que la relación *trans/cis* es mayor de 98 a 2.

28. El proceso de la cláusula 27, en el que la base es hexametildisilazida de litio, diisopropilamida de litio, o 2,2,6,6-tetrametilpiperiduro de litio.

35 29. El proceso de la cláusula 28, en el que la base es hexametildisilazida de litio.

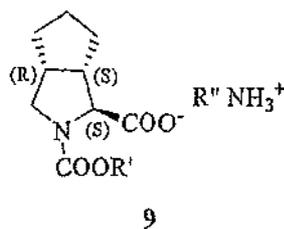
40 30. El proceso de la cláusula 15, en el que la base de litio es *sec*-butillitio y el agente complejante es 3,7-dipropil-3,7-diazabicyclo[3,3,1]nonano para obtener una mezcla racémica de ácidos *trans-cis*-N-alcoxicarbonil-octahidrociclopenta[c]pirrol-1-carboxílico de fórmula 7, en que la relación *trans/cis* es mayor de 90 a 10.

31. El proceso de la cláusula 30, en el que el ácido *trans*-N-alcoxicarbonil-octahidrociclopenta[c]pirrol-1-carboxílico es ácido *trans*-N-*t*-butoxicarbonil-octahidrociclopenta[c]pirrol-1-carboxílico.

45 32. El proceso de la cláusula 1, que comprende además resolver el ácido *trans*-N-alcoxicarbonil-octahidrociclopenta[c]pirrol-1-carboxílico racémico para producir un ácido (1S,2S,3R) *trans*-N-alcoxicarbonil-octahidrociclopenta[c]pirrol-1-carboxílico.

33. El proceso de la cláusula 32, en el que la resolución comprende las etapas de:

- 50
- i) formar una sal con una base ópticamente activa; y
 - ii) cristalizar la sal formada en la etapa i) para proporcionar una sal ópticamente activa de fórmula 9.

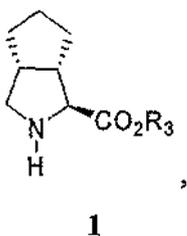


34. El proceso de la cláusula 33, en el que la base ópticamente activa es (R) α -aminoetilbenceno.

5 35. El proceso de la cláusula 33, en el que la base ópticamente activa es (S) 1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamina.

36. El proceso de la cláusula 33, que comprende además las etapas de:

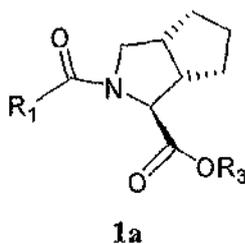
- 10 **i)** esterificar el ácido carboxílico de fórmula **9** con un compuesto que contiene el grupo R_3 ; y
ii) retirar el grupo protector $-COOR'$ para producir un compuesto de Fórmula **1**



15 en la que R_3 es un alquilo o aralquilo opcionalmente sustituido.

37. El proceso de la cláusula 36, en el que R_3 es *t*-butilo.

38. El proceso de la cláusula 36, que comprende además hacer reaccionar el amino-éster de Fórmula 1 con R_1COOH en presencia de un reactivo de acoplamiento para producir un compuesto de Fórmula 1a.



39. El proceso de la cláusula 38, en el que la reacción entre el amino éster de Fórmula 1 con R_1COOH se lleva a cabo además en presencia de histamina, glicina, o lisina.

25

40. El proceso de la cláusula 38, en el que R_1 es P_2 -.

41. El proceso de la cláusula 38, en el que R_1 es P_3 - L_2 - P_2 -.

30

42. El proceso de la cláusula 38, en el que R_1 es P_4 - L_3 - P_3 - L_2 - P_2 -.

43. El proceso de la cláusula 38, en el que R_1 es RW-.

35

44. El proceso de la cláusula 38, que comprende además las etapas de

- iii)** hidrolizar el éster de un compuesto de Fórmula **1a**; y
iv) hacer reaccionar el ácido carboxílico de la etapa **iii)** con un compuesto que contiene el grupo R_2 , en el que R_2 es $-(NH-CR_4'R_5'-CH(OH)C(O))-NHR_4$, en presencia de un reactivo de acoplamiento, para producir el compuesto de Fórmula **3**.

40

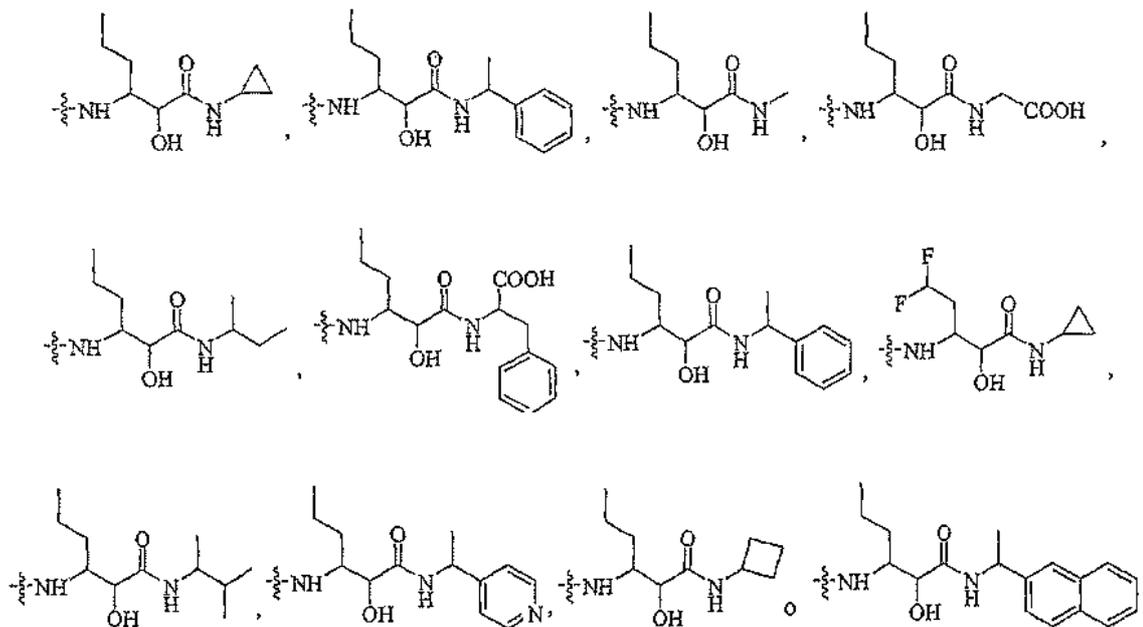
45. El proceso de la cláusula 44, en el que R₄ es H, un alifático opcionalmente sustituido, cicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteroaralquilo opcionalmente sustituido;

R₄' es H, un alifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteroaralquilo opcionalmente sustituido; y

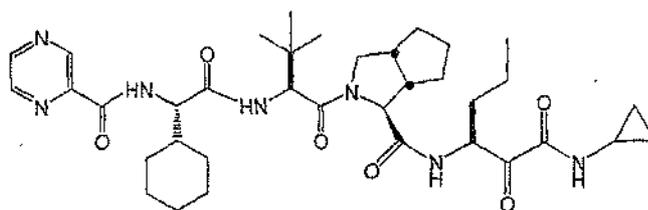
R₅' es H, un alifático opcionalmente sustituido, un cicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteroaralquilo opcionalmente sustituido; o

R₄' y R₅', junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo cicloalifático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido.

46. El proceso de la cláusula 44, en el que R₂ es



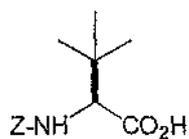
47. Proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula 4



4

que comprende las etapas de:

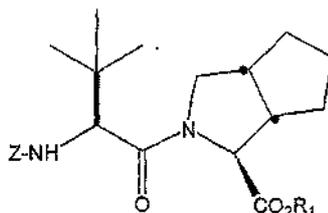
- i) proporcionar un N-alcoxicarbonil-3-azabicyclo[3,3,0]octano;
- ii) formar un 2-anión del N-alcoxicarbonil-3-azabicyclo[3,3,0]octano en presencia de un agente quelante;
- iii) tratar el anión de la etapa ii) con dióxido de carbono para producir una mezcla *cis/trans* de ácidos N-alcoxicarbonil-octahidrociclopenta[c]pirrol-1-carboxílico;
- iv) tratar la mezcla de la etapa iii) con una base fuerte para producir un ácido *trans*-N-alcoxicarbonil-octahidrociclopenta[c]pirrol-1-carboxílico básicamente puro;
- v) formar una sal con una amina ópticamente activa;
- vi) cristalizar la sal;
- vii) esterificar el ácido proporcionado en la etapa vi);
- viii) retirar el grupo N-alcoxicarbonilo para producir (1S,3aR,6aS)-*t*-butil-octahidrociclopenta[c]pirrol-1-carboxilato, éster de *t*-butilo;
- ix) hacer reaccionar el aminoéster bicíclico de la etapa viii) con un aminoácido protegido de fórmula 26,



26

en la que Z es un grupo protector de amina, en presencia de un reactivo de acoplamiento, para producir un amido-éster de fórmula 27;

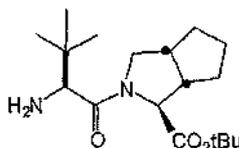
5



27

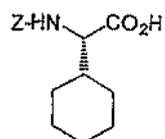
x) retirar el grupo protector Z del amido-éster de la etapa ix) para producir el compuesto de amino de fórmula 28;

10



28

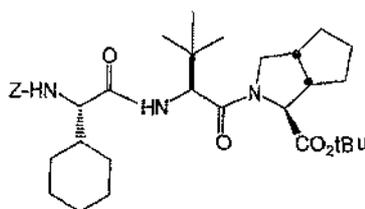
xi) hacer reaccionar el compuesto de amino de fórmula 28 con un aminoácido protegido de fórmula 29



29

15

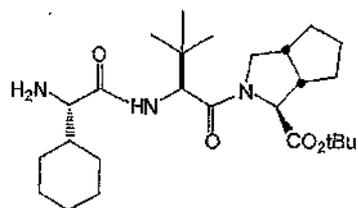
en presencia de un reactivo de acoplamiento para producir un tripéptido de fórmula 30;



30

20

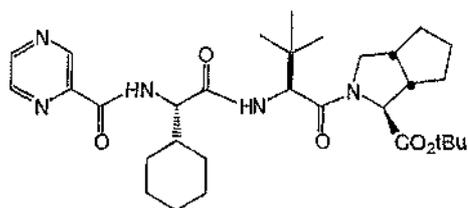
xii) retirar el grupo protector Z en el tripéptido de Fórmula 30 para producir un amino-tripéptido libre de fórmula 31;



31

xiii) hacer reaccionar el amino-tripéptido de fórmula **31** con ácido pirazina-2-carboxílico en presencia de un reactivo de acoplamiento para producir un éster de amida-tripéptido de fórmula **33**;

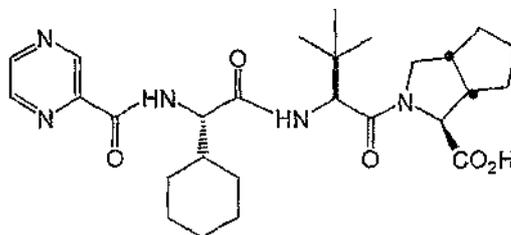
5



33

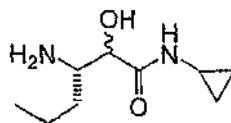
xiv) hidrolizar el éster del éster de amida-tripéptido de fórmula **33** para producir un ácido amida-tripéptido de fórmula **34**;

10



34

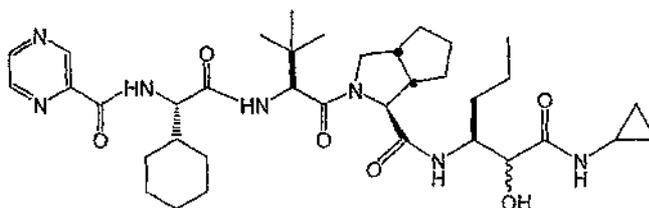
xv) hacer reaccionar el ácido amida-tripéptido de fórmula **34** con una aminohidroxi-amida de fórmula **18**



18

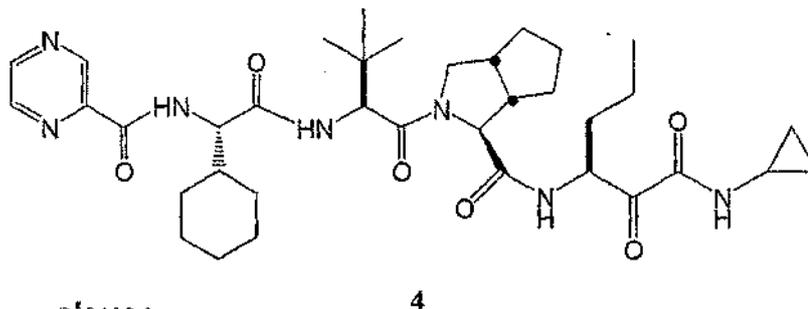
15

en presencia de un reactivo de acoplamiento para producir un hidroxí-tetrapéptido de fórmula **35**; y

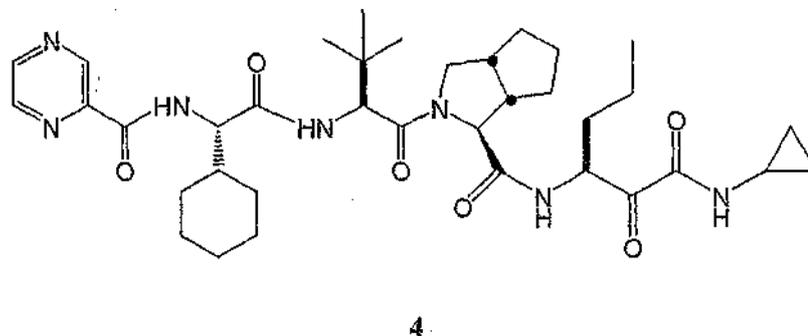


35

xvi) oxidar el grupo hidroxi de fórmula **35** para producir el compuesto de Fórmula 4.

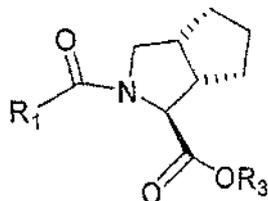


- 5 48. El proceso de la cláusula 47, en el que el reactivo oxidante que se usa en la etapa **xvi)** es hipoclorito sódico y la oxidación se realiza en presencia de radical libre 2,2,6,6-tetrametilpiperidiniloxi (TEMPO).
- 10 49. El proceso de la cláusula 47, en el que el reactivo oxidante que se usa en la etapa **xvi)** es 1,1-dihidro-1,1,1-triacetoxi-1,2-benzoyodooxol-3(1H)-ona.
- 15 50. El proceso de la cláusula 47, que comprende además disolver el compuesto de Fórmula **4** en un disolvente orgánico para obtener una solución del compuesto de Fórmula **4**, y a continuación añadir un ácido a la solución.
- 20 51. El proceso de la cláusula 50, en el que el disolvente orgánico es cloruro de metileno, y el ácido es ácido acético.
52. El proceso de la cláusula 50, que comprende además concentrar la solución del compuesto de Fórmula **4** para obtener el compuesto en una forma sólida.
53. Proceso de purificación del compuesto de Fórmula **4**, que comprende:



- 25 **xvii)** disolver el compuesto de Fórmula **4** en un disolvente orgánico para obtener una solución del compuesto de Fórmula **4**,
xviii) añadir un ácido a la solución del compuesto de Fórmula **4**, y
xix) concentrar la solución del compuesto de Fórmula **4** para obtener el compuesto en una forma sólida.
- 30 54. El proceso de la cláusula 53, en el que el disolvente orgánico es cloruro de metileno, y el ácido es ácido acético.

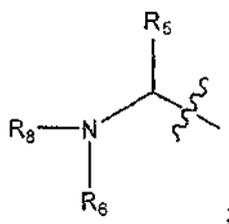
55. Un compuesto de Fórmula 1a



1a

5 en la que

R₁ es P₂;
P₂- es



10

R₅ es H, un alifático, un cicloalifático, un heterocicloalifático, un arilo, o un heteroarilo; cada uno de los cuales, excepto H, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el Grupo J que consiste en halo, cicloalifático, arilo, heteroarilo, alcoxi, aroilo, heteroarilo, acilo, nitro, ciano, amido, amino, sulfonilo, sulfinilo, sulfanilo, sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoilo, sulfamida, oxo, carboxi, carbamoilo, cicloalifáticoxi, heterocicloalifáticoxi, ariloxi, heteroariloxi, aralquiloxi, heteroarilalcoxi, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi, e hidroxil;

15

R₆ es un alifático opcionalmente sustituido, un heteroalquilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un fenilo opcionalmente sustituido; o R₅ y R₆, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un heterociclo monocíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido, o un heterociclo bicíclico de 6 a 12 miembros opcionalmente sustituido, en el que cada anillo de heterociclo contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre -O-, -S- o -NR^X-;

20

R^X es H, alifático, cicloalifático, (cicloalifático)alifático, arilo, aralifático, heterocicloalifático, (heterocicloalifático)alifático, heteroarilo, carboxi, sulfanilo, sulfinilo, sulfonilo, (alifático)carbonilo, (cicloalifático)carbonilo, ((cicloalifático)alifático)carbonilo, arilcarbonilo, (aralifático)carbonilo, (heterocicloalifático)carbonilo, ((heterocicloalifático)alifático)carbonilo, (heteroaril)carbonilo, o (heteroaralifático)carbonilo;

25

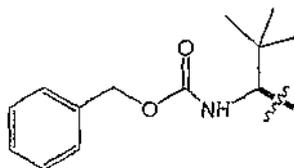
R₈ es H o un grupo protector; y

R₃ es un alquilo opcionalmente sustituido.

30

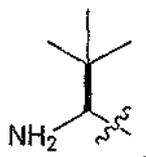
56. El compuesto de la cláusula 55, en el que R₃ es *t*-butilo.

57. El compuesto de la cláusula 56, en el que P₂- es

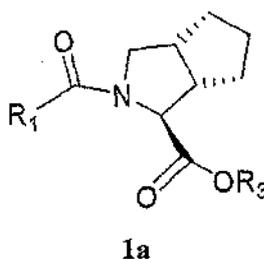


35

58. El compuesto de la cláusula 56, en el que P₂- es



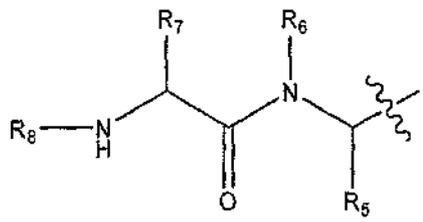
5 59. Un compuesto de Fórmula 1a



en la que

10

R₁ es P₃-L₂-P₂-;
P₃-L₂-P₂-es



15

R₅ es H, un alifático, un cicloalifático, un heterocicloalifático, un arilo, o un heteroarilo; cada uno de los cuales, excepto H, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el Grupo J que consiste en halo, cicloalifático, arilo, heteroarilo, alcoxi, aroilo, heteroaróilo, acilo, nitro, ciano, amido, amino, sulfonilo, sulfinilo, sulfanilo, sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoilo, sulfamida, oxo, carboxi, carbamoilo, cicloalifáticooxi, heterocicloalifáticooxi, ariloxi, heteroariloxi, aralquiloxi, heteroarilalcoxi, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi, e hidroxil;

20

R₆ es un alifático opcionalmente sustituido, un heteroalquilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un fenilo opcionalmente sustituido; o R₅ y R₆, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un heterociclo monocíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido, o un heterociclo bicíclico de 6 a 12 miembros opcionalmente sustituido, en el que cada anillo de heterociclo contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre -O-, -S- o -NR^X-;

25

R₇ es H, un alifático opcionalmente sustituido, un heteroalquilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, o un fenilo opcionalmente sustituido; o

30

R₇ y R₆, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un heterociclo monocíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido, un arilo monocíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido, un heterociclo bicíclico de 6 a 12 miembros opcionalmente sustituido, o un arilo bicíclico de 6 a 12 miembros opcionalmente sustituido, en el que cada anillo de heterociclo o de arilo contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre -O-, -S- o -NR^X-;

35

cuando R₅ y R₆ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo, R₇ y el sistema de anillos formado por R₅ y R₆ pueden formar un sistema de anillos condensado bicíclico de 8 a 14 miembros opcionalmente sustituido, en el que el sistema de anillos condensado bicíclico puede estar condensado además con un fenilo opcionalmente sustituido para formar un sistema de anillos condensado tricíclico de 10 a 16 miembros opcionalmente sustituido;

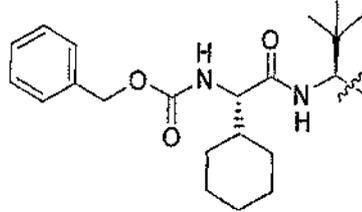
40

R^X es H, alifático, cicloalifático, (cicloalifático)alifático, arilo, aralifático, heterocicloalifático, (heterocicloalifático)alifático, heteroarilo, carboxi, sulfanilo, sulfinilo, sulfonilo, (alifático)carbonilo, (cicloalifático)carbonilo, ((cicloalifático)alifático)carbonilo, arilcarbonilo, (aralifático)carbonilo, (heterocicloalifático)carbonilo, ((heterocicloalifático)alifático)carbonilo, (heteroaril)carbonilo, o

(heteroaralifático)carbonilo;
 R₈ es H o un grupo protector; y
 R₃ es un alquilo opcionalmente sustituido.

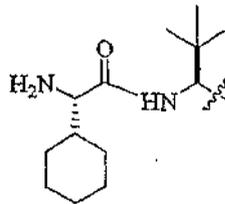
5 60. El compuesto de la cláusula 59, en el que R₃ es *t*-butilo.

61. El compuesto de la cláusula 59, en el que P₃-L₂-P₂- es



10

62. El compuesto de la cláusula 59, en el que P₃-L₂-P₂- es

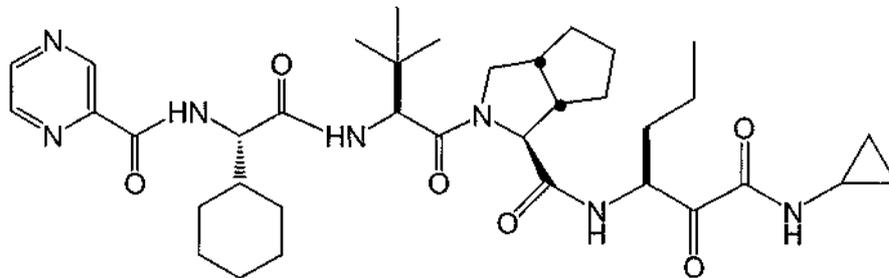


15 63. Un compuesto que es 3,7-dipropil-3,7-diazabicyclo[3,3,1]nonano.

64. Un compuesto que es 3,7-dipropil-3,7-diazabicyclo[3,3,1]nonan-9-ona.

REIVINDICACIONES

1. Proceso de purificación del compuesto de Fórmula 4, que comprende:



4

- 5
- a) disolver el compuesto de Fórmula 4 en un disolvente orgánico para obtener una solución del compuesto de Fórmula 4,
- b) añadir un ácido a la solución del compuesto de Fórmula 4, y
- c) concentrar la solución del compuesto de Fórmula 4 para obtener el compuesto en una forma sólida.
- 10
2. El proceso de la reivindicación 1, en el que el disolvente orgánico es cloruro de metileno, y el ácido es ácido acético.