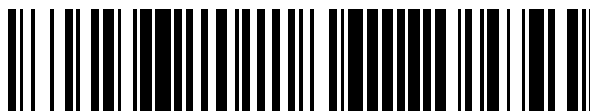


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 502 667**

51 Int. Cl.:

C07D 403/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.04.2010 E 10714127 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.07.2014 EP 2417126**

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

30 Prioridad:

09.04.2009 US 167989 P

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

03.10.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BELEMA, MAKONEN y
KADOW, JOHN F.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 502 667 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores del virus de la hepatitis C

Campo de la divulgación

- 5 La presente divulgación se refiere generalmente a compuestos antivirales, y más específicamente se refiere a compuestos que pueden inhibir la función de la proteína NS5A codificada por el virus de la hepatitis C (VHC), composiciones que comprenden dichos compuestos, y métodos para inhibir la función de la proteína NS5A.

Antecedentes de la divulgación

- 10 El VHC es uno de los principales patógenos en humanos, infectando a aproximadamente 170 millones de personas en todo el mundo, aproximadamente cinco veces el número de infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1. Una fracción sustancial de estos individuos infectados por VHC desarrollan enfermedad hepática progresiva grave, incluyendo cirrosis y carcinoma hepatocelular.

El tratamiento estándar para VHC actual, que emplea una combinación de interferón pegilado y ribavirina, tiene una tasa de éxito no óptima en lograr una respuesta viral sostenida y causa numerosos efectos secundarios. Por tanto, hay una necesidad clara y perceptible de desarrollar terapias efectivas para satisfacer esta necesidad médica no resuelta.

- 15 El VHC es un virus de ARN de cadena positiva. Basándose en una comparación de la secuencia de aminoácidos deducida y la extensa similaridad en la región 5' no traducida, se ha clasificado al VHC como un género separado de la familia Flaviridae. Todos los miembros de la familia Flaviridae tienen viriones envueltos que contienen un genoma de ARN de cadena positiva que codifica todas las proteínas específicas del virus conocidas a través de la traducción de un único e ininterrumpido marco de lectura abierto.

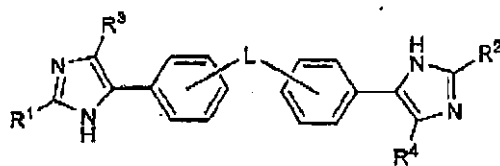
- 20 Se encuentra una considerable heterogeneidad entre la secuencia de nucleótidos y la secuencia de aminoácidos codificada dentro del genoma de VHC debido a la elevada tasa de error del ARN codificado dependiente de ARN polimerasa que carece de capacidad de corrección. Se han caracterizado al menos seis genotipos principales, y se han descrito más de 50 subtipos distribuidos por todo el mundo. La importancia clínica de la heterogeneidad genética del VHC ha demostrado una propensión a las mutaciones que surgen durante el tratamiento en monoterapia, por lo que son deseables opciones de tratamiento adicionales para su uso. El posible efecto modulador de los genotipos en la patogénesis y el tratamiento sigue siendo difícil de alcanzar.

- 25 El genoma monocatenario de ARN del VHC tiene una longitud de aproximadamente 9500 nucleótidos y tiene un solo marco de lectura abierto (ORF) que codifica una única poliproteína de aproximadamente 3000 aminoácidos. En las células infectadas, esta poliproteína se escinde en múltiples sitios por proteasas celulares y virales para producir las proteínas estructurales y no estructurales (NS). En el caso del VHC, la generación de proteínas no estructurales maduras (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, y NS5B) se efectúa por dos proteasas virales. Se cree que la primera es una metaloproteasa y que escinde en la unión NS2-NS3; la segunda es una serín proteasa contenida dentro de la región N-terminal de NS3 (también llamada en el presente documento proteasa NS3) y media todas las escisiones posteriores cadena abajo de NS3, tanto en cis, en el sitio de escisión de NS3-NS4A, y en trans, para los restantes sitios NS4A-NS4B, NS4B-NS5A, y NS5A-NS5B. La proteína NS4A parece que tiene múltiples funciones actuando tanto como cofactor para la proteasa NS3 y asistiendo en la localización en membrana de NS4 y otros componentes de la replicasa viral. La formación de un complejo NS3-NS4A es necesaria para una adecuada actividad de proteasa que de como resultado una eficiencia proteolítica aumentada de los sucesos de escisión. La proteína NS3 también muestra actividades de nucleósido trifosfatasa y de ARN helicasa. NS5B (también citada en el presente documento como VHC polimerasa) es una ARN polimerasa dependiente de ARN que está involucrada en la replicación del VHC con otras proteínas de VHC, incluyendo NS5A, en un complejo de replicasa.

Los documentos WO 2008/021936 y WO 2008/021927 (correspondientes al documento US 2009/068140) desvelan compuestos que inhiben la función de NS5A y que son por tanto útiles para el tratamiento de infecciones por VHC.

- 45 Se desea que los compuestos útiles para tratar a pacientes infectados por VHC inhiban selectivamente la replicación viral del VHC. En particular, se desean compuestos que sean efectivos para inhibir la función de la proteína NS5A. La proteína NS5A del VHC se describe, por ejemplo, en las siguientes referencias: S. L. Tan, y col., *Virology*, 284:1-12 (2001); K.-J. Park, y col., *J. Biol. Chem.*, 30711-30718 (2003); T. L. Tellinghuisen, y col., *Nature*, 435, 374 (2005); R. A. Love, y col., *J. Virol*, 83, 4395 (2009); N. Appel, y col., *J. Biol. Chem.*, 281, 9833 (2006); L. Huang, *J. Biol. Chem.*, 280,36417 (2005); C. Rice, y col., WO2006093867.

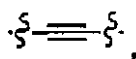
- 50 En un primer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I)



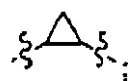
(I),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

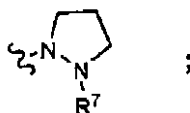
L se selecciona entre un enlace,



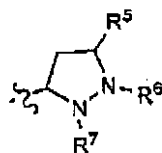
5 -HC=CH-, y



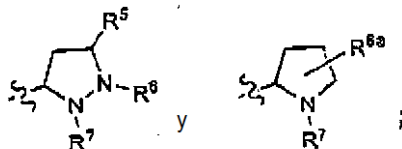
R¹ y R² son



10 R¹ es

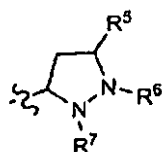


y R² se selecciona entre

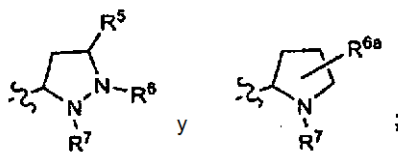


15 en las que "S" indica el punto de unión a la molécula precursora;
 R³ y R⁴ se selecciona independientemente entre hidrógeno y halo; cada R⁵ se selecciona independientemente
 entre hidrógeno y alquilo; cada R⁶ se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo;
 R^{6a} es hidrógeno o alquilo, en el que el alquilo puede formar opcionalmente un anillo de tres miembros condensado
 con un átomo de carbono adyacente;
 20 cada R⁷ se selecciona independientemente entre hidrógeno y -C(O)R⁸; y
 cada R⁸ se selecciona independientemente entre alcoxi, alquilo, arilalcoxi, arilalquilo, cicloalquilo, heterociclilo,
 heterociclilalquilo, (NR^cR^d)alqueno, y (NR^cR^d)alquilo.

25 En una primera realización del primer aspecto de la presente divulgación se proporciona un compuesto de Fórmula (I)
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que L es un enlace. En una segunda realización del primer
 aspecto, R¹ es

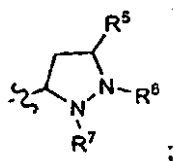


y
 R² se selecciona entre



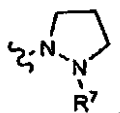
En una tercera realización del primer aspecto, R⁵ es hidrógeno, R⁶ es metilo, y R^{6a} es alquilo, en el que el alquilo forma un anillo condensado de tres miembros con un carbono adyacente.

5 En una cuarta realización del primer aspecto de la presente divulgación se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que L es un enlace, R¹ y R² son cada uno

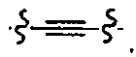


cada R⁵ es hidrógeno, cada R⁶ es metilo; y cada R⁴ es cloro.

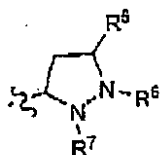
En una quinta realización del primer aspecto de la presente divulgación se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que L es un enlace y cada uno de R¹ y R² es



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



En una séptima realización R¹ y R² son cada uno



15 En una octava realización, R⁵ es hidrógeno y R⁶ es metilo.

20 En un segundo aspecto la presente divulgación proporciona una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una primera realización del segundo aspecto la composición comprende además uno o dos compuestos adicionales que tengan actividad anti VHC. En una segunda realización del segundo aspecto al menos uno de los componentes adicionales es un interferón o una ribavirina. En una tercera realización, el interferón se selecciona de entre interferón alfa 2B, interferón alfa pegilado, Interferón de consenso, interferón alfa 2A, e interferón tau de linfoblastoide.

25 En una cuarta realización del segundo aspecto de la presente divulgación proporciona una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, y uno o dos compuestos adicionales que tienen actividad anti VHC, en la que al menos uno de los compuestos adicionales se selecciona de entre interleucina 2, Interleucina 6, Interleucina 12, un compuesto que potencia el desarrollo de respuesta de un tipo de linfocitos T colaboradores, ARN de interferencia, ARN anti sentido, Imiqimod, ribavirina, un inhibidor de inosín 5'-monofosfato deshidrogenasa, amantadina, y rimantadina.

30 En una quinta realización del segundo aspecto de la presente invención se proporciona una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, y uno o dos compuestos adicionales que tienen actividad anti VHC, en la que al menos uno de los compuestos adicionales es efectivo para inhibir la función de una diana seleccionada de entre metaloproteasa de VHC, serín proteasa de VHC, polimerasa de VHC, helicasa de VHC, proteína NS4B de VHC,

entrada de VHC, ensamblaje de VHC, egreso de VHC, proteína NS5A de VHC, e IMPDH para el tratamiento de una infección por VHC.

5 En un tercer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de la invención para su uso en un procedimiento de tratamiento de una infección por VHC en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una tercera realización del tercer aspecto, el procedimiento comprende además administrar uno o dos compuestos adicionales que tengan actividad anti VHC antes de, después de o simultáneamente con el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una segunda realización del tercer aspecto, al menos uno de los compuestos adicionales es un interferón o una ribavirina. En una tercera realización del tercer aspecto, el interferón se selecciona entre interferón alfa 2B, interferón alfa pegilado, Interferón de consenso, interferón alfa 2A, e interferón tau de linfoblastoide.

15 En una cuarta realización del tercer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de la invención para su uso en un procedimiento de tratamiento de una infección por VHC en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o dos compuestos adicionales que tengan actividad anti VHC antes de, después de o simultáneamente con el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que al menos uno de los compuestos adicionales se selecciona de entre interleucina 2, Interleucina 6, Interleucina 12, un compuesto que potencia el desarrollo de respuesta de un tipo de linfocitos T colaboradores, interleucina 6, ARN antisentido, Imiqimod, ribavirina, un inhibidor de inosín 5'-monofosfato deshidrogenasa, amantadina, y rimantadina.

20 En una quinta realización del tercer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de la invención para su uso en un procedimiento de tratamiento de una infección por VHC en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o dos compuestos adicionales que tengan actividad anti VHC antes de, después de o simultáneamente con el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que al menos uno de los compuestos adicionales es efectivo para inhibir la función de una diana seleccionada de entre metaloproteasa de VHC, serín proteasa de VHC, polimerasa de VHC, helicasa de VHC, proteína NS4B de VHC, entrada de VHC, ensamblaje de VHC, egreso de VHC, proteína NS5A de VHC, e IMPDH para el tratamiento de una infección por VHC.

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

Otras realizaciones y aspectos más de la divulgación serán evidentes de acuerdo con la descripción que se proporciona más adelante.

Los compuestos de la presente invención también pueden existir en forma de tautómeros; por tanto, la presente divulgación también abarca todas las formas tautoméricas.

35 La descripción de la presente divulgación en el presente documento debería interpretarse en congruencia con las leyes y principios de la formación de enlaces químicos.

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

40 Se pretende que la definición de cualquier sustituyente o variable (por ejemplo, R⁵, R⁶, y R⁷) en una localización particular en una molécula sea independiente de su definición en cualquier otra parte en esa molécula.

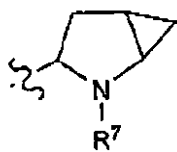
Como se usa en la presente memoria descriptiva, los siguientes términos tienen los significados indicados:

Como se usa en el presente documento, las formas singulaes "un", "una", y "el" o "la" incluyen referencia en plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario.

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

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

50 El término "alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo obtenido a partir de un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a seis átomos de carbono. En los compuestos de la presente divulgación, cuando R^{6a} es alquilo, cada alquilo puede formar opcionalmente un anillo condensado de tres miembros con un átomo de carbono adyacente para proporcionar la estructura que se muestra a continuación:



El término "arilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo fenilo, o un sistema de anillo condensado bicíclico, en el que uno o ambos de los sistemas de anillo son un grupo fenilo. Los sistemas de anillo condensado bicíclicos consisten en un grupo fenilo condensado con un anillo carbocíclico aromático o no aromático de cuatro a seis miembros. Los grupos arilo de la presente divulgación pueden estar unidos al resto molecular precursor a través de cualquier átomo de carbono sustituible en el grupo. Los ejemplos representativos de grupos arilo incluyen, pero sin limitación, indanilo, indenilo, naftilo, fenilo, y tetrahidronaftilo. Los grupos arilo de la presente divulgación están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro, o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, un segundo grupo arilo, arilalcoxi, arilalquilo, arilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilo, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro, $-NR^xR^y$, (NR^xR^y) alquilo, oxo, y $-P(O)OR_2$, en el que cada R se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo; y en el que la parte alquilo del arilalquilo y el heterociclilalquilo están sin sustituir y en el que el segundo grupo arilo, la parte arilo del arilalquilo, la parte arilo del arilcarbonilo, el heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterociclilalquilo y el heterociclilcarbonilo están opcionalmente sustituidas adicionalmente con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, y nitro.

El término "arilalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos, o tres grupos arilo. La parte alquilo del arilalquilo está opcionalmente sustituida adicionalmente con uno o dos grupos adicionales seleccionados independientemente entre alcoxi, alquilcarboniloxi, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, hidroxilo, y $-NR^xR^d$, en los que el heterociclilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi, alquilo, arilo sin sustituir, arilalcoxi sin sustituir, arilalcoxycarbonilo sin sustituir, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxilo, $-NR^xR^y$, y oxo.

El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo hidrocarburo monocíclico saturado que tiene de tres a siete átomos de carbono y cero heteroátomos. Los ejemplos representativos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo. Los grupos cicloalquilo de la presente divulgación están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro, o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi, alquilo, arilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro, y $-NR^xR^y$, en los que el arilo y el heterociclilo están opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxilo, y nitro.

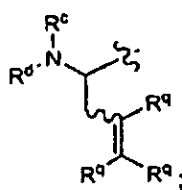
El término "heterociclilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo de cuatro, cinco, seis o siete miembros que contiene uno, dos, tres, o cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. El anillo de cuatro miembros tiene cero dobles enlaces, el anillo de cinco miembros tiene de cero a dos dobles enlaces, y el anillo de seis y siete miembros tiene de cero a tres dobles enlaces. El término "heterociclilo" también incluye grupos bicíclicos en los que el anillo heterociclilo está condensado con otro grupo heterociclilo, o un anillo aromático de cuatro a seis miembros o anillo carbocíclico no aromático; así como grupos bicíclicos enlazados por puentes, tales como 7-azabicyclo[2.2.1]hept-7-ilo, 2-azabicyclo[2.2.2]oct-2-ilo, y 2-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo. Los grupos heterociclilo de la presente divulgación pueden estar unidos al resto molecular precursor a través de cualquier átomo de carbono o nitrógeno en el grupo. Los ejemplos de grupos heterociclilo incluyen, pero sin limitación, benzotienilo, furilo, imidazolilo, indolinilo, indolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, piperazinilo, piperidinilo, pirazolilo, piridinilo, pirrolidinilo, pirrolopiridinilo, pirrolilo, quinolinilo, tiazolilo, tienilo, y tiomorfolinilo. Los grupos heterociclilo de la presente divulgación están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro, o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre alqueno, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, un segundo grupo heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilo, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro, $-NR^xR^y$, (NR^xR^y) alquilo, y oxo, en los que la parte alquilo del arilalquilo y el heterociclilalquilo están sin sustituir y en los que el arilo, la parte arilo del arilalquilo, la parte arilo del arilcarbonilo, el segundo grupo heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterociclilalquilo y el heterociclilcarbonilo están opcionalmente sustituidas adicionalmente con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, y nitro.

El término "heterociclilalquilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos, o tres grupos heterociclilo. La parte alquilo del heterociclilalquilo está opcionalmente sustituida adicionalmente con uno o dos grupos adicionales seleccionados independientemente entre alcoxi, alquilcarboniloxi, arilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxilo, y $-NR^xR^d$, en los que el arilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi, alquilo, arilo sin sustituir, arilalcoxi sin sustituir, arilalcoxycarbonilo sin sustituir, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxilo, y $-NR^xR^y$.

El término " $-NR^cR^d$ ", como se usa en el presente documento, se refiere a dos grupos, R^c y R^d , que están unidos al resto

molecular precursor a través de un átomo de nitrógeno. R^c y R^d se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquenoiloxycarbonilo, alcoxilalquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilo, arilalcoxicarbonilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, arilcarbonilo, ariloxycarbonilo, arilsulfonilo, cicloalquilo, cicloalquiloalcoxicarbonilo, cicloalquilsulfonilo, formilo, haloalcoxicarbonilo, heterociclilo, heterociclilalcoxicarbonilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquilcarbonilo, heterocicililcarbonilo, heterocicililoxycarbonilo, hidroxialquilcarbonilo, (NR^eR^f) alquilo, (NR^eR^f) alquilcarbonilo, (NR^eR^f) carbonilo, (NR^eR^f) sulfonilo, $-C(NCN)OR'$, y $-C(NCN)NR^xR^y$, en los que R' se selecciona entre alquilo y fenilo sin sustituir, y en los que la parte alquilo del arilalquilo, el arilalquilcarbonilo, el heterociclilalquilo, y el heterociclilalquilcarbonilo están opcionalmente sustituidas adicionalmente con un grupo $-NR^eR^f$; y en los que el arilo, la parte arilo del arilalcoxicarbonilo, el arilalquilo, el arilalquilcarbonilo, el arilcarbonilo, el ariloxycarbonilo, y el arilsulfonilo, el heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterociclilalcoxicarbonilo, el heterociclilalquilo, el heterociclilalquilcarbonilo, el heterocicililcarbonilo, y el heterocicililoxycarbonilo están opcionalmente sustituidas adicionalmente con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, y nitro.

El término " (NR^cR^d) alquenoil", como se usa en el presente documento, se refiere a



en la que R^c y R^d son como se definen en el presente documento y cada R^q es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-3} .

El término " (NR^cR^d) alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o dos grupos $-NR^eR^f$. La parte alquilo del (NR^cR^d) alquilo está opcionalmente sustituida adicionalmente con uno o dos grupos adicionales seleccionados entre alcoxi, alcoxilalquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilsulfonilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, cicloalquilo, heterociclilo, heterocicililcarbonilo, hidroxilo, y (NR^eR^f) carbonilo; en los que el heterociclilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno, dos, tres, cuatro, o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, y nitro.

El término " $-NR^eR^f$ ", como se usa en el presente documento, se refiere a dos grupos, R^e y R^f , que están unidos al resto molecular precursor a través de un átomo de nitrógeno. R^e y R^f se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, arilo sin sustituir, arilalquilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, (cicloalquil)alquilo sin sustituir, heterociclilo sin sustituir, heterociclilalquilo sin sustituir, (NR^xR^y) alquilo, y (NR^xR^y) carbonilo.

El término " $-NR^xR^y$ ", como se usa en el presente documento, se refiere a dos grupos, R^x y R^y , que están unidos al resto molecular precursor a través de un átomo de nitrógeno. R^x y R^y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo sin sustituir, arilalcoxicarbonilo sin sustituir, arilalquilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, heterociclilo sin sustituir, y (NR^xR^y) carbonilo, en el que R^x y R^y se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo.

Existen centros asimétricos en los compuestos de la presente divulgación. Estos centros se designan por los símbolos "R" o "S", dependiendo de la configuración de los sustituyentes en torno al átomo de carbono quiral. Debe entenderse que la divulgación abarca todas las formas estereoisoméricas, o mezclas de los mismos, que poseen la capacidad de inhibir NS5A. Pueden prepararse sintéticamente estereoisómeros individuales de compuestos a partir de materiales de partida disponibles en el mercado que contienen centros quirales o por preparación de mezclas de productos enantioméricos, seguido de separación, tal como conversión en una mezcla de diastereómeros, seguido de separación o recristalización, técnicas cromatográficas, o separación directa de enantiómeros en columnas cromatográficas quirales. Los compuestos de partida de una estereoquímica particular están disponibles en el mercado o pueden prepararse y resolverse por técnicas conocidas en la materia.

Determinados compuestos de la presente divulgación también pueden existir en formas conformacionales estables diferentes que pueden ser separables. La asimetría torsional debida a rotación restringida en torno a un enlace sencillo asimétrico, por ejemplo debida a un impedimento estérico o a una tensión de anillo, puede permitir la separación de conformeros diferentes. La presente divulgación incluye cada uno de los isómeros conformacionales de estos compuestos y mezclas de los mismos.

La expresión "compuestos de la presente divulgación", y expresiones equivalentes, pretenden abarcar compuestos de la Fórmula (I), y enantiómeros, diastereómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. De igual forma, las referencias a intermedios pretenden abarcar sus sales donde el contexto así lo permita.

La presente divulgación pretende incluir todos los isótopos de átomos que aparecen en los compuestos de la presente invención. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes masas. A modo

de ejemplo y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Los isótopos de carbono incluyen ¹³C y ¹⁴C. Generalmente, pueden prepararse compuestos marcados isotópicamente de la invención por técnicas convencionales conocidas para los expertos en la materia o por procedimientos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo isotópicamente marcado adecuado, en lugar del reactivo no marcado que por el contrario se emplea. Tales compuestos pueden tener diversos usos potenciales, por ejemplo como patrones y reactivos en la determinación de la actividad biológica. En el caso de isótopos estables, dichos compuestos pueden tener potencial para modificar favorablemente las propiedades biológicas, farmacológicas o cinéticas.

Los compuestos de la presente divulgación pueden existir en forma de sales farmacéuticamente aceptables. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, representa sales o formas zwitteriónicas de los compuestos de la presente divulgación que son solubles o dispersables en agua o aceite, que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de pacientes sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otros problema o complicación coherente con una proporción beneficio/riesgo razonable, y son eficaces para sus usos previstos. Las sales pueden prepararse durante el aislamiento final y purificación de los compuestos o por separado haciendo reaccionar un átomo de nitrógeno adecuado con un ácido adecuado. Como sales de adición de ácidos representativas se incluyen sales de acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, benzenosulfonato, bisulfato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato; digluconato, dibromhidrato, diclorhidrato, diyodhidrato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, formiato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, mesitilenosulfonato, metanosulfonato, naftilenosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tricloroacetato, trifluoroacetato, fosfato, glutamato, bicarbonato, para-toluenosulfonato, y undecanoato. Los ejemplos de ácidos que pueden emplearse para formar sales de adición farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos, tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, y fosfórico, y ácidos orgánicos, tales como oxálico, maleico, succínico, y cítrico.

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

Cuando es posible que, para su uso en terapia, puedan administrarse cantidades terapéuticamente efectivas de un compuesto de Fórmula (I), así como sales farmacéuticamente efectivas del mismo como el agente químico en bruto, es posible presentar al principio activo como una composición farmacéutica. Por consiguiente, la divulgación proporciona además composiciones farmacéuticas, que incluyen cantidades terapéuticamente efectivas de compuestos de Fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, diluyentes, o excipientes. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", tal como se usa en el presente documento, se refiere a la cantidad total de cada componente activo que es suficiente para mostrar un beneficio para el paciente significativo, por ejemplo, una reducción en la carga viral. Cuando se aplica a un ingrediente activo individual, administrado individualmente, la expresión se refiere a ese ingrediente individual. Cuando se aplica a una combinación, la expresión se refiere a cantidades combinadas de los principios activos que dan como resultado el efecto terapéutico, ya se administre en combinación, en serie, o simultáneamente. Los compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, tal como se describen anteriormente, el(los) transportador(es), diluyente(s), o excipiente(s) tienen que ser aceptables en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no perjudiciales para su destinatario. De acuerdo con otro aspecto de la presente divulgación también se proporciona un procedimiento para la preparación de una formulación farmacéutica que incluye mezclar un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, diluyentes, o excipientes. La expresión "farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de pacientes sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otros problema o complicación coherente con una proporción beneficio/riesgo razonable, y son eficaces para sus usos previstos.

Las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse en formas de dosificación unitarias que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por dosis unitaria. Los niveles de dosificación de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 250 miligramos por kilogramo ("mg/kg") de peso corporal por día, preferentemente de entre 0,05 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día de los compuestos de la presente divulgación son típicos en una monoterapia para la prevención y tratamiento de una enfermedad mediada por VHC. Normalmente, las composiciones farmacéuticas de esta divulgación se administran desde aproximadamente 1 a aproximadamente 5 veces al día o, como alternativa, como una infusión continua. Dicha administración puede usarse como una terapia crónica o aguda. La cantidad de principio activo que puede combinarse con los materiales vehículo para producir una forma de dosificación unitaria variará dependiendo de la afección a tratar, la severidad de la afección, el tiempo de administración, la ruta de administración, la tasa de excreción del compuesto empleado, la duración del tratamiento, y

la edad, género, peso, y estado del paciente. Las formulaciones de dosis unitaria preferentes son aquellas que contienen una dosis diaria o sub-dosis, como se han citado anteriormente en el presente documento, o una fracción adecuada de las mismas, de un principio activo. El tratamiento puede iniciarse con pequeñas dosis sustancialmente menores que la dosis óptima del compuesto. A continuación, se aumenta la dosificación en pequeños incrementos hasta que se alcanza el efecto óptimo bajo esas circunstancias. En general, el compuesto se administra lo más deseablemente a un nivel de concentración que permitirá generalmente resultados antiviralmente efectivos sin causar efectos secundarios peligrosos o perjudiciales.

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

Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para su administración por cualquier vía adecuada, por ejemplo por vía oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual, o transdérmica), vaginal, o parenteral (que incluye subcutánea, intracutánea, intramuscular, intraarticular, intrasinoval, intraesternal, intratecal, intralesión, intravenosa, o inyecciones intradérmicas o infusiones). Dichas formulaciones pueden prepararse mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica de farmacia, por ejemplo poniendo en asociación el principio activo con el(los) vehículo(s) o excipiente(s). Se prefieren la administración oral o mediante inyección.

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

Por ejemplo, para administración oral en forma de comprimido o cápsula, el principio activo del fármaco puede combinarse con un vehículo oral no tóxico, farmacéuticamente aceptable como etanol, glicerol, agua, y similares. Los polvos se preparan triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclando con un vehículo farmacéutico igualmente triturado como un carbohidrato comestible, como, por ejemplo, almidón o manitol. También pueden estar presentes agentes aromatizantes, dispersantes y colorantes.

Las cápsulas se fabrican preparando una mezcla de polvo, como se ha descrito anteriormente, y rellenando vainas de gelatina preformadas. Pueden añadirse emolientes y lubricantes como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, o polietilenglicol sólido a la mezcla de polvo antes del procedimiento de rellenado. También puede añadirse un agente disgregante o solubilizante como agar-agar, carbonato cálcico, o carbonato de sodio para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingiere la cápsula.

Además, cuando se desee o sea necesario, también pueden incorporarse aglutinantes adecuados, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes a la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas como goma arábica, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, cloruro sódico, y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana, y similares. Los comprimidos se forman, por ejemplo, preparando una mezcla de polvo, granulando o aplastando, añadiendo un lubricante y un disgregante, y comprimiendo en comprimidos. Una mezcla de polvo se prepara mezclando el compuesto, triturado adecuadamente, con un diluyente o base como se describe anteriormente, y opcionalmente, con un aglutinante como carboximetilcelulosa, un alginato, gelificante, o polivinilpirrolidona, un retardante de la solución como parafina, un acelerador de la resorción como una sal cuaternaria y/o un agente de absorción como bentonita, caolín, o fosfato dicálcico. La mezcla de polvo puede granularse mediante humectación con un aglutinante como jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia, o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos y forzándolos a través de una membrana. Como alternativa al granulado, la mezcla de polvo puede hacerse pasar por la máquina de comprimidos y el resultado es pastillas formadas imperfectamente rotas en gránulos. Los gránulos pueden lubricarse para evitar que se adhieran a los troqueles de formación de comprimidos por medio de adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco, o aceite mineral. La mezcla lubricada se comprime a continuación en comprimidos. Los compuestos de la presente divulgación también pueden combinarse con un vehículo inerte de flujo libre y comprimirse en comprimidos directamente sin pasar por las etapas de granulado o aplastado. Puede proporcionarse un recubrimiento protector transparente u opaco que consiste en un recubrimiento sellante de goma laca, un recubrimiento de azúcar o material polimérico, y un recubrimiento de pulimento de cera. Pueden añadirse colorantes a estos recubrimientos para distinguir las diferentes dosis unitarias.

Pueden prepararse fluidos orales como solución, jarabes y elixires en forma de dosificación unitaria de tal forma que una cantidad dada contiene una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes pueden prepararse disolviendo el compuesto en una solución acuosa adecuadamente aromatizada, mientras que los elixires se preparan mediante el uso de un vehículo no tóxico. También pueden añadirse solubilizantes y emulsionantes como alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxitileno sorbitol, conservantes, aditivos de sabor como aceite de menta o edulcorantes naturales, o sacarina u otros edulcorantes artificiales, y similares.

En los casos en donde sea adecuado, las formulaciones de dosificación unitaria para administración oral pueden microencapsularse. La formulación también puede prepararse para prolongar o mantener la liberación, por ejemplo, recubriendo o embebiendo el material en partículas en polímeros, cera, o similares.

5 Los compuestos de Fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos, también pueden administrarse en formas de liberación en liposomas, como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes, y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar a partir de varios de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina, o fosfatidilcolinas.

10 Los compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también pueden suministrarse mediante el uso de anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que las moléculas de compuesto se acoplan. Los compuestos también pueden acoplarse con polímeros solubles como vehículos de fármaco dirigibles. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, plihidroxipropilmetacrilamidafenol, polihidroxietilpartimidafenol, o polietilenoóxido-polilisina sustituido con restos de palitoilo. Además, los compuestos pueden acoplarse a un tipo de polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, caprolactona de polepsilon, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polihidropiranos, policianoacrilatos, y copolímeros de bloque anfifáticos reticulados o hidrogel.

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

20 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración tópica pueden formularse como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, disoluciones, pastas, geles, pulverizadores, aerosoles, o aceites.

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

25 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración nasal en las que el vehículo es un sólido incluyen un curso en polvo que tiene un tamaño de partícula por ejemplo en el intervalo de 200 a 500 micras el cual se administra del modo que se toma el snuff, es decir, por inhalación rápida a través de las fosas nasales a partir de un envase con el polvo sujetado cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas en las que el vehículo es un líquido, para su administración como spray nasal o gotas nasales, incluyen soluciones acuosas u oleosas del principio activo.

30 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración por inhalación incluyen polvos de partículas finas o nieblas, que pueden generarse por medio de varios tipos de aerosoles a presión de dosis medida, nebulizadores, o insufladores.

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

35 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen soluciones para inyección acuosas y no acuosas estériles que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, y solutos que hagan que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor pretendido; y suspensiones acuosas y no acuosas estériles que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en contenedores monodosis o multidosis, por ejemplo ampollas selladas y viales, y pueden almacenarse en estado liofilizado requiriendo únicamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporánea pueden prepararse a partir de polvos estériles, gránulos, y comprimidos.

40 Debe entenderse que además de los ingredientes particularmente mencionados antes, las formulaciones pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica que tengan relación con el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo aquellos adecuados para administración oral pueden contener agentes aromatizantes.

45 El término "paciente" incluye tanto seres humanos como otros mamíferos.

El término "tratar" se refiere a: (i) evitar que suceda una enfermedad, trastorno o afección en un paciente que pueda ser propenso a la enfermedad, trastorno, y/o afección pero al que todavía no se le ha diagnosticado que la tenga; (ii) inhibir la enfermedad, trastorno, o afección, es decir, frenar su desarrollo; y (iii) aliviar la enfermedad, trastorno, o afección, es decir, produciendo la regresión de la enfermedad, trastorno, y/o afección.

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

La Tabla 1 a continuación lista algunos ejemplos ilustrativos de compuestos que pueden administrarse con los compuestos de esta divulgación. Los compuestos de la divulgación pueden administrarse con otros principios activos

ES 2 502 667 T3

anti VHC en terapia de combinación, ya sea de manera conjunta o separada, o combinando los compuestos en una composición.

Tabla 1

<i>Nombre comercial</i>	<i>Clase fisiológica</i>	<i>Tipo de inhibidor o Diana</i>	<i>Empresa suministradora</i>
NIM811		Inhibidor de ciclofilina	Novartis
Zadaxin		Inmuno modulador	SciClone
Suvus		Azul de metileno	Bioenvision
Actilon (CPG10101)		agonista de TLR9	Coley
Batabulina (T67)	Anticáncer	inhibidor de β -tubulin	Tularik Inc., South San Francisco, CA
ISIS 14803	Antiviral	antisentido	ISIS Pharmaceuticals Inc, Carlsbad, CA/Elan Phamaceuticals Inc., Nueva York, NY
Summetrel	Antiviral	antiviral	Endo Pharmaceuticals Holdings Inc., Chadds Ford, PA
GS-9132 (ACH-806)	Antiviral	Inhibidor de VHC	Achillion / Gilead
Compuestos de pirazolopirimidina y sales del documento WO-2005047288 de 26 de mayo de 2005	Antiviral	Inhibidores de VHC	Arrow Therapeutics Ltd.
Levovirina	Antiviral	Inhibidor de IMPDH	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Merimepodib (VX-497)	Antiviral	Inhibidor de IMPDH	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA
XTL-6865 (XTL-002)	Antiviral	anticuerpo monoclonal	XTL Biopharmaceuticals Ltd., Rehovot, Israel
Telaprevir (VX-950, LY-570310)	Antiviral	inhibidor de serín proteasa NS3	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA/ Eli Lilly and Co. Inc., Indianápolis, IN
HCV-796	Antiviral	Inhibidor de la replicasa NS5B	Wyeth / Viropharma
NM-283	Antiviral	Inhibidor de la replicasa NS5B	Idenix / Novartis
GL-59728	Antiviral	Inhibidor de la replicasa NS5B	Gene Labs / Novartis
GL-60667	Antiviral	Inhibidor de la replicasa NS5B	Gene Labs / Novartis
2'C MeA	Antiviral	Inhibidor de la replicasa NS5B	Gilead
PSI6130	Antiviral	Inhibidor de la replicasa NS5B	Roche
R1626	Antiviral	Inhibidor de la replicasa NS5B	Roche
2'C metil adenosina	Antiviral	Inhibidor de la replicasa NS5B	Merck
JTK-003	Antiviral	Inhibidor de RdRp	Japan Tobacco Inc., Tokyo, Japón
Levovirina	Antiviral	ribavirina	ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, CA
Ribavirina	Antiviral	ribavirin	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Viramidina	Antiviral	Profármaco de ribavirina	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Heptazima	Antiviral	ribozima	Ribozyme Pharmaceuticals Inc., Boulder, CO
BILN-2061	Antiviral	inhibidores de serín proteasa	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Alemania
SCH 503034	Antiviral	inhibidores de serín proteasa	Schering Plough
Zadazim	Inmuno modulador	Inmuno modulador	SciClone Pharmaceuticals Inc., San Mateo, CA

(Continuación)

<i>Nombre comercial</i>	<i>Clase fisiológica</i>	<i>Tipo de inhibidor o Diana</i>	<i>Empresa suministradora</i>
Ceplene	inmunomodulador	inmuno modulador	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
CellCept	inmunosupresor	inmunosupresor de IgG de VHC	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
Civacir	inmunosupresor	inmunosupresor de IgG de VHC	Nabi Biopharmaceutical s Inc., Boca Raton, FL
Albuferón - α	interferón	albúmina IFN- α 2b	Human Genome Sciences Inc., Rockville, MD
Infergen A	interferón	IFN alfacon-1	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA
IFN omega	interferón	IFN- ω	Intarcia Therapeutics
IFN- β y EMZ701	interferón	IFN- β y EMZ701	Transition Therapeutics Inc., Ontario, Canadá
Rebif	interferón	IFN- β 1a	Serono, Ginebra, Suiza
Roferon A	interferón	IFN- α 2a	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
Intron A	interferón	IFN- α 2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Intron A y Zadaxina	interferón	IFN- α 2b/ α 1-timosina	RegeneRx Biopharma. Inc., Bethesda, MD/ SciClone Pharmaceuticals Inc, San Mateo, CA
Rebetrón	interferón	IFN- α 2b/ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Actimmune	interferón	INF- γ	InterMune Inc., Brisbane, CA
Interferón- β	Interferón	Interferón- β -1a	Serono,
Multiferón	Interferón	IFN de larga duración	Viragen/ Valentis
Wellferon	interferón	IFN- α 1 de linfoblastoide	GlaxoSmithKline plc, Uxbridge, Reino Unido
Omniferon	Interferón	IFN- α natural	Viragen Inc., Plantation, FL
Pegasys	interferón	IFN- α 2a PEGilado	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
Pegasys y Ceplene	interferón	IFN- α 2a PEGilado/inmunomodulador	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
Pegasys y Ribavirin	interferón	IFN- α 2a PEGilado/ribavirina	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
PEG-Intron	interferón	IFN- α 2b PEGilado	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
PEG-Intron / Ribavirina	interferón	IFN- α 2b PEGilado/ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
IP-501	Protección hepática	antifibrótico	Indevus Pharmaceuticals Inc., Lexington, MA
IDN-6556	Protección hepática	inhibidor de caspasa	Idun Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
ITMN-191 (R-7227)	Antiviral	inhibidores de serín proteasa,	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA
GL-59728	Antiviral	Inhibidor de la replicasa NS5B	Genelabs
ANA-971	Antiviral	agonista de TLR7	Anadys
Boceprevir	Antiviral	inhibidores de serín proteasa,	Schering Plough
TMS-435	Antiviral	inhibidores de serín proteasa,	Tibotec BVBA, Mechelen, Bélgica
BI-201335	Antiviral	inhibidores de serín proteasa,	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Alemania
MK-7009	Antiviral	inhibidores de serín proteasa,	Merck
PF-00868554	Antiviral	inhibidor de replicasa	Pfizer
ANA598	Antiviral	inhibidor de polimerasa NS5B no nucleósido	Anadys Pharmaceuticals, Inc., San Diego, CA, EE.UU,

(Continuación)

Nombre comercial	Clase fisiológica	Tipo de inhibidor o Diana	Empresa suministradora
IDX375	Antiviral	Inhibidor de la replicasa no nucleósido	Idenix Pharmaceuticals, Cambridge, MA, EE.UU,
BILB 1941	Antiviral	inhibidor de polimerasa NS5B	Boehringer Ingelheim Canada Ltd R&D, Laval, QC, Canadá
PSI-7851	Antiviral	inhibidor de polimerasa nucleósido	Pharmasset, Princeton, NJ, EE.UU,
VCH-759	Antiviral	inhibidor de polimerasa NS5B	ViroChem Pharma
VCH-916	Antiviral	inhibidor de polimerasa NS5B	ViroChem Pharma
GS-9190	Antiviral	inhibidor de polimerasa NS5B	Gilead
Interferón lambda pegilado	Antiviral	interferón	ZymoGenetics/Bristol-Myers Squibb

5 Los compuestos de la presente divulgación también pueden usarse como reactivos de laboratorio. Los compuestos pueden ser instrumentales en proporcionar herramientas de investigación para diseñar ensayos de replicación viral, validación de sistemas de ensayo animal y estudios de biología estructural para potenciar adicionalmente el conocimiento de los mecanismos de enfermedad de VHC. Además, los compuestos de la presente divulgación son útiles para establecer o determinar el sitio de unión de los compuestos antivirales, por ejemplo, mediante inhibición competitiva.

10 Los compuestos de esta divulgación también pueden usarse para tratar o prevenir contaminación viral de materiales y por lo tanto reducir el riesgo de infección viral de personal de laboratorio o médico o de pacientes que entren en contacto con dichos materiales, por ejemplo, sangre, tejido, instrumentos y vestimenta quirúrgicos, instrumentos y vestimenta de laboratorio, y aparatos y materiales para la recogida o transfusión de sangre.

Esta divulgación pretende abarcar compuestos que tienen Fórmula (I) cuando se preparan mediante procedimientos sintéticos o mediante procedimientos metabólicos incluyendo aquellos que suceden en el cuerpo humano o en el animal (*in vivo*) o procesos que suceden *in vitro*.

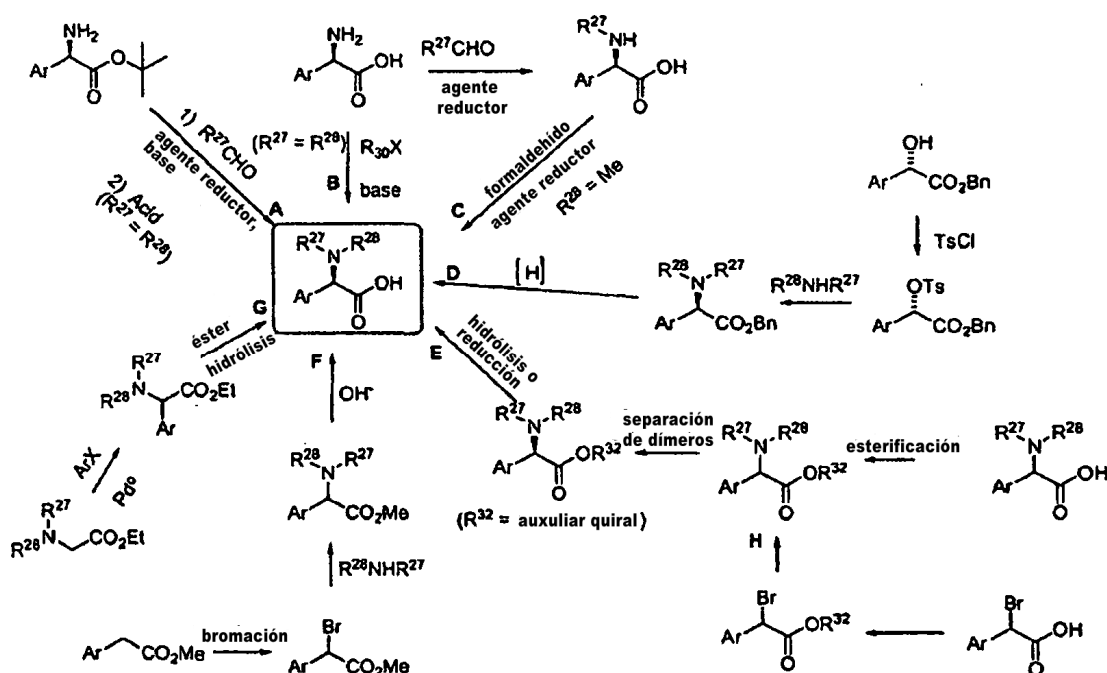
15 Las abreviaturas usadas en la presente solicitud, incluyendo particularmente los ejemplos y esquemas ilustrativos siguientes, con bien conocidas para los expertos en la materia. Algunas de las abreviaturas usadas son como se indica a continuación: min para minutos; TFA para ácido trifluoroacético; DMAP para N,N-dimetilaminopiridina; Boc o BOC para terc-butoxicarbonilo; EtOAc para acetato de etilo; DMF para N,N-dimetilformamida; DIEA para diisopropiletilamina; MeOH para metanol; HATU para hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio; Ph para fenilo; h para horas; THF para tetrahidrofurano; SEM para 2-trimetilsililetoximetoxi; Cbz para carbonilbenciloxi; dppf para difenilfosfinoferrrocina; EtOH para etanol; TA para temperatura ambiente o TR para tiempo de retención (lo dictará el contexto); y T_r para tiempo de retención.

25 Los compuestos y procedimientos de la presente divulgación se entenderán mejor junto con los siguientes esquemas sintéticos que ilustran los procedimientos mediante los cuales pueden prepararse los compuestos de la presente divulgación. Pueden obtenerse materiales de partida a partir de fuentes comerciales o prepararse por procedimientos bibliográficos bien establecidos, conocidos para los expertos en la materia. Será evidente para un experto en la materia que los compuestos definidos anteriormente pueden sintetizarse mediante la sustitución de los reactivos y agentes adecuados en las síntesis que se muestran más adelante. También será evidente para un experto en la materia que las etapas de protección y desprotección selectivas, así como el orden de las etapas en sí mismas, pueden realizarse en un orden cambiante, dependiendo de la naturaleza de las variables para completar con éxito las síntesis posteriores. Las variables son como se han definido anteriormente a menos que se indique lo contrario más adelante.

Esquema 1: Derivados de fenilglicina sustituida

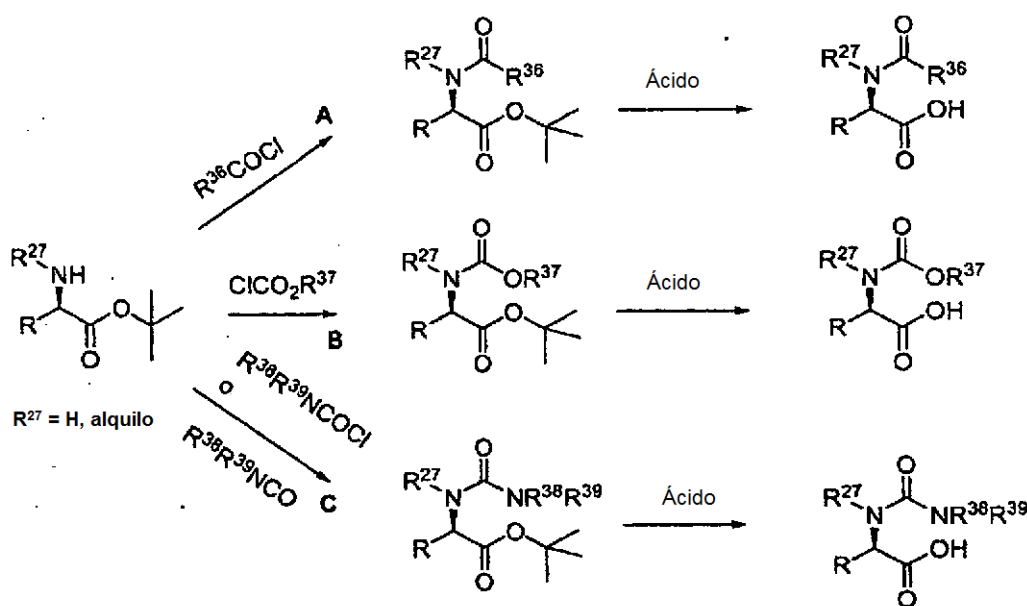
35 Pueden prepararse derivados de fenilglicina sustituida por diversos procedimientos que se muestran más adelante. Puede alquilarse reductoramente t-butil éster de fenilglicina (ruta A) con un aldehído adecuado y un agente reductor, tal como cianoborohidruro sódico en un medio ácido. Puede completarse la hidrólisis del éster t-butilico con un ácido fuerte, tal como HCl o ácido trifluoroacético. Como alternativa, puede alquilarse fenilglicina con un haluro de alquilo, tal como yoduro de etilo, y una base, tal como bicarbonato sódico o carbonato potásico (ruta B). La ruta C ilustra la alquilación reductora de fenilglicina como en la ruta A, seguido de una segunda alquilación reductora con un aldehído alternativo, tal como formaldehído en presencia de un agente de reducción y un ácido. La ruta D ilustra la síntesis de fenilglicinas sustituidas mediante los análogos de ácido maleico correspondientes. La conversión del alcohol secundario en un grupo saliente competente puede conseguirse con cloruro de p-toluensulfonilo. El desplazamiento del grupo tosilo con una amina adecuada, seguido de retirada reductora del éster bencilico puede proporcionar derivados de fenilglicina sustituida. En la ruta E, un derivado de fenilglicina sustituida racémica se resuelve por

5 esterificación con un auxiliar quiral enantioméricamente puro, tal como, pero sin limitarse a, (+)-1-feniletanol, (-)-1-feniletanol, una oxazolidinona de Evan, o pantolactona enantioméricamente pura. La separación de los diastereómeros se consigue mediante cromatografía (gel de sílice, HPLC, cristalización, etc), seguido de retirada del auxiliar quiral, proporcionando derivados de fenilglicina enantioméricamente puros. La ruta H ilustra una secuencia sintética que se interseca con la ruta E, en la que el auxiliar quiral mencionado anteriormente se instala antes de la adición de amina. Como alternativa, un éster de un ácido arilacético puede bromarse con una fuente de ion bromonio, tal como bromo, N-bromosuccinimida, o CBr₄. El bromuro bencílico resultante puede desplazarse con diversas aminas mono o disustituidas en presencia de una base de amina terciaria, tal como trietilamina o base de Hunig. La hidrólisis del éster metílico mediante tratamiento con hidróxido de litio a baja temperatura o HCl 6 N a temperatura elevada proporciona los derivados de fenilglicina sustituidos. Otro procedimiento se muestra en la ruta G. Pueden derivatizarse análogos de Glycine con diversos haluros de arilo en presencia de una fuente de paladio (0), tal como paladio bis(tributilfosfina) y una base, tal como fosfato potásico. Después, el éster resultante puede hidrolizarse por tratamiento con una base o un ácido. Debe entenderse que existen en la técnica otros procedimientos bien conocidos para preparar derivados de fenilglicina y pueden modificarse para proporcionar los compuestos deseados en la presente descripción. También debe entenderse que los derivados de fenilglicina finales pueden purificarse a una pureza enantiomérica mayor al 98 %ee mediante HPLC preparativa.



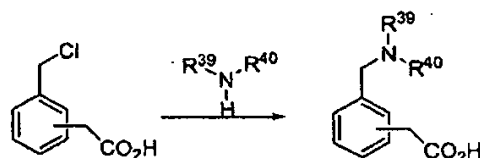
Esquema 2: Derivados de aminoácidos acilados

20 En otra realización de la presente divulgación, pueden prepararse derivados de fenilglicina acilados como se ilustra más adelante. Pueden acilarse derivados de fenilglicina en los que el ácido carboxílico está protegido en forma de un éster fácilmente retirado, con un cloruro de ácido en presencia de una base, tal como trietilamina para proporcionar las amidas correspondientes (ruta A). La ruta B ilustra la acilación del derivado de fenilglicina de partida con un cloroformiato adecuado, mientras que la ruta C muestra la reacción con un isocianato adecuado o cloruro de carbamoilo. Cada uno de los tres intermedios mostrado en las rutas A - C puede desprotegerse por procedimientos conocidos para los expertos en la materia (es decir, tratamiento del éster terc-butílico con una base fuerte HCl o ácido trifluoroacético).



Esquema 3

Pueden prepararse ácidos fenilacéticos amino sustituidos por tratamiento de ácido clorometilfenilacético con un exceso de una amina.



5

Síntesis de precursores de ácido comunes

Se realizaron cálculos de pureza y análisis de masas de baja resolución en un sistema Shimadzu LC acoplado con un sistema Waters Micromass ZQ MS. Debe indicarse que los tiempos de retención pueden variar ligeramente entre aparatos. Condiciones de CL aplicables a la sección actual, a menos que se indique lo contrario.

10

	<i>Cond.-EM-W1</i>
Columna	= XTERRA 3,0 x 50 mm S7
%B inicial	= 0
%B final	= 100
Tiempo de gradiente	= 2 min
Tiempo de parada	= 3 min
Caudal	= 5 ml/min
Longitud de onda	= 220 nm
Disolvente A	= TFA al 0,1 % en metanol al 10 %/H ₂ O al 90 %
Disolvente B	= TFA al 0,1 % en metanol al 90 %/H ₂ O al 10 %

	<i>Cond.-EM-W2</i>
Columna	= XTERRA 3,0 x 50 mm S7
%B inicial	= 0
%B final	= 100
Tiempo de gradiente	= 3 min
Tiempo de parada	= 4 min
Caudal	= 4 ml/min
Longitud de onda	= 220 nm
Disolvente A	= TFA al 0,1 % en metanol al 10 %/H ₂ O al 90 %
Disolvente B	= TFA al 0,1 % en metanol al 90 %/H ₂ O al 10 %

ES 2 502 667 T3

Cond.-EM-W5

Columna	= XTERRA 3,0 x 50 mm S7
%B inicial	= 0
%B final	= 30
Tiempo de gradiente	= 2 min
Tiempo de parada	= 3 min
Caudal	= 5 ml/min
Longitud de onda	= 220 nm
Disolvente A	= TFA al 0,1 % en metanol al 10 %/H ₂ O al 90 %
Disolvente B	= TFA al 0,1 % en metanol al 90 %/H ₂ O al 10 %

Cond.-D1

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

Cond.-D2

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

Cond.-M3

Columna	= XTERRA C18 3,0 x 50 mm S7
%B inicial	= 0
%B final	= 40
Tiempo de gradiente	= 2 min
Tiempo de parada	= 3 min
Caudal	= 5 ml/min
Longitud de onda	= 220 nm
Disolvente A	= TFA al 0,1 % en metanol al 10 %/H ₂ O al 90 %
Disolvente B	= TFA al 0,1 % en metanol al 90 %/H ₂ O al 10 %

5

Condición I

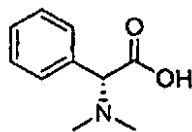
Columna	= Phenomenex-Luna 3,0 x 50 mm S10
%B inicial	= 0
%B final	= 100
Tiempo de gradiente	= 2 min
Tiempo de parada	= 3 min
Caudal	= 4 ml/min
Longitud de onda	= 220 nm
Disolvente A	= TFA al 0,1 % en metanol al 10 %/H ₂ O al 90 %
Disolvente B	= TFA al 0,1 % en metanol al 90 %/H ₂ O al 10 %

Condición II

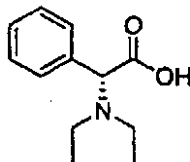
Columna	= Phenomenex-Luna 4,6 x 50 mm S10
%B inicial	= 0
%B final	= 100
Tiempo de gradiente	= 2 min
Tiempo de parada	= 3 min
Caudal	= 5 ml/min
Longitud de onda	= 220 nm
Disolvente A	= TFA al 0,1 % en metanol al 10 %/H ₂ O al 90 %
Disolvente B	= TFA al 0,1 % en metanol al 90 %/H ₂ O al 10 %

Condición III

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

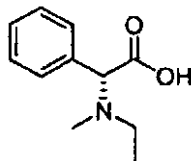
Cap-1

- 5 Una suspensión de Pd al 10 %/C (2,0 g) en metanol (10 ml) se añadió a una mezcla de (R)-2-fenilglicina (10 g, 66,2 mmol), formaldehído (33 ml de 37 % en peso en agua), HCl 1 N (30 ml) y metanol (30 ml), y se expuso a una atmósfera de H₂ (0,41 MPa (60 psi)) durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®), y el filtrado se concentró al vacío. El material en bruto resultante se recrystalizó en isopropanol para proporcionar la sal de HCl de *Cap-1* en forma de una aguja de color blanco (4,0 g). Rotación óptica: -117,1° [c = 9,5 mg/ml en H₂O; λ = 589 nm]. RMN ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 7,43-7,34 (m, 5H), 4,14 (s, 1H), 2,43 (s, 6H); CL (Cond. I): TR = 0,25; CL/EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₀H₁₄NO₂ 180,10; encontrado 180,17; HRMS: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₀H₁₄NO₂ 180,1025; encontrado 180,1017.

Cap-2

- 15 Se añadió en porciones NaBH₃CN (6,22 g, 94 mmol) durante unos pocos minutos a una mezcla enfriada (hielo/agua) de (R)- 2-fenilglicina (6,02 g, 39,8 mmol) y metanol (100 ml), y se agitó durante 5 minutos. Se añadió gota a gota acetaldehído (10 ml) durante 10 minutos y se continuó agitando a la misma temperatura refrigerada durante 45 minutos y a temperatura ambiente durante ~6,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo con un baño de agua enfriada con hielo, se trató con agua (3 ml) y después se inactivó con una adición gota a gota de HCl concentrado
- 20 durante ~ 45 minutos hasta que el pH de la mezcla fue ~ 1,5 - 2,0. El baño de refrigeración se retiró y se continuó agitando mientras se añadía HCl concentrado para mantener el pH de la mezcla en torno a 1,5-2,0. La mezcla de reacción se agitó durante una noche, se filtró para retirar la suspensión de color blanco, y el filtrado se concentró al vacío. El material en bruto se recrystalizó en etanol para proporcionar la sal de HCl de *Cap-2* en forma de un sólido de color blanco brillante en dos cultivos (cultivo-1: 4,16 g; cultivo-2: 2,19 g). RMN ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): 10,44 (1,00, s a, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,51 (m, 3H), 5,30 (s, 1H), 3,15 (m a, 2H), 2,98 (m a, 2H), 1,20 (s a app, 6H). Cultivo-1: [α]²⁵ -102,21° (c = 0,357, H₂O); cultivo-2: [α]²⁵ -99,7° (c = 0,357, H₂O). CL (Cond. I): TR = 0,43 min; CL/EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₂H₁₈NO₂: 208,13; encontrado 208,26.
- 25

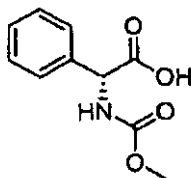
Cap-3



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

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

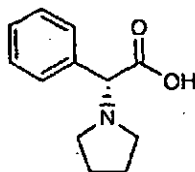
Cap-4



Se añadió gota a gota ClCO₂Me (3,2 ml, 41,4 mmol) a una semisolución enfriada (hielo/agua) en THF (410 ml) de 2-amino-2-fenilacetato de (R)-*tert*-butilo/HCl (9,877 g, 40,52 mmol) y diisopropiletilamina (14,2 ml, 81,52 mmol) durante 6 min, y se agitó a una temperatura similar durante 5,5 horas. El componente volátil se retiró al vacío, y el residuo se repartió entre agua (100 ml) y acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se lavó con HCl 1 N (25 ml) y una solución saturada de NaHCO₃ (30 ml), se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró al vacío. El aceite incoloro resultante se trituroó en hexanos, se filtró y se lavó con hexanos (100 ml) para proporcionar 2-(metoxycarbonylamino)-2-fenilacetato de (R)-*tert*-butilo en forma de un sólido de color blanco (7,7 g). RMN ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): 7,98 (d, J = 8,0, 1H), 7,37-7,29 (m, 5H), 5,09 (d, J = 8, 1H), 3,56 (s, 3H), 1,33 (s, 9H). CL (Cond. I): TR = 1,53 min; ~90 % índice de homogeneidad; CL/EM: Anal. Calc. para [M+Na]⁺ C₁₄H₁₉NNaO₄: 288,12; encontrado 288,15.

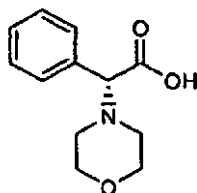
Se añadió gota a gota TFA (16 ml) a una solución enfriada (hielo/agua) en CH₂Cl₂ (160 ml) del producto anterior durante 7 minutos, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó durante 20 horas. Puesto que todavía no se había completado la desprotección, se añadió más cantidad de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

Cap-5



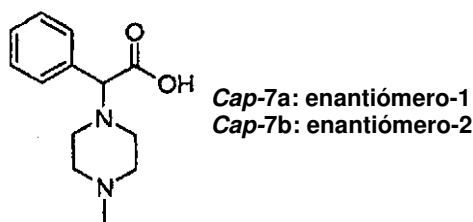
Una mezcla de (R)- 2-fenilglicina (1,0 g, 6,62 mmol), 1,4-dibromobutano (1,57 g, 7,27 mmol) y Na₂CO₃ (2,10 g, 19,8 mmol) en etanol (40 ml) se calentó a 100 °C durante 21 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en etanol y se acidificó con HCl 1 N a pH 3-4, y el componente volátil se retiró al vacío. El material en bruto resultante se purificó por HPLC de fase inversa (agua/metanol/TFA) para proporcionar la sal de TFA de *Cap-5* en forma de una espuma semiviscosa de color blanco (1,0 g). RMN ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,5, 500 MHz) δ 10,68 (s a, 1H), 7,51 (m, 5H), 5,23 (s, 1H), 3,34 (s a app, 2H), 3,05 (s a app, 2H), 1,95 (s a app, 4H); TR = 0,30 minutos (Cond. I); >98 % índice de homogeneidad; CL/EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₂H₁₆NO₂; 206,12; encontrado 206,25.

Cap-6



La sal de TFA de *Cap-6* se sintetizó a partir de (R)-2-fenilglicina y 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)etano usando el procedimiento de preparación de *Cap-5*. RMN ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,5, 500 MHz) δ 12,20 (s a, 1H), 7,50 (m, 5H), 4,92 (s, 1H), 3,78 (s a app, 4H), 3,08 (s a app, 2H), 2,81 (s a app, 2H); TR = 0,32 minutos (Cond. I); >98 %; CL/EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₇H₁₆NO₃; 222,11; encontrado 222,20; HRMS: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₂H₁₆NO₃; 222,1130; encontrado 222,1121.

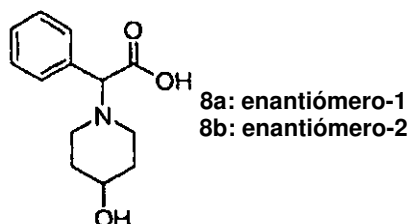
Cap-7



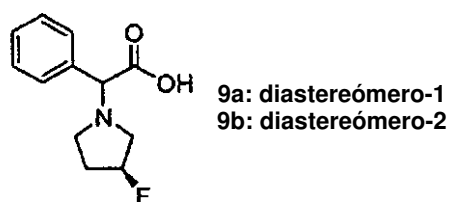
Una solución en CH₂Cl₂ (200 ml) de cloruro de p-toluenosulfonilo (8,65 g, 45,4 mmol) se añadió gota a gota a una solución enfriada (-5 °C) en CH₂Cl₂ (200 ml) de 2-hidroxi-2-fenilacetato de (S)-bencilo (10,0 g, 41,3 mmol), trietilamina (5,75 ml, 41,3 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,504 g, 4,13 mmol), mientras se mantenía la temperatura entre -5 °C y 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 9 horas, y después se almacenó en un congelador (-25 °C) durante 14 horas. Se dejó descongelar a temperatura ambiente y se lavó con agua (200 ml), HCl 1 N (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar 2-fenil-2-(tosiloxi)acetato de bencilo en forma de un aceite viscoso que se solidificó después de un periodo de reposo (16,5 g). La integridad quiral del producto no se comprobó y ese producto se usó para la siguiente etapa sin purificación. RMN ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,5, 500 MHz) δ 7,78 (d, J = 8,6, 2H), 7,43-7,29 (m, 10H), 7,20 (m, 2H), 6,12 (s, 1H), 5,16 (d, J = 12,5, 1H), 5,10 (d, J = 12,5, 1H), 2,39 (s, 3H). TR = 3,00 (Cond. III); >90 % índice de homogeneidad; CL/EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₂₂H₂₀NaO₅S; 419,09; encontrado 419,04.

Una solución en THF (75 ml) de 2-fenil-2-(tosiloxi)acetato de bencilo (6,0 g, 15,1 mmol), 1-metilpiperazina (3,36 ml, 30,3 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (13,2 ml, 75,8 mmol) se calentó a 65 °C durante 7 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el componente volátil se retiró al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró al vacío. El material bruto resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo) para proporcionar

- 2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-fenilacetato de bencilo en forma de un aceite viscoso de color anaranjado-pardo (4,56 g). El análisis por HPLC quiral (Chiralcel OD-H) indicó que la muestra era una mezcla de enantiómeros en una relación de 38,2 a 58,7. La separación de los enantiómeros se efectuó de la siguiente manera: el producto se disolvió en 120 ml de etanol/heptano (1:1) y se inyectó (5 ml/inyección) en una columna de HPLC quiral (Chiralcel OJ, 5 cm ID x 50 cm L, 20 μm) eluyendo con 85:15 de heptano/etanol a 75 ml/min, y se supervisó a 220 nm. Se recuperaron el enantiómero-1 (1,474 g) y el enantiómero-2 (2,2149 g) en forma de un sólido viscoso. RMN ^1H (CDCl_3 , $\delta = 7,26$, 500 MHz) 7,44-7,40 (m, 2H), 7,33-7,24 (m, 6H), 7,21-7,16 (m, 2H), 5,13 (d, J = 12,5, 1H), 5,08 (d, J = 12,5, 1H), 4,02 (s, 1H), 2,65-2,38 (s a app, 8H), 2,25 (s, 3H). TR = 2,10 (Cond. III); >98 % índice de homogeneidad; CL/EM: Anal. Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2$: 325,19; encontrado 325,20.
- Una solución en metanol (10 ml) de ambos enantiómeros de 2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-fenilacetato de bencilo (1,0 g, 3,1 mmol) se añadió a una suspensión de Pd al 10 %/C (120 mg) en metanol (5,0 ml). La mezcla de reacción se expuso a una atmósfera de globo de hidrógeno, con supervisión cuidadosa, durante <50 minutos. Inmediatamente después de la finalización de la reacción, el catalizador se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar *Cap-7*, contaminado con ácido fenilacético en forma de una espuma de color castaño (867,6 mg; la masa está por encima del rendimiento teórico). El producto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ^1H (DMSO-d_6 , $\delta = 2,5$, 500 MHz) δ 7,44-7,37 (m, 2H), 7,37-7,24 (m, 3H), 3,92 (s, 1H), 2,63-2,48 (s a app, 2H), 2,48-2,32 (m, 6H), 2,19 (s, 3H); TR = 0,31 (Cond. II); >90 % índice de homogeneidad; CL/EM: Anal. Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$: 235,14; encontrado 235,15; HRMS: Anal. Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$: 235,1447; encontrado 235,1440.
- La síntesis de *Cap-8* y *Cap-9* se realizó de acuerdo con la síntesis de *Cap-7* usando aminas adecuadas para la etapa de desplazamiento de $\text{S}_{\text{N}}2$ (es decir, 4-hidroxipiperidina para *Cap-8* y (S)-3-fluoropirrolidina para *Cap-9*) y condiciones modificadas para la separación de los intermedios estereoisoméricos respectivos, como se describe más adelante.

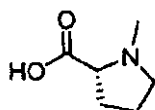
Cap-8

- La separación enantiomérica del 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-fenil acetato de bencilo intermedio se realizó empleando las siguientes condiciones: el compuesto (500 mg) se disolvió en etanol/heptano (5 ml/45 ml). La solución resultante se inyectó (5 ml/inyección) en una columna de HPLC quiral (Chiralcel OJ, 2 cm ID x 25 cm L, 10 μm) eluyendo con 80:20 de heptano/etanol a 10 ml/min, supervisado a 220 nm, para proporcionar 186,3 mg del enantiómero-1 y 209,1 mg del enantiómero-2 en forma de aceites viscosos de color amarillo claro. Estos ésteres de bencilo se hidrogenolizaron de acuerdo con la preparación de *Cap-7* para proporcionar *Cap-8*: RMN ^1H (DMSO-d_6 , $\delta = 2,5$, 500 MHz) 7,40 (d, J = 7, 2H), 7,28-7,20 (m, 3H), 3,78 (s, 1H), 3,46 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,42 (m, 2H). TR = 0,28 (Cond. II); >98 % índice de homogeneidad; CL/EM: Anal. Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_3$: 236,13; encontrado 236,07; HRMS: Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_3$: 236,1287; encontrado 236,1283.

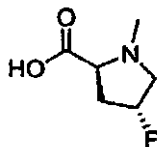
Cap-9

La separación diastereomérica del 2-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-2-fenilacetato de bencilo intermedio se realizó

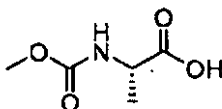
empleando las siguientes condiciones: el éster (220 mg) se separó en una columna de HPLC quirál (Chiracel OJ-H, 0,46 cm ID x 25 cm L, 5 μ m) eluyendo con CO₂ al 95 %/metanol al 5 % con TFA al 0,1 %, a una presión de 10 bar, un caudal de 70 ml/min, y una temperatura de 35 °C. El material eluido de HPLC para los estereoisómeros respectivos se concentró, y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (20 ml) y se lavó con un medio acuoso (10 ml de agua + 1 ml de una solución saturada de NaHCO₃). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar 92,5 mg de la fracción-1 y 59,6 mg de la fracción-2. Estos ésteres de bencilo se hidrogenolizaron de acuerdo con la preparación de *Cap-7* para preparar los *Cap 9a* y *9b*. *Cap-9a* (diastereómero-1); la muestra es una sal de TFA como resultado de una purificación en una HPLC de fase inversa usando un disolvente de H₂O/metanol/TFA): RMN ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,5,400 MHz) 7,55-7,48 (m, 5H), 5,38 (d de m, J = 53,7, 1H), 5,09 (s a, 1H), 3,84-2,82 (m a, 4H), 2,31-2,09 (m, 2H). TR = 0,42 (Cond. I); >95 % índice de homogeneidad; CL/EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₂H₁₅FNO₂: 224,11; encontrado 224,14; *Cap-9b* (diastereómero-2): RMN ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,5, 400 MHz) 7,43-7,21 (m, 5H), 5,19 (d de m, J = 55,9, 1H), 3,97 (s, 1H), 2,95-2,43 (m, 4H), 2,19-1,78 (m, 2H). TR = 0,44 (Cond. I); CL/EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₂H₁₅FNO₂: 224,11; encontrado 224,14.

Cap-10

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

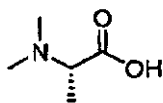
Cap-11

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

Cap-12 (igual que 52)

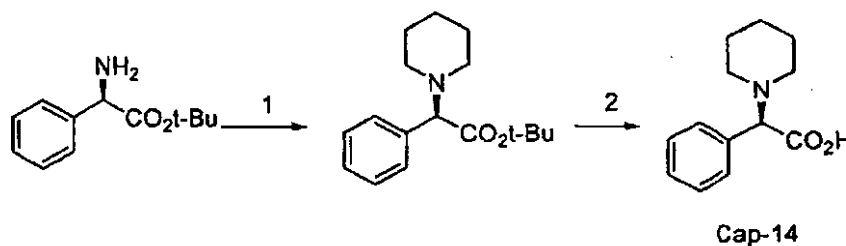
Se disolvió L-Alanina (2,0 g, 22,5 mmol) en una solución acuosa al 10 % de carbonato sódico (50 ml), y se le añadió una solución en THF (50 ml) de cloroformiato de metilo (4,0 ml). La mezcla de reacción se agitó en condiciones ambientales durante 4,5 horas y se concentró al vacío. El sólido de color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

Cap-13



Una mezcla de L-alanina (2,5 g, 28 mmol), formaldehído (8,4 g, 37 % en peso), HCl 1 N (30 ml) y Pd al 10 %/C (500 mg) en metanol (30 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno (0,34 MPa (50 psi)) durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar la sal de HCl de Cap-13 en forma de un aceite que se solidificó después de reposar al vacío (4,4 g; la masa está por encima del rendimiento teórico). El producto se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,5, 500 MHz) δ 12,1 (s a, 1H), 4,06 (c, J = 7,4, 1H), 2,76 (s, 6H), 1,46 (d, J = 7,3, 3H).

Cap-14

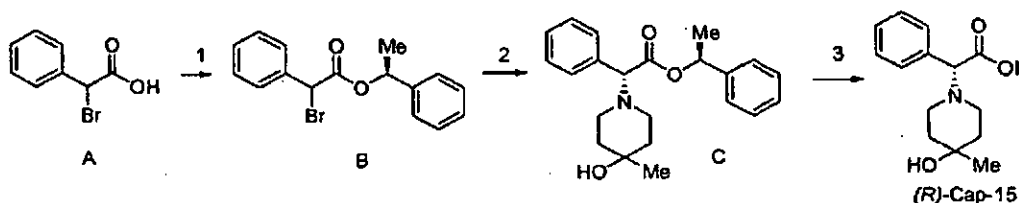


10

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

Etapa 2: A una solución en agitación del intermedio de éster (1,12 g, 2,88 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió TFA (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y después se concentró a sequedad para dar un aceite de color amarillo claro. El aceite se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (Primesphere C-18, 30 x 100 mm; CH₃CN-H₂O-TFA al 0,1 %). Las fracciones adecuadas se combinaron y se concentraron a sequedad al vacío. Después, el residuo se disolvió en una cantidad mínima de metanol y se aplicó a cartuchos de extracción MCX LP (2 x 6 g). Los cartuchos se enjuagaron con metanol (40 ml) y después el compuesto deseado se eluyó usando amoniaco 2 M en metanol (50 ml). Las fracciones que contenían producto se combinaron y se concentraron y el residuo se recogió en agua. La liofilización de esta solución proporcionó el compuesto del título (0,492 g, 78%) en forma de un sólido de color amarillo brillante. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,50 (s, 5H), 5,13 (s, 1H), 3,09 (s a, 2H), 2,92-2,89 (m, 2H), 1,74 (m, 4H), 1,48 (s a, 2H). CL/EM: Anal. Calc. para C₁₃H₁₇NO₂: 219; encontrado: 220 (M+H)⁺.

Cap-15



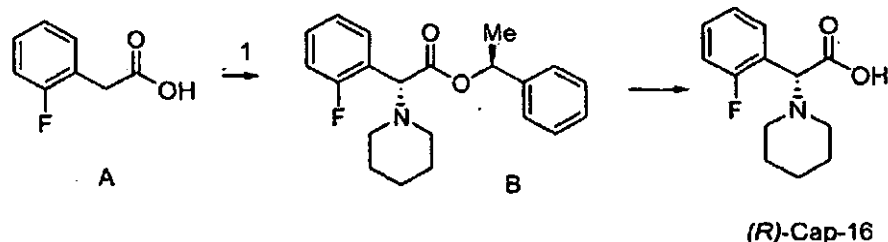
Etapa 1: 2-Bromo-2-fenilacetato de (S)-1-feniletilo: A una mezcla de ácido α-bromofenilacético (10,75 g, 0,050 mol), (S)-(-)-1-feniletanol (7,94 g, 0,065 mol) y DMAP (0,61 g, 5,0 mmol) en diclorometano (100 ml) se le añadió EDCl sólido (12,46 g, 0,065 mol) todo de una vez. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de Ar

durante 18 horas y después se diluyó con acetato de etilo, se lavó con (H₂O x 2, salmuera), se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró para dar un aceite de color amarillo pálido. La cromatografía ultrarrápida (SiO₂/hexano-acetato de etilo, 4:1) de este aceite proporcionó el compuesto del título (11,64 g, 73 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,53-7,17 (m, 10H), 5,95 (c, J = 6,6 Hz, 0,5H), 5,94 (c, J = 6,6 Hz, 0,5H), 5,41 (s, 0,5H), 5,39 (s, 0,5H), 1,58 (d, J = 6,6 Hz, 1,5H), 1,51 (d, J = 6,6 Hz, 1,5H).

Etapa 2: (R)-2-(4-Hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)-2-fenilacetato de (S)-1-feniletilo: A una solución de 2-bromo-2-fenilacetato de (S)-1-feniletilo (0,464 g, 1,45 mmol) en THF (8 ml) se le añadió trietilamina (0,61 ml, 4,35 mmol), seguido de yoduro de tetrabutilamonio (0,215 g, 0,58 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y después se añadió una solución de 4-metil-4-hidroxipiperidina (0,251 g, 2,18 mmol) en THF (2 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente u después se calentó a 55-60 °C (temperatura del baño de aceite) durante 4 horas. Después, la mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo (30 ml), se lavó (H₂O x 2, salmuera), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo al 0-60 %-hexano) para proporcionar en primer lugar el isómero (S,R) del compuesto del título (0,306 g, 60 %) en forma de un sólido de color blanco y después el isómero (S,S) correspondiente (0,120 g, 23 %), también en forma de un sólido de color blanco. Isómero (S,R): RMN ¹H (CD₃OD) δ 7,51-7,45 (m, 2H), 7,41-7,25 (m, 8H), 5,85 (c, J = 6,6 Hz, 1H), 4,05 (s, 1H), 2,56-2,45 (m, 2H), 2,41-2,29 (m, 2H), 1,71-1,49 (m, 4H), 1,38 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,18 (s, 3H). CLEM: Anal. Calc. para C₂₂H₂₇NO₃: 353; encontrado: 354 (M+H)⁺. Isómero (S,S): RMN ¹H (CD₃OD) δ 7,41-7,30 (m, 5H), 7,20-7,14 (m, 3H), 7,06-7,00 (m, 2H), 5,85 (c, J = 6,6 Hz, 1H), 4,06 (s, 1H), 2,70-2,60 (m, 1H), 2,51 (dt, J = 6,6, 3,3 Hz, 1H), 2,44-2,31 (m, 2H), 1,75-1,65 (m, 1H), 1,65-1,54 (m, 3H), 1,50 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,20 (s, 3H). CLEM: Anal. Calc. para C₂₂H₂₇NO₃: 353; encontrado: 354 (M+H)⁺.

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

Cap-16

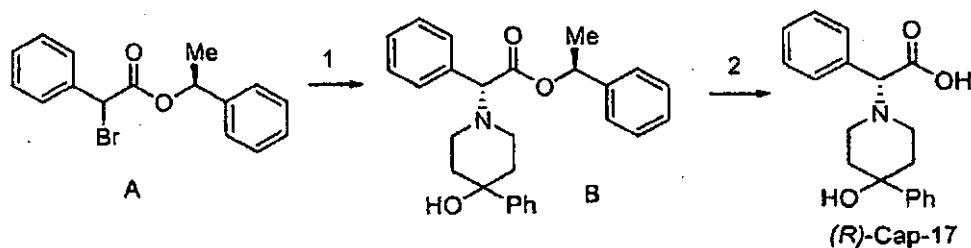


Etapa 1: 2-(2-Fluorofenil)acetato de (S)-1-feniletilo: Una mezcla de ácido 2-fluorofenilacético (5,45 g, 35,4 mmol), (S)-1-feniletanol (5,62 g, 46,0 mmol), EDCI (8,82 g, 46,0 mmol) y DMAP (0,561 g, 4,60 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después, el disolvente se concentró y el residuo se repartió con H₂O-acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron (H₂O, salmuera), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (Biotage/ acetato de etilo al 0-20 %-hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (8,38 g, 92%). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,32-7,23 (m, 7H), 7,10-7,04 (m, 2), 5,85 (c, J = 6,5 Hz, 1H), 3,71 (s, 2H), 1,48 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Etapa 2: 2-(2-Fluorofenil)-2-(piperidin-1-il)acetato de (R)-((S)-1-feniletilo): A una solución de 2-(2-fluorofenil)acetato de (S)-1-feniletilo (5,00 g, 19,4 mmol) en THF (1200 ml) a 0 °C se le añadió DBU (6,19 g, 40,7 mmol) y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente mientras se agitaba durante 30 minutos. Después, la solución se enfrió a -78 °C, se añadió una solución de CBr₄ (13,5 g, 40,7 mmol) en THF (100 ml) y la mezcla se dejó calentar a -10 °C y se agitó a esta temperatura durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl ac. saturado y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2 x) y las fases orgánicas combinadas se lavaron (H₂O, salmuera), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío. Al residuo se le añadió piperidina (5,73 ml, 58,1 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después, los volátiles se concentraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (Biotage/éter dietílico al 0-30 %-hexano) para proporcionar una mezcla de diastereómeros pura (relación 2:1 según RMN ¹H) en forma de un aceite de color amarillo (2,07 g, 31 %), junto con material de partida sin reaccionar (2,53 g, 51 %). Una cromatografía adicional de la mezcla diastereomérica (Biotage/éter dietílico al 0-10 %-tolueno) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,737 g, 11 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,52 (ddd, J = 9,4, 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,33 - 7,40 (m, 1), 7,23 - 7,23 (m, 4H), 7,02 - 7,23 (m, 4H), 5,86 (c, J = 6,6 Hz, 1H), 4,45 (s, 1H), 2,39 - 2,45 (m, 4H), 1,52 - 1,58 (m, 4H), 1,40 - 1,42 (m, 1H), 1,38 (d, J = 6,6 Hz, 3H). CLEM: Anal. Calc. para C₂₁H₂₄FNO₂: 341; encontrado: 342 (M+H)⁺.

Etapa 3: Ácido (R)-2-(2-fluorofenil)-2-(piperidin-1-il)acético: Una mezcla de 2-(2-fluorofenil)-2-(piperidin-1-il)acetato de (R)-((S)-1-feniletilo) (0,737 g, 2,16 mmol) y Pd(OH)₂ al 20 %/C (0,070 g) en etanol (30 ml) se hidrogenó a temperatura ambiente y presión atmosférica (globo de H₂) durante 2 horas. Después, la solución se purgó con Ar, se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®), y se concentró al vacío. Esto proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,503 g, 98 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,65 (ddd, J = 9,1, 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,47-7,53 (m, 1H), 7,21-7,30 (m, 2H), 3,07-3,13 (m, 4H), 1,84 (s a, 4H), 1,62 (s a, 2H). CLEM: Anal. Calc. para C₁₃H₁₆FNO₂: 237; encontrado: 238 (M+H)⁺.

Cap-17

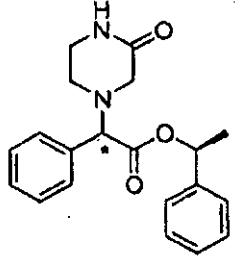
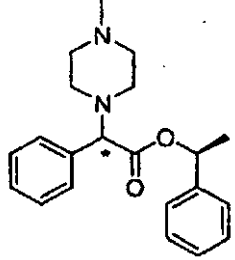
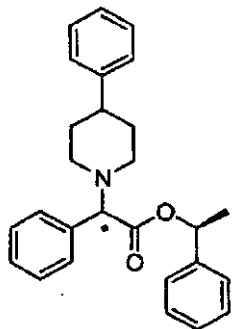


Etapa 1: (R)-2-(4-Hidroxi-4-fenilpiperidin-1-il)-2-fenilacetato de (S)-1-feniletilo: A una solución de 2-bromo-2-fenilacetato de (S)-1-feniletilo (1,50 g, 4,70 mmol) en THF (25 ml) se le añadió trietilamina (1,31 ml, 9,42 mmol), seguido de yoduro de tetrabutilamonio (0,347 g, 0,94 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y después se añadió una solución de 4-fenil-4-hidroxipiperidina (1,00 g, 5,64 mmol) en THF (2 ml). La mezcla se agitó durante 16 horas y después se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó (H₂O x 2, salmuera), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (acetato de etilo al 0-60 %-hexano) una mezcla aproximadamente 2:1 de diastereómeros, según se juzgó por RMN ¹H. La separación de estos isómeros se realizó usando cromatografía de fluidos supercríticos (Chiralcel OJ-H, 30 x 250 mm; etanol al 20 % en CO₂ a 35 °C), para dar en primer lugar el isómero (R) del compuesto del título (0,534 g, 27 %) en forma de un aceite de color amarillo y después el isómero (S) correspondiente (0,271 g, 14 %), también en forma de un aceite de color amarillo. Isómero (S,R): RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,55-7,47 (m, 4H), 7,44-7,25 (m, 10H), 7,25-7,17 (m, 1H), 5,88 (c, J = 6,6 Hz, 1H), 4,12 (s, 1H), 2,82-2,72 (m, 1H), 2,64 (dt, J = 11,1, 2,5 Hz, 1H), 2,58-2,52 (m, 1H), 2,40 (dt, J = 11,1, 2,5 Hz; 1H), 2,20 (dt, J = 12,1, 4,6 Hz, 1H), 2,10 (dt, J = 12,1, 4,6 Hz, 1H), 1,72-1,57 (m, 2H), 1,53 (d, J = 6,5 Hz, 3H). CLEM: Anal. Calc. para C₂₇H₂₉NO₃: 415; encontrado: 416 (M+H)⁺; Isómero (S,S): RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,55-7,48 (m, 2H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,38-7,30 (m, 5H), 7,25-7,13 (m, 4H), 7,08-7,00 (m, 2H), 5,88 (c, J = 6,6 Hz, 1H), 4,12 (s, 1H), 2,95-2,85 (m, 1H), 2,68 (dt, J = 11,1, 2,5 Hz, 1H), 2,57-2,52 (m, 1H), 2,42 (dt, J = 11,1, 2,5 Hz, 1H), 2,25 (dt, J = 12,1, 4,6 Hz, 1H), 2,12 (dt, J = 12,1, 4,6 Hz, 1H), 1,73 (dd, J = 13,6, 3,0 Hz, 1H), 1,64 (dd, J = 13,6, 3,0 Hz, 1H), 1,40 (d, J = 6,6 Hz, 3H). CLEM: Anal. Calc. para C₂₇H₂₉NO₃: 415; encontrado: 416 (M+H)⁺.

Los siguientes ésteres se prepararon de una manera similar:

Intermedio-17a		<p>Diastereómero 1: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,36 (d, J = 6,41 Hz, 3H) 2,23-2,51 (m, 4H) 3,35 (s, 4H) 4,25 (s, 1H) 5,05 (s, 2H) 5,82 (d, J = 6,71 Hz, 1H) 7,15 - 7,52 (m, 15H) CLEM: Anal. Calc. para C₂₈H₃₀N₂O₄ 458,22; Encontrado: 459,44 (M+H)⁺.</p> <p>Diastereómero 2: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,45 (d, J = 6,71 Hz, 3H) 2,27-2,44 (m, 4H) 3,39 (s, 4H) 4,23 (s, 1H) 5,06 (s, 2H) 5,83 (d, J = 6,71 Hz, 1H) 7,12 (dd, J = 6,41, 3,05 Hz, 2H) 7,19 - 7,27 (m, 3H) 7,27-7,44 (m, 10H). CLEM: Anal. Calc. para C₂₈H₃₀N₂O₄ 458,22; Encontrado: 459,44 (M+H)⁺.</p>
----------------	--	---

(continuación)

<i>Intermedio-17b</i>		<p>Diastereómero 1: TR = 11,76 minutos (Cond. II); CLEM: Anal. Calc. para C₂₀H₂₂N₂O₃ 338,16. Encontrado: 339,39 (M+H)⁺;</p> <p>Diastereómero 2: TR = 10,05 minutos (Cond. II); CLEM: Anal. Calc. para C₂₀H₂₂N₂O₃ 338,16; Encontrado: 339,39 (M+H)⁺.</p>
<i>Intermedio -17c</i>		<p>Diastereómero 1: TR = 4,55 minutos (Cond. I); CLEM: Anal. Calc. para C₂₁H₂₆N₂O₂ 338,20. Encontrado: 339,45 (M+H)⁺;</p> <p>Diastereómero 2: TR = 6,00 minutos (Cond. I); CLEM: Anal. Calc. para C₂₁H₂₆N₂O₂ 338,20. Encontrado: 339,45 (M+H)⁺.</p>
<i>Intermedio-17d</i>		<p>Diastereómero 1: TR = 7,19 minutos (Cond. I); CLEM: Anal. Calc. para C₂₇H₂₉NO₂ 399,22. Encontrado: 400,48 (M+H)⁺;</p> <p>Diastereómero 2: TR = 9,76 minutos (Cond. I); CLEM: Anal. Calc. para C₂₇H₂₉NO₂ 399,22. Encontrado: 400,48 (M+H)⁺.</p>

Condiciones de SFC quiral para la determinación del tiempo de retención

Condición I

- 5 Columna: Columna Chiralpak AD-H, 4,62 x 50 mm, 5 μm
 Disolventes: CO₂ al 90 %-metanol al 10 % con 0,1 % de DEA
 Temp.: 35 °C
 Presión: 150 bar
 Caudal: 2,0 ml/min.
- 10 UV supervisado @ 220 nm
 Inyección: 1,0 mg/3 ml metanol

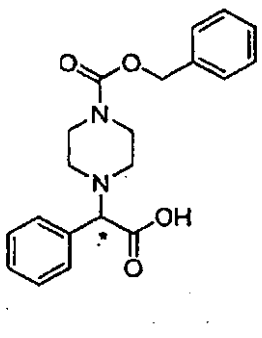
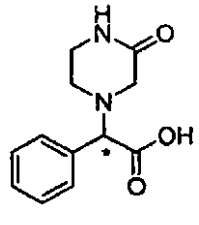
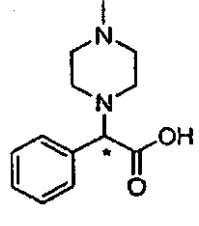
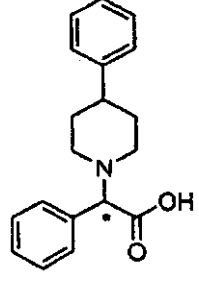
Condición II

- 15 Columna: Columna Chiralcel OD-H, 4,62 x 50 mm, 5 μm
 Disolventes: CO₂ al 90 %-metanol al 10 % con 0,1 % de DEA
 Temp.: 35 °C
 Presión: 150 bar
 Caudal: 2,0 ml/min.
 UV supervisado @ 220 nm
 Inyección: 1,0 mg/ml metanol

20

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

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

Cap-17a		TR = 2,21 (Cond. II); RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,20-2,35 (m, 2H) 2,34-2,47 (m, 2H) 3,37 (s, 4H) 3,71 (s, 1H) 5,06 (s, 2H) 7,06-7,53 (m, 10H). CLEM: Anal. Calc. para C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₄ 354,16; Encontrado: 355,38 (M+H) ⁺ .
Cap-17b		TR = 0,27 (Cond. III); CLEM: Anal. Calc. para C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₃ 234,10; Encontrado: 235,22 (M+H) ⁺ .
Cap-17c		TR = 0,48 (Cond. II); CLEM: Anal. Calc. para C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O ₂ 234,14; Encontrado: 235,31 (M+H) ⁺ .
Cap-17d		TR = 2,21 (Cond. I); CLEM: Anal. Calc. para C ₁₉ H ₂₁ NO ₂ 295,16; Encontrado: 296,33 (M+H) ⁺ .

Condiciones de CLEM para la determinación del tiempo de retención.

- 10 Condición I

Columna: = Phenomenex-Luna 4,6 x 50 mm S10

% B inicial = 0

% B final = 100

Tiempo de Gradiente = 4 min

- 15

Caudal = 4 ml/min

Longitud de onda = 220

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

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

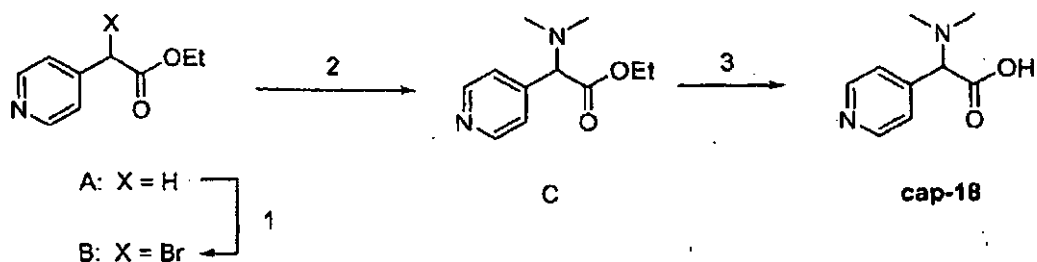
Condición II

Columna: Waters-Sunfire 4,6 x 50 mm S5
 % B inicial = 0
 % B final = 100
 5 Tiempo de Gradiente = 2 min
 Caudal = 4 ml/min
 Longitud de onda = 220
 Disolvente A = metanol al 10 % - H₂O al 90 % - TFA al 0,1 %
 Disolvente B = metanol al 90 % - H₂O al 10 % - TFA al 0,1 %

10 Condición III

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

Cap-18



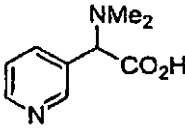
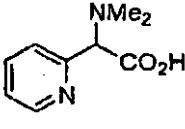
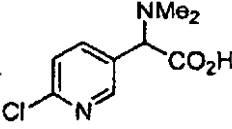
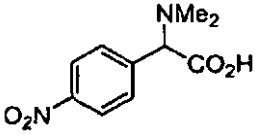
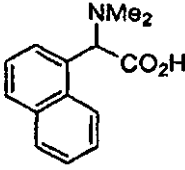
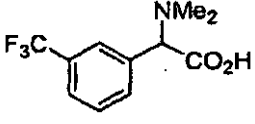
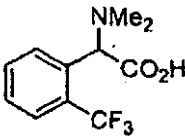
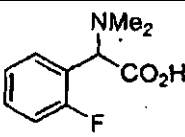
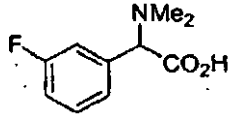
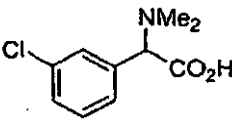
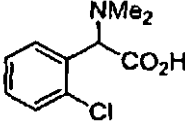
20

Etapa 1; 2-(4-Piridil)-2-bromoacetato de (R,S)-etilo: A una solución de 4-piridilacetato de etilo (1,00 g, 6,05 mmol) en THF seco (150 ml) a 0 °C en una atmósfera de argón se le añadió DBU (0,99 ml, 6,66 mmol). La temperatura de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se enfrió a -78 °C. A esta mezcla se le añadió CBr₄ (2,21 g, 6,66 mmol) y se continuó agitando a -78 °C durante 2 horas. Después, la mezcla se inactivó con NH₄Cl ac. sat. y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó (salmuera), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentró al vacío. El aceite de color amarillo resultante se purificó inmediatamente por cromatografía ultrarrápida (SiO₂/hexano-acetato de etilo, 1:1) para proporcionar el compuesto del título (1,40 g, 95 %) en forma de un aceite de color amarillo en cierto modo inestable. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,62 (dd, J = 4,6, 1,8 Hz, 2H), 7,45 (dd, J = 4,6, 1,8 Hz, 2H), 5,24 (s, 1H), 4,21-4,29 (m, 2H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H). CLEM: Anal. Calc. para C₉H₁₀BrNO₂: 242, 244; encontrado: 243, 245 (M+H)⁺.

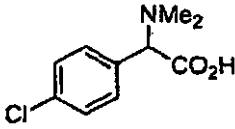
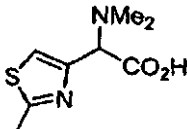
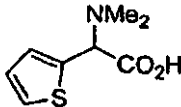
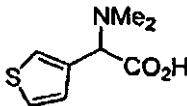
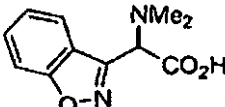
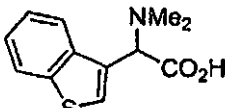
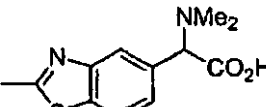
Etapa 2; 2-(4-Piridil)-2-(N,N-dimetilamino)acetato de (R,S)-etilo: A una solución de 2-(4-piridil)-2-bromoacetato de (R,S)-etilo (1,40 g, 8,48 mmol) en DMF (10 ml) a temperatura ambiente se le añadió dimetilamina (2 M en THF, 8,5 ml, 17,0 mmol). Después de que se completara la reacción (según se juzgó por cromatografía de capa fina) los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage, columna 40+M SiO₂; acetato de etilo del 50 % al 100 %- hexano) para proporcionar el compuesto del título (0,539 g, 31 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,58 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,17 (m, 2H), 3,92 (s, 1H), 2,27 (s, 6H), 1,22 (t, J = 7,0 Hz), CLEM: Anal. Calc. para C₁₁H₁₆N₂O₂: 208; encontrado: 209 (M+H)⁺.

Etapa 3; Ácido (R,S)-2-(4-piridil)-2-(N,N-dimetilamino)acético: A una solución de 2-(4-piridil)-2-(N,N-dimetilamino)acetato de etilo (R,S)-etilo (0,200 g, 0,960 mmol) en una mezcla de THF-metanol-H₂O (1:1:1, 6 ml) se le añadió LiOH en polvo (0,120 g, 4,99 mmol) a temperatura ambiente. La solución se agitó durante 3 horas y después se acidificó a pH 6 usando HCl 1 N. La fase acuosa se lavó con acetato de etilo y después se liofilizó para dar el diclorhidrato del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (que contenía LiCl). El producto se usó como tal en etapas posteriores. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,49 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,56 (s, 1H), 2,21 (s, 6H).

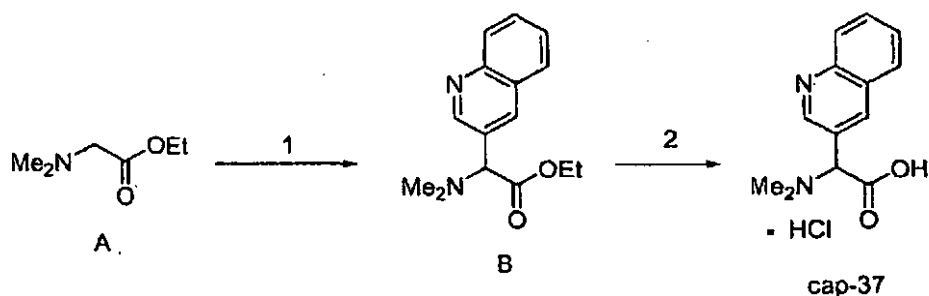
45 Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera similar usando el procedimiento descrito anteriormente;

Cap-19		CLEM: Anal. Calc. para $C_9H_{12}N_2O_2$: 180; encontrado: 181 (M+H) ⁺ .
Cap-20		CLEM: sin ionización. RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,55 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,84 (t app, J = 5,3 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,37 (t app, J = 5,3 Hz, 1H), 4,35 (s, 1H), 2,60 (s, 6H).
Cap-21		CLEM: Anal. Calc. para $C_9H_{11}ClN_2O_2$: 214, 216; encontrado: 215, 217 (M+H) ⁺ .
Cap-22		CLEM: Anal. Calc. para $C_{10}H_{12}N_2O_4$: 224; encontrado: 225 (M+H) ⁺ .
Cap-23		CLEM: Anal. Calc. para $C_{14}H_{15}NO_2$: 229; encontrado: 230 (M+H) ⁺ .
Cap-24		CLEM: Anal. Calc. para $C_{11}H_{12}F_3NO_2$: 247; encontrado: 248 (M+H) ⁺ .
Cap-25		CLEM: Anal. Calc. para $C_{11}H_{12}F_3NO_2$: 247; encontrado: 248 (M+H) ⁺ .
Cap-26		CLEM: Anal. Calc. para $C_{10}H_{12}FNO_2$: 197; encontrado: 198 (M+H) ⁺ .
Cap-27		CLEM: Anal. Calc. para $C_{10}H_{12}FNO_2$: 247; encontrado: 248 (M+H) ⁺ .
Cap-28		CLEM: Anal. Calc. para $C_{10}H_{12}ClNO_2$: 213; encontrado: 214 (M+H) ⁺ .
Cap-29		CLEM: Anal. Calc. para $C_{10}H_{12}ClNO_2$: 213; encontrado: 214 (M+H) ⁺ .

(continuación)

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

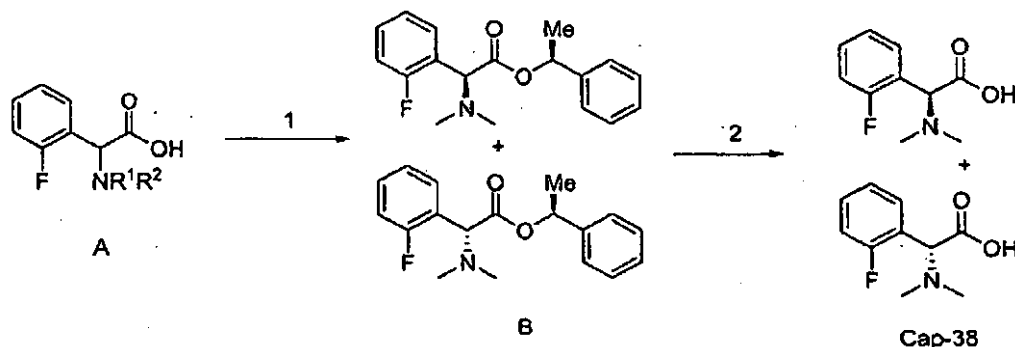
Cap-37



- 5 *Etapa 1*; 2-(Quinolin-3-il)-2-(N,N-dimetilamino)-acetato de (R,S)-etilo: Una mezcla de N,N-dimetilaminoacetato de etilo (0,462 g, 3,54 mmol), K₃PO₄ (1,90 g, 8,95 mmol), Pd(t-Bu₃P)₂ (0,090 g, 0,176 mmol) y tolueno (10 ml) se desgasificó con una corriente de burbujas de Ar durante 15 minutos. Después, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 12 horas, después de lo cual se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en H₂O. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x) y las fases orgánicas combinadas se lavaron (H₂O, salmuera), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó en primer lugar usando HPLC preparativa de fase inversa (Primesphere C-18, 30 x 100 mm; CH₃CN-H₂O-NH₄OAc 5 mM) y después por cromatografía ultrarrápida (SiO₂/hexano-acetato de etilo, 1:1) para proporcionar el compuesto del título (0,128 g, 17 %) en forma de un aceite de color naranja. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,90 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,03-8,01 (m, 2H), 7,77 (ddd, J = 8,3, 6,8, 1,5 Hz, 1H), 7,62 (ddd, J = 8,3, 6,8, 1,5 Hz, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,13 (m, 2H), 2,22 (s, 6H), 1,15 (t, J = 7,0 Hz, 3H). CLEM: Anal. Calc. para C₁₅H₁₈N₂O₂: 258; encontrado: 259 (M+H)⁺.
- 10
- 15

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

Cap-38

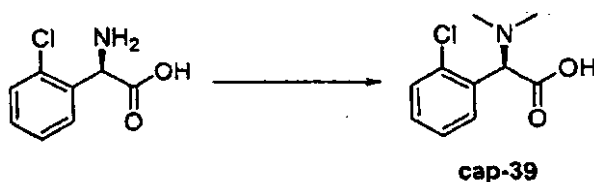


Etapa 1; 2-(Dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acetato de (R)-((S)-1-feniletilo) y 2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acetato de (S)-((S)-1-feniletilo): A una mezcla de ácido (RS)-2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acético (2,60 g, 13,19 mmol), DMAP (0,209 g, 1,71 mmol) y (S)-1-feniletanol (2,09 g, 17,15 mmol) en CH₂Cl₂ (40 ml) se le añadió EDCI (3,29 g, 17,15 mmol) y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Después, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió con acetato de etilo-H₂O. Las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2 x) y las fases orgánicas combinadas se lavaron (H₂O, salmuera), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (Biotage/ éter dietílico al 0-50 %-hexano). Después, la mezcla diastereomérica pura resultante se separó por HPLC preparativa de fase inversa (Primesphere C-18, 30 x 100 mm; CH₃CN-H₂O-TFA al 0,1 %) para dar en primer lugar (R)-2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acetato de (S)-1-feniletilo (0,501 g, 13 %) y después (S)-2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)-acetato de (S)-1-feniletilo (0,727 g, 18 %), ambos en forma de sus sales TFA. Isómero (S,R): RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,65-7,70 (m, 1H), 7,55 - 7,60 (ddd, J = 9,4, 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,36-7,41 (m, 2H), 7,28-7,34 (m, 5H), 6,04 (c, J = 6,5 Hz, 1H), 5,60 (s, 1H), 2,84 (s, 6H), 1,43 (d, J = 6,5 Hz, 3H). CLEM: Anal. Calc. para C₁₈H₂₀FNO₂: 301; encontrado: 302 (M+H)⁺; Isómero (S,S): RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,58-7,63 (m, 1H), 7,18-7,31 (m, 6H), 7,00 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 2H), 6,02 (c, J = 6,5 Hz, 1H), 5,60 (s, 1H), 2,88 (s, 6H), 1,54 (d, J = 6,5 Hz, 3H). CLEM: Anal. Calc. para C₁₈H₂₀FNO₂: 301; encontrado: 302 (M+H)⁺.

Etapa 2; Ácido (R)-2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acético: Una mezcla de sal TFA de (R)-((S)-1-feniletil)-2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acetato (1,25 g, 3,01 mmol) y Pd(OH)₂ al 20 %/C (0,125 g) en etanol (30 ml) se hidrogenó a temperatura ambiente y presión atmosférica (globo de H₂) durante 4 horas. Después, la solución se purgó con Ar, se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®), y se concentraron al vacío. Esto dio el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,503 g, 98 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,53-7,63 (m, 2H), 7,33-7,38 (m, 2H), 5,36 (s, 1H), 2,86 (s, 6H). CLEM: Anal. Calc. para C₁₀H₁₂FNO₂: 197; encontrado: 198 (M+H)⁺.

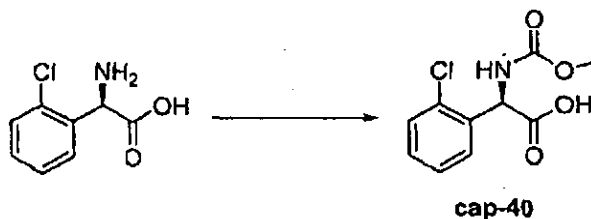
El isómero S pudo obtenerse a partir de sal TFA de 2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acetato de (S)-((S)-1-feniletilo) de una manera similar.

Cap-39



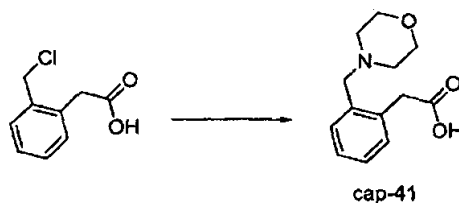
Una mezcla de (R)-2-(2-clorofenil)glicina (0,300 g, 1,62 mmol), formaldehído (solución acuosa al 35 %, 0,80 ml, 3,23 mmol) y Pd(OH)₂ al 20 %/C (0,050 g) se hidrogenó a temperatura ambiente y presión atmosférica (globo de H₂) durante 4 horas. Después, la solución se purgó con Ar, se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (Primesphere C-18, 30 x 100 mm; CH₃CN-H₂O-TFA al 0,1 %) para dar la sal de TFA del compuesto del título ácido (R)-2-(dimetilamino)-2-(2-clorofenil)acético en forma de un aceite incoloro (0,290 g, 55 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,59-7,65 (m, 2H), 7,45-7,53 (m, 2H), 5,40 (s, 1H), 2,87 (s, 6H). CLEM: Anal. Calc. para C₁₀H₁₂ClNO₂: 213; encontrado: 214 (M+H)⁺.

Cap-40



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

10 Cap-41

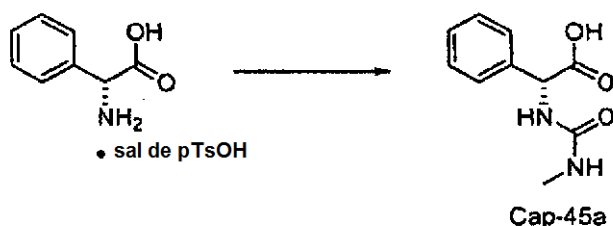


15 A una suspensión de ácido 2-(2-(clorometil)fenil)acético (2,00 g, 10,8 mmol) en THF (20 ml) se le añadió morfolina (1,89 g, 21,7 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con H₂O (2 x). La fase acuosa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

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

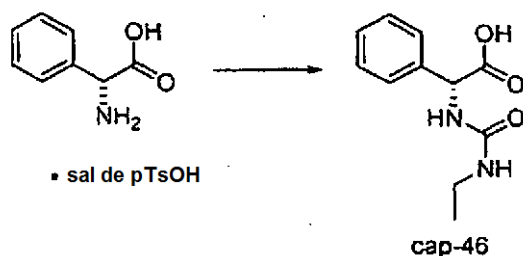
Cap-42		CLEM: Anal. Calc. para C ₁₄ H ₁₉ NO ₂ : 233; encontrado: 234 (M+H) ⁺ .
Cap-43		CLEM: Anal. Calc. para C ₁₃ H ₁₇ NO ₂ : 219; encontrado: 220 (M+H) ⁺ .
Cap-44		CLEM: Anal. Calc. para C ₁₁ H ₁₅ NO ₂ : 193; encontrado: 194 (M+H) ⁺ .
Cap-45		CLEM: Anal. Calc. para C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₂ : 248; encontrado: 249 (M+H) ⁺ .

Cap-45a



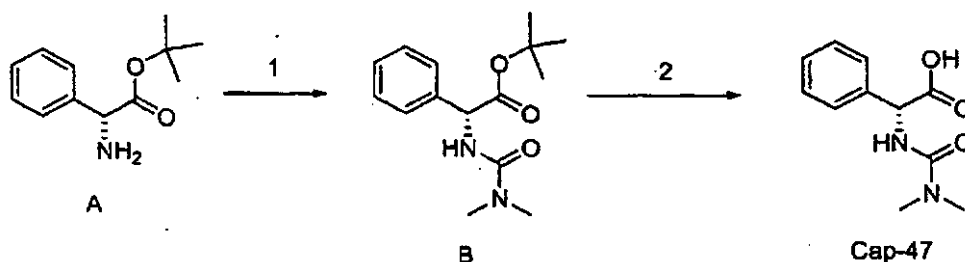
Se añadió HMDS (1,85 ml, 8,77 mmol) a una suspensión de p-toluenosulfonato del ácido (R)-2-amino-2-fenilacético (2,83 g, 8,77 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió en una porción isocianato de metilo (0,5 g, 8,77 mmol) en agitación continua durante 30 minutos. La reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (5 ml) y el precipitado resultante se filtró, se lavó con H_2O y n-hexanos, y se secó al vacío. Se recuperó ácido (R)-2-(3-metilureido)-2-fenilacético (1,5 g, 82 %) en forma de un sólido de color blanco y se usó sin purificación adicional. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,54 (d, J = 4,88 Hz, 3H) 5,17 (d, J = 7,93 Hz, 1H) 5,95 (c, J = 4,48 Hz, 1H) 6,66 (d, J = 7,93 Hz, 1H) 7,26 - 7,38 (m, 5H) 12,67 (s, 1H). CLEM: Anal. Calc. para $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ 208,08. Encontrado 209,121 (M+H) $^+$; HPLC Phenomenex C-18 3,0 x 46 mm, B del al 100 % en 2 minutos, tiempo de parada 1 minuto, A = agua al 90 %, metanol al 10 %, TFA al 0,1 %, B = agua al 10 %, metanol al 90 %, TFA al 0,1 %, TR = 1,38 min, índice de homogeneidad 90 %.

Cap-46



El producto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para Cap-45a. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,96 (t, J = 7,17 Hz, 3H) 2,94-3,05 (m, 2H) 5,17 (d, J = 7,93 Hz, 1H) 6,05 (t, J = 5,19 Hz, 1H) 6,60 (d, J = 7,63 Hz, 1H) 7,26 - 7,38 (m, 5H) 12,68 (s, 1H). CLEM: Anal. Calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ 222,10. Encontrado 223,15 (M+H) $^+$. HPLC XTERRA C-18 3,0 x 506 mm, B del al 100 % en 2 minutos, tiempo de parada 1 minuto, A = agua al 90 %, metanol al 10 %, H_3PO_4 al 0,2 %, B = agua al 10 %, metanol al 90 %, H_3PO_4 al 0,2 %, TR = 0,87 min, índice de homogeneidad 90 %.

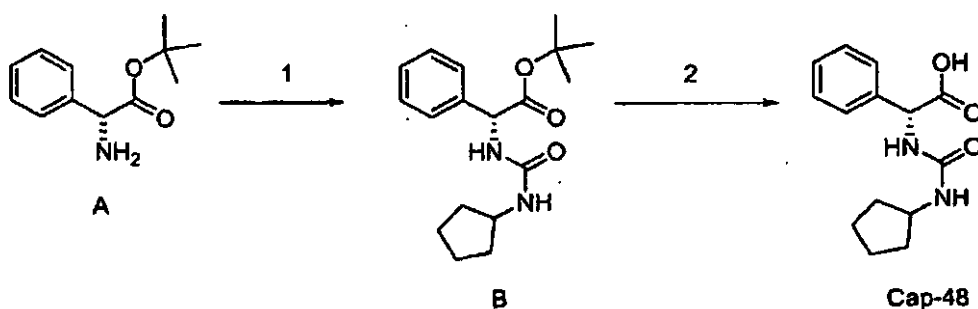
Cap-47



Etapa 1; 2-(3,3-Dimetilureido)-2-fenilacetato de (R)-*tert*-butilo: A una solución en agitación de 2-amino-2-fenilacetato de (R)-*tert*-butilo (1,0 g, 4,10 mmol) y base de Hunig (1,79 ml, 10,25 mmol) en DMF (40 ml) se le añadió gota a gota cloruro de dimetilcarbamoilo (0,38 ml, 4,18 mmol) durante 10 minutos. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, la reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con H_2O , HCl ac. 1 N y salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. Se obtuvo 2-(3,3-dimetilureido)-2-fenilacetato de (R)-*tert*-butilo en forma de un sólido de color blanco (0,86 g, 75 %) y se usó sin purificación adicional. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,33 (s, 9H) 2,82 (s, 6H) 5,17 (d, J = 7,63 Hz, 1H) 6,55 (d, J = 7,32 Hz, 1H) 7,24 - 7,41 (m, 5H). CLEM: Anal. Calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ 278,16. Encontrado 279,23 (M+H) $^+$; HPLC Phenomenex LUNA C-18 4,6 x 50 mm, B del al 100 % en 4 minutos, tiempo de parada 1 minuto, A = agua al 90 %, metanol al 10 %, TFA al 0,1 %, B = agua al 10 %, metanol al 90 %, TFA al 0,1 %, TR = 2,26 min, índice de homogeneidad 97 %.

5 *Etapa 2;* Ácido (R)-2-(3,3-dimetilureido)-2-fenilacético: A una solución en agitación de 2-(3,3-dimetilureido)-2-fenilacetato de (R)-*tert*-butilo (0,86 g, 3,10 mmol) en CH₂Cl₂ (250 ml) se le añadió gota a gota TFA (15 ml) y la solución resultante se agitó a ta durante 3 horas. Después, el compuesto deseado se precipitó de la solución con una mezcla de EtOAC:Hexanos (5:20), se retiró por filtración y se concentró a presión reducida. Se aisló
10 ácido (R)-2-(3,3-dimetilureido)-2-fenilacético en forma de un sólido de color blanco (0,59 g, 86 %) y se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,82 (s, 6H) 5,22 (d, J = 7,32 Hz, 1H) 6,58 (d, J = 7,32 Hz, 1H) 7,28 (t, J = 7,17 Hz, 1H) 7,33 (t, J = 7,32 Hz, 2H) 7,38-7,43 (m, 2H) 12,65 (s, 1H). CLEM: Anal. Calc. para C₁₁H₁₄N₂O₃: 222,24; encontrado: 223,21 (M+H)⁺. HPLC XTERRA C-18 3,0 x 50 mm, B del al 100 % en 2 minutos, tiempo de parada 1 minuto, A = agua al 90 %, metanol al 10 %, H₃PO₄ al 0,2 %, B = agua al 10 %, metanol al 90 %, H₃PO₄ al 0,2 %, TR = 0,75 min, índice de homogeneidad 93 %.

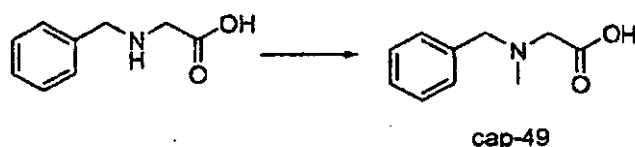
Cap-48



15 *Etapa 1;* 2-(3-Ciclopentilureido)-2-fenilacetato de (R)-*tert*-butilo: A una solución en agitación de clorhidrato del ácido (R)-2-amino-2-fenilacético (1,0 g, 4,10 mmol) y base de Hunig (1,0 ml, 6,15 mmol) en DMF (15 ml) se le añadió gota a gota isocianato de ciclopentilo (0,46 ml, 4,10 mmol) y durante 10 minutos. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, la reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se recogió en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con H₂O y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró a presión reducida. Se obtuvo
20 2-(3-ciclopentilureido)-2-fenilacetato de (R)-*tert*-butilo en forma de un aceite opaco (1,32 g; 100 %) y se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (500 MHz, CD₃Cl-D) δ ppm 1,50-1,57 (m, 2H) 1,58-1,66 (m, 2H) 1,87-1,97 (m, 2H) 3,89-3,98 (m, 1H) 5,37 (s, 1H) 7,26 - 7,38 (m, 5H). CLEM: Anal. Calc. para C₁₈H₂₆N₂O₃ 318,19. Encontrado 319,21 (M+H)⁺; HPLC XTERRA C- 18, 3,0 x 50 mm, B del al 100 % en 4 minutos, tiempo de parada 1 minuto, A = agua al 90 %, metanol al 10 %, TFA al 0,1 %, B = agua al 10 %, metanol al 90 %, TFA al 0,1 %, TR = 2,82 min, índice de homogeneidad 96 %.

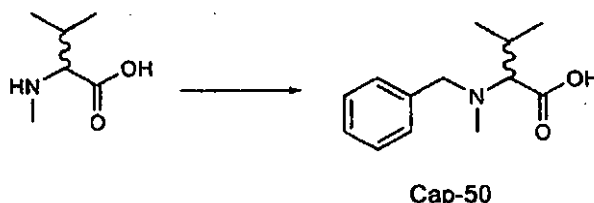
25 *Etapa 2;* Ácido (R)-2-(3-ciclopentilureido)-2-fenilacético: A una solución en agitación de 2-(3-ciclopentilureido)-2-fenilacetato de (R)-*tert*-butilo (1,31 g, 4,10 mmol) en CH₂Cl₂ (25 ml) se le añadió gota a gota TFA (4 ml) y trietilsilano (1,64 ml, 10,3 mmol), y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Los componentes volátiles se retiraron a presión reducida y el producto en bruto se recristalizó en acetato de etilo/pentanos para producir ácido (R)-2-(3-ciclopentilureido)-2-fenilacético en forma de un sólido de color blanco (0,69 g, 64 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,17-1,35 (m, 2H) 1,42-1,52 (m, 2H) 1,53-1,64 (m, 2H) 1,67-1,80 (m, 2H)
30 3,75-3,89 (m, 1H) 5,17 (d, J = 7,93 Hz, 1H) 6,12 (d, J = 7,32 Hz, 1H) 6,48 (d, J = 7,93 Hz, 1H) 7,24 - 7,40 (m, 5H) 12,73 (s, 1H). CLEM: Anal. Calc. para C₁₄H₁₈N₂O₃: 262,31; encontrado: 263,15 (M+H)⁺. HPLC XTERRA C-18 3,0 x 50 mm, B del al 100 % en 2 minutos, tiempo de parada 1 minuto, A = agua al 90 %, metanol al 10 %, H₃PO₄ al 0,2 %, B = agua al 10 %, metanol al 90 %, H₃PO₄ al 0,2 %, TR = 1,24 min, índice de homogeneidad 100 %.

Cap-49



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

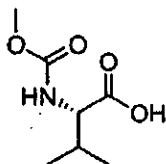
Cap-50



5 A una solución en agitación de ácido 3-metil-2-(metilamino)butanoico (0,50 g, 3,81 mmol) en agua (30 ml) se le añadió K_2CO_3 (2,63 g, 19,1 mmol) y cloruro de bencilo (1,32 g, 11,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2) y la fase acuosa se concentraron a presión reducida, proporcionando el producto en bruto que se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (Xterra 30 x 100 mm, detección a 220 nm, caudal 40 ml/min, B del 20 al 80 % en 6 min; A = agua al 90 %, metanol al 10 %, TFA al 0,1 %, B = agua al 10 %, metanol al 90 %, TFA al 0,1 %) para proporcionar ácido 2-(bencil(metil)amino)-3-metilbutanoico, sal de TFA (126 mg, 19 %) en forma de una cera incolora. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,98 (d, 3H) 1,07 (d, 3H) 2,33-2,48 (m, 1H) 2,54 - -2,78 (m, 3H) 3,69 (s, 1H) 4,24 (s, 2H) 7,29-7,65 (m, 5H). CLEM: Anal. Calc. para $C_{13}H_{19}NO_2$ 221,14; Encontrado: 222,28 (M+H) $^+$.

10

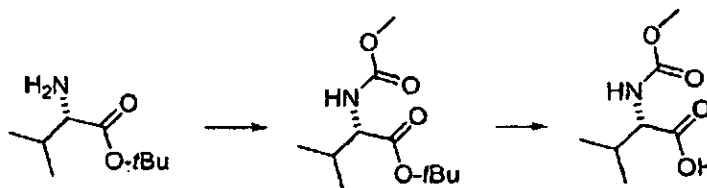
Cap-51



15 Se añadió Na_2CO_3 (1,83 g, 17,2 mmol) a una solución en NaOH (33 ml de 1 M/ H_2O , 33 mmol) de L-valina (3,9 g, 33,29 mmol) y la solución resultante se enfrió con un baño de agua enfriada con hielo. Se añadió gota a gota cloroformiato de metilo (2,8 ml, 36,1 mmol) durante 15 min, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,25 h. La mezcla de reacción se lavó con éter (50 ml, 3 x), y la fase acuosa se enfrió con un baño de agua enfriada con hielo y se acidificó con HCl concentrado a una región de pH de 1-2, y se extrajo con CH_2Cl_2 (50 ml, 3 x). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se evaporó al vacío para proporcionar Cap-51 en forma de un sólido de color blanco (6 g). RMN 1H para el rotámero dominante (DMSO- d_6 , δ = 2,5 ppm, 500 MHz): 12,54 (s, 1H), 7,33 (d, J = 8,6, 1 H), 3,84 (dd, J = 8,4, 6,0, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,03 (m, 1H), 0,87 (m, 6H). HRMS: Anal. Calc. para $[M+H]^+$ $C_7H_{14}NO_4$: 176,0923; encontrado 176,0922.

20

Cap 51 (ruta alternativa)



25 Se añadió DIEA (137,5 ml, 0,66 mol) a una suspensión de (S)-clorhidrato de 2-amino-3-metilbutanoato de *tert*-butilo (75,0 g, 0,357 mol) en THF (900 ml), y la mezcla se enfrió a 0 °C (baño de hielo/agua). Se añadió gota a gota cloroformiato de etilo (29,0 ml, 0,375 mol) durante 45 min, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla heterogénea se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se retiró a presión reducida y se repartió entre EtOAc y agua (cada uno 1 l). La capa orgánica se lavó con H_2O (1 l) y salmuera (1 l), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se pasó a través de un lecho de gel de sílice (1 kg), eluyendo con hexanos (4 l) y 15:85 de EtOAc/hexanos (4 l) para proporcionar 2-(metoxicarbonilamino)- 3-metilbutanoato de (S)-*tert*-butilo en forma de un aceite transparente (82,0 g, rendimiento del 99%). RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6 , δ = 2,5 ppm) 7,34 (d, J = 8,6, 1 H), 3,77 (dd, J = 8,6, 6,1, 1H), 3,53 (s, 3 H), 1,94 - 2,05 (m, 1 H), 1,39 (s, 9 H), 0,83 - 0,92 (m, 6 H). RMN ^{13}C (126 MHz, DMSO- d_6 , δ = 39,2 ppm) 170,92, 156,84, 80,38, 60,00, 51,34, 29,76, 27,62, 18,92, 17,95. CL/EM: $[M+Na]^+$ 254,17.

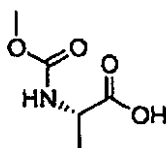
30

35

Se añadieron secuencialmente ácido trifluoroacético (343 ml, 4,62 mol) y Et_3SiH (142 ml, 0,887 mol) a una solución de 2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoato de (S)-*tert*-butilo (82,0 g, 0,355 mol) en CH_2Cl_2 (675 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El componente volátil se retiró a presión reducida y el aceite resultante se trituró con éter de petróleo (600 ml) para proporcionar un sólido de color blanco, que se filtró y se lavó con hexanos

(500 ml) y éter de petróleo (500 ml). La recristalización en EtOAc/éter de petróleo proporcionó *Cap-51* cristales escamosos de color blanco (54,8 g, rendimiento del 88 %). PF = 108,5-109,5 °C. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, δ = 2,5 ppm) 12,52 (s, 1 H), 7,31 (d, J = 8,6, 1H), 3,83 (dd, J = 8,6, 6,1, 1H), 3,53 (s, 3 H), 1,94 - 2,07 (m, 1 H), 0,86 (dd, J = 8,9, 7,0, 6 H). RMN ¹³C (126 MHz, DMSO-d₆, δ = 39,2 ppm) 173,30, 156,94, 59,48, 51,37, 29,52, 19,15, 17,98. CL/EM: [M+H]⁺ = 176,11. Anal. Calc. para C₇H₁₃NO₄: C, 47,99; H, 7,48; N, 7,99. Encontrado: C, 48,17; H, 7,55; N, 7,99. Rotación óptica: [α]_D = -4,16 (12,02 mg/ml; MeOH). Pureza óptica: >99,5 % ee. Nota: la valoración de pureza óptica se hizo en el derivado de éster metílico de *Cap-51*, que se preparó en un protocolo de esterificación de TMSCHN₂ (benceno/MeOH) convencional. condiciones analíticas de HPLC: columna, ChiralPak AD-H (4,6 x 250 mm, 5 μm); disolvente, heptano al 95 %/IPA al 5 % (isocrático); caudal, 1 ml/min; temperatura, 35 °C; UV supervisado a 205 nm. [Nota: *Cap 51* también pudo adquirirse de Flame.]

Cap-52 (Igual que *Cap-12*)



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

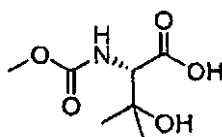
Cap-53 a *64* se prepararon a partir de materiales de partida adecuados de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de *Cap-51*, con las modificaciones indicadas si las hubiera.

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

(continuación)

Cap	Estructura	Datos
Cap-58		RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 12,63 (s a, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,31 (d, J = 8,2, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,33-4,29 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,54 (dd, J = 15,5, 5,4, 1H), 2,43 (dd, J = 15,6, 8,0, 1H). TR = 0,16 min (Con. 2); CL/EM: Anal. Calc. para [M+H] ⁺ C ₆ H ₁₁ N ₂ O ₅ : 191,07; encontrado 191,14.
Cap-59a: (R) Cap-59b: (S)		RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 12,49 (s a, 1H), 7,40 (d, J = 7,3, 0,89H), 7,04 (s a, 0,11 H), 4,00-3,95 (m, 3H), 1,24 (d, J = 7,3, 3H), 1,15 (t, J = 7,2, 3H). HRMS: Anal. Calc. para [M+H] ⁺ C ₆ H ₁₂ NO ₄ : 162,0766; encontrado 162,0771.
Cap-60		El material en bruto se purificó con una HPLC de fase inversa (H ₂ O/MeOH/TFA) para proporcionar un aceite viscoso e incoloro que se cristalizó en un sólido de color blanco después de exposición a alto vacío. RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 12,38 (s a, 1H), 7,74 (s, 0,82H), 7,48 (s, 0,18H), 3,54/3,51 (dos s, 3H), 1,30 (m, 2H), 0,98 (m, 2H). HRMS: Anal. Calc. para [M+H] ⁺ C ₆ H ₁₀ NO ₄ : 160,0610; encontrado 160,0604.
Cap-61		RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 12,27 (s a, 1H), 7,40 (s a, 1H), 3,50 (s, 3H), 1,32 (s, 6H). HRMS: Anal. Calc. para [M+H] ⁺ C ₆ H ₁₂ NO ₄ : 162,0766; encontrado 162,0765.
Cap-62		RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 12,74 (s a, 1H), 4,21 (d, J = 10,3, 0,6H), 4,05 (d, J = 10,0, 0,4H), 3,62/3,60 (dos singletes, 3H), 3,0 (s, 3H), 2,14-2,05 (m, 1H), 0,95 (d, J = 6,3, 3H), 0,81 (d, J = 6,6, 3H). CL/EM: Anal. Calc. para [M-H] C ₈ H ₁₄ NO ₄ : 188,09; encontrado 188,05.
Cap-63		[Nota: la reacción se dejó avanzar durante más tiempo que el que se ha indicado para el procedimiento general]. RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ = 2,5 ppm, 400 MHz): 12,21 (s a, 1H), 7,42 (s a, 1H), 3,50 (s, 3H), 2,02-1,85 (m, 4H), 1,66-1,58 (m, 4H). CL/EM: Anal. Calc. para [M+H] ⁺ C ₈ H ₁₄ NO ₄ : 188,09; encontrado 188,19.
Cap-64		[la reacción se dejó avanzar durante más tiempo que el que se ha indicado para el procedimiento general]. RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ = 2,5 ppm, 400 MHz): 12,35 (s a, 1H), 7,77 (s, 0,82H), 7,56/7,52 (solapamiento de s a, 0,18H), 3,50 (s, 3H), 2,47-2,40 (m, 2H), 2,14-2,07 (m, 2H), 1,93-1,82 (m, 2H).

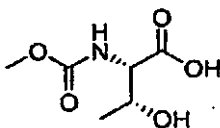
Cap-65



- 5 Se añadió gota a gota cloroformiato de metilo (0,65 ml, 8,39 mmol) durante 5 min a una mezcla enfriada (hielo-agua) de Na₂CO₃ (0,449 g, 4,23 mmol), NaOH (8,2 ml de 1 M/H₂O, 8,2 mmol) y ácido (S)-2-amino-3-hidroxi-3-metilbutanoico (1,04 g, 7,81 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 45 min, y después el baño de refrigeración se retiró y se continuó agitando durante 3,75 h más. La mezcla de reacción se lavó con CH₂Cl₂, y la fase acuosa se enfrió con un baño de agua enfriada con hielo y se acidificó con HCl concentrado a una región de pH de 1-2. El componente volátil se retiró al vacío y el residuo se recogió en una mezcla 2:1 de MeOH/CH₂Cl₂ (15 ml) y se filtró, y el filtrado se sometió a evaporación rotatoria para proporcionar Cap-65 en forma de una espuma semiviscosa de color blanco (1,236 g). RMN ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 6,94 (d, J = 8,5, 0,9 H), 6,53 (s a, 0,1H), 3,89 (d, J = 8,8, 1 H), 2,94 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,13 (s, 3H).

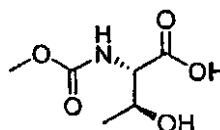
- 15 Cap-66 y 67 se prepararon a partir de material de partida adecuados disponibles en el mercado empleando el procedimiento descrito para la síntesis de Cap-65.

Cap-66



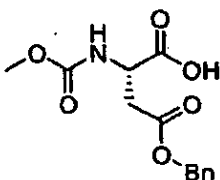
RMN ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 12,58 (s a, 1H), 7,07 (d, J = 8,3, 0,13H), 6,81 (d, J = 8,8, 0,67H), 4,10-4,02 (m, 1,15H), 3,91 (dd, J = 9,1, 3,5, 0,85H), 3,56 (s, 3H), 1,09 (d, J = 6,2, 3H). [Nota: solo se indicaron las señales dominantes de NH].

Cap-67



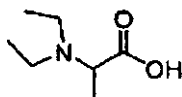
RMN ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): 12,51 (s a, 1H), 7,25 (d, J = 8,4, 0,75H), 7,12 (s a, J = 0,4, 0,05H), 6,86 (s a, 0,08H), 3,95-3,85 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 1,08 (d, J = 6,3, 3H). [Nota: solo se indicaron las señales dominantes de NH].

Cap-68



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

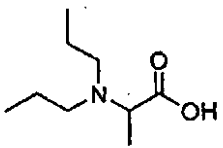
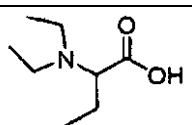
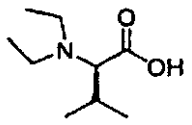
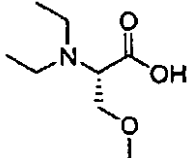
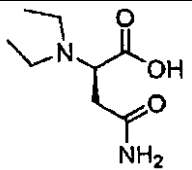
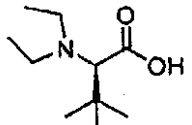
Cap-69a y 69b



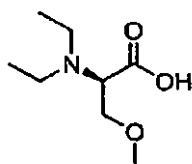
Cap-69a: enantiómero (R)
Cap-69b: enantiómero (S)

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

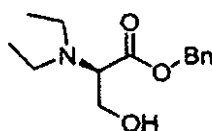
Cap-70 a 74x se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de Cap-69 empleando materiales de partida adecuados.

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

Cap-75



Cap-75, etapa a



5

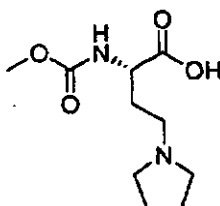
10

Se añadió NaBH₃CN (1,6 g, 25,5 mmol) a una solución enfriada (baño de hielo/agua) en agua (25 ml)/metanol (15 ml) de H-D-Ser-OBzl HCl (2,0 g, 8,6 mmol). Se añadió gota a gota acetaldehído (1,5 ml, 12,5 mmol) durante 5 min, el baño de refrigeración se retiró, y la mezcla de reacción se agitó en condiciones ambientales durante 2 h. La reacción se detuvo cuidadosamente con HCl 12 N y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua y se purificó con una HPLC de fase inversa (MeOH/H₂O/TFA) para proporcionar la sal de TFA de 2-(diethylamino)-3-hidroxiopropanoato de (R)-bencilo en forma de un aceite viscoso e incoloro (1,9 g). RMN ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 9,73 (s a, 1H), 7,52-7,36 (m, 5H), 5,32 (d, J = 12,2, 1H), 5,27 (d, J = 12,5, 1H), 4,54-4,32 (m, 1H), 4,05-3,97 (m, 2H), 3,43-3,21 (m, 4H), 1,23 (t, J = 7,2, 6H). CL/EM (Cond. 2): TR = 1,38 min; CL/EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₄H₂₂NO₃: 252,16; encontrado 252,19.

15

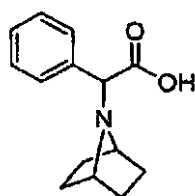
Cap-75

Se añadió NaH (0,0727 g, 1,82 mmol, 60 %) a una solución enfriada (hielo-agua) en THF (3,0 ml) de la sal de TFA 2-(dietilamino)-3-hidroxiopropanoato de (R)-bencilo (0,3019 g, 0,8264 mmol) preparada anteriormente, y la mezcla se agitó durante 15 min. Se añadió yoduro de metilo (56 µl, 0,90 mmol) y se continuó agitando durante 18 h mientras se dejaba que el baño se descongelara a condición ambiental. La reacción se detuvo con agua y se cargó en un cartucho MCX preacondicionado con MeOH (6 g), y se lavó con metanol, seguido de elusión del compuesto con NH₃ 2 N/metanol. La retirada del componente volátil al vacío proporcionó *Cap-75*, contaminado con ácido (R)-2-(dietilamino)-3-hidroxiopropanoico, en forma de un semisólido de color amarillo (100 mg). El producto se usó como tal sin purificación adicional.

10 *Cap-76*

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

Se añadió gota a gota clorofornio de metilo (0,36 ml, 4,65 mmol) durante 11 min a una mezcla enfriada (hielo-agua) de Na₂CO₃ (0,243 g, 2,29 mmol), NaOH (4,6 ml de 1 M/H₂O, 4,6 mmol) y el producto anterior (802,4 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 55 min, y después el baño de refrigeración se retiró y se continuó agitando durante 5,25 h más. La mezcla de reacción se diluyó con un volumen igual agua y se lavó con CH₂Cl₂ (30 ml, 2 x), y la fase acuosa se enfrió con un baño de agua enfriada con hielo y se acidificó con HCl concentrado a una región de pH de 2. Después, el componente volátil se retiró al vacío y el material en bruto se liberó de la base con resina MCX (6,0 g; la columna se lavó con agua, y la muestra se eluyó con NH₃ 2,0 M/MeOH) para proporcionar *Cap-76* impuro en forma de un sólido de color blanco (704 mg). RMN ¹H (MeOH-d₄, δ = 3,29 ppm, 400 MHz): δ 3,99 (dd, J = 7,5, 4,7, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,25-3,06 (m, 6H), 2,18-2,09 (m, 1H), 2,04-1,96 (m, 1H), 1,28 (t, J = 7,3, 6H). CL/EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₀H₂₁N₂O₄: 233,15; encontrado 233,24.

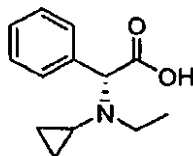
Cap-77a y 77b

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

La síntesis de *Cap-77* se realizó de acuerdo con el procedimiento descrito para *Cap-7* usando 7-azabicyclo[2.2.1]heptano para la etapa de desplazamiento de SN₂, y efectuando la separación enantiomérica del 2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-2-fenilacetato de bencilo intermedio usando las siguientes condiciones: el intermedio (303,7 mg) se disolvió en etanol, y la solución resultante se inyectó en una columna de HPLC quiral (columna Chiracel AD-H, 30 x 250 mm; 5 µm) eluyendo con CO₂ 90 %-EtOH 10 % a 70 ml/min, y una temperatura de 35 °C para proporcionar 124,5 mg del enantiómero 1 y 133,8 mg del enantiómero 2. Estos ésteres de bencilo se hidrogenolizaron de acuerdo con la preparación de *Cap-7* para proporcionar *Cap-77*: RMN ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 7,55 (m, 2H), 7,38-7,30 (m, 3H), 4,16 (s, 1H), 3,54 (s a app, 2H), 2,08-1,88 (m, 4 H), 1,57-1,46 (m, 4H). CL (Cond. 1): TR =

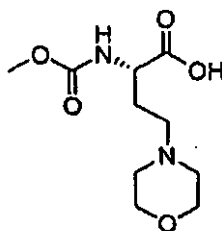
0,67 min; CL/EM: Anal. Calc. para $[M+H]^+$ $C_{14}H_{18}NO_2$: 232,13; encontrado 232,18. HRMS: Anal. Calc. para $[M+H]^+$ $C_{14}H_{18}NO_2$: 232,1338; encontrado 232,1340.

Cap-78



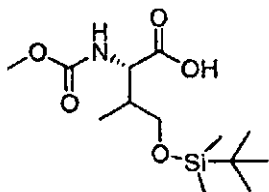
- 5 Se añadió $NaCNBH_3$ (0,5828 g, 9,27 mmol) a una mezcla de la sal de HCl de ácido (R)-2-(etilamino)-2-fenilacético (un intermedio en la síntesis de *Cap-3*; 0,9923 mg, 4,60 mmol) y (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (1,640 g, 9,40 mmol) en MeOH (10 ml), y la mezcla semiheterogénea se calentó a 50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

Cap-79



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

Cap-80a y 80b



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

5 Se añadió gota a gota SOHCl_2 (6,60 ml, 90,5 mmol) durante 15 min a una mezcla enfriada (hielo-agua) de ácido (S)-3-amino-4-(benciloxi)-4-oxobutanoico (10,04 g, 44,98 mmol) y MeOH (300 ml), el baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó en condiciones ambientales durante 29 h. La mayoría del componente volátil se retiró al vacío y el residuo se repartió cuidadosamente entre EtOAc (150 ml) y una solución saturada de NaHCO_3 . La fase acuosa se extrajo con EtOAc (150 ml, 2 x), y la fase orgánica combinada se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar 2-aminosuccinato de (S)-1-bencilo 4-metilo en forma de un aceite incoloro (9,706 g). RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 7,40-7,32 (m, 5H), 5,11 (s, 2H), 3,72 (t app, J = 6,6, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,68 (dd, J = 15,9, 6,3, 1H), 2,58 (dd, J = 15,9, 6,8, 1H), 1,96 (s, 2H). CL (Cond. 1): TR = 0,90 min; CL/EM: Anal. Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_4$: 238,11; encontrado 238,22.

15 Se añadió $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ (6,06 g, 18,3 mmol) durante 1 min a una solución en CH_2Cl_2 (80 ml) de 2-aminosuccinato de (S)-1-bencil-4-metilo (4,50 g, 19,0 mmol), 9-bromo-9-fenil-9H-fluoreno (6,44 g, 20,0 mmol) y Et_3N (3,0 ml, 21,5 mmol), y la mezcla heterogénea se agitó en condiciones ambientales durante 48 h. La mezcla se filtró y el filtrado se trató con MgSO_4 y se filtró de nuevo, y el filtrado final se concentró. El material en bruto resultante se sometió a purificación con un sistema Biotage (gel de sílice de 350 g, elusión de CH_2Cl_2) para proporcionar 2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)succinato de (S)-1-bencilo 4-metilo en forma de un aceite altamente viscoso e incoloro (7,93 g). RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 7,82 (m, 2H), 7,39-7,13 (m, 16H), 4,71 (d, J = 12,4, 1H), 4,51 (d, J = 12,6, 1H), 3,78 (d, J = 9,1, NH), 3,50 (s, 3H), 2,99 (m, 1H), 2,50-2,41 (m, 2H, solapado parcialmente con disolvente). CL (Cond. 1): TR = 2,16 min; CL/EM: Anal. Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{NO}_4$: 478,20; encontrado 478,19.

25 Se añadió gota a gota LiHMDS (9,2 ml de 1,0 M/THF, 9,2 mmol) durante 10 min a una solución enfriada (-78 °C) en THF (50 ml) de 2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)succinato de (S)-1-bencil-4-metilo (3,907 g, 8,18 mmol) y se agitó durante ~1 h. Se añadió gota a gota MeI (0,57 ml, 9,2 mmol) durante 8 min a la mezcla, y se continuó agitando durante 16,5 h mientras dejaba que el baño de refrigeración se descongelara a temperatura ambiente. Después de inactivar con una solución saturada de NH_4Cl (5 ml), la mayoría del componente orgánico se retiró al vacío y el residuo se repartió entre CH_2Cl_2 (100 ml) y agua (40 ml). La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró, y se concentró al vacío, y el material en bruto resultante se purificó con un sistema Biotage (gel de sílice de 350 g; EtOAc al 25 %/hexanos) para proporcionar 3,65 g de unas mezclas diastereoméricas 2S/3S y 2S/3R de 3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)succinato de 1-bencil-4-metilo en una relación ~1.0:0.65 (RMN ^1H). La estereoquímica del isómero dominante no se determinó en este momento, y la mezcla se sometió a la siguiente etapa sin separación. Datos de RMN ^1H parcial (DMSO- d_6 , δ = 2,5 ppm, 400 MHz): diastereómero principal, δ 4,39 (d, J = 12,3, 1H de CH_2), 3,33 (s, 3H, solapado con señal de H_2O), 3,50 (d, J = 10,9, NH), 1,13 (d, J = 7,1, 3H); diastereómero menor, δ 4,27 (d, J = 12,3, 1H de CH_2), 3,76 (d, J = 10,9, NH), 3,64 (s, 3H), 0,77 (d, J = 7,0, 3H). CL (Cond. 1): TR = 2,19 min; CL/EM: Anal. Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{NO}_4$: 492,22; encontrado 492,15.

40 Se añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (20,57 ml de 1,0 M en hexanos, 20,57 mmol) durante 10 min a una solución enfriada (-78 °C) en THF (120 ml) de 3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)succinato de (2S)-1-bencil-4-metilo (3,37 g, 6,86 mmol) preparada anteriormente, y se agitó a -78 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se retiró del baño de refrigeración y se vertió rápidamente en H_3PO_4 ~1 M/ H_2O (250 ml) con agitación, y la mezcla se extrajo con éter (100 ml, 2 x). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío. Se preparó una malla de gel de sílice del material en bruto y se sometió a cromatografía (EtOAc al 25 %/hexanos; elusión gravitatoria) para proporcionar 1,1 g de 4-hidroxi-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2S,3S)-bencilo, contaminado con alcohol bencílico, en forma de un aceite viscoso e incoloro y 4-hidroxi-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2S,3R)-bencilo que contenía el estereoisómero (2S,3R) en forma de una impureza. La última muestra se sometió de nuevo a las mismas condiciones de purificación por cromatografía en columna para proporcionar 750 mg del material purificado en forma de una espuma de color blanco. [Nota: el isómero (2S,3S) se efluye antes que el isómero (2S,3R) en las condiciones anteriores]. Isómero (2S,3S): RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ = 2,5 ppm, 400 MHz): 7,81 (m, 2H), 7,39-7,08 (m, 16H), 4,67 (d, J = 12,3, 1H), 4,43 (d, J = 12,4, 1H), 4,21 (t app, J = 5,2, OH), 3,22 (d, J = 10,1, NH), 3,17 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), -2,5 (m, 1H, solapado con la señal de disolvente), 1,58 (m, 1H), 0,88 (d, J = 6,8, 3H). CL (Cond. 1): TR = 2,00 min; CL/EM: Anal. Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{NO}_3$: 464,45; encontrado 464,22. Isómero (2S,3R): RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ = 2,5 ppm, 400 MHz): 7,81 (d, J = 7,5, 2H), 7,39-7,10 (m, 16H), 4,63 (d, J = 12,1, 1H), 4,50 (t app, J = 4,9, 1H), 4,32 (d, J = 12,1, 1H), 3,59-3,53 (m, 2H), 3,23 (m, 1H), 2,44 (dd, J = 9,0, 8,3, 1H), 1,70 (m, 1H), 0,57 (d, J = 6,8, 3H). CL (Cond.

1): TR = 1,92 min; CL/EM: Anal. Calc. para $[M+M]^+ C_{31}H_{30}NO_3$: 464,45; encontrado 464,52.

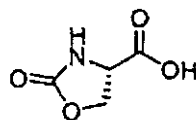
Las asignaciones estereoquímicas relativas de los productos de reducción de DIBAL se hicieron basándose en estudios de NOE realizados en derivados de lactona preparados a partir de cada isómero empleando el siguiente protocolo: Se añadió LiHMDS (50 ml de 1,0 M/THF, 0,05 mmol) a una solución enfriada (hielo-agua) en THF (2,0 ml) de 4-hidroxi-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2S,3S)-bencilo (62,7 mg, 0,135 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura similar durante ~2 h. El componente volátil se retiró al vacío y el residuo se repartió entre CH_2Cl_2 (30 ml), agua (20 ml) y una solución acuosa saturada de NH_4Cl (1 ml). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró al vacío, y el material en bruto resultante se sometió a purificación con un sistema Biotage (gel de sílice de 40 g, EtOAc al 10-15%/hexanos) para proporcionar (3S,4S)-4-metil-3-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)dihidrofuran-2(3H)-ona en forma de una película de sólido incolora (28,1 mg). Se elaboró 4-hidroxi-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2S,3R)-bencilo de forma similar a (3S,4R)-4-metil-3-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)dihidrofuran-2(3H)-ona. Isómero (3S,4S)-lactona: RMN 1H (DMSO- d_6 , δ = 2,5 ppm, 400 MHz), 7,83 (d, J = 7,5, 2H), 7,46-7,17 (m, 11H), 4,14 (t app, J = 8,3, 1 H), 3,60 (d, J = 5,8, NH), 3,45 (t app, J = 9,2, 1 H), -2,47 (m, 1H, solapado parcialmente con señal de disolvente), 2,16 (m, 1H), 0,27 (d, J = 6,6, 3H). CL (Cond. 1): TR = 1,98 min; CL/EM: Anal. Calc. para $[M+Na]^+ C_{24}H_{21}NNaO_2$: 378,15; encontrado 378,42. Isómero (3S,4R)-lactona: RMN 1H (DMSO- d_6 , δ = 2,5 ppm, 400 MHz), 7,89 (d, J = 7,6, 1H), 7,85 (d, J = 7,3, 1H), 7,46-7,20 (m, 11 H), 3,95 (dd, J = 9,1, 4,8, 1H), 3,76 (d, J = 8,8, 1H), 2,96 (d, J = 3,0, NH), 2,92 (dd, J = 6,8, 3, NCH), 1,55 (m, 1H), 0,97 (d, J = 7,0, 3H). CL (Cond. 1): TR = 2,03 min; CL/EM: Anal. Calc. para $[M+Na]^+ C_{24}H_{21}NNaO_2$: 378,15; encontrado 378,49.

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

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

Se añadieron agua (1 ml) y NaOH (0,18 ml de 1,0 M/ H_2O , 0,18 mmol) a una mezcla de ácido (2S,3S)-2-amino-4-(terc-butildimetilsililoxi)-3-metilbutanoico (41,9 mg, 0,169 mmol) y Na_2CO_3 (11,9 mg, 0,112 mmol), y se sometieron a ultrasonidos durante aproximadamente 1 min para realizar la disolución de los reactivos. Después, la mezcla se enfrió con un baño de agua enfriada con hielo, se añadió cloroformiato de metilo (0,02 ml, 0,259 mmol) durante 30 s, y se continuó agitando vigorosamente a una temperatura similar durante 40 min y después a temperatura ambiente durante 2,7 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 ml), se enfrió con un baño de agua enfriada con hielo y se trató gota a gota con una solución acuosa 1,0 N de HCl (~ 0,23 ml). La mezcla resultante se diluyó adicionalmente con agua (10 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (15 ml, 2 x). La fase orgánica combinada se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar Cap-80a en forma de un sólido blanquecino. Se elaboró ácido (2S,3R)-2-amino-4-(terc-butildimetilsililoxi)-3-metil-butanoico de una manera similar a Cap-80b. Cap-80 a: RMN 1H (DMSO- d_6 , δ = 2,5 ppm, 400 MHz), 12,57 (s a, 1H), 7,64 (d, J = 8,3, 0,3H), 7,19 (d, J = 8,8, 0,7H), 4,44 (dd, J = 8,1, 4,6, 0,3H), 4,23 (dd, J = 8,7, 4,4, 0,7H), 3,56/3,53 (dos singletes, 3H), 3,48-3,40 (m, 2H), 2,22-2,10 (m, 1H), 0,85 (s, 9H), -0,84 (d, 0,9H, solapado con señal de t-Bu), 0,79 (d, J = 7, 2,1H), 0,02/0,01/0,00 (tres singletes de solapamiento, 6H).

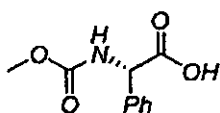
CL/EM: Anal. Calc. para $[M+Na]^+$ $C_{13}H_{27}NNaO_5Si$: 328,16; encontrado 328,46. *Cap-80b*: RMN 1H ($CDCl_3$, δ = 7,24 ppm, 400 MHz), 6,00 (s a, J = 6,8, 1H), 4,36 (dd, J = 7,1, 3,1, 1H), 3,87 (dd, J = 10,5, 3,0, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,58 (dd, J = 10,6, 4,8, 1H), 2,35 (m, 1H), 1,03 (d, J = 7,1, 3H), 0,90 (s, 9H), 0,08 (s, 6H). CL/EM: Anal. Calc. para $[M+Na]^+$ $C_{13}H_{27}NNaO_5Si$: 328,16; encontrado 328,53. Los productos en bruto se usaron sin purificación adicional.

5 *Cap-81*

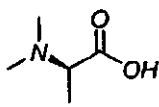
Preparado de acuerdo con el protocolo descrito por Falb y col. Synthetic Communications 1993, 23, 2839.

Cap-82 a Cap-85

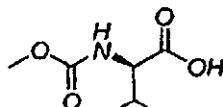
10 *Cap-82 a Cap-85* se sintetizaron a partir de materiales de partida adecuados de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de *Cap-51* o *Cap-13*. Las muestras exhibieron perfiles espectrales similares a los de sus enantiómeros (es decir, *Cap-4*, *Cap-13*, *Cap-51* y *Cap-52*, respectivamente).



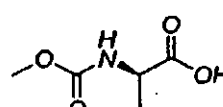
Cap-82



Cap-83

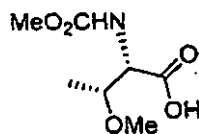


Cap-84



Cap-85

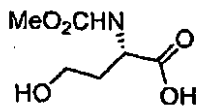
Cap-86



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

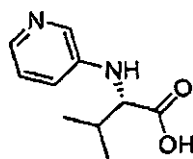
20

Cap-87



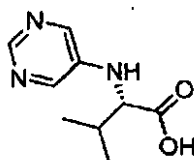
25 A una mezcla de L-homoserina (2,0 g, 9,79 mmol), Na_2CO_3 (2,08 g, 19,59 mmol) en H_2O (15 ml) se le añadió gota a gota $ClCO_2Me$ (0,76 ml, 9,79 mmol) a 0 °C. La mezcla se dejó en agitación durante 48 h y se acidificó a pH 1 usando HCl 1 N. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y (2 x 250 ml) y las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

Cap-88



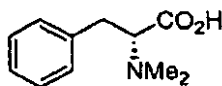
Una mezcla de L-valina (1,0 g, 8,54 mmol), 3-bromopiridina (1,8 ml, 18,7 mmol), K_2CO_3 (2,45 g, 17,7 mmol) y CuI (169 mg, 0,887 mmol) en DMSO (10 ml) se calentó a 100 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se vertió en H_2O (aprox. 150 ml) y se lavó con EtOAc (x 2). Las fases orgánicas se extrajeron con una pequeña cantidad de H_2O y las fases ac. combinadas se acidificaron a aprox. pH 2 con HCl 6 N. El volumen se redujo a aproximadamente un tercio y se añadieron 20 g de resina de intercambio catiónico (Strata). La suspensión se dejó reposar durante 20 min y se cargó en un lecho de resina de intercambio catiónico (Strata) (aprox. 25 g). El lecho se lavó con H_2O (200 ml), MeOH (200 ml), y después NH_3 (3 M en MeOH, 2 x 200 ml). Las fracciones adecuadas se concentraron al vacío y el residuo (aprox. 1,1 g) se disolvió en H_2O , se congeló y se liofilizó. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma (1,02 g, 62 %). RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,00 (s, a, 1H), 7,68 - 7,71 (m, 1H), 7,01 (s, a, 1H), 6,88 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,75 (s, a, 1H), 3,54 (s, 1H), 2,04 - 2,06 (m, 1H), 0,95 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 0,91 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). CLEM: Anal. Calc. para $C_{10}H_{14}N_2O_2$: 194; encontrado: 195 (M+H) $^+$.

Cap-89



Una mezcla de L-valina (1,0 g, 8,54 mmol), 5-bromopirimidina (4,03 g, 17,0 mmol), K_2CO_3 (2,40 g, 17,4 mmol) y CuI (179 mg, 0,94 mmol) en DMSO (10 ml) se calentó a 100 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se vertió en H_2O (aprox. 150 ml) y se lavó con EtOAc (x 2). Las fases orgánicas se extrajeron con una pequeña cantidad de H_2O y las fases ac. combinadas se acidificaron a aprox. pH 2 con HCl 6 N. El volumen se redujo a aproximadamente un tercio y se añadieron 20 g de resina de intercambio catiónico (Strata). La suspensión se dejó reposar durante 20 min y se cargó en un lecho de resina de intercambio catiónico (Strata) (aprox. 25 g). El lecho se lavó con H_2O (200 ml), MeOH (200 ml), y después NH_3 (3 M en MeOH, 2 x 200 ml). Las fracciones adecuadas se concentraron al vacío y el residuo (aprox. 1,1 g) se disolvió en H_2O , se congeló y se liofilizó. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma (1,02 g, 62 %). El análisis de RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) mostró que la mezcla contenía valina y no pudo estimarse la pureza. El material se usó según estaba en reacciones posteriores. CLEM: Anal. Calc. para $C_9H_{13}N_3O_2$: 195; encontrado: 196 (M+H) $^+$.

Cap-90

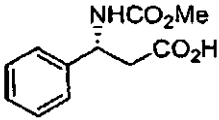
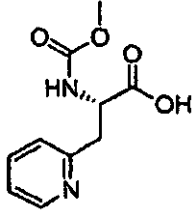
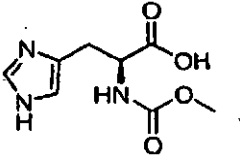
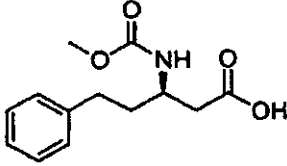
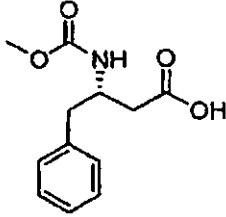
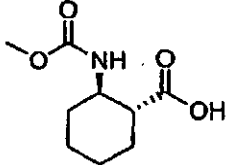
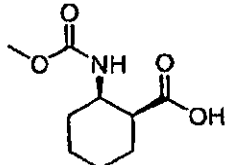
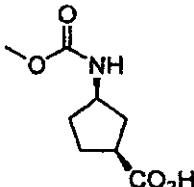


Cap-90 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de Cap-1. El material en bruto se usó según estaba en etapas posteriores. CLEM: Anal. Calc. para $C_{11}H_{15}NO_2$: 193; encontrado: 192 (M-H) $^-$.

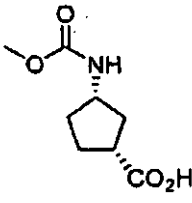
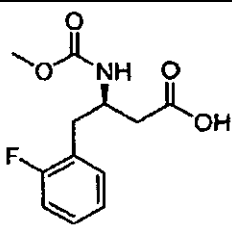
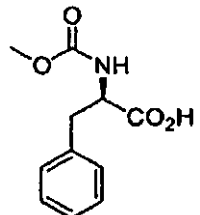
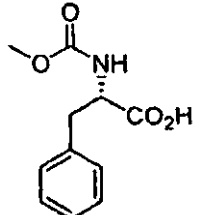
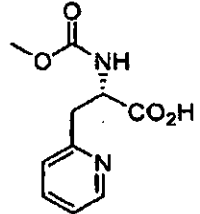
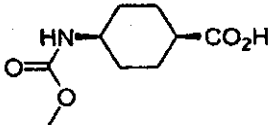
Los siguientes Caps se prepararon se acuerdo con el procedimiento usado para la preparación de Cap 51 a menos que se indique lo contrario:

Cap	Estructura	CLEM
Cap-91		CLEM: Anal. Calc. para $C_{11}H_{13}NO_4$: 223; encontrado: 222 (M-H) $^-$.

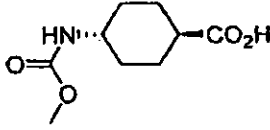

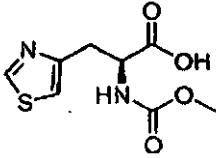
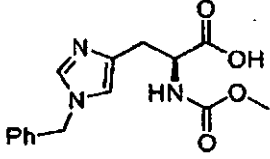
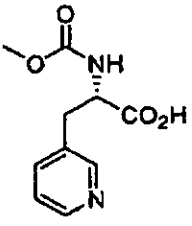
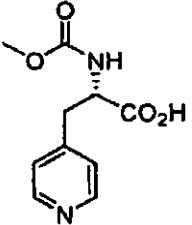
(continuación)

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

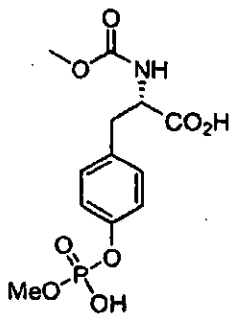
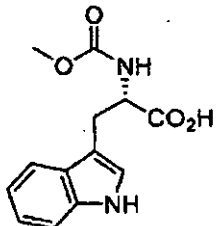
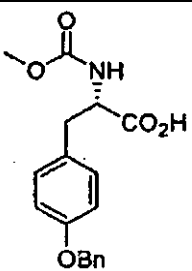
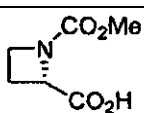
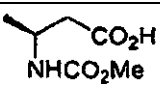
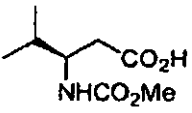
(continuación)

Cap	Estructura	CLEM
Cap-99a		RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 3,88 - 3,94 (m, 1H), 3,60, 3,61 (s, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,82 - 1,94 (m, 3H), 1,45 - 1,71 (m, 2H).
Cap-100		CLEM: Anal. Calc. para C ₁₂ H ₁₄ NO ₄ F: 255; encontrado: 256 (M+H) ⁺ .
Cap-101		CLEM: Anal. Calc. para C ₁₁ H ₁₃ NO ₄ : 223; encontrado: 222 (M-H) ⁻ .
Cap-102		CLEM: Anal. Calc. para C ₁₁ H ₁₃ NO ₄ : 223; encontrado: 222 (M-H) ⁻ .
Cap-103		CLEM: Anal. Calc. para C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₄ : 224; encontrado: 225 (M+H) ⁺ .
Cap-104		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃ OD) δ 3,60 (s, 3H), 3,50 - 3,53 (m, 1H), 2,66 - 2,69 y 2,44 - 2,49 (m, 1H), 1,91 - 2,01 (m, 2H), 1,62 - 1,74 (m, 4H), 1,51 - 1,62 (m, 2H).

(continuación)

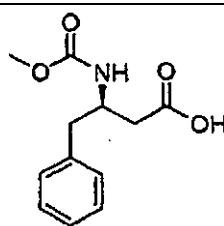
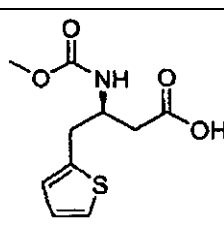
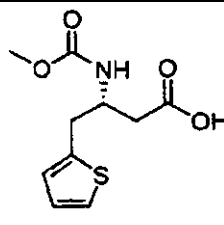
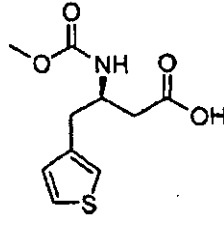
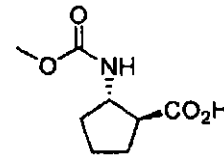
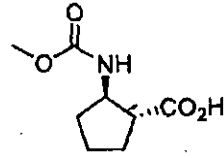
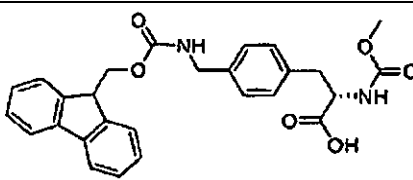
Cap	Estructura	CLEM
Cap-105		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃ OD) δ 3,60 (s, 3H), 3,33 - 3,35 (m, 1H, parcialmente oscurecido por disolvente), 2,37 - 2,41 y 2,16 - 2,23 (m, 1H), 1,94 - 2,01 (m, 4H), 1,43 - 1,53 (m, 2H), 1,17 - 1,29 (m, 2H).
Cap-106	 Preparado a partir de ácido <i>cis</i> -4-aminociclohexano carboxílico y acetaldehído empleando un procedimiento similar descrito para la síntesis de Cap-2. La sal de HCl en bruto se pasó a través de MCX (lavado de MeOH/H ₂ O/CH ₂ Cl ₂ ; elusión de NH ₃ 2 N/MeOH) para proporcionar un aceite, que se disolvió en CH ₃ CN/H ₂ O y se liofilizó para proporcionar un sólido de color castaño.	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 3,16 (c, <i>J</i> = 7,3 Hz, 4H), 2,38-2,41 (m, 1H), 2,28 - 2,31 (m, 2H), 1,79 - 1,89 (m, 2H), 1,74 (app, ddd <i>J</i> = 3,5, 12,5, 15,9 Hz, 2H), 1,46 (app dt, <i>J</i> = 4,0, 12,9 Hz, 2H), 1,26 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 6H)
Cap-107		CLEM: Anal. Calc. para C ₈ H ₁₀ N ₂ O ₄ S: 230; encontrado: 231 (M+H) ⁺ .
Cap-108		CLEM: Anal. Calc. para C ₁₅ H ₁₇ N ₃ O ₄ : 303; encontrado: 304 (M+H) ⁺ .
Cap-109		CLEM: Anal. Calc. para C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₄ : 224; encontrado: 225 (M+H) ⁺ .
Cap-110		CLEM: Anal. Calc. para C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₄ : 224; encontrado: 225 (M+H) ⁺ .

(continuación)

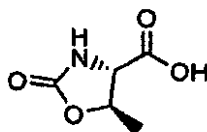
Cap	Estructura	CLEM
Cap-111		CLEM: Anal. Calc. para C ₁₂ H ₁₆ NO ₈ P: 333; encontrado: 334 (M+H) ⁺ .
Cap-112		CLEM: Anal. Calc. para C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₄ : 262; encontrado: 263 (M+H) ⁺ .
Cap-113		CLEM: Anal. Calc. para C ₁₈ H ₁₉ NO ₅ : 329; encontrado: 330 (M+H) ⁺ .
Cap-114		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 4,82 - 4,84 (m, 1H), 4,00 - 4,05 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,56 (s, a, 2H)
Cap-115		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 5,13 (s, a, 1H), 4,13 (s, a, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,61 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 1,28 (d, J = 9,1 Hz, 3H).
Cap-116		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 5,10 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,74 - 3,83 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,54 - 2,61 (m, 2H), 1,88 (sept., J = 7,0 Hz, 1H), 0,95 (d, J = 7,0 Hz, 6H).

Cap-117 a Cap-123

Para la preparación de Cap-117 a Cap-123 los aminoácidos protegidos con Boc se obtuvieron a partir de fuentes comerciales y se desprotegeron por tratamiento con TFA al 25 % en CH₂Cl₂. Después de que se completara la reacción según se consideró por CLEM, los disolventes se retiraron al vacío y la sal de TFA correspondiente del aminoácido se sometió a carbamiloilación con cloroformiato de metilo de acuerdo con el procedimiento descrito para Cap-51.

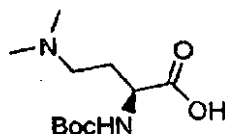
Cap	Estructura	CLEM
Cap-117		CLEM: Anal. Calc. para C ₁₂ H ₁₅ NO ₄ : 237; encontrado: 238 (M+H) ⁺ .
Cap-118		CLEM: Anal. Calc. para C ₁₀ H ₁₃ NO ₄ S: 243; encontrado: 244 (M+H) ⁺ .
Cap-119		CLEM: Anal. Calc. para C ₁₀ H ₁₃ NO ₄ S: 243; encontrado: 244 (M+H) ⁺ .
Cap-120		CLEM: Anal. Calc. para C ₁₀ H ₁₃ NO ₄ S: 243; encontrado: 244 (M+H) ⁺ .
Cap-121		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 4,06 - 4,16 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,43 (s, 1H), 2,82 y 2,66 (s, a, 1H), 1,86 - 2,10 (m, 3H), 1,64 - 1,76 (m, 2H), 1,44 - 1,53 (m, 1H).
Cap-122		El perfil de RMN ¹ H es similar al de su enantiómero, Cap-121.
Cap-123		CLEM: Anal. Calc. para C ₂₇ H ₂₆ N ₂ O ₆ : 474; encontrado: 475 (M+H) ⁺ .

Cap-124



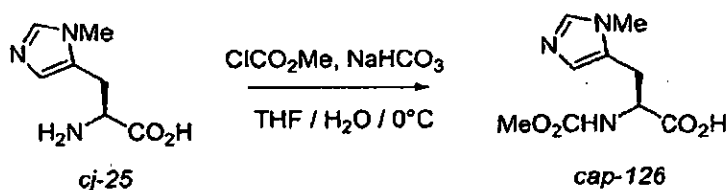
La sal clorhidrato del éster *tert*-butílico de L-treonina se sometió a carbamoylación de acuerdo con el procedimiento para *Cap*-51. La mezcla de reacción en bruto se acidificó con HCl 1 N a pH ~1 y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío para dar un aceite incoloro que se solidificó tras un periodo de reposo. La fase acuosa se concentró al vacío y la mezcla resultante de producto y sales inorgánicas se trituró con EtOAc-CH₂Cl₂-MeOH (1:1:0.1) y después la fase orgánica se concentró al vacío para dar un aceite incoloro que se observó por CLEM que era el producto deseado. Ambos cultivos se combinaron para dar 0,52 g de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 4,60 ppm. 1H), 4,04 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 1,49 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H). CLEM: Anal. Calc. para C₅H₇NO₄: 145; encontrado: 146 (M+H)⁺.

Cap-125



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

Cap-126

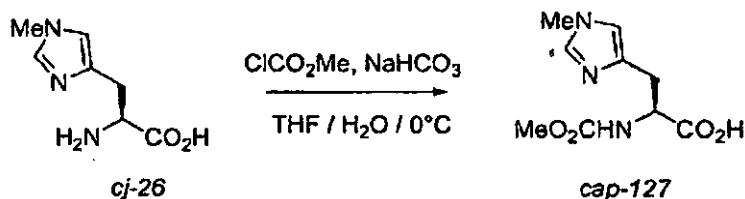


Este procedimiento es una modificación del usado para preparar *Cap*-51. A una suspensión de 3-metil-L-histidina (0,80 g, 4,70 mmol) en THF (10 ml) y H₂O (10 ml) a 0 °C se le añadió NaHCO₃ (0,88 g, 10,5 mmol). La mezcla resultante se trató con ClCO₂Me (0,40 ml, 5,20 mmol) y la mezcla se dejó en agitación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

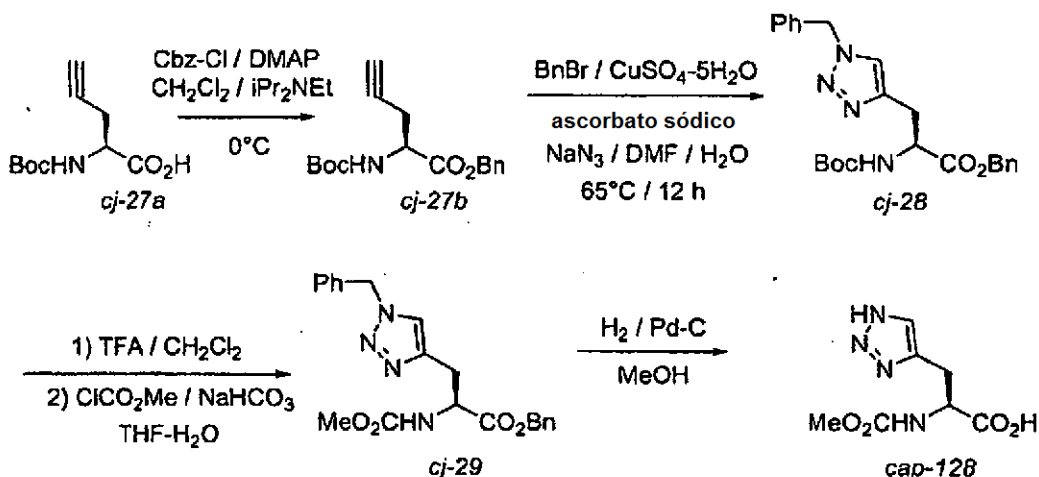
Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se suspendió en 20 ml de MeOH al 20% en CH₂Cl₂. La mezcla se filtró y se concentró para dar un sólido de color amarillo claro (1,21 g). Los análisis de CLEM y RMN ¹H mostraron que el material de partida era una mezcla 9:1 del éster metílico y el producto deseado. Este material se recogió en THF (10 ml) y H₂O (10 ml), se enfrió a 0 °C y se añadió LiOH (249,1 mg, 10,4 mmol). Después de agitar durante aprox. 1 h, la CLEM no mostró éster restante. Por tanto, la mezcla se acidificó con HCl 6 N y los disolventes se retiraron al vacío. Los análisis de CLEM y RMN ¹H confirmaron la ausencia del éster. El compuesto del título se obtuvo en forma de su sal de HCl contaminado con sales inorgánicas (1,91 g, >100 %). El compuesto se usó según estaba en etapas posteriores sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,84, (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,52 (dd, *J* = 5,0, 9,1 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,35 (dd, *J* = 4,5, 15,6 Hz, 1H, parcialmente oscurecido por disolvente), 3,12 (dd, *J* = 9,0, 15,6 Hz, 1H). CLEM: Anal. Calc. para C₉H₁₃N₃O₄: 227,09; encontrado: 228,09 (M+H)⁺.

35

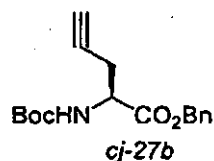
Cap-127



5 *Cap-127* se preparó de acuerdo con el procedimiento para *Cap-126* anterior, partiendo de ácido (S)-2-amino-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)propanoico (1,11 g, 6,56 mmol), NaHCO₃ (1,21 g, 14,4 mmol) y ClCO₂Me (0,56 ml, 7,28 mmol). El compuesto del título se obtuvo en forma de su sal de HCl (1,79 g, >100 %) contaminado con sales inorgánicas. Los análisis de CLEM y RMN ¹H mostraron la presencia de aprox. 5 % del éster metílico. La mezcla en bruto se usó como tal sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃OD) δ 8,90 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,48 (dd, J = 5,0, 8,6 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,35 (m, 1H), 3,08 (m, 1H); CLEM: Anal. Calc. para C₉H₁₃N₃O₄: 227,09; encontrado: 228 (M+H)⁺.

10 Preparación de *Cap-128*

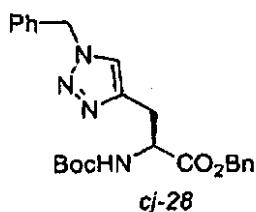
Etapla 1. Preparación de 2-(terc-butoxicarbonilamino)pent-4-inoato de (S)-bencilo (*cj-27b*).



15 A una solución de *cj-27a* (1,01 g, 4,74 mmol), DMAP (58 mg, 0,475 mmol) e iPr₂NEt (1,7 ml, 9,8 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) a 0 °C se le añadió Cbz-Cl (0,68 ml, 4,83 mmol). La solución se dejó en agitación durante 4 h a 0 °C, se lavó (KHSO₄ 1 N, salmuera), se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (TLC 6:1 de hex:EtOAc) para dar el compuesto del título (1,30 g, 91 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,35 (s, 5H), 5,35 (d, a, J = 8,1 Hz, 1H), 5,23 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 5,17 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 4,48 - 4,53 (m, 1H), 2,68 - 2,81 (m, 2H), 2,00 (t, J = 2,5 Hz, 1H), 1,44 (s, 9H). CLEM: Anal. Calc. para C₁₇H₂₁NO₄: 303; encontrado: 304 (M+H)⁺.

20

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

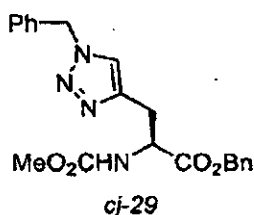


5 A una mezcla de 2-(terc-butoxicarbonilamino)pent-4-inoato de (S)-bencilo (0,50 g, 1,65 mmol), ascorbato sódico (0,036 g, 0,18 mmol), $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0,022 g, 0,09 mmol) y NaN_3 (0,13 g, 2,1 mmol) en $\text{DMF-H}_2\text{O}$ (5 ml, 4:1) a la que se le añadió BnBr (0,24 ml, 2,02 mmol) y la mezcla se calentó a 65 °C. Después de 5 h, el análisis de CLEM indicó baja conversión. Se añadió una porción adicional de NaN_3 (100 mg) y se continuó calentando durante 12 h. La reacción se vertió en EtOAc y H_2O y se agitó. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo 3 x con EtOAc y las fases orgánicas se lavaron (H_2O x 3, salmuera), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por un sistema ultrarrápido (Biotage, 40+M MeOH al 0-5 % en CH_2Cl_2 ; TLC MeOH al 3 % en CH_2Cl_2) para proporcionar un aceite de color amarillo claro que se solidificó tras un periodo de reposo (748,3 mg, 104 %). La RMN fue coherente con el producto deseado pero sugirió la presencia de DMF. El material se usó como tal sin purificación adicional. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (s, 1H), 7,27 - 7,32 (m, 10H), 5,54 (s, 2H), 5,07 (s, 2H), 4,25 (m, 1H), 3,16 (dd, $J = 1,0, 5,3$ Hz, 1H), 3,06 (dd, $J = 5,3, 14,7$ Hz), 2,96 (dd, $J = 9,1, 14,7$ Hz, 1H), 1,31 (s, 9H). CLEM: Anal. Calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4$: 436; encontrado: 437 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10

15

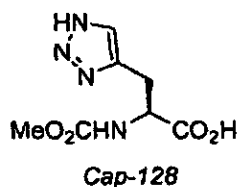
Etapa 3. Preparación de 3-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(metoxicarbonilamino)propanoato de (S)-bencilo (cj-29).



20 A una solución de 3-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoato de (S)-bencilo (0,52 g, 1,15 mmol) en CH_2Cl_2 se le añadió TFA (4 ml). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró al vacío para dar un aceite incoloro que se solidificó tras un periodo de reposo. Este material se disolvió en $\text{THF-H}_2\text{O}$ y se enfrió a 0 °C. Se añadió NaHCO_3 sólido (0,25 g, 3,00 mmol), seguido de ClCO_2Me (0,25 ml, 3,25 mmol). Después de agitar durante 1,5 h, la mezcla se acidificó a pH ~2 con HCl 6 N y después se vertió en $\text{H}_2\text{O-EtOAc}$. Las fases se separaron y la fase ac. se extrajo 2 x con EtOAc . Las fases orgánicas combinadas se lavaron (H_2O , salmuera), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron al vacío para dar un aceite incoloro (505,8 mg, 111 %, la RMN sugirió la presencia de una impureza sin identificar) que se solidificó mientras reposaba en la bomba. El material se usó como tal sin purificación adicional. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,87 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,27-7,32 (m, 10H), 5,54 (s, 2H), 5,10 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 5,06 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 4,32 - 4,37 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,09 (dd, $J = 5,6, 14,7$ Hz, 1H), 2,98 (dd, $J = 9,6, 14,7$ Hz, 1H). CLEM: Anal. Calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4$: 394; encontrado: 395 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

25

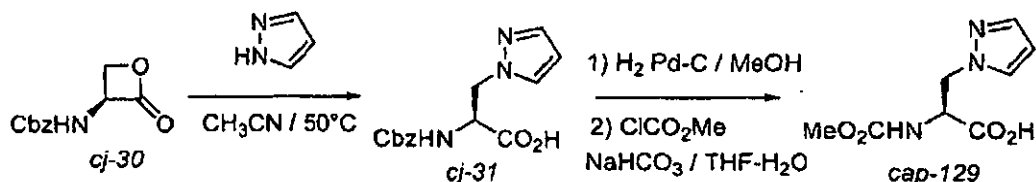
30 **Etapa 4.** Preparación de ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propanoico (Cap-128).



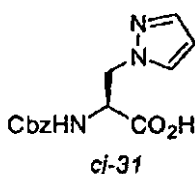
35 Se hidrogenó 3-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(metoxicarbonilamino)propanoato de (S)-bencilo (502 mg, 1,11 mmol) en presencia de Pd-C (82 mg) en MeOH (5 ml) a presión atmosférica durante 12 h. La mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y se concentró al vacío. Se obtuvo ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propanoico en forma de una goma incolora (266 mg, 111 %) que estaba contaminado con aprox. 10 % del éster metílico. El material se usó como tal sin purificación adicional. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,78 (s, a, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,50 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,19 - 4,24 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,12 (dd,

$J = 4,8 \text{ Hz}, 14,9 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 2,96 (dd, $J = 9,9, 15,0 \text{ Hz}, 1\text{H}$). CLEM: Anal. Calc. para $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_4$: 214; encontrado: 215 (M+H)⁺.

Preparación de Cap-129

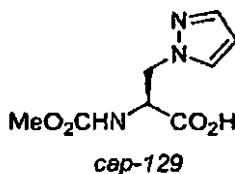


- 5 *Etapa 1.* Preparación de ácido (S)-2-(benciloxicarbonilamino)-3-(1H-pirazol-1-il)propanoico (cj-31).



Una suspensión de 2-oxooxetan-3-ilcarbamato de (S)-bencilo (0,67 g, 3,03 mmol), y pirazol (0,22 g, 3,29 mmol) en CH_3CN (12 ml) se calentó a 50°C durante 24 h. La mezcla se enfrió a ta durante una noche y el sólido se filtró para proporcionar ácido (S)-2-(benciloxicarbonilamino)-3-(1H-pirazol-1-il)propanoico (330,1 mg). El filtrado se concentró al vacío y después se trituroó con una pequeña cantidad de CH_3CN (aprox. 4 ml) para proporcionar un segundo cultivo (43,5 mg). Rendimiento total 370,4 mg (44 %). p.f. $165,5 - 168^\circ\text{C}$. lit p.f. $168,5 - 169,5$ [Vederas y col. J. Am. Chem. Soc. 1985, 107, 7105]. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,51 (d, $J = 2,0, 1\text{H}$), 7,48 (s, $J = 1,5 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 7,24 - 7,34 (m, 5H), 6,23 m, 1H), 5,05 (d, 12,7 H, 1H), 5,03 (d, $J = 12,7 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 4,59 - 4,66 (m, 2H), 4,42 - 4,49 (m, 1H). CLEM: Anal. Calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$: 289; encontrado: 290 (M+H)⁺.

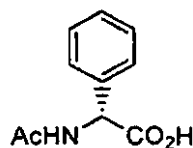
- 15 *Etapa 2.* Preparación de ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-(1H-pirazol-1-il)propanoico (Cap-129).



Se hidrogenó ácido (S)-2-(benciloxicarbonilamino)-3-(1H-pirazol-1-il)propanoico (0,20 g, 0,70 mmol) en presencia de Pd-C (45 mg) en MeOH (5 ml) a presión atmosférica durante 2 h. El producto parecía ser insoluble en MeOH, por lo tanto, la mezcla de reacción se diluyó con 5 ml de H_2O y unas gotas de HCl 6 N. La solución homogénea se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®), y el MeOH se retiró al vacío. La solución restante se congeló y se liofilizó para dar una espuma de color amarillo (188,9 mg). Este material se suspendió en THF- H_2O (1:1, 10 ml) y después se enfrió a 0°C . A la mezcla fría se le añadió cuidadosamente (desprendimiento de CO_2) NaHCO_3 (146,0 mg, 1,74 mmol). Después de que cesara el desprendimiento de gas se añadió gota a gota (aprox. 15 min) ClCO_2Me (0,06 ml, 0,78 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 2 h y se acidificó a pH ~ 2 con HCl 6 N y se vertió en EtOAc. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 5). Las fases orgánicas combinadas se lavaron (salmuera), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (117,8 mg, 79 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,04 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 2,6 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 7,48 (d, $J = 8,1 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 7,44 (d, $J = 1,5 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 6,19 (t app, $J = 2,0 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 4,47 (dd, $J = 3,0, 12,9 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 4,29 - 4,41 (m, 2H), 3,48 (s, 3H). CLEM: Anal. Calc. para $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4$: 213; encontrado: 214 (M+H)⁺.

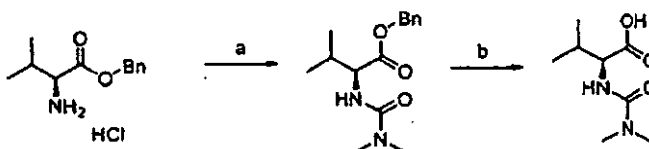
30

Cap-130



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

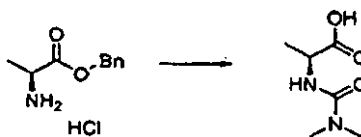
5 Cap-131



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

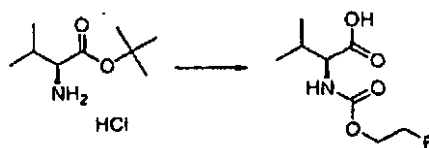
15 *Etapa b:* A una solución en MeOH (50 ml) del intermedio preparado anteriormente (2,35 g; 8,45 mmol) se le añadió Pd/C (10 %; 200 mg) y la suspensión de color negro resultante se enjuagó con N₂ (3 x) y se puso en 1 atm de H₂. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se filtró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

25 Cap-132



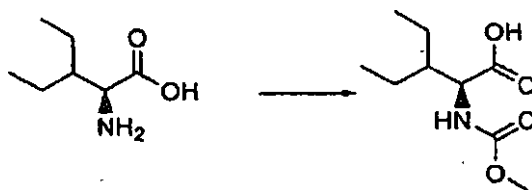
30 *Cap-132* se preparó a partir de clorhidrato de 2-aminopropanoato de (S)-bencilo de acuerdo con el procedimiento descrito para Cap-131. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,27 (d, J = 7,32 Hz, 3H), 2,80 (s, 6H), 4,06 (ct, 1H), 6,36 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 12,27 (s, 1H). CL (Cond. 1): TR = 0,15 min; EM: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

Cap-133



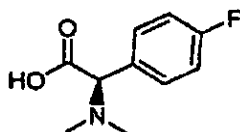
35 *Cap-133* se preparó a partir de clorhidrato de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-terc-butilo y cloroformiato de 2-fluoroetilo de acuerdo con el procedimiento descrito para Cap-47. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,87 (t, J = 6,71 Hz, 6H), 1,97-2,10 (m, 1H), 3,83 (dd, J = 8,39, 5,95 Hz, 1H), 4,14-4,18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

Cap-134



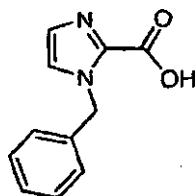
5 Cap-134 se preparó a partir de (S)-dietilalanina y cloroformiato de metilo de acuerdo con el procedimiento descrito para Cap-51. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-_d6) δ ppm 0,72-0,89 (m, 6H), 1,15-1,38 (m, 4H), 1,54-1,66 (m, 1H), 3,46-3,63 (m, 3H), 4,09 (dd, J = 8,85, 5,19 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 12,55 (s, 1H). CL (Cond. 2): TR = 0,66 min; CL/EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₉H₁₈NO₄: 204,12; encontrado 204,02.

Cap-135



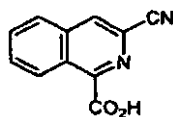
10 Una solución de ácido D-2-amino-(4-fluorofenil)acético (338 mg, 2,00 mmol), HCl 1 N en éter dietílico (2,0 ml, 2,0 mmol) y formalina (37 %, 1 ml) en metanol (5 ml) se sometió a hidrogenación mediante un globo en paladio al 10 % sobre carbono (60 mg) durante 16 h a 25 °C. Después, la mezcla se filtró a través de Celite para proporcionar la sal de HCl de Cap-135 en forma de una espuma de color blanco (316 mg, 80 %). RMN ¹H (300 MHz, MeOH-_d4) δ 7,59 (dd, J = 8,80, 5,10 Hz, 2H), 7,29 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 5,17 (s, 1H), 3,05 (d s a, 3H), 2,63 (d s a, 3H); T_r = 0,19 min (Cond.-EM-W5); 95 % índice de homogeneidad; LRMS: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₀H₁₃FNO₂: 198,09; encontrado: 198,10.

Cap-136



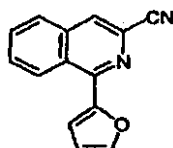
20 A una suspensión enfriada (-50 °C) de 1-bencil-1H-imidazol (1,58 g, 10,0 mmol) en éter dietílico anhidro (50 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota n-butil litio (2,5 M en hexanos, 4,0 ml, 10,0 mmol). Después de que se agitara durante 20 min a -50 °C, se burbujeó dióxido de carbono (pasado a través de Drierite) en la mezcla de reacción durante 10 min antes de dejar que se calentara a 25 °C. El precipitado pesado que se formó al añadir dióxido de carbono a la mezcla de reacción se filtró para producir un sólido higroscópico de color blanco que se recogió en agua (7 ml), se acidificó a pH = 3, se enfrió, y se indujo a cristalización con rayado. La filtración de este precipitado dio un sólido de color blanco que se suspendió en metanol, se trató con HCl 1 N/éter dietílico (4 ml) y se concentró al vacío. La liofilización del residuo en agua (5 ml) proporcionó la sal de HCl de Cap-136 en forma de un sólido de color blanco (817 mg, 40 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-_d6) δ 7,94 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,50-7,31 (m, 5H), 5,77 (s, 2H); T_r = 0,51 min (Cond.-EM-W5); 95 % índice de homogeneidad; LRMS: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₁H₁₂N₂O₂: 203,08; encontrado: 203,11.

Cap-137



30

Cap-137, etapa a



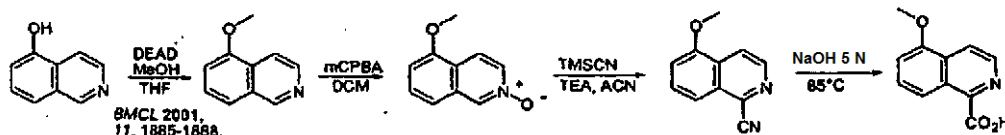
Una suspensión de 1-cloro-3-cianoisoquinolina (188 mg, 1,00 mmol; preparada de acuerdo con el procedimiento del documento WO 2003/ 099274) (188 mg, 1,00 mmol), fluoruro de cesio (303,8 mg, 2,00 mmol), dicloruro de bis(tri-terc-butilfosfina)paladio (10 mg, 0,02 mmol) y 2-(tributilestanil)furano (378 μ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

Cap-137

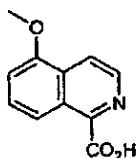
A una suspensión de *Cap 137, etapa a*, (110 mg, 0,50 mmol) y peryodato sódico (438 mg, 2,05 mmol) en tetracloruro de carbono (1 ml), acetonitrilo (1 ml) y agua (1,5 ml) se le añadió hidrato de tricloruro de rutenio (2 mg, 0,011 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h y después se repartió entre diclorometano y agua. La fase acuosa se separó, se extrajo dos veces más con diclorometano y los extractos de diclorometano combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El triturado del residuo con hexanos proporcionó *Cap-137* (55 mg, 55 %) en forma de un sólido de color grisáceo. T_r = 1,10 min (Cond.-EM-W2); índice de homogeneidad 90 %; CLEM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₁H₈N₂O₂: 200,08; encontrado: 200,08.

Caps 138 a 158

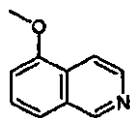
20 Estrategia sintética. Procedimiento A.



Cap-138

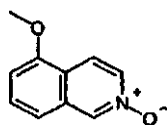


Cap-138, etapa a



A una suspensión en agitación de 5-hidroxiisoquinolina (preparada de acuerdo con el procedimiento del documento WO 2003/ 099274) (2,0 g, 13,8 mmol) y trifetilfosfina (4,3 g, 16,5 mmol) en tetrahidrofurano seco (20 ml) se le añadió en porciones metanol seco (0,8 ml) y azodicarboxilato de dietilo (3,0 ml, 16,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h antes de diluirse con acetato de etilo y se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se preabsorbió sobre gel de sílice y se sometió a cromatografía (elución con acetato de etilo al 40 %/hexanos) para proporcionar *Cap-138, etapa a* (1,00 g, 45 %) en forma de un sólido de color amarillo brillante. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 9,19 (s, 1H), 8,51 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,52-7,50 (m, 2H), 7,00-6,99 (m, 1H), 4,01 (s, 3H); T_r = 0,66 min (Cond.-D2); índice de homogeneidad 95 %; CLEM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₀H₁₀NO: 160,08; encontrado 160,1.

Cap-138, etapa b



A una solución en agitación de *Cap 138, etapa a* (2,34 g, 14,7 mmol) en diclorometano anhidro (50 ml) a temperatura ambiente se le añadió ácido meta-cloroperbenzoico (77 %, 3,42 g, 19,8 mmol) en una porción. Después de que se

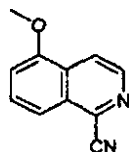
agitara durante 20 h, se añadió carbonato potásico en polvo (2,0 g) y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente antes de filtrarse y concentrarse al vacío para proporcionar *Cap-138, etapa b* (2,15 g, 83 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido que fue lo suficientemente puro para llevarla directamente hacia adelante. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,73 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,11 (dd, *J* = 7,3, 1,7 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,52 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H); *T_r* = 0,92 min. (Cond.-D1); 90 % índice de homogeneidad; CLEM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₀H₁₀NO₂: 176,07; encontrado: 176,0.

Cap-138, etapa c

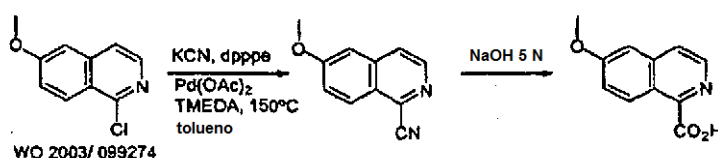
A una solución en agitación de *Cap 138, etapa b* (0,70 g, 4,00 mmol) y trietilamina (1,1 ml, 8,00 mmol) en acetonitrilo seco (20 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno se le añadió cianuro de trimetilsililo (1,60 ml, 12,00 mmol). La mezcla se calentó a 75 °C durante 20 h antes de enfriarse a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera antes de secar sobre Na₂SO₄ y de la concentración del disolvente. El residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elusión de gradiente con acetato de etilo al 5 % en hexanos a acetato de etilo al 25 % en hexanos) para proporcionar *Cap-138, etapa c* (498,7 mg, 68 %) en forma de un sólido cristalino de color blanco junto con 223 mg (30 %) de más *Cap-138, etapa c* recuperados del filtrado. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,63 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 5,5 Hz, 1 H), 7,88 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,69 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 4,04 (s, 3H); *T_r* = 1,75 min, (Cond.-D1); índice de homogeneidad 90 %; CLEM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₁H₉N₂O: 185,07; encontrado: 185,10.

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

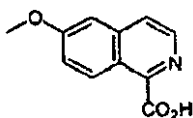
Estrategia sintética. Procedimiento B (obtenido de *Tetrahedron Letters*, **2001**, 42, 6707).



Cap-138

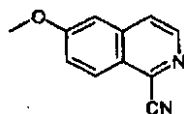


Cap-139



30

Cap-139, etapa a



En un vial de paredes gruesas y tapón de rosca que contenía un suspensión desgasificada con argón de 1-cloro-6-metoxiisoquinolina (1,2 g, 6,2 mmol; preparada de acuerdo con el procedimiento del documento WO 2003/ 099274); cianuro potásico (0,40 g, 6,2 mmol), 1,5-bis(difenilfosfino)pentano (0,27 g, 0,62 mmol) y acetato de paladio (II) (70 mg, 0,31 mmol) en tolueno anhidro (6 ml) se le añadió N,N,N',N'-tetrametiletildiamina (0,29 ml, 2,48 mmol). El vial se cerró herméticamente, se calentó a 150 °C durante 22 h y después se dejó enfriar a 25 °C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El

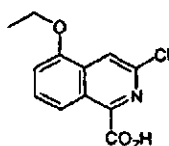
35

residuo se purificó sobre gel de sílice (elusión de gradiente con acetato de etilo al 5 %/hexanos a acetato de etilo al 25 %/hexanos) para proporcionar *Cap-139*, *etapa a* (669,7 mg, 59 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8,54 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,22 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,41-7,39 (m, 1H), 7,13 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 3,98 (s, 3H); $T_r = 1,66$ min (Cond.-D1); 90 % índice de homogeneidad; CLEM: Anal. Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}$: 185,07; encontrado: 185,2.

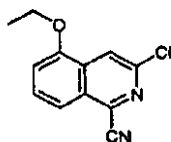
Cap-139

Cap-139 se preparó a partir de la hidrólisis básica de *Cap-139*, *etapa a* con NaOH 5 N de acuerdo con el procedimiento descrito para *Cap 138*. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13,63 (d s a, 1H), 8,60 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 8,45 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 9,3, 2,5$ Hz, 1H), 3,95 (s, 3H); $T_r = 0,64$ min (Cond.-D1); 90 % índice de homogeneidad; CLEM: Anal. Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{NO}_3$: 204,07; encontrado: 204,05.

Cap-140



Cap-140, *etapa a*

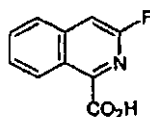


A una mezcla en agitación vigorosa de 1,3-dicloro-5-etoxiisquinolina (482 mg, 2,00 mmol; preparada de acuerdo con el procedimiento del documento WO 2005/051410), acetato de paladio (II) (9 mg, 0,04 mmol), carbonato sódico (223 mg, 2,10 mmol) y 1,5-bis(difenilfosfino)pentano (35 mg, 0,08 mmol) en dimetilacetamida seca (2 ml) a 25 °C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió N,N,N',N'-tetrametiletildiamina (60 ml, 0,40 mmol). Después de 10 min, la mezcla se calentó a 150 °C, y después se añadió una solución madre de cianohidrina de acetona (preparada a partir de 457 μl de cianohidrina de acetona en 4,34 ml de DMA) en porciones de 1 ml durante 18 h usando una bomba de jeringa. Después, la mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (elusión de gradiente con acetato de etilo al 10 % en hexanos a acetato de etilo al 40 % en hexanos) para proporcionar *Cap-140*, *etapa a* (160 mg, 34%) en forma de un sólido de color amarillo. $T_r = 2,46$ min (Cond.-EM-W2); 90 % índice de homogeneidad; CLEM: Anal. Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}$: 233,05; encontrado: 233,08.

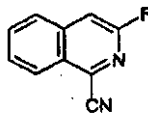
Cap-140

Cap-140 se preparó mediante la hidrólisis de ácidos de *Cap-140*, *etapa a* con HCl 12 N como se describió en el procedimiento para la preparación de *Cap 141*, que se describe más adelante. $T_r = 2,24$ min (Cond.-EM-W2); 90 % índice de homogeneidad; CLEM: Anal. Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClNO}_3$: 252,04; encontrado: 252,02.

Cap-141



Cap-141, *etapa a*



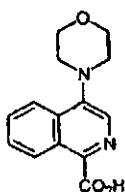
Cap-141, *etapa a* se preparó a partir de 1-bromo-3-fluoroisquinolina (preparada a partir de 3-amino-1-bromoisquinolina usando el procedimiento indicado en J. Med. Chem. 1970, 13, 613) como se describe en

el procedimiento para la preparación de *Cap-140*, *etapa a* (véase arriba). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,35 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,83 (t, $J = 7,63$ Hz, 1H), 7,77-7,73 (m, 1H), 7,55 (s, 1H); $T_r = 1,60$ min (Cond.-D1); 90 % índice de homogeneidad; CLEM: Anal. Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{FN}_2$: 173,05; encontrado: 172,99.

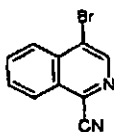
Cap-141

- 5 *Cap-141*, *etapa a* (83 mg, 0,48 mmol) se trató con HCl 12 N (3 ml) y la suspensión resultante se calentó a 80 °C durante 16 h antes de enfriarse a temperatura ambiente y diluirse con agua (3 ml). La mezcla se agitó durante 10 min y después se filtró para proporcionar *Cap-141* (44,1 mg, 48 %) en forma de un sólido de color blanquecino. El filtrado se diluyó con diclorometano y se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró para proporcionar más cantidad de *Cap-141* (29,30 mg, 32 %) que fue lo suficientemente puro para llevarse hacia adelante directamente.
- 10 RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ 14,0 (s a, 1H), 8,59-8,57 (m, 1H), 8,10 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,88-7,85 (m, 2H), 7,74-7,71 (m, 1H); $T_r = 1,33$ min (Cond.-D1); 90 % índice de homogeneidad; CLEM: Anal. Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{FNO}_2$: 192,05; encontrado: 191,97.

Cap-142

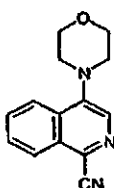


- 15 *Cap-142*, *etapa a*



Cap-142, *etapa a* se preparó a partir de N-óxido de 4-bromoisquinolina como se ha descrito en el procedimiento de dos etapas para la preparación de *Cap-138*, *etapas b* y *c*. $T_r = 1,45$ min (Cond.-EM-W1); 90 % índice de homogeneidad; CLEM: Anal. Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{BrN}_2$: 232,97; encontrado: 233,00.

- 20 *Cap-142*, *etapa b*

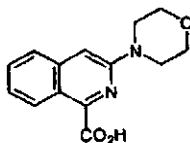


- 25 A una suspensión desgasificada con argón de *Cap-142*, *etapa a* (116 mg, 0,50 mmol), fosfato potásico tribásico (170 mg, 0,80 mmol), acetato de paladio (II) (3,4 mg, 0,015 mmol) y 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (11 mg, 0,03 mmol) en tolueno anhidro (1 ml) se le añadió morfolina (61 μl , 0,70 mmol). La mixture se calentó a 100 °C durante 16 h, se enfrió a 25 °C, se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y se concentró. La purificación del residuo sobre gel de sílice (elusión de gradiente con acetato de etilo del 10 % al 70 % en hexanos) proporcionó *Cap-142*, *etapa b* (38 mg, 32 %) en forma de un sólido de color amarillo que se llevó hacia adelante directamente. $T_r = 1,26$ min (Cond.-EM-W1); 90 % índice de homogeneidad; CLEM: Anal. Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}$: 240,11; encontrado: 240,13.

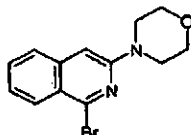
Cap-142

- 30 *Cap-142* se preparó a partir de *Cap-142*, *etapa b* con hidróxido sódico 5 N como se ha descrito en el procedimiento para *Cap 138*. $T_r = 0,72$ min (Cond.-EM-W1); 90 % índice de homogeneidad; CLEM: Anal. Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3$: 259,11; encontrado: 259,08.

Cap-143



Cap-143, etapa a

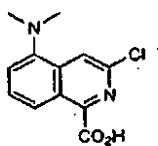


- 5 A una solución en agitación de 3-amino-1-bromoisoquinolina (444 mg, 2,00 mmol) en dimetilformamida anhidra (10 ml) se le añadió hidruro sódico (60 %, sin lavar, 96 mg, 2,4 mmol) en una porción. La mezcla se agitó a 25 °C durante 5 min antes de añadir 2-bromoetil éter (90%, 250 µl, 2,00 mmol). La mezcla se agitó adicionalmente a 25 °C durante 5 h y a 75 °C durante 72 h antes de enfriarse a 25 °C, se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación del residuo sobre gel de sílice (elusión de gradiente con acetato de etilo del 0 % al 70 % en hexanos) proporcionó *Cap-143, etapa a* (180 mg, 31%) en forma de un sólido de color amarillo. T_r = 1,75 min (Cond.-EM-W1); 90 % índice de homogeneidad; CLEM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₃H₁₄BrN₂O: 293,03; encontrado: 293,04.

Cap-143

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

Cap-144



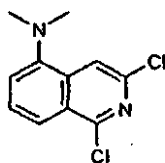
Cap-144, etapa a



- 25 Se añadió en pequeñas porciones 1,3-dicloroisoquinolina (2,75 g, 13,89 mmol) a una solución fría (0 °C) de ácido nítrico fumante (10 ml) y ácido sulfúrico concentrado (10 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h antes de enfriarse gradualmente a 25 °C, momento en el que se agitó durante 16 h. Después, la mezcla se vertió en un vaso de precipitados que contenía hielo picado y agua, y la suspensión resultante se agitó durante 1 h a 0 °C antes de filtrarse para proporcionar *Cap-144, etapa a* (2,73 g, 81 %) en forma de un sólido de color amarillo que usó directamente. T_r = 2,01 min (Cond.-D1); 95 % índice de homogeneidad; CLEM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₉H₅Cl₂N₂O₂: 242,97; encontrado: 242,92.

30

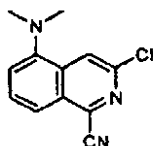
Cap-144, etapa b



5 *Cap-144, etapa a* (0,30 g, 1,23 mmol) se recogió en metanol (60 ml) y se trató con óxido de platino (30 mg), y la mezcla se sometió a hidrogenación con un sistema Parr a 0,048 MPa (7 psi) H₂ durante 1,5 h antes de añadir formalina (5 ml) y más cantidad de óxido de platino (30 mg). La suspensión se sometió de nuevo a hidrogenación con un sistema Parr a 0,031 MPa (45 psi) H₂ durante 13 h antes de filtrar por succión a través de tierra de diatomeas (Celite®) y de concentrar a ¼ de volumen. La filtración por succión del precipitado consiguiente proporcionó el compuesto del título

10 en forma de un sólido de color amarillo que se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elusión de gradiente con acetato de etilo al 5 % en hexanos a acetato de etilo al 25 % en hexanos) para proporcionar *Cap-144, etapa b* (231 mg, 78 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. T_r = 2,36 min (Cond.-D1); 95 % índice de homogeneidad; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,02 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,57-7,53 (m, 1H), 7,30 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 2,88 (s, 6H); CLEM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₁H₁₁Cl₂N₂: 241,03; encontrado: 241,02. HRMS: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₁H₁₁Cl₂N₂: 241,0299; encontrado: 241,0296.

Cap-144, etapa c



15 *Cap-144, etapa c* se preparó a partir de *Cap-144, etapa b* de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de *Cap-139, etapa a*. T_r = 2,19 min (Cond.-D1); 95 % índice de homogeneidad; CLEM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₂H₁₁ClN₃: 232,06; encontrado: 232,03. HRMS: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₂H₁₁ClN₃: 232,0642; encontrado: 232,0631.

20 *Cap-144*

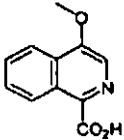
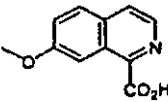
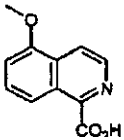
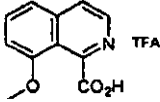
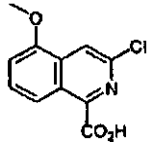
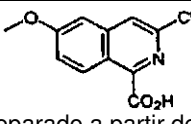
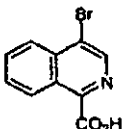
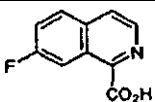
Cap-144 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para *Cap-141*. T_r = 2,36 min (Cond.-D1); 90 %; CLEM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₂H₁₂ClN₂O₂: 238,01; encontrado: 238,09.

Caps-145 a 162

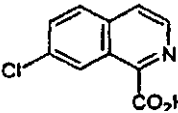
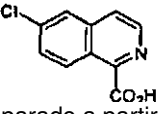
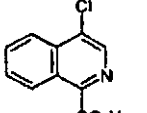
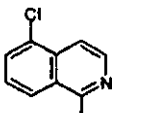
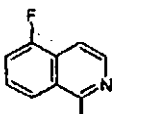
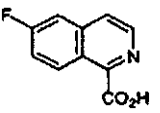
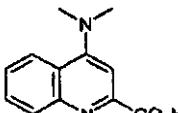
25 Los *Caps-145 a 162* se prepararon a partir de las 1-cloroisoquinolinas adecuadas de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de *Cap-138 (Procedimiento A)* o *Cap-139 (Procedimiento B)* a menos que se indique lo contrario más adelante.

Cap N°	Cap	Procedimiento	Hidrólisis	T _r (Cond. de CL); índice de homogeneidad %; datos de EM
<i>Cap-145</i>	<p>Preparado a partir de 1,3-dicloroisoquinolina disponible en el mercado</p>	B	HCl 12 N	1,14 min (Cond.-EM-W1); 90 %; CLEM: Anal. Calc. para [M+H] ⁺ C ₁₀ H ₇ ClN O ₂ : 208,02; encontrado: 208,00.
<i>Cap-146</i>	<p>Preparado a partir de 3-hidroxiisoquinolina disponible en el mercado</p>	A	NaOH 5 N	1,40 min (Cond. -D1); 95 %; CLEM: Anal. Calc. para [M+H] ⁺ C ₁₁ H ₁₀ NO ₃ : 204,07; encontrado: 204,06.

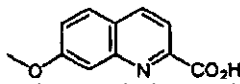
(continuación)

Cap N°	Cap	Procedimiento	Hidrólisis	T _r (Cond. de CL); índice de homogeneidad %; datos de EM
Cap-147	 <p>Preparado a partir de 1-cloro-4-hidroxiisoquinolina disponible en el mercado</p>	B	NaOH 5 N	0,87 min (Cond. -D1); 95 %; CLEM: Anal. Calc. para [M+H] ⁺ C ₁₁ H ₁₀ NO ₃ : 204,07; encontrado: 204,05.
Cap-148	 <p>Preparado a partir de 7-hidroxiisoquinolina disponible en el mercado</p>	A	NaOH 5 N	0,70 min (Cond. -D1); 95 %; CLEM: Anal. Calc. para [M+H] ⁺ C ₁₁ H ₁₀ NO ₃ : 204,07; encontrado: 204,05.
Cap-149	 <p>Preparado a partir de 5-hidroxiisoquinolina disponible en el mercado</p>	A	NaOH 5 N	0,70 min (Cond. -D1); 95 %; CLEM: Anal. Calc. para [M+H] ⁺ C ₁₁ H ₁₀ NO ₃ : 204,07; encontrado: 204,05.
Cap-150	 <p>Preparado a partir de 8-metoxi-1-cloroisoquinolina, que puede sintetizarse siguiendo el procedimiento del documento WO 2003/099274</p>	A	HCl 12 N	0,26 min (Cond. -D1); 95 %; CLEM: Anal. Calc. para [M+H] ⁺ C ₁₁ H ₁₀ NO ₃ : 204,07; encontrado: 204,04.
Cap-151	 <p>Preparado a partir de 5-metoxi-1,3-dicloroisoquinolina, que puede sintetizarse siguiendo el procedimiento del documento WO 2005/051410.</p>	B	HCl 12 N	1,78 min (Cond. -D1); 90 %; CLEM: Anal. Calc. para [M+H] ⁺ C ₁₁ H ₉ ClNO ₃ : 238,03; encontrado: 238,09.
Cap-152	 <p>Preparado a partir de 6-metoxi-1,3-dicloroisoquinolina disponible en el mercado</p>	B	HCl 12 N	1,65 min (Cond. -D1); 95 %; CLEM: Anal. Calc. para [M+H] ⁺ C ₁₁ H ₉ ClNO ₃ : 238,00; encontrado: 238,09.
Cap-153	 <p>Preparado a partir de 4-bromoisquinolina, que puede sintetizarse siguiendo el procedimiento del documento WO 2003/062241</p>	A	HCl 6 N	1,18 min (Cond.-EM-W1); 95 %; CLEM: Anal. Calc. para [M+H] ⁺ C ₁₀ H ₇ BrNO ₂ : 251,97; encontrado: 251,95.
Cap-154		B	NaOH 5 N	0,28 min (Cond.-EM-W1); 90 %; CLEM: Anal. Calc. para [M+H] ⁺ C ₁₀ H ₇ FNO ₂ : 192,05; encontrado:

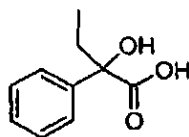
(continuación)

Cap N°	Cap	Procedimiento	Hidrólisis	T _r (Cond. de CL); índice de homogeneidad %; datos de EM
	Preparado a partir de 7-fluoro-1-cloroisoquinolina, que puede sintetizarse siguiendo el procedimiento del documento WO 2003/099274			192,03.
Cap-155	 <p>Preparado a partir de 1,7-dicloroisoquinolina, que puede sintetizarse siguiendo el procedimiento del documento WO 2003/099274</p>	B	NaOH 5 N	0,59 min (Cond.-EM-W1); 90 %; CLEM: Anal. Calc. para [M+H] ⁺ C ₁₀ H ₇ ClN O ₂ : 208,02; encontrado: 208,00.
Cap-156	 <p>Preparado a partir de 1,6-dicloroisoquinolina, que puede sintetizarse siguiendo el procedimiento del documento WO 2003/099274</p>	B	NaOH 5 N	0,60 min (Cond.-EM-W1); 90 %; CLEM: Anal. Calc. para [M+H] ⁺ C ₁₀ H ₇ ClN O ₂ : 208,02; encontrado: 208,03.
Cap-157	 <p>Preparado a partir de 1,4-dicloroisoquinolina, que puede sintetizarse siguiendo el procedimiento del documento WO 2003/062241</p>	B	HCl 12 N	1,49 min (Cond. -D1); 95 %; CLEM: Anal. Calc. para [M+H] ⁺ C ₁₀ H ₇ ClNO: 208,02; encontrado: 208,00.
Cap-158	 <p>Preparado a partir de 1,5-dicloroisoquinolina, que puede sintetizarse siguiendo el procedimiento del documento WO 2003/099274</p>	B	NaOH 5 N	0,69 min (Cond.-EM-W1); 90 %; CLEM: Anal. Calc. para [M+H] ⁺ C ₁₀ H ₇ ClN O ₂ : 208,02; encontrado: 208,01.
Cap-159	 <p>Preparado a partir de 5-fluoro-1-cloroisoquinolina, que puede sintetizarse siguiendo el procedimiento del documento WO 2003/099274</p>	B	NaOH 5 N	0,41 min (Cond.-EM-W1); 90 %; CLEM: Anal. Calc. para [M+H] ⁺ C ₁₀ H ₇ FNO ₂ : 192,05; 192,05; encontrado: 192,03.
Cap-160	 <p>Preparado a partir de 6-fluoro-1-cloroisoquinolina, que puede sintetizarse siguiendo el procedimiento del documento WO 2003/099274</p>	B	NaOH 5 N	0,30 min (Cond.-EM-W1); 90 %; CLEM: Anal. Calc. para [M+H] ⁺ C ₁₀ H ₇ FNO ₂ : 192,05; encontrado: 192,03.
Cap-161	 <p>Preparado a partir de ácidos 4-bromoquinolin-2-carboxílico y dimetilamina (DMSO, 100 °C)</p>	--	--	0,70 min (Cond. D1); 95 %; CLEM: Anal. Calc. para [M+H] ⁺ C ₁₂ H ₁₃ N ₂ O ₂ : 217,10; encontrado: 217,06.

(continuación)

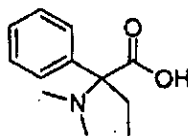
Cap N°	Cap	Procedimiento	Hidrólisis	T _r (Cond. de CL); índice de homogeneidad %; datos de EM
Cap-162	 <p>Preparado a partir de <i>m</i>-anisidina, siguiendo el procedimiento descrito en J. Hetero. Chem. 1993, 17 y en Heterocycles, 2003, 60, 953.</p>	--	--	0,65 min (Cond.-M3); 95 %; CLEM: Anal. Calc. para [M+H] ⁺ C ₁₁ H ₁₀ NO ₃ : 204,07; encontrado: 203,94.

Cap-163



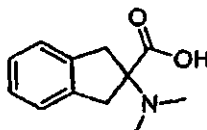
- 5 A una solución de ácido 2-cetobutírico (1,0 g, 9,8 mmol) en éter dietílico (25 ml) se le añadió gota a gota bromuro de fenilmagnesio (22 ml, 1 M en THF). La reacción se agitó a ~25 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 17,5 h. La reacción se acidificó con HCl 1 N y el producto se extrajo con acetato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

Cap-164



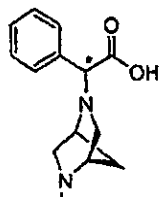
- 15 Una mezcla de ácido 2-amino-2-fenilbutírico (1,5 g, 8,4 mmol), formaldehído (14 ml, 37 % en agua), HCl 1 N (10 ml) y Pd al 10 %/C (0,5 mg) en MeOH (40 ml) se expuso a una atmósfera de H₂ a 0,34 MPa (50 psi) en un frasco Parr durante 42 h. La reacción se filtró sobre Celite y se concentró al vacío, el residuo se recogió en MeOH (36 ml) y el producto se purificó con una HPLC de fase inversa (MeOH/H₂O/TFA) para proporcionar la sal de TFA de *Cap-164* en forma de un sólido de color blanco (1,7 g). RMN ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,5 ppm, 500 MHz) 7,54-7,47 (m, 5H), 2,63 (m, 1H), 2,55 (s, 6H), 2,31 (m, 1H), 0,95 (t app, J = 7,3 Hz, 3H).

Cap-165



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

Cap-166a y 166b

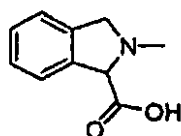


Cap-166a: Diastereómero-1

Cap-166b: Diastereómero-2

5 Los Caps-166a y 166b se prepararon a partir de (1S, 4S)-(+)-2-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano (2HBr) de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de Cap-7a y Cap-7b, con la excepción de que el intermedio de éster bencílico se separó usando una columna Chrialcel OJ semipreparativa, 20 x 250 mm; 10 μ m, eluyendo con una mezcla 85:15 de heptano/etanol a una velocidad de elusión de 10 ml/min durante 25 min. Cap-1666: RMN 1 H (DMSO- d_6 , δ = 2,5 ppm, 500 MHz): 7,45 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,27-7,19 (m, 3H), 4,09 (s, 1H), 3,34 (s a app, 1H), 3,16 (s a app, 1H), 2,83 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,46 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,77 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 1,63 (d, J = 9,8 Hz, 1H). CL/EM: Anal. Calc. para $[M+H]^+$ C₁₄H₁₉N₂O₂: 247,14; encontrado: 247,11.

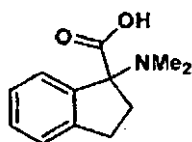
Cap-167



10 Una solución de ácido Boc-1,3-dihidro-2H-isoindol carboxílico (1,0 g, 3,8 mmol) en TFA al 20 %/CH₂Cl₂ se agitó a ~25 °C durante 4 h. Todo el componente volátil se retiró al vacío. Una mezcla del material en bruto resultante, formaldehído (15 ml, 37 % en agua), HCl 1 N (10 ml) y Pd al 10 %/C (10 mg) en MeOH se expuso a una atmósfera de H₂ (0,27 MPa (40 psi)) en un frasco Parr durante 23 h. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y se concentró al vacío para proporcionar Cap-167 en forma de una espuma de color amarillo (873,5 mg). RMN 1 H (DMSO- d_6 , δ = 2,5 ppm, 500 MHz) 7,59-7,38 (m, 4H), 5,59 (s, 1H), 4,84 (d, J = 14 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,07 (s, 3H). CL/EM: Anal. Calc. para $[M+H]^+$ C₁₀H₁₂NO₂: 178,09; encontrado: 178,65.

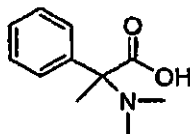
15

Cap-168



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

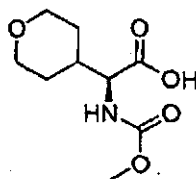
Cap-169



25 Una mezcla de clorhidrato del ácido 2-amino-2-fenilpropanoico (5,0 g, 2,5 mmol), formaldehído (15 ml, 37 % en agua), HCl 1 N (15 ml), y Pd al 10 %/C (1,32 g) en MeOH (60 ml) se puso en un frasco Parr y se agitó en una atmósfera de hidrógeno (0,38 MPa (55 psi)) durante 4 días. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y se concentró al vacío. El residuo se recogió en MeOH y se purificó por HPLC prep. de fase inversa (MeOH/agua/TFA) para proporcionar la sal de TFA de Cap-169 en forma de un semisólido viscoso (2,1 g). RMN 1 H (CDCl₃, δ = 7,26 ppm, 500 MHz): 7,58-7,52 (m, 2 H), 7,39-7,33 (m, 3H), 2,86 (s a, 3H), 2,47 (s a, 3H), 1,93 (s, 3H). CL/EM: Anal. Calc. para $[M+H]^+$ C₁₁H₁₆NO₂: 194,12; encontrado: 194,12.

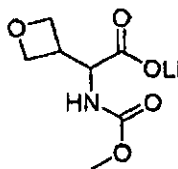
30

Cap-170



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

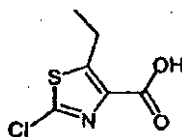
Cap-171



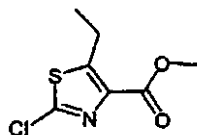
15 Una solución de 2-(benciloxicarbonilamino)-2-(oxetan-3-ilideno)acetato de metilo (200 mg, 0,721 mmol; II Farmaco (2001), 56, 609-613) en acetato de etilo (7 ml) y CH₂Cl₂ (4,00 ml) se desgasificó burbujeando nitrógeno durante 10 min. Después, se añadieron dicarbonato de dimetilo (0,116 ml, 1,082 mmol) y Pd/C (20 mg, 0,019 mmol), la mezcla de reacción se equipó con un globo de hidrógeno y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche, tiempo durante el cual la TLC (95:5 de CH₂Cl₂/MeOH: visualizada con un tinte hecho de 1 g de Ce(NH₄)₂SO₄, 6 g de molibdato de amonio, 6 ml de ácido sulfúrico, y 100 ml de agua) indicó la conversión completa. La reacción se filtró a través de celite y se concentró. El producto se purificó mediante Biotage® (cargado con diclorometano en 25 Samplet; eluido en una columna 25S con diclorometano para 3 VC, después MeOH del 0 al 5 %/diclorometano para 250 ml, después mantenido a MeOH al 5 %/diclorometano para 250 ml; fracciones de 9 ml). Se recogieron las fracciones que contenían el material deseado y se concentraron para dar 120 mg (81 %) de 2-(metoxicarbonilamino)-2-(oxetan-3-il)acetato de metilo en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 3,29 - 3,40 (m, J = 6,71 Hz, 1 H) 3,70 (s, 3 H) 3,74 (s, 3 H) 4,55 (t, J = 6,41 Hz, 1H) 4,58 - 4,68 (m, 2 H) 4,67 - 4,78 (m, 2H) 5,31 (s a, 1 H). CL/EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₈H₁₄NO₅: 204,2; encontrado 204,0.

30 A 2-(metoxicarbonilamino)-2-(oxetan-3-il)acetato de metilo (50 mg, 0,246 mmol) en THF (2 ml) y agua (0,5 ml) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (10,33 mg, 0,246 mmol). La solución resultante se dejó en agitación durante una noche a temperatura ambiente. La TLC (1:1 de EA/Hex; tinte de Hanessian [1 g de Ce(NH₄)₂SO₄, 6 g de molibdato de amonio, 6 ml de ácido sulfúrico, y 100 ml de agua]) indicó que restaba ~10 % de material de partida. Se añadieron 3 mg de LiOH y se dejó en agitación durante una noche, momento en el que la TLC no mostró material de partida restante. Se concentró al vacío y se puso a alto vacío durante una noche, proporcionando 55 mg de 2-(metoxicarbonilamino)-2-(oxetan-3-il)acetato de litio en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 3,39 - 3,47 (m, 1 H) 3,67 (s, 3 H) 4,28 (d, J = 7,93 Hz, 1 H) 4,64 (t, J = 6,26 Hz, 1 H) 4,68 (t, J = 7,02 Hz, 1 H) 4,73 (d, J = 7,63 Hz, 2 H).

Cap-172



Cap-172, etapa a

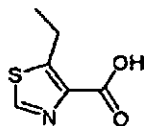


La siguiente etapa de diazotización se adaptó de Barton, A.; Breukelman, S. P.; Kaye, P. T.; Meakins, G. D.; Morgan, D. J. J. C. S. Perkin Trans 1 1982, 159-164: Una solución de NaNO₂ (166 mg, 2,4 mmol) en agua (0,6 ml) se añadió lentamente a una solución fría (0 °C) en agitación de 2-amino-5-etil-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo (186 mg, 1,0 mmol), CuSO₄·5H₂O (330 mg, 1,32 mmol), NaCl (260 mg, 4,45 mmol) y H₂SO₄ (5,5 ml) en agua (7,5 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 45 min y se dejó calentar hasta temperatura ambiente, momento en el que se agitó adicionalmente durante 1 h antes de añadir CuCl (118 mg). La mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 16 h antes de diluirse con salmuera y extraerse dos veces con éter. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para dar 2-cloro-5-etiltiazol-4-carboxilato de metilo (es decir *Cap-172, etapa a*) (175 mg, 85 %) en forma de un aceite de color naranja (80 % puro) que se usó directamente en la siguiente reacción. T_r = 1,99 min (Cond.-MD1); CL/EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₇H₉ClNO₂S: 206,01; encontrado: 206,05.

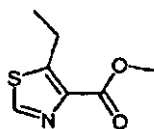
Cap-172

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

Cap-173



Cap-173, etapa a

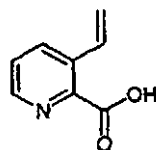


La siguiente etapa de diazotización se adaptó de Barton, A.; Breukelman, S. P.; Kaye, P. T.; Meakins, G. D.; Morgan, D. J. J. C. S. Perkin Trans I 1982, 159-164: Una solución de NaNO₂ (150 mg, 2,17 mmol) en agua (1,0 ml) se añadió gota a gota una solución en agitación fría (0 °C) de 2-amino-5-etil-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo (186 mg, 1,0 mmol) en H₃PO₂ 50 % (3,2 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y se dejó calentar a temperatura ambiente, momento en el que se agitó durante 2 h más. Después de enfriar a 0 °C, la mezcla se trató lentamente con una solución NaOH (85 mg) en agua (10 ml). Después, la mezcla se diluyó con una solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo dos veces con éter. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para dar 5-etiltiazol-4-carboxilato de etilo (es decir, *Cap-173, etapa a*) (134 mg, 78 %) en forma de un aceite de color naranja (85 % puro) que se usó directamente en la siguiente reacción. T_r = 1,58 min (Cond.-MD1); CL/EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₇H₁₀NO₂S: 172,05; encontrado: 172,05.

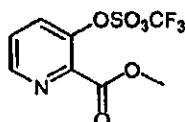
Cap-173

A una solución de 5-etiltiazol-4-carboxilato de etilo (134 mg) en THF/H₂O/MeO (18 ml/2,7 ml/ 11 ml) se le añadió LiOH (281 mg, 11,74 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche antes de concentrarse y neutralizarse con HCl 1 N en éter (25 ml). El residuo se extrajo dos veces con acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron para producir *Cap-173* (90 mg, 73 %) en forma de un sólido de color naranja que se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,74-13,04 (1H, m), 3,20 (2 H, q, J = 7,3 Hz), 1,25 (3 H, t, J = 7,5 Hz). T_r = 1,27 min (Cond.- MD1); CL/EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₆H₈NO₂S: 158,03; encontrado: 158,04.

Cap-174



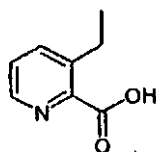
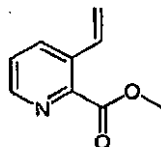
Cap-174, etapa a



- 5 Se añadió gota a gota anhídrido trifílico (5,0 g, 18,0 mmol) a una solución fría (0 °C) de 3-hidroxicolinato de metilo (2,5 g, 16,3 mmol) y TEA (2,5 ml, 18,0 mmol) en CH₂Cl₂ (80 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 antes de dejar que se calentara a temperatura ambiente, momento en el que se agitó durante 1 h más. Después, la mezcla se inactivó con una solución saturada de NaHCO₃ (40 ml) y la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar 3-(trifluorometilsulfonilo)picolinato de metilo (es decir, *Cap-174, etapa a*) (3,38 g, 73 %) en forma de un aceite de color pardo (>95 % puro) que se usó directamente sin purificación adicional. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,72-8,79 (1 H, m), 7,71 (1 H, d, J = 1,5 Hz), 7,58 - 7,65 (1H, m), 4,04 (3 H, s). T_r = 1,93 min (Cond.-MD1); CL/EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₈H₇F₃NO₅S: 286,00; encontrado: 286,08.

Cap-174

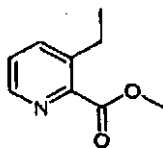
- 15 A una solución de 3-(trifluorometilsulfonilo)picolinato de metilo (570 mg, 2,0 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió LiCl (254 mg, 6,0 mmol), tributil(vinil)estano (761 mg, 2,4 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (42 mg, 0,06 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante una noche antes de añadir una solución saturada de KF (20 ml) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Esta mezcla se agitó durante 4 h antes de filtrarse a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el lecho se lavó con acetato de etilo. Después, la fase acuosa del filtrado se separó y se concentró al vacío. El residuo se trató con HCl 4 N en dioxanos (5 ml) y la mezcla resultante se extrajo con metanol, se filtró y se evaporó para proporcionar *Cap-174* (260 mg) en forma de un sólido de color verde que estaba ligeramente contaminado con sales inorgánicas pero se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,21 (1H, d, J = 3,7 Hz), 7,81-7,90 (1H, m), 7,09 (1 H, dd, J = 7,7, 4,8 Hz), 6,98 (1 H, dd, J = 17,9, 11,3 Hz), 5,74 (1 H, dd, J = 17,9, 1,5 Hz), 5,20 (1 H, d, J = 11,0 Hz). T_r = 0,39 min (Cond.-MD1); CL/EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₈H₈NO₂: 150,06; encontrado: 150,07.

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

- 30 A una solución de 3-(trifluorometilsulfonilo)picolinato de metilo (es decir, *Cap 173, etapa a*) (570 mg, 2,0 mmol), un intermedio en la preparación de *Cap-174*, en DMF (20 ml) se le añadió LiCl (254 mg, 6,0 mmol), tributil(vinil)estano (761 mg, 2,4 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (42 mg, 0,06 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 4 h antes de retirar el disolvente al vacío. El residuo se recogió en acetonitrilo (50 ml) y hexanos (50 ml) y la mezcla resultante se lavó dos veces con hexanos. Después, la fase de acetonitrilo se separó, se filtró a través de Celite, y se evaporó. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida en un instrumento Horizon (elusión de gradiente con

acetato de etilo al 25 % en hexanos a acetato de etilo al 65 % en hexanos) proporcionó 3-vinilpicolinato de metilo (es decir, *Cap-175, etapa a*) (130 mg, 40%) como aceite amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,60 (1 H, dd, J = 4,6, 1,7 Hz), 7,94 (1 H, d, J = 7,7 Hz), 7,33-7,51 (2H, m), 5,72 (1 H, d, J = 17,2 Hz), 5,47 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,99 (3 H, s). T_r = 1,29 min (Cond.-MD1); CL/EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₉H₁₀NO₂: 164,07; encontrado: 164,06.

5 *Cap-175, etapa b*

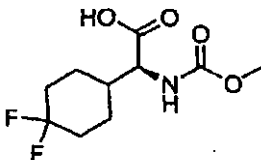


Se añadió paladio sobre carbono (10 %, 25 mg) a una solución de 3-vinilpicolinato de metilo (120 mg, 0,74 mmol) en etanol (10 ml). La suspensión se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 1 h antes de filtrarse a través de Celite y el lecho de tierra de diatomeas (Celite®) se lavó con metanol. El filtrado se concentró a sequedad para producir 3-etilpicolinato de metilo (es decir, *Cap-175, etapa b*) que se recogió directamente en la siguiente reacción. T_r = 1,15 min (Cond.-MD1); CL/EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₉H₁₂NO₂: 166,09; encontrado: 166,09.

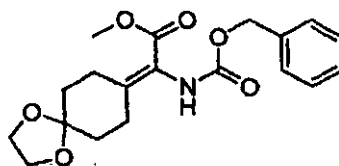
Cap-175

15 A una solución de 3-etilpicolinato de metilo en THF/H₂O/MeOH (5 ml/ 0,75 ml/ 3 ml) se le añadió LiOH (35 mg, 1,47 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 d antes de añadir más cantidad de LiOH (80 mg). Después de 24 h más a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el disolvente se retiró al vacío. Después, el residuo se trató con HCl 4 N en dioxanos (5 ml) y la suspensión resultante se concentró a sequedad para producir *Cap-175* en forma de un sólido de color amarillo que se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,47 (1H, dd, J = 4,8, 1,5 Hz), 7,82-7,89 (1H, m), 7,53 (1 H, dd, J = 7,7, 4,8 Hz), 2,82 (2 H, q, J = 7,3 Hz), 1,17 (3 H, t, J = 7,5 Hz). T_r = 0,36 min (Cond.-MD1); CLEM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₈H₁₀NO₂: 152,07; encontrado: 152,10.

Cap-176

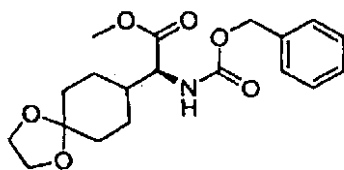


Cap-176, etapa a

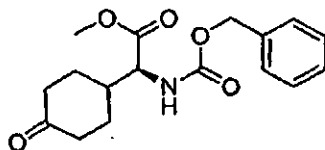


25 Una solución de 1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ona (15 g, 96 mmol) en EtOAc (150 ml) se añadió a una solución 2-(benciloxycarbonilamino)-2-(dimetoxifosforil)acetato de metilo (21,21 g, 64,0 mmol) en 1,1,3,3-tetrametilguanidina (10,45 ml, 83 mmol) y EtOAc (150 ml). Después, la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 72 h y después se diluyó con EtOAc (25 ml). La capa orgánica se lavó con HCl 1 N (75 ml), H₂O (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante un sistema Biotage (EtOAc del 5 % al 25 %/hexanos; columna de 300 g). Después, las fracciones combinadas que contenían el producto se concentraron al vacío y el residuo se recristalizó en hexanos/EtOAc para dar cristales de color blanco que correspondieron a 2-(benciloxycarbonilamino)-2-(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ilideno)acetato de metilo (6,2 g). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 7,30 - 7,44 (5 H, m), 6,02 (1 H, s a), 5,15 (2 H, s), 3,97 (4 H, s), 3,76 (3 H, s a), 2,84 - 2,92 (2H, m), 2,47 (2 H, t, J = 6,40 Hz), 1,74 - 1,83 (4H, m). CL (Cond. OL1): T_r = 2,89 min. CL/EM: Anal. Calc. Para [M+Na]⁺ C₁₉H₂₃NNaO₆: 745,21; encontrado: 745,47

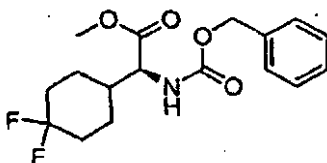
Cap 176, etapa b



El éster *Cap 176, etapa b* se preparó a partir de alqueno *Cap 176, etapa a* de acuerdo con el procedimiento de Burk, M. J.; Gross, M. F. y Martínez J. P. (J. Am. Chem. Soc., 1995, 117, 9375-9376 y referencias de los mismos): Un recipiente de alta presión de 500 ml se cargó con alqueno *Cap 176, etapa a* (3,5 g, 9,68 mmol) en MeOH desgasificado (200 ml) en una atmósfera protectora de N₂. Después, la solución se cargó con tetrafluoroborato de (-)-1,2-Bis((2S,5S)-2,5-dimetilfosfolano)etano(ciclooctadieno)rodio (I) (0,108 g, 0,194 mmol) y la mezcla resultante se enjuagó con N₂ (3 x) y se cargó con H₂ (3 x). La solución se agitó vigorosamente en una atmósfera de 0,48 MPa (70 psi) de H₂ a temperatura ambiente durante 72 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo restante se recogió en EtOAc. Después, la solución parduzca se filtró a través de un lecho de gel de sílice y se eluyó con EtOAc. El disolvente se concentró al vacío para proporcionar un aceite transparente correspondiente al éster *Cap 176, etapa b* (3,4 g). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 7,28 - 7,43 (5 H, m), 5,32 (1 H, d, J = 9,16 Hz), 5,06 - 5,16 (2H, m), 4,37 (1 H, dd, J = 9,00, 5,04 Hz), 3,92 (4 H, t, J = 3,05 Hz), 3,75 (3 H, s), 1,64 - 1,92 (4 H, m), 1,37 - 1,60 (5 H, m). CL (Cond. OL1): T_r = 1,95 min. CL/EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₉H₂₆NO₆: 364,18; encontrado: 364,27.

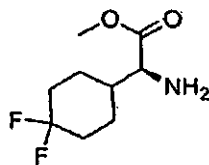
15 *Cap 176, etapa c*

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

Cap 176, etapa d

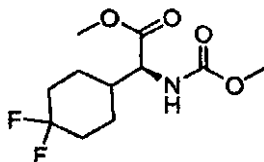
Se añadió Deoxo-Fluor® (3,13 ml, 16,97 mmol) a una solución de cetona *Cap 176, etapa c* (2,71 g, 8,49 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml), seguido de la adición de una cantidad catalítica de EtOH (0,149 ml, 2,55 mmol). La solución de color amarillento resultante se agitó durante una noche a ta. La reacción se detuvo mediante la adición de NaHCO₃ ac. sat. (25 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 75 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se secaron para dar un aceite de color amarillento. El residuo se purificó mediante cromatografía de Biotage (EtOAc del 2 % al 15 %/Hex; columna de 90 g) y se recuperó el sólido de color blanco correspondiente al difluoruro de difluoroaminoácido *Cap 176, etapa d* (1,5 g). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 7,29 - 7,46 (5 H, m), 5,34 (1 H, d, J = 8,28 Hz), 5,12 (2 H, s), 4,41 (1 H, dd, J = 8,66, 4,89 Hz), 3,77 (3 H, s), 2,06 - 2,20 (2 H, m), 1,83 - 1,98 (1 H, m), 1,60 - 1,81 (4 H, m), 1,38 - 1,55 (2 H, m). RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃-d) δ ppm -92,15 (1 F, d, J = 237,55 Hz), -102,44 (1 F, d, J = 235,82 Hz), CL (Cond. OL1): T_r = 1,66 min. CL/EM: Anal. Calc. para [2M+Na]⁺ C₃₄H₄₂F₄N₂NaO₈: 705,28; encontrado: 705,18.

Cap 176, etapa e



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

Cap 176, etapa f



15 Se añadió cloroformiato de metilo (1,495 ml, 19,30 mmol) a una solución de aminoácido *Cap 176, etapa e* (2 g, 9,65 mmol) y DIEA (6,74 ml, 38,6 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml). La solución resultante se agitó a ta durante 3 h y los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante un sistema Biotage (EtOAc del 0 % al 20 %/Hex; columna de 90 g). Se recuperó un aceite transparente que se solidificó tras un periodo de reposo al vacío y que correspondía al carbonato *Cap-176, etapa f* (2,22 g). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 5,27 (1 H, d, J = 8,55 Hz), 4,39 (1 H, dd, J = 8,85, 4,88 Hz), 3,77 (3 H, s), 3,70 (3 H, s), 2,07 - 2,20 (2 H, m), 1,84 - 1,96 (1 H, m), 1,64 - 1,82 (4 H, m), 1,39 - 1,51 (2 H, m). RMN ¹⁹F (471 MHz, CDCl₃-d) δ ppm -92,55 (1 F, d, J = 237,13 Hz), -102,93 (1 F, d, J = 237,12 Hz), RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 171,97 (1 C, s), 156,69 (1 C, s), 119,77 - 125,59 (1 C, m), 57,24 (1 C, s a), 52,48 (1 C, s a), 52,43 (1 C, s), 39,15 (1 C, s), 32,50 - 33,48 (2 C, m), 25,30 (1 C, d, J = 9,60 Hz), 24,03 (1 C, d, J = 9,60 Hz), CL (Cond. OL1): T_r = 1,49 min. CL/EM: Anal. Calc. para [M+Na]⁺ C₁₁H₁₇F₂NNaO₄: 288,10; encontrado: 288,03.

Cap-176

25 Una solución de LiOH (0,379 g, 15,83 mmol) en agua (25 ml) se añadió a una solución de carbamato *Cap-176, etapa f* (2,1 g, 7,92 mmol) en THF (75 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El THF se retiró al vacío y la fase acuosa restante se acidificó con una solución 1 N de HCl (2 ml) y después se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para dar una espuma de color blanco correspondiente a *Cap-176* (1,92 g). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,73 (1H, s), 7,50 (1 H, d, J = 8,78 Hz), 3,97 (1 H, dd, J = 8,53, 6,02 Hz), 3,54 (3 H, s), 1,92 - 2,08 (2 H, m), 1,57 - 1,90 (5 H, m), 1,34 - 1,48 (1 H, m), 1,27 (1 H, c d, J = 12,72, 3,26 Hz). RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -89,62 (1 F, d, J = 232,35 Hz), -99,93 (1 F, d, J = 232,35 Hz), CL (Cond. OL2): T_r = 0,76 min. CL/EM: Anal. Calc. para [M-M]⁺ C₁₀H₁₄F₂NO₄: 250,09; encontrado: 250,10.

Ejemplos

35 A continuación, la presente divulgación se describirá junto con determinadas realizaciones que no pretenden limitar su alcance. Por tanto, los siguientes ejemplos, que incluyen realizaciones específicas, ilustrarán una práctica de la presente divulgación, entendiéndose que los ejemplos son para propósitos de ilustración de determinadas realizaciones y se presentan para proporcionar lo que se cree que es la descripción más útil y fácilmente entendible de sus procedimientos y aspectos conceptuales.

40 Los porcentajes de solución expresan una relación de peso a volumen, y las proporciones de solución expresan una relación volumen a volumen, a menos que se indique lo contrario. Se registraron espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) en un espectrómetro Bruker 300, 400 o 500 MHz; los desplazamientos químicos (δ) se indican en partes por millón.

45 Se realizaron análisis de masas de baja resolución y cálculo de pureza en un sistema Shimadzu LC acoplado con un sistema Waters Micromass ZQ MS (Condición 1 y 1a) o Waters Acquity HPLC con detección Waters PDA UV-Vis y

ES 2 502 667 T3

Waters ZQ MS (Condición 2). Se derivaron tiempos de retención (T_r) empleando las siguientes condiciones, y debe indicarse que los tiempos de retención pueden variar ligeramente entre instrumentos:

Condición 1

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

Condición 1a

Columna	= Phenomenex-Luna 4,6 x 30 mm S 10
%B inicial	= 0
%B final	= 100
Tiempo de gradiente	= 3 min
Tiempo de parada	= 4 min
Caudal	= 4 ml/min
Longitud de onda	= 220 nm
Disolvente A	= TFA al 0,1 % en metanol al 10 %/H ₂ O al 90 %
Disolvente B	= TFA al 0,1 % en metanol al 90 %/H ₂ O al 10 %

5 Condición 2

Columna	= Waters Acquity BEH C18; 1,7 μ m; 150 x 2,1 mm ID; (a 35 °C)
Parada B al 10 %	0-1 min
B al 10-50 %	0-25 min
B al 50-98 %	25-33 min
Parada B al 98 %	32-35 min
B al 98-10 %	35,0-35,5 min
Parada B al 10 %	35,5-40 min
Caudal	= 0,35 ml/min
Longitud de onda	= 254 nm
Disolvente A	= TFA al 0,05 % en agua
Disolvente B	= TFA al 0,05 % en CH ₃ CN

Se realizaron ensayos de índice de homogeneidad en un sistema Shimadzu LC acoplado en las siguientes condiciones: Condición 3

Columna	= Waters Sunfire C18, 4,6 x 50 mm, 3:5 μ m
%B inicial	= 10
%B final	= 50
Tiempo de gradiente	= 20 min
Tiempo de parada	= 25 min
Caudal	= 1 ml/min
Longitud de onda	= 220 y 254 nm
Disolvente A	= TFA al 0,1 % en CH ₃ CN al 5 %/H ₂ O al 95 %
Disolvente B	= TFA al 0,1 % en CH ₃ CN al 95 %/H ₂ O al 5 %

Condición 3 a

10 Igual que la Condición 3 con la excepción del Tiempo de parada = 50 min. Condición 4.

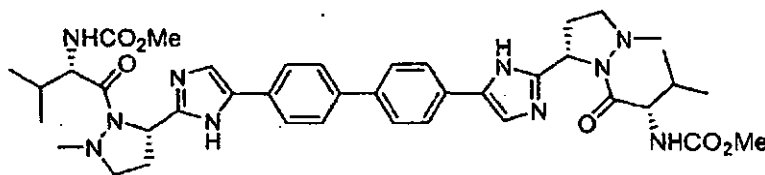
Columna	= Waters Xbridge fenilo, 4,6 x 50 mm, 3 μ m
%B inicial	= 10
%B final	= 50
Tiempo de gradiente	= 20 min

Tiempo de parada	= 25 min
Caudal	= 1 ml/min
Longitud de onda	= 220 y 254 nm
Disolvente A	= TFA al 0,1 % en CH ₃ CN al 5 %/H ₂ O al 95 %
Disolvente B	= TFA al 0,1 % en CH ₃ CN al 95 %/H ₂ O al 5 %

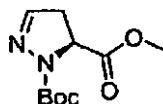
Condición 4 a

Igual que la Condición 4 con la excepción del Tiempo de parada = 40 min.

Ejemplo 1

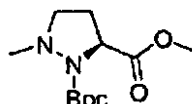


5 Ejemplo 1, Etapa a



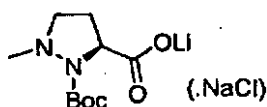
Se añadió DMAP (2,833 g, 23,19 mmol) a una solución en CH₂Cl₂ (40 ml) de 4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de (S)-metilo (preparada de acuerdo con J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 8379-8380). 2,95 g, 23,02 mmol) y Boc₂O (11,89 ml, 51,2 mmol), y se agitó en condiciones ambientales durante 22,5 h. Se añadió más cantidad de Boc₂O (1,83 g) y se continuó agitando durante 15 h. Se añadió gel de sílice a la mezcla de reacción y el disolvente se retiró al vacío, y la malla resultante se sometió a purificación con un sistema Biotage (gel de sílice de 300 g; la columna se eluyó con EtOAc al 30-50 %/hexanos) para proporcionar el carbamato 1a en forma de un aceite de color amarillo (3,956 g). También se recuperó una muestra del material de partida contaminado con el producto (695 mg). RMN ¹H (CDCl₃, δ = 7,24 ppm, 400 MHz): 6,80 (s, 1H), 4,67 (dd, J = 12,6, 6,1 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,22 (ddd, J = 18,5, 12,6, 1,4 Hz, 1H), 2,94 (ddd, J = 18,5, 6,1, 1,7 Hz, 1H), 1,5 (s, 9H). CL/EM: Anal. Calc. para [M+Na]⁺ C₁₀H₁₆N₂NaO₄: 251,10; encontrado 251,26.

Ejemplo 1, Etapa b



Se añadió en lotes cianoborohidruro sódico (0,769 g, 12,23 mmol) durante 1 min a una solución en ácido acético (7,0 ml) del carbamato 1a (1,0523 g, 4,61 mmol), y se agitó en condiciones ambientales durante 20 h. Se añadió gota a gota formaldehído (1 ml de 37 % en agua) durante 4 min, y se continuó agitando durante 4.5 h. El componente volátil se retiró al vacío y el residuo se trató con NaHCO₃ saturado (10 ml) y CH₂Cl₂ (30 ml), y la mezcla se agitó y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con más cantidad de una solución saturada de NaHCO₃ (10 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El material en bruto resultante se purificó con un sistema Biotage (gel de sílice de 240 g; muestra cargada con CH₂Cl₂; eluido con EtOAc al 60-100 %/hexanos) para proporcionar el carbamato 1b en forma de un aceite incoloro (861 mg). RMN ¹H (CDCl₃, δ = 7,24 ppm, 400 MHz): 4,39 (app t, J = 7,7, -1 Hz), 3,74 (s, 3H), 3,15-3,02 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,48-2,40 (m, 1H), 2,30-2,21 (m, 1H), 1,45 (s, 9H). CL/EM: Anal. Calc. para [M+Na]⁺ C₁₁H₂₀N₂NaO₄: 267,13; encontrado 267,28.

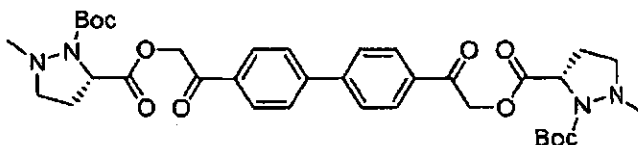
Ejemplo 1, Etapa c



Una solución en agua (5 ml) de LiOH (0,1459 g, 6,09 mmol) se añadió a una solución en metanol (5 ml) del éster 1b (0,76 g, 3,11 mmol), y se agitó en condiciones ambientales durante ~7 h. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo, y se añadió gota a gota HCl/H₂O (3 ml de 1,00 N; 3,0 mmol) y se agitó durante unos pocos

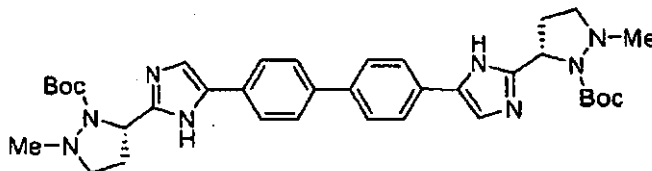
minutos. Después, el componente volátil se retiró al vacío y el aceite viscoso resultante se expuso a alto vacío para proporcionar el carboxilato **1c** en forma de una espuma de color blanco, que se empleó como tal en la siguiente etapa. RMN ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,50 ppm, 400 MHz) para muestra en bruto: 3,98 (dd, J = 8,5, 6,3, 1H), 2,86-2,74 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,25-2,17 (m, 1H), 2,10-2,02 (m, 1H), 1,35 (s, 9H). CL/EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₀H₁₉N₂O₄: 231,13; encontrado 231,21.

Ejemplo 1, Etapa d



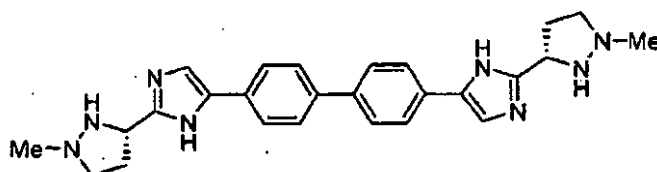
Se añadió 1,1'-(bifenil-4,4'-diil)bis(2-bromoetanova) (0,601 g, 1,517 mmol) en un lote a una solución en DMF (10 ml) del carboxilato **1c** (3,1 mmol) y DIEA (0,55 ml, 3,15 mmol), y la mezcla heterogénea resultante se agitó en condiciones ambientales durante ~20,6 h, después de lo cual se alcanzó una apariencia homogénea. El componente volátil se retiró al vacío, y el residuo se repartió entre CH₂Cl₂ (100 ml), agua (20 ml) y una solución saturada de NaHCO₃ (1 ml). Se recuperó una fase orgánica con un aspecto lechoso poco habitual que necesitó más de la cantidad normal de MgSO₄ para secarse. La fase orgánica se concentró al vacío, y el residuo resultante se sometió a purificación con un sistema Biotage (gel de sílice de 110 g; se usó CH₂Cl₂ para cargar la muestra; EtOAc al 50-100 %/hexanos para retirar las impurezas de F_r mayores, seguido de MeOH al 10 %/EtOAc) para proporcionar el diéster **1d** en forma de una espuma de color amarillo (808 mg). Los análisis de RMN ¹H indicaron que la muestra contenía disolventes residuales en una relación molar de 1,0:0,2:0,1 de producto/DMF/EtOAc, y que había presentes impurezas menores sin identificar de acuerdo con los análisis de CL/EM. RMN ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,50 ppm, 400 MHz): 8,11 (d, J = 8,3, 4H), 7,97 (d, J = 8,6, 4H), 5,68 (d, J = 17,1, 2H), 5,57 (d, J = 16,9, 2H), 4,51 (dd, J = 8,9, 6,4, 2H), 3,05-2,95 (m, 4H), 2,64-2,55 (m, 2H), 2,48 (s, 6H), 2,45-2,37 (m, 2H), 1,39 (s, 18H). CL/EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₃₆H₄₇N₄O₁₀: 695,33; encontrado 695,35.

Ejemplo 1, Etapa e



Se añadió acetato de amonio (1,75 g, 22,7 mmol) a una solución en Xileno (11 ml) del cetoéster **1d** (802 mg), y el matraz de reacción se cerró y se calentó con microondas a 140 °C durante 90 min para proporcionar una mezcla heterogénea rojiza con un alquitrán de color rojo oscuro sedimentado en la parte inferior del matraz de reacción. La mezcla de reacción se trató con CH₂Cl₂ (90 ml), MeOH (3 ml), agua (60 ml), NaHCO₃ saturado (6 ml), y se agitó vigorosamente para efectuar la disolución total y después las fases se separaron. La fase acuosa se lavó con CH₂Cl₂ (45 ml), y la fase orgánica combinada se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El material residual se disolvió en MeOH y se purificó con una HPLC de fase inversa (H₂O/MeOH/TFA), y el material eluido de la HPLC se trató con exceso de NH₃ 2 N/MeOH para inactivar el TFA. El componente volátil se retiró al vacío, y el material resultante se repartió entre MeOH al 10 %/CH₂Cl₂ (60 ml), agua (20 ml), y NaHCO₃ saturado (2 ml). Después, la fase acuosa se lavó con MeOH al 20 %/CHCl₃ (25 ml) para ayudar a solubilizar la suspensión sólida. La fase orgánica combinada se secó (MgSO₄) y se evaporó al vacío para proporcionar el imidazol **1e** en forma de un sólido de color blanquecino (287 mg; El análisis de RMN ¹H indicó que la muestra contenía ~1 equiv. mol. de MeOH). RMN ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,50 ppm, 400 MHz): 12,34 (s a, 0,36H), 11,88 (s a, 1,64H), 7,85-7,64 (m, 8H), 7,54-7,52 (m, 1,62H), 7,37-7,35 (m, 0,38H), 4,94-4,89 (m, 2H), 3,14-3,08 (m, 2H), 3,05-2,98 (m, 2H), 2,62 (s a, 6H), -2,47 (m, 4H; solapado parcialmente con señal de disolvente), 1,30/1,26 (2 s parcialmente solapados, 18H). CL/EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₃₆H₄₇N₈O₄: 655,37; encontrado 655,28.

Ejemplo 1, Etapa f

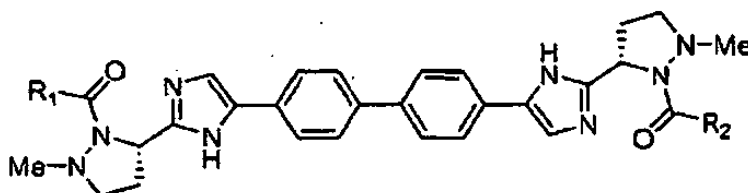


Se añadieron secuencialmente HCl 4,0 N/dioxano (5 ml, 20 mmol) y MeOH (1 ml) al carbamato **1e** (276 mg), y la mezcla se agitó en condiciones ambientales durante 4,5 h. El componente volátil se retiró al vacío para proporcionar la sal de HCl de la pirazolidina **1f** en forma de un sólido de color blanco (270 mg), que se sometió a la siguiente etapa sin purificación. El análisis de RMN ¹H indicó que la muestra contenía impurezas menores sin identificar. RMN ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,50 ppm, 400 MHz): 8,20 (s, 2H), 8,07 (d, J = 8,3, 4H), 7,94 (d, J = 8,6, 4H), 7,55 (s a, -1,6H), 5,17 (s a, 2H), 3,06 (s, 6H), 2,93-2,64 (m a, 4H) (Nota: las señales de CH₂N no pudieron distinguirse debido en parte al ensanche de la señal y solapamiento con la de agua). CL/EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₂₆H₃₁N₈: 455,27; encontrado 455,17.

Ejemplo 1

Se añadió DIEA (0,14 ml, 0,802 mmol) a una mezcla de la pirrazolidina **1f** (81 mg, 0,12 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (0,049 mg, 0,281 mmol) y HATU (97,7 mg, 0,257 mmol) en DMF (2 ml), y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 36 min. La mayoría del componente volátil se retiró al vacío, y el residuo se purificó con dos condiciones de HPLC de fase inversa diferentes (MeOH/agua/TFA seguido de CH₃CN/agua/TFA) para proporcionar la sal de TFA del **Ejemplo 1** en forma de una espuma de color blanco (30,3 mg). RMN ¹H (DMSO-d₆ añadido con D₂O, δ = 2,50 ppm, 400 MHz): 8,13-7,96 (m a, 2H), 7,91 (app s, 8H), 5,29 (m, 2H), 4,71/4,52 (dos solapamientos de s a, 2H), 3,52 (s, 6H), 3,25-2,90 (m a, 4,66H), 2,82-2,59 (solapamiento de m y s, s está en 2,66, 8,34H), 2,35-2,23 (m, 1H), 2,13-2,04 (m, 2H), 0,92-0,67 (m a solapado, 12H). CL (Condición 3 y 4): índice de homogeneidad >95 %. CL/EM (Condición 1): T_r = 1,80 min. CL/EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₄₀H₅₃N₁₀O₆: 769,41; encontrado 769,34.

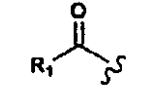
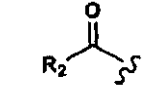
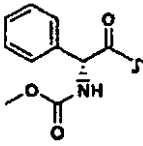
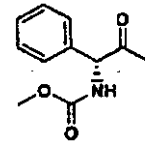
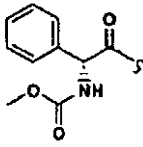
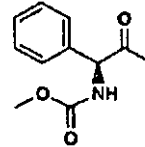
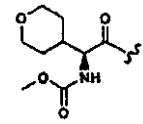
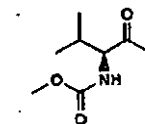
Ejemplo 2-6

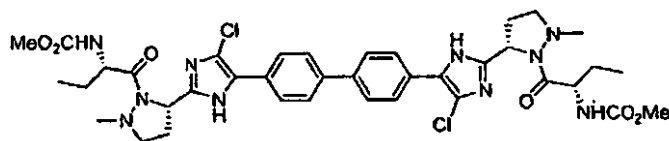


Los **Ejemplos 2-4** se prepararon en forma de sales de TFA a partir del intermedio **1f** y ácidos adecuados de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del **Ejemplo 1**. El **Ejemplo 5** se aisló durante la preparación del **Ejemplo 4**, resultando probablemente de una epimerización del centro bencílico durante la etapa de acoplamiento. El **Ejemplo 6** (sal de TFA) se preparó de forma similar a partir del intermedio **1f** empleando una mezcla equimolar de ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acético para la etapa de acoplamiento y separando la mezcla estadística resultante de los productos mediante la técnica de HPLC que se ha descrito para el **Ejemplo-1**.

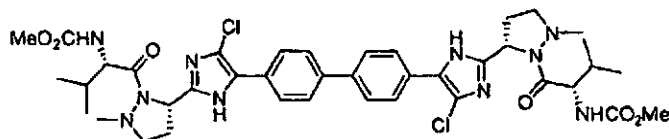
Ejemplo			T _r (Condición 1 para Ej. 4 y 5; Condición 1a para Ej. 2, 3 y 6); índice de homogeneidad (Condición 3 y 4)	datos de EM
2			1,56 min; > 95 %	CL/EM: Anal. Calc. para [M+H] ⁺ C ₄₄ H ₅₇ N ₁₀ O ₈ : 853,44; encontrado 853,51.
3			1,71 min; > 95 %	CL/EM: Anal. Calc. para [M+H] ⁺ C ₃₈ H ₄₉ N ₁₀ O ₆ : 741,38; encontrado 741,50.

(continuación)

Ejemplo			T _r (Condición 1 para Ej. 4 y 5; Condición 1a para Ej. 2, 3 y 6); índice de homogeneidad (Condición 3 y 4)	datos de EM
4			1,91 min; > 95 %	CL/EM: Anal. Calc. para [M+H] ⁺ C ₄₆ H ₄₉ N ₁₀ O ₆ : 837,38; encontrado 837,31.
5			1,92 min; > 95 %	CL/EM: Anal. Calc. para [M+H] ⁺ C ₄₆ H ₄₉ N ₁₀ O ₆ : 837,38; encontrado 837,31.
6			1,73; > 95 %	CL/EM: Anal. Calc. para [M+H] ⁺ C ₄₂ H ₅₅ N ₁₀ O ₇ : 811,43; encontrado 811,43.

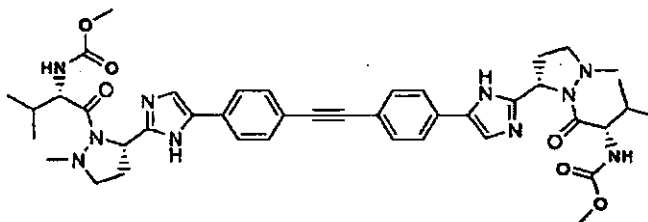
Ejemplo 7

- 5 El **Ejemplo 3** (sal de TFA; 45,6 mg; 0,047 mmol) se liberó de la base (1 g de MCX; lavado con MeOH; elusión de NH₃ 2,0 M/MeOH), y el material eluido se concentró y se expuso a alto vacío durante ~ 2 h. Se añadieron NCS (0,0153 g, 0,112 mmol) y DMF (1,5 ml) al material anterior, y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante ~21 h. Después de dejar que se enfriara a temperatura ambiente, se diluyó con MeOH y se purificó con una HPLC de fase inversa (MeOH/agua/TFA) para proporcionar la sal de TFA del **Ejemplo 7** en forma de una espuma de color amarillo claro
- 10 (32,7 mg). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ = 2,50 ppm, 400 MHz): 7,88-7,82 (m, 8H), 7,27-6,89 (dos m a, 2H), 5,12-4,98 (m a, 2H), 4,70 (m a, 1,52H), 4,46 (m a, 0,48H), 3,56-2,50 (dos "s" solapados con "m", 19,5H), 2,03 (m a, 0,5H), 1,74-1,38 (m, 4H), 0,90 (m, 6H). CL (Condición 3a y 4a): índice de homogeneidad >95 %. CL/EM (Condición 1a): T_r = 2,87 min. CL/EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₃₈H₄₇Cl₂N₁₀O₆: 809,31; encontrado 809,29.

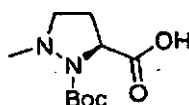
Ejemplo 7.1

- 15 El **Ejemplo 7,1** (sal de TFA) se preparó a partir del **Ejemplo 1** de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del **Ejemplo 7**. CL (Condición 3a y 4a): índice de homogeneidad >95 %. CL/EM (Condición 1a): T_r = 2,99 min. CL/EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₄₀H₅₁Cl₂N₁₀O₆: 837,34; encontrado 837,34.

Ejemplo 8

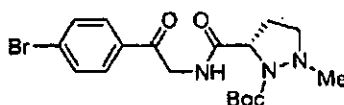


Ejemplo 8, etapa a



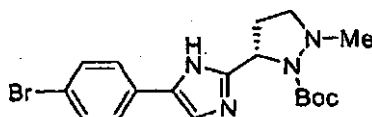
- 5 Una solución en agua (1,5 ml) de LiOH (0,030 g, 1,25 mmol) se añadió a una solución en MeOH (1,5 ml) del éster **1b** (0,157 g, 0,643 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h. La mayoría del componente volátil se al vacío y el residuo se diluyó con agua (10 ml), se añadieron gota a gota 1,3 ml de HCl 1 N, y después se extrajo con EtOAc (25 ml, 4 x). La fase orgánica combinada se secó (MgSO₄) y se evaporó al vacío para proporcionar el ácido **8a** en forma de un aceite incoloro, que se solidificó parcialmente tras una exposición prolongada a alto vacío (115,8 mg). RMN ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,50 ppm, 400 MHz): 4,19 (dd, J = 8,8, 6,8, 1H), 2,96-2,86 (m, 2H), 2,47-2,39 [solapado (m, 1H) y (s, 3H)], 2,16-2,07 (m, 1H), 1,36 (s, 9H). [Obsérvese que el perfil de RMN ¹H es diferente del de su análogo de carboxilato de etilo **1c**].

Ejemplos 8, etapa b



- 15 Se añadió gota a gota DIEA (0,45 ml, 2,58 mmol) durante 30 segundos a una mezcla de clorhidrato de 2-amino-1-(4-bromofenil)etanona (0,218 g, 0,871 mmol), el ácido **8a** (0,20 g, 0,87 mmol) y HATU (0,331 g, 0,871 mmol) en DMF (3 ml), y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 130 min. La mayoría de la DMF se retiró al vacío, y el residuo se repartió entre CH₂Cl₂ (50 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó con un sistema Biotage (gel de sílice de 90 g; muestra cargada con la ayuda de CH₂Cl₂; elusión de EtOAc) para proporcionar la cetoamida **8b** en forma de un sólido blanquecino (317 mg). RMN ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,50 ppm, 400 MHz): 8,25 (app t a, J = 5,6, 1H), 7,93 (d, J = 8,6, 2H), 7,76 (d, J = 8,5, 2H), 4,67 (dd, J = 18,4, 5,8, 1H), 4,56 (dd, J = 18,4, 5,5, 1H), 4,34 (dd, J = 8,5, 6,8, 1 H), 2,90 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,40-2,32 (m, 1H), 2,16-2,08 (m, 1H), 1,37 (s, 9H). CL/EM: Anal. Calc. para [M+Na]⁺ C₁₈H₂₅⁸¹BrN₃NaO₄: 450,08; encontrado 450,07.

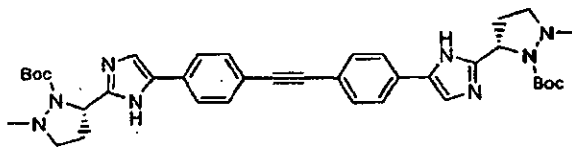
Ejemplo 8, Etapa c



- 25 Se añadió acetato de amonio (0,388 g, 5,03 mmol) en un tubo de presión de 15 ml que contenía una mezcla de la cetoamida **8b** (0,313 g, 0,734 mmol) y xilenos (7,0 ml), y el tubo de presión se cerró y se calentó con un baño de aceite equilibrado entre 133-135 °C durante 130 min. La mayoría del componente volátil se retiró al vacío, y el residuo se repartió entre CH₂Cl₂ (50 ml), agua (20 ml) y una solución saturada de NaHCO₃ (2 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se concentró al vacío y se purificó con un sistema Biotage (gel de sílice de 40 g; la muestra se cargó en la columna con CH₂Cl₂; elusión de EtOAc) para proporcionar el imidazol **8c** en forma de un sólido de color amarillo oscuro (202 mg). RMN ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,50 ppm, 400 MHz): 12,36 (s a, 0,11H), 11,93 (s a, 0,89H), 7,71-7,49 (m, 5H), 4,89 (t app, J = 7,6, 1H), 3,11-2,97 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), -2,46 (m a, solapado parcialmente con señal de disolvente, 2H), 1,29/1,25 (dos s solapados, 9H). CL/EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₈H₂₄⁸¹BrN₄O₄: 409,11; encontrado 409,11.

35

Ejemplo 8. Etapa d

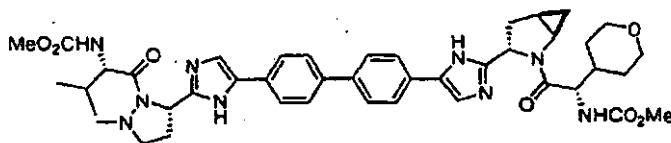


Se añadió Pd(Ph₃P)₄ (0,025 g, 0,022 mmol) a una solución en DMF (3 ml) del bromuro **8c** (0,19 g, 0,466 mmol) y 1,2-bis(trimetilstannil)etano (0,081 g, 0,230 mmol) en un vial. Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 1,5 min, y el vial se cerró y se calentó a 90 °C tras una barrera anti impactos durante 16,5 h. La mayoría del componente volátil se retiró al vacío, y el residuo se purificó con un sistema Biotage (gel de sílice de 30 g; MeOH al 0-30 %/BtOAc) para proporcionar el alquino **8d**, que contenía disolvente residual y una impureza sin identificar menor, en forma de una espuma/sólido de color amarillo (108 mg). RMN ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,50 ppm, 400 MHz): 12,41 (s, 0,26H), 11,97 (s, 1,74H), 7,81-7,40 (m, 10H), 4,90 (t app, J = 7,7, 2H), 3,13-2,98 (m, 4H), 2,61 (s, 6H), -2,47 (m, solapado parcialmente con señal de disolvente, 4H), 1,30/1,26 (dos s solapados, 18H). CLEM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₃₈H₄₇N₈O₄: 697,37; encontrado 697,44.

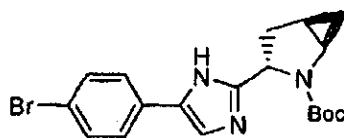
Ejemplo 8

El **Ejemplo 8** (sal de TFA) se preparó a partir del carbamato **8d** de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del **Ejemplo 1** (sal de TFA) a partir del carbamato **1e** y empleando el ácido adecuado. CL (Condición 3 y 4): índice de homogeneidad >95 %. CL/EM (Condición 1a): T_r = 2,01 min. CL/EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₄₂H₅₃N₁₀O₆: 793,41; encontrado 793,39.

Ejemplo 9

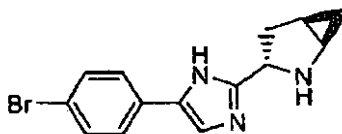


Ejemplo 9, Etapa a



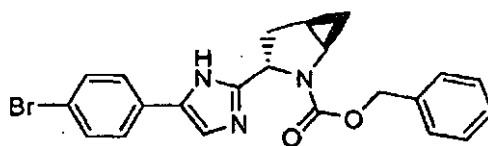
El bromuro **9a** se preparó partiendo de 2-bromo-1-(4-bromofenil)etanona y ácido (1R,3S,5R)-2-metil-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico (véase solicitud de patente US20090068140 para su preparación) de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del intermedio **1e**. RMN ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,50 ppm, 400 MHz): 12,21/11,93 (dos s a, 1H), 7,70-7,47 (m, 4,87H), 7,29 (d, J = 1,6, 0,13H), 4,59 (m a, 1H); 3,41 (m a, 1H), 2,37-2,17 (m a, 2H), 1,62 (m a, 1H), 1,22 (s muy a, 9H), 0,75 (m, 1H), 0,54 (m, 1H). CL/EM (Condición 1): T_r = 1,87 min. CL/EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₉H₂₃⁸¹BrN₃O₂: 406,10; encontrado 406,07.

Ejemplo 9, Etapa b



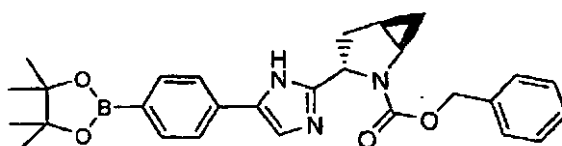
El carbamato **9a** (4,13 g, 10,22 mmol) se disolvió en dioxano (100 ml), y se añadió lentamente HCl 4 N en dioxano (40 ml, 160 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Todo el componente volátil se retiró al vacío para proporcionar la pirrolidina **9b**/2HCl en forma de un sólido de color amarillo (3,8 g). RMN ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,50 ppm, 400 MHz): 10,38/9,94 (solapamiento de dos "s a", ~2H), 7,92 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,5, 2H), 7,63 (d, J = 8,6, 2H), 4,68 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), ~2,5 ("m" parcialmente solapado con señal de disolvente, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,11 (m, 1H), 0,83 (m, 1H). CL/EM (Condición 1): T_r = 1,39 min. CL/EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₄H₁₅⁷⁹BrN₃: 304,04; encontrado 304,10.

Ejemplo 9, Etapa c



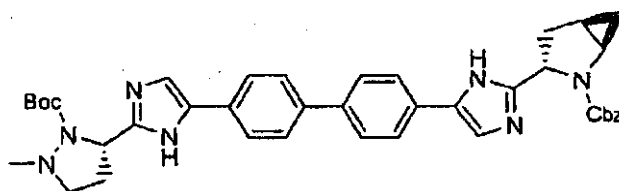
Se añadió gota a gota cloroformiato de bencilo (0,5 ml, 3,33 mmol) durante ~ 1 min a una mezcla enfriada (hielo/agua) de la pirrolidina **9b** / (2HCl) (1,05 g, 2,78 mmol), carbonato sódico (0,301 g, 2,84 mmol) en dioxano (10 ml) y agua (10,00 ml) y la mezcla semiheterogénea se agitó a la misma temperatura durante 15 h. Puesto que el análisis de CL/EM indicó la presencia de subproducto bis-Cbz además del producto específico, se añadió NH₃/MeOH (2 N, 12 ml) y se continuó agitando durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró a 1/3 de su volumen, se repartió entre CH₂Cl₂ (50 ml) y agua (20 ml), y la fase orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó al vacío. El material en bruto resultante se purificó con un sistema Biotage (gel de sílice de 80 g; muestra cargada con CH₂Cl₂; EtOAc al 60-70 %/hexanos) para proporcionar el bromuro **9c** en forma de una espuma blanquecina (0,992 g). RMN ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,50 ppm, 400 MHz): 12,24/12,02 (dos s a, 1H), 7,71(d, J = 8,3, 1,8H), 7,61-6,97 (m a, 8,2H), 5,15-4,89 (m, 2H), 4,80-4,72 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 2,44-2,26 (m, 2H), 1,68 (m, 1H), 0,85-0,80 (m, 1H), 0,62-0,59 (m, 1H). CL/EM (Condición 1): T_r = 2,06 min. CL/EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₂₂H₂₁⁸¹BrN₃O₂: 440,08; encontrado 440,09.

Ejemplos 9, Etapa d



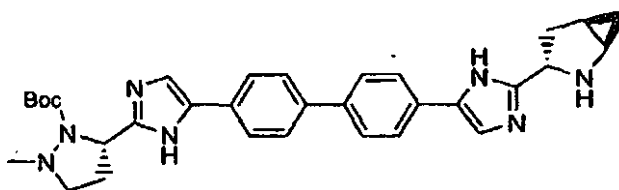
Se añadió Pd(Ph₃P)₄ (0,105 g, 0,091 mmol) a una mezcla del bromuro **9c** (0,988 g, 2,254 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,167 g, 4,60 mmol), acetato de potasio (0,582 g, 5,93 mmol) y dioxano (19 ml) en un tubo de presión de 75 ml. Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla durante 1 min, el recipiente se cerró y se calentó con un baño de aceite a 80 °C durante 15,3 h. La mezcla heterogénea de color amarillo se retiró del baño de calentamiento, el componente volátil se retiró al vacío, y se preparó una malla de gel de sílice a partir del residuo y se purificó con un sistema Biotage (EtOAc al 60-70 %/hexanos). El material resultante se disolvió en CH₂Cl₂ (60 ml), se lavó con agua (20 ml, 2 x), se secó (MgSO₄) y se evaporó al vacío para proporcionar el boronato **9d** en forma de una espuma blanquecina (898,4 mg). RMN ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,50 ppm, 400 MHz): 12,29 (s a, 0,14H), 12,03 (s a, 0,86H), 7,77 (d, J = 8,1, 1,71H), 7,67-7,63 (m, 2,38H), 7,57 (s, 1H), 7,25 (s a, 5H), 5,11-4,91 (m, 2H), 4,81-4,73 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 2,37 (m, 2H), 1,69 (m, 1H), 1,30 (s, 12H), 0,86-0,81 (m, 1H), 0,62-0,58 (m, 1H). CL/EM (Condición 1): T_r = 2,29 min. CL/EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₂₈H₃₃¹¹BN₃O₄: 486,26; encontrado 486,24. [Nota: también se observó una variante hidrolizada de pinacol en la CL/EM a T_r = 1,63 min].

Ejemplo 9, Etapa e



Se añadió Pd(Ph₃P)₄ (0,023 g, 0,020 mmol) a una mezcla del bromuro **8c** (0,1483 g, 0,364 mmol), el boronato **9d** (0,205 g, 0,422 mmol), y NaHCO₃ (0,105 g, 1,250 mmol) en 1,2-dimetoxietano (2,4 ml) y agua (0,8 ml), se enjuagó con nitrógeno y se calentó a 80 °C durante 8 h. La mayoría del componente volátil se retiró al vacío y el residuo se repartió entre CH₂Cl₂ (50 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se concentró al vacío y se purificó con un sistema Biotage (gel de sílice de 40 g; muestra cargada con CH₂Cl₂; eluida con MeOH al 0-10 %/EtOAc) para proporcionar el bifenil **9e** en forma de una película de sólido de color amarillo claro, que contenía EtOAc residual en una relación 2,5/1,0 de producto/disolvente. Tomando en consideración el disolvente residual, la muestra tuvo una masa eficaz de 126 mg. RMN ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,50 ppm, 400 MHz): 12,34 (s, 0,18H), 12,24 (s, 0,17H), 11,99/11,89 (dos solapamientos de "s a", 1,65H), 7,90-7,53 (m, 10H), 7,25 (m a, 5H), 5,13-4,75 (m, 4H), 3,52-3,48 (m, 1H), 3,16-2,98 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,47-2,31 (m, 4H; solapado parcialmente con señal de disolvente), 1,70 (m, 1H), 1,30/1,27 (dos solapamientos de s, 9H), 0,87-0,81 (m, 1H), 0,62 (m, 1H). CL/EM (Condición 1): T_r = 1,99 min. CL/EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₄₀H₄₄N₇O₄: 686,35; encontrado 686,42.

Ejemplo 9, Etapa f

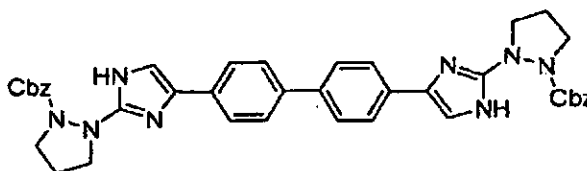


Una suspensión de Pd/C (32,6 mg) en EtOH (1,0 ml) se añadió a una mezcla del carbamato **9e** (0,127 g, 0,185 mmol) y K_2CO_3 (0,0287 g, 0,208 mmol) en EtOH (2 ml), y se agitó en una atmósfera de globo de hidrógeno durante ~5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas (Celite®), se lavó con MeOH y se concentró al vacío para proporcionar la pirrolidina **9f** en forma de una película de sólido de color amarillo. La muestra pesaba 117,2 mg (que está por encima del valor teórico esperado, y es probablemente una indicación de la presencia de $KHCO_3$ o K_2CO_3). El material se sometió a la siguiente etapa como tal. CL/EM (Condición 1): $T_r = 1,67$ min. CL/EM: Anal. Calc. para $[M+H]^+$ $C_{32}H_{38}N_7O_2$: 552,31; encontrado 552,30.

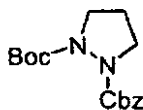
10 Ejemplo 9

El **Ejemplo 9** (sal de TFA) se preparó a partir de la pirrolidina **9f** de acuerdo con la siguiente secuencia de tres etapas: (i) La pirrolidina **9f** se acopló con ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acético empleando el procedimiento descrito para el **Ejemplo 1** con la excepción de que la purificación del material en bruto se realizó de acuerdo con el procedimiento descrito para el intermedio **1e**, incluyendo la etapa de liberación de la base; (ii) la desprotección del grupo Boc se realizó de acuerdo con la preparación del intermedio **1f**; y, (iii) el producto resultante se acopló con ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 1**. RMN 1H (DMSO- d_6 añadido con D_2O , $\delta = 2,50$ ppm, 400 MHz): 8,13-7,85 (m, 10H), 5,29 (m, 1H), 4,99 (m, 1H), 4,79-4,36 ("m" y "d" solapados, $J = 6,8$ para "d", 2H), 3,85-3,81 (m, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 3,33-2,59 ("m a" y s solapados, "s" está en 2,67, 9H), 2,56-2,25 (m, 2H), 2,12-2,04 (m, 2H), 1,97-1,89 (m, 1H), 1,48-1,32 (m, 4H), 0,98-0,68 (m, 8H). CL/EM (Condición 1a): $T_r = 1,80$ min. CL/EM: Anal. Calc. para $[M+H]^+$ $C_{43}H_{54}N_9O_7$: 808,41; encontrado 808,46. CL (Condición 3 y 4): índice de homogeneidad >95 %.

Ejemplo 10

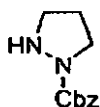


Ejemplo 10, Etapa a



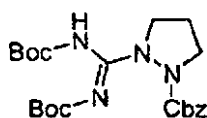
Una solución en DMF (24 ml) de hidrazina-1,2-dicarboxilato de 1-bencilo 2-terc-butilo (4,871 g, 18,29 mmol) se añadió gota a gota durante 12 min a una suspensión enfriada con hielo en DMF (45 ml) de NaH (1,63 g, 40,8 mmol). La mezcla heterogénea resultante se agitó durante 15 min, y el baño de refrigeración se retiró y se continuó agitando durante 3,5 h. Después, se añadió gota a gota 1,3-dibromopropano (2,5 ml, 24,48 mmol) durante 5 min a la mezcla heterogénea anterior, momento en el que se observó un desprendimiento riguroso de gas acompañado de una homogeneización gradual de la mezcla de reacción. La mezcla se agitó durante ~18,5 horas, se añadió exceso de MeOH, y el componente volátil se retiró al vacío. El residuo se residuo se repartió entre CH_2Cl_2 (100 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua (20 ml), se secó ($MgSO_4$), se concentró al vacío, y el aceite resultante se sometió a purificación con un sistema Biotage (gel de sílice de 300 g; EtOAc al 20-50 %/hexanos) para proporcionar la pirazolidina **10a** en forma de un aceite incoloro (4,963 g). RMN 1H (DMSO- d_6 , $\delta = 2,50$ ppm, 400 MHz): 7,37-7,30 (m, 5H), 5,17 (s a, $J = 12,4$, 1H), 5,07 (s a, $J = 12,1$, 1H), 3,77 (m, 2H), 3,23-3,09 (m, 2H), 2,02-1,93 (m, 2H), 1,35 (s, 9H). CL/EM: Anal. Calc. para $[M+Na]^+$ $C_{16}H_{22}N_2NaO_4$: 329,15; encontrado 329,23.

Ejemplo 10, Etapa b



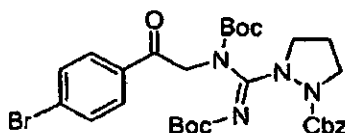
Una solución en dioxano (41 ml) del carbamato **10a** (4,96 g, 16,19 mmol) se enfrió con agua enfriada con hielo durante ~ 3 min, y HCl/dioxano (21 ml de 4,0 N, 84 mmol) durante ~2 min. El baño de refrigeración se retiró inmediatamente después del final de la adición y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 16 h. La retirada del componente volátil al vacío proporcionó la sal de HCl de la pirazolidina **10b** en forma de un sólido de color blanco (3,848 g). RMN ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,50 ppm, 400 MHz): 7,45-7,33 (m, 5H), 5,21 (s, 2H), 3,62 (t, J = 7,1, 2H), 3,37 (t, J = 7,0, 2H), 2,21-2,14 (m, 2H). CL/EM: Anal. Calc. para [M+Na]⁺ C₁₁H₁₄N₂NaO₂: 229,10; encontrado 229,12.

Ejemplo 10, Etapa c



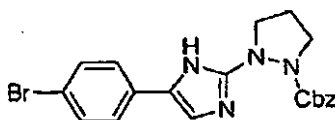
Se añadió trietilamina (4,80 ml, 34,4 mmol) a una mezcla de DMF (26 ml) y la pirazolidina **10b**/HCl (2,353 g, 9,70 mmol) y se agitó vigorosamente durante 10 min, seguido de un tratamiento con ultrasonidos durante ~1 min. La mezcla heterogénea resultante se enfrió con un baño de agua enfriada con hielo y se trató con 2,2,10,10-tetrametil-6-thioxa-3,9-dioxa-5,7-diazaundecane-4,8-diono (2,815 g, 10,19 mmol), se agitó durante 5 min y se añadió en porciones HgCl₂ (2,95 g, 10,87 mmol) durante 30 s. Se continuó agitando durante 5 h mientras se dejaba que el baño se descongelara a 10 °C, y después el baño se retiró y se continuó agitando durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas (Celite®) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (100 ml) y se lavó con agua (40 ml, 2 x), se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo se sometió a purificación con un sistema Biotage (gel de sílice de 300 g; EtOAc al 20-50 %/hexanos) para proporcionar la guanidina **10c** en forma de una espuma de color blanco (3,924 g). Nótese que la estereoquímica E/Z del producto no se determinó. RMN ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,50 ppm, 400 MHz): 9,61 (s a, 1H), 7,36-7,29 (m, 5H), 5,13 (s, 2H), 3,77 (señal muy ancha, 2H), 3,26 (señal muy ancha, 2H), 2,03-1,96 (m, 2H), 1,39/1,37 (dos solapamientos de s, 18H). CL/EM: Anal. Calc. para [M+Na]⁺ C₂₂H₃₂N₄NaO₆: 471,22; encontrado 471,11.

Ejemplo 10, Etapa d



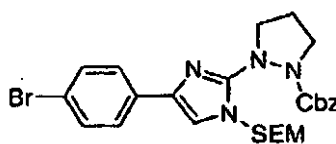
Una solución en THF (10 ml) de la guanidina **10c** (1,452 g, 3,24 mmol) se añadió gota a gota durante 10 min a una suspensión en THF (20 ml) de NaH (0,14 g de una dispersión en aceite al 60 %, 3,50 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 min. Una mezcla de 2-bromo-1-(4-bromofenil)etanona (1,883 g, 6,77 mmol) y KI (0,051 g, 0,307 mmol) se añadió a la mezcla anterior, y se continuó la agitación de la mezcla semi-heterogénea a temperatura ambiente durante 4 h. El componente volátil se retiró al vacío y el residuo se repartió entre CH₂Cl₂ (100 ml), agua (20 ml) y NH₄Cl saturado (2 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se concentró al vacío y el aceite resultante se sometió a una purificación con un sistema Biotage (gel de sílice de 300 g; la muestra se cargó con EtOAc al 20 %/hexanos; elusión de columna con EtOAc al 20-50 %/hexanos) para proporcionar la cetona **10d** (espuma de color blanco, 0,910 g) y material de partida sin consumir **10c** (0,606 g). La estereoquímica E/Z del producto no se determinó. RMN ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,50 ppm, 400 MHz): 7,85/7,76 (solapamiento de s a y d, J = 8,3, 4H), 7,42-7,30 (m, 5H), 5,20-4,38 (m muy ancho, 4H), 4,17-3,70 (m muy ancho, 2H), 3,30 (s a app, 2H), 2,13 (s a app, 2H), 1,33/1,28 (solapamiento de s, 18H). CL/EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₃₀H₃₈⁸¹BrN₄O₇: 647,19; encontrado 647,25.

Ejemplo 10, Etapa e



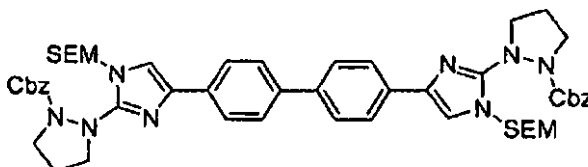
Se añadió TFA al 25 %/CH₂Cl₂ (28 ml) a la cetona **10d** (1,846 g, 2,86 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante ~21 h. La mayoría del diclorometano se retiró al vacío y el residuo se trató con MeOH (200 ml) y se agitó durante 28 h. La mayoría del componente volátil se retiró al vacío y el residuo se trató con CH₂Cl₂ (80 ml), agua (20 ml) y una solución saturada de NaHCO₃ (10 ml), se agitó vigorosamente durante unos pocos minutos y las fases se repartieron. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío, y el material en bruto se purificó con un sistema Biotage (gel de sílice de 240 g; la muestra se cargó con EtOAc al 50 %/hexanos; columna eluida con EtOAc al 50-80 %/hexanos) para proporcionar el imidazol **10e** en forma de una espuma de color blanco (1,138 g). RMN ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,50 ppm, 400 MHz): 11,60/11,53 (solapamiento de s a, 1H), 7,64-7,58 (m, 2H), 7,53-7,46 (m, 2H), 7,39-7,29 (m, 6H), 5,15 (s, 2H), 3,64/3,57 (solapamiento de m, 4H), 2,04-1,97 (m, 2H). CL/EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₂₀H₂₀⁷⁹BrN₄O₂: 427,08; encontrado 427,10.

Ejemplo 10, Etapa f



Se añadió NaH (0,092 g de una dispersión en aceite al 60 %, 2,30 mmol) en un lote a una solución enfriada (hielo/agua) en THF (12,5 ml) del imidazol **10e** (0,918 g, 2,148 mmol) y se agitó durante 10 min. Después, se añadió gota a gota SEMCl (0,46 ml, 2,48 mmol) durante 1 min, y se agitó a una temperatura similar durante 25 min. El baño de refrigeración se retiró y la agitación de la mezcla de reacción se continuó durante 65 min, y después se añadió MeOH (2 ml) y unos pocos minutos después, el componente volátil se retiró al vacío. Se preparó una malla de gel de sílice directamente del material en bruto y se sometió a una purificación con un sistema Biotage (gel de sílice de 240 g; EtOAc al 10-20 %/hexanos) para proporcionar el bromo **10f** en forma de un aceite viscoso e incoloro (744 mg). Nótese que no se determinó la regioquímica del grupo SEM en el anillo imidazol, y que era inconsecuente para el actual propósito. RMN ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,50 ppm, 400 MHz): 7,67-7,65 (m, 3H), 7,53 (d, J = 8,3, 2H), 7,34-7,27 (m, 5H), 5,32 (s, 2H), 5,09 (s, 2H), 3,68 (t app, J = 7,5, 2H), 3,51 (t app, J = 8,1, 2H), 3,37 (t app, J = 6,7, 2H), 3,2-2,25 (m, 2H), 0,82 (t app, J = 8,1, 2H), -0,05 (s, 9H). CL/EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₂₆H₃₄⁸¹BrN₄O₃Si: 559,16; encontrado 559,04.

Ejemplo 10, Etapa g



Una mezcla de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (0,0473 g, 0,058 mmol) y dppf (0,0321 g, 0,058 mmol) se añadió a la mezcla del bromo **10f** (0,899 g, 1,61 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0,218 g, 0,857 mmol) y K₂CO₃ (0,2391 g, 1,730 mmol) en DMSO (18 ml). Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla durante 10 min, y después se calentó con un baño de aceite (~80 °C) durante 23 h. Después de que la mezcla de reacción se dejara enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con CH₂Cl₂ (60 ml) y se lavó con agua (20 ml, 3 x). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. Se preparó una malla de gel de sílice a partir del residuo en bruto resultante y se sometió a una purificación con un sistema Biotage (gel de sílice de 90 g; EtOAc al 10-40 %/hexanos) para proporcionar el producto acoplado **10g** en forma de una espuma de color amarillo claro (359 mg). Nótese que no se determinó la regioquímica del grupo SEM en el anillo imidazol. RMN ¹H (CDCl₃, δ = 7,24 ppm, 400 MHz): 7,77 (d, J = 8,3, 4H), 7,60 (d, J = 8,6, 4H), 7,35-7,28 (m, 10H), 7,14 (s, 2H), 5,37 (s a, 4H), 5,14 (s, 4H), 3,81 (t app, J = 3,5, 4H), 3,51 (t app, J = 8,2, 4H), 3,45 (t app, J = 7,0, 4H), 2,47 (m, 4H), 0,88 (t app, J = 8,2, 4H), -0,03 (s, 18H). HRMS: Anal. Calc. para [M +H]⁺ C₅₂H₆₇N₈O₆Si₂: 955,4717; encontrado 955,4725.

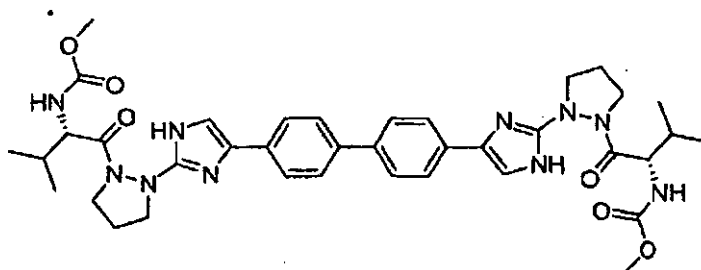
Ejemplo 10

Una mezcla 2:1 (v/v) de TFA/CH₂Cl₂ (3 ml) se añadió al intermedio **10g** (52,2 mg, 0,055 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 19 h. El componente volátil se retiró al vacío, y el residuo se repartió entre CH₂Cl₂ (30 ml), agua (10 ml) y una solución saturada de NaHCO₃ (1 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se concentró al vacío, y el residuo se disolvió en DMF y se purificó con una HPLC de fase inversa (MeOH/H₂O/TFA) para proporcionar la sal de TFA del **Ejemplo 10** en forma de una espuma de color blanco (16,2 mg). RMN ¹H (DMSO-d₆, δ = 7,24 ppm, 400 MHz): 7,88 (d, J = 9,1, 4H), 7,85 (d, J = 8,8, 4H), 7,77 (s, 2H), 7,40-7,30 (m, 10H), 5,19 (s, 4H), 3,79 (t app, J = 6,8, 4H), 3,71 (m, 4H), 2,19 (m, 4H). CL (Condición 2 y 3): índice de homogeneidad >95 %. CL/EM (Condición 1): T_r = 2,09 min. CL/EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₄₀H₃₉N₈O₄: 695,31; encontrado 695,35.

La forma de base libre del **Ejemplo 10** podría obtenerse en cambio, empleando el siguiente protocolo de purificación:

después del tratamiento acuoso, se preparó una malla de gel de sílice y se sometió a purificación con un sistema Biotage (gel de sílice; CH₂Cl₂ al 30 %/EtOAc) para proporcionar el **Ejemplo 10** en forma de un sólido de color amarillo claro.

Ejemplo 11



5

Una solución de HCl en EtOH (0,1 ml de ~2,5 M, 0,250 mmol) se añadió gota a gota durante 20 s a una semi suspensión en CH₂Cl₂ (2,5 ml) de la forma de base libre del **Ejemplo 10** (59,2 mg, 0,085 mmol) y se agitó durante 10 min. Se añadió una suspensión de Pd al 10 %/C (0,012 g) en CH₂Cl₂ (0,5 ml), seguido de MeOH (1,0 ml), y la mezcla se agitó en una atmósfera de globo de hidrógeno durante 1,5 h. Se añadió más cantidad de HCl/EtOH (0,1 ml de 2,5 M, 0,250 mmol) y se continuó agitando durante 1,5 h. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite® con la ayuda de exceso de metanol, el filtrado se concentró, y el material resultante se expuso a alto vacío durante 1,5 h y se sometió a la siguiente etapa sin caracterizaciones.

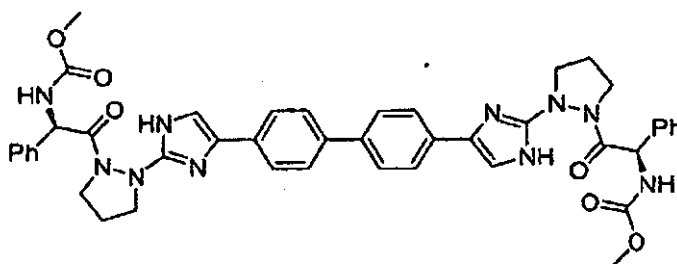
10

Se añadieron secuencialmente ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (0,0361 g, 0,206 mmol), DMF (2,5 ml) y DIEA (0,09 ml, 0,515 mmol) al producto en bruto anterior, y la mezcla resultante se trató con HATU (0,067 g, 0,176 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4,3 h. El componente volátil se retiró al vacío, y el residuo se pasó a través de una columna MCX (1 g; lavado con MeOH; elusión de NH₃ 2,0 M/MeOH) y el material eluido se concentró al vacío. El material resultante se disolvió en MeOH y se purificó con una HPLC de fase inversa (MeOH/H₂O/TFA) para proporcionar la sal de TFA del **Ejemplo 11** (40,5 mg) en forma de una espuma blanquecina. RMN ¹H (DMSO-d₆, δ = 7,24 ppm, 400 MHz): 7,85 (app s, 8H), 7,74 (s a, 2H), 7,60 (m muy a, 2H; intercambiable con D₂O), 4,25 (s a app, 2H), 4,13/3,98 (dos solapamientos de app s a, 4H), 3,52 (s, 6H), 3,34 (s a app, 4H), 2,12 (s a app, 4H), 1,95 (s a app, 2H), 0,89-0,85 (m, 12H). CL (Condición 3 y 4): índice de homogeneidad >95 %. CL/EM (Condición 1): T_r = 1,79 min. CL/EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₃₈H₄₉N₁₀O₆: 741,38; encontrado 741,48.

15

20

Ejemplo 12



25 El **Ejemplo 12** (sal de TFA) se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 11** con la excepción de que se empleó ácido (R)-2-(metoxicarbonilamino)-2-fenilacético en lugar de ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico. CL (Condición 3 y 4): índice de homogeneidad 95 %. CL/EM (Condición 2): T_r = 14,4 min. CL/EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₄₄H₄₅N₁₀O₆: 809,35; encontrado 809,60.

Actividad biológica

30 En la presente divulgación se usó un ensayo de replicón de VHC, y se preparó, llevó a cabo y validó como se describe en el documento de mismo solicitante PCT/US2006/022197 y en O'Boyle y col. Antimicrob Agents Chemother. 2005 Apr;49(4):1346-53. Los métodos de ensayo que incorporan indicadores de luciferasa también se han usado de la forma descrita (Apath.com).

35 Se usaron células de replicón HCV-neo y células de replicón que contienen mutaciones en la región NS5A para ensayar la familia de compuestos descritos en el presente documento. Se determinó que los compuestos tienen más de 10 veces menos actividad en las células que contienen mutaciones que en las células de tipo silvestre. Por tanto, los compuestos de la presente divulgación pueden ser efectivos en la inhibición de la función de la proteína NS5A de

VHC y se entiende que son tan efectivos en combinaciones como los que se describen anteriormente en la solicitud PCT/US2006/022197 y el documento del mismo solicitante WO/04014852. Además, los compuestos de la presente divulgación pueden ser efectivos contra el genotipo 1b de VHC. Debe entenderse que los compuestos de la presente divulgación pueden inhibir múltiples genotipos de VHC. La Tabla 2 muestra los valores de CE₅₀ (Concentración efectiva inhibidora al 50%) de compuestos representativos de la presente divulgación contra el genotipo 1B de VHC. En una realización, los compuestos de la presente divulgación son inhibidores contra los genotipos 1a, 1b, 2a, 2b, 3 a, 4 a, y 5a. Los valores de CE₅₀ contra VHC 1b son los siguientes: A = >100 nM; B = 1-99 nM; C = 101-999 pM; y D = 0.7-100 pM.

Tabla 2

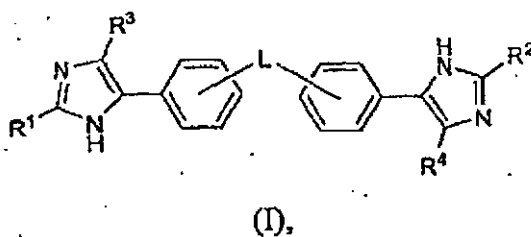
Ejemplo	1b CE ₅₀ en μM	1b CE ₅₀ en Intervalo	Nombre
1	0,000003	D	((1S)-1-(((SS)-5-(5-(4'-(2-((3S)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-1-metil-3-pirazolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-metil-1-pirazolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo
2		D	(4,4'-Bifenildiilbis(1H-imidazol-4,2-diil((5S)-2-metil-5,1-pirazolidindil))((1S)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetilo
3		D	(4,4'-Bifenildiilbis(1 H-imidazol-5,2-diil((5S)-2-metil-5,1-pirazolidinediil))((2S)-1-oxo-1,2-butanediil)))biscarbamato de dimetilo
4		D	((1R)-2-((5S)-5-(5-(4'-(2-((3S)-2-((2S)-2-((Metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-1-metil-3-pirazolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-metil-1-pirazolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo
5		D	(4,4'-Bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil((5S)-2-metil-5,1-pirazolidinediil))((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetilo
6		D	((1S)-1-(((5S)-5-(4-(4'-(2-((3 S)-2-((2S)-2-((Metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-1-metil-3-pirazolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-metil-1-pirazolidinil)carbonil)-2- metilpropil)carbamato de metilo
7		D	(4,4'-bifenildiilbis((4-cloro-1H-imidazol-5,2-diil))((5S)-2-metil-5,1-pirazolidinediil))((2S)-1-oxo-1,2-butanediil)))biscarbamato de dimetilo
7,1	0,0000008	D	((1S)-1-(((5S)-S-(4-cloro-5-(4'-(4-cloro-2-((3S)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-1-metil-3-pirazolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-metil-1-pirazolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo
8	0,00020	C	((1S)-1-(((5S)-5-(5-(4'-(2-((3S)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-1-metil-3-pirazolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)etinil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-metil-1-pirazolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo
9		D	((1S)-1-(((5S)-5-(5-(4'-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-metil-1-pirazolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo
10	10 B	B	2,2'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-4,2-diil))di(1-pirazolidinecarboxilato) de dibencilo
11	<0,0137	≤B	((1S)-1-((2-(4-(4'-(2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-1-pirazolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirazolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo
12		C	(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-4,2-diil-2,1-pirazolidinediil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetilo

10 Será evidente para un experto en la técnica que la presente divulgación no se limita a los siguientes ejemplos ilustrativos.

15 Los compuestos de la presente divulgación pueden inhibir al VHC mediante mecanismos además de o distintos de la inhibición de NS5A. En una realización, los compuestos de la presente divulgación inhiben al replicón de VHC y en otra realización los compuestos de la presente divulgación inhiben a NS5A. Los compuestos de la presente divulgación pueden inhibir múltiples genotipos de VHC.10. Una composición que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, comprendiendo además opcionalmente uno o dos compuestos adicionales que tienen actividad anti VHC.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I)

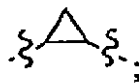


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

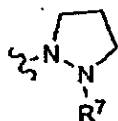
5 L se selecciona entre un enlace,



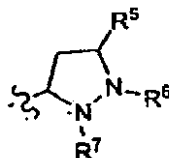
-HC=CH-, y



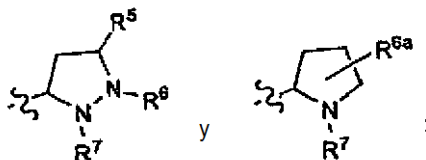
R¹ y R² son



10 ; o
R¹ es



15 y
R² se selecciona entre



en las que "S" indica el punto de unión a la molécula precursora;
 R³ y R⁴ se selecciona independientemente entre hidrógeno y halo;
 cada R⁵ se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo;
 20 cada R⁶ se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo;
 R^{6a} es hidrógeno o alquilo, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo de tres miembros condensado con un átomo de carbono adyacente;
 cada R⁷ se selecciona independientemente entre hidrógeno y -C(O)R⁸, y
 25 cada R⁸ se selecciona independientemente entre alcoxi, alquilo, arilalcoxi, arilalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, (NR^xR^y)alquenilo y (NR^xR^y)alquilo.
 en donde el arilo y la parte arilo del arilalcoxi y el arilalquilo están opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi, alcoxi-alquilo, alcoxycarbonilo, alquilo, alquylcarbonilo, un segundo grupo arilo, arilalcoxi, arilalquilo, arilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilo, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro, -NR^xR^y, (NR^xR^y)alquilo, oxo y -P(O)OR₂, en donde cada R se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo; y
 30

en donde la parte alquilo del arilalquilo y el heterociclilalquilo están sin sustituir y en donde el segundo grupo arilo, la parte arilo del arilalquilo, la parte arilo del arilcarbonilo, el heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterociclilalquilo y el heterociclilcarbonilo están opcionalmente sustituidas adicionalmente con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo y nitro;

5 el término "arilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos arilo en donde la parte alquilo del arilalquilo está opcionalmente sustituida adicionalmente con uno o dos grupos adicionales seleccionados independientemente entre alcoxi, alquilcarbonilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, hidroxilo y $-NR^cR^d$, en donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi, alquilo, arilo sin sustituir, arilalcoxi sin sustituir, arilalcoxicarbonilo sin sustituir, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxilo, $-NR^xR^y$ y oxo;

10 el término "heterociclilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos, o tres grupos heterociclilo, en donde la parte alquilo del heterociclilalquilo está opcionalmente sustituida adicionalmente con uno o dos grupos adicionales seleccionados independientemente entre alcoxi, alquilcarbonilo, arilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxilo y $-NR^cR^d$, en donde el arilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi, alquilo, arilo sin sustituir, arilalcoxi sin sustituir, arilalcoxicarbonilo sin sustituir, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxilo y $-NR^xR^y$;

15 el término " (NR^cR^d) alquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o dos grupos $-NR^cR^d$, en donde la parte alquilo del (NR^cR^d) alquilo está opcionalmente sustituida adicionalmente con uno o dos grupos adicionales seleccionados entre alcoxi, alcoxialquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, alquilsulfanilo, arilalcoxicarbonilo, carboxilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilcarbonilo, hidroxilo y (NR^eR^f) carbonilo; en donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo y nitro;

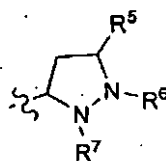
20 cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi, alquilo, arilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro y $-NR^xR^y$, en donde el arilo y el heterociclilo están opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxilo y nitro; heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre alquenoilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, un segundo grupo heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilo, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro, $-NR^xR^y$, (NR^xR^y) alquilo y oxo, en donde la parte alquilo del arilalquilo y el heterociclilalquilo están sin sustituir y en donde el arilo, la parte arilo del arilalquilo, la parte arilo del arilcarbonilo, el segundo grupo heterociclilo y la parte heterociclilo del heterociclilalquilo y el heterociclilcarbonilo están opcionalmente sustituidas adicionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo y nitro;

25 R^c y R^d se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquenoiloxycarbonilo, alcoxialquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilo, arilalcoxicarbonilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, arilcarbonilo, ariloxycarbonilo, arilsulfonilo, cicloalquilo, cicloalquiloalcoxycarbonilo, cicloalquilsulfonilo, formilo, haloalcoxicarbonilo, heterociclilo, heterociclilalcoxycarbonilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, heterocicliloxycarbonilo, hidroxialquilcarbonilo, (NR^eR^f) alquilo, (NR^eR^f) alquilcarbonilo, (NR^eR^f) carbonilo, (NR^eR^f) sulfonilo, $-C(NCN)OR^g$, y $-C(NCN)NR^xR^y$, en donde R^g se selecciona entre alquilo y fenilo sin sustituir, y en donde la parte alquilo del arilalquilo, el arilalquilcarbonilo, el heterociclilalquilo y el heterociclilalquilcarbonilo están opcionalmente sustituidos adicionalmente con un grupo $-NR^eR^f$; y en donde el arilo, la parte arilo del arilalcoxicarbonilo, el arilalquilo, el arilalquilcarbonilo, el arilcarbonilo, el ariloxycarbonilo y el arilsulfonilo, el heterociclilo y la parte heterociclilo del heterociclilalcoxycarbonilo, el heterociclilalquilo, el heterociclilalquilcarbonilo, el heterociclilcarbonilo y el heterocicliloxycarbonilo están opcionalmente sustituidas adicionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo y nitro; R^e y R^f se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, arilo sin sustituir, arilalquilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, (cicloalquil)alquilo sin sustituir, heterociclilo sin sustituir, heterociclilalquilo sin sustituir, (NR^xR^y) alquilo y (NR^xR^y) carbonilo;

30 R^x y R^y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo sin sustituir, arilalcoxicarbonilo sin sustituir, arilalquilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, heterociclilo sin sustituir y (NR^xR^y) carbonilo, en donde R^x y R^y se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo.

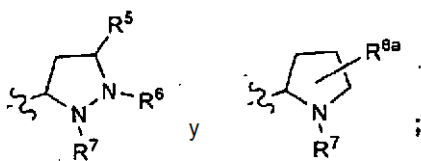
2. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L es un enlace.

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



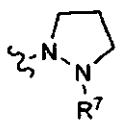
55

y
 R^2 se selecciona entre

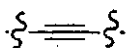


4. Un compuesto de la reivindicación 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁵ es hidrógeno, R⁶ es metilo y R^{6a} es alquilo, en donde el alquilo forma un anillo condensado de tres miembros con un carbono adyacente.

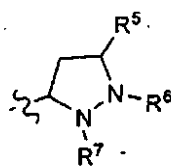
5. Un compuesto de la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ y R² son cada uno



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



7. Un compuesto de la reivindicación 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ y R² son cada uno



8. Un compuesto de la reivindicación 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁵ es hidrógeno y R⁶ es metilo.

9. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre

- ((1S)-1-(((5S)-5-(5-(4'-(2-((3S)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-1-metil-3-pirazo-lidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-metil-1-pirazolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo; (4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-4,2-diil((5S)-2-metil-5,1-pirazolidin-diil)((1S)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetilo; (4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil((5S)-2-metil-5,1-pirazolidin-diil)((2S)-1-oxo-1,2-butanedi-il)))biscarbamato de dimetilo; ((1R)-2-((5S)-5-(5-(4'-(2-((3S)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-1-metil-3-pirazolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-metil-1-pirazolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo; (4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil((5S)-2-metil-5,1-pirazolidin-diil)((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetilo; ((1S)-1-(((5S)-5-(5-(4'-(2-((3S)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-1-metil-3-pirazolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-metil-1-pirazolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo; (4,4'-bifenildiilbis((4-cloro-1H-imidazol-5,2-diil)((5S)-2-metil-5,1-pirazolidinediil)((2S)-1-oxo-1,2-butanodiil)))biscarbamato de dimetilo; ((1S)-1-(((5S)-5-(5-(4'-(4-(2-((3S)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-1-metil-3-pirazolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)etnil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-metil-1-pirazolidinil)carbonil)-2-metil-propil)carbamato de metilo; ((1S)-1-(((5S)-5-(5-(4'-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-metil-1-pirazolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamat de metilo; 2,2'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-4,2-diil)di(1-pirazolidinocarboxilato) de dibencilo; ((1S)-1-(((2-(4-(4'-(2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-1-pirazolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirazolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo; (4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-4,2-diil-2,1-pirazolidinediil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))bis-carbamato de

dimetilo; y,
 ((1S)-1-(((5S)-5-(4-cloro-5-(4'-(4-cloro-2-((3S)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-1-metil-3-pirazolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-metil-1-pirazolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo.

- 5 10. Una composición que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, opcionalmente comprendiendo adicionalmente uno o dos compuestos adicionales que tienen actividad anti-VHC.
11. La composición de la reivindicación 10, en la que al menos uno de los compuestos adicionales es un interferón o una ribavirina.
- 10 12. La composición de la reivindicación 11, en la que el interferón se selecciona de entre interferón alfa 2B, interferón alfa pegilado, interferón de consenso, interferón alfa 2A e interferón tau de linfoblastoide.
13. La composición de la reivindicación 10, en la que al menos uno de los compuestos adicionales se selecciona entre interleucina 2, interleucina 6, interleucina 12, un compuesto que potencia el desarrollo de respuesta de un tipo 1 de linfocitos T colaboradores, ARN anti sentido, Imiqimod, ribavirina, un inhibidor de inosín 5'-monofosfato deshidrogenasa, amantadina y rimantadina.
- 15 14. La composición de la reivindicación 10, en la que al menos uno de los compuestos adicionales es efectivo para inhibir el funcionamiento de una diana seleccionada entre metaloproteasa de VHC, serín proteasa de VHC, polimerasa de VHC, helicasa de VHC, proteína NS4B de VHC, entrada de VHC, ensamblaje de VHC, egreso de VHC, proteína NS5A de VHC e IMPDH para el tratamiento de una infección por VHC.
- 20 15. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un procedimiento de tratamiento de una infección por VHC en un paciente.
16. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 15 que además comprende administrar uno o dos compuestos adicionales que tengan actividad anti VHC antes de, después de o simultáneamente con el compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 17. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 16, en el que al menos uno de los compuestos adicionales es como se define en las reivindicaciones 11 a 14.