

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 524 542**

51 Int. Cl.:

**C07D 403/14** (2006.01)

**C07D 413/14** (2006.01)

**A61K 31/422** (2006.01)

**A61K 31/4184** (2006.01)

**A61P 31/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.03.2010 E 10714721 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.10.2014 EP 2414352**

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

30 Prioridad:

**30.03.2009 US 164579 P**

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

**10.12.2014**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**LOPEZ, OMAR D.;  
CHEN, QI;  
BELEMA, MAKONEN y  
HAMANN, LAWRENCE G.**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 524 542 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 invención**

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

**Antecedentes de la invención**

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

15 El actual tratamiento de referencia para el VHC, que emplea una combinación de interferón pegilado y ribavirina, presenta una tasa de éxito subóptima para conseguir una respuesta vírica mantenida y provoca numerosos efectos secundarios. Por lo tanto, existe una necesidad clara y desde hace mucho tiempo, de desarrollar terapias eficaces para cubrir esta necesidad médica no satisfecha.

20 El VHC es un virus de ARN de polaridad positiva. Basándose en una comparación de la secuencia de aminoácidos deducida y la gran similitud en la región 5' no traducida, el VHC ha sido clasificado como un género diferente de la familia Flaviviridae. Todos los miembros de la familia Flaviviridae presentan viriones encapsulados que contienen un genoma de ARN de polaridad positiva que codifica todas las proteínas específicas del virus conocidas mediante traducción de un marco de lectura abierto, ininterrumpido y único.

25 Se encuentra una heterogeneidad considerable en la secuencia de nucleótidos y de aminoácidos codificados en todo el genoma del VHC debido a la alta tasa de errores de la ARN polimerasa dependiente de ARN que carece de capacidad correctora. Se han caracterizado al menos seis genotipos principales y se han descrito más de 50 subtipos distribuidos por todo el mundo. La significación clínica de la heterogeneidad genética del VHC ha demostrado una propensión a la aparición de mutaciones durante el tratamiento con monoterapia, por lo tanto es deseable el uso de opciones de tratamiento adicionales. El posible efecto modulador de los genotipos sobre la patogénesis y terapia sigue sin comprenderse.

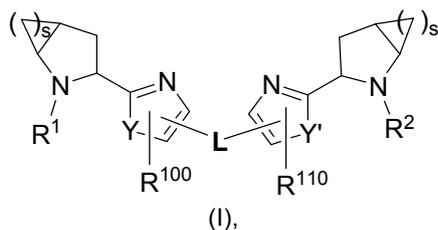
30 El genoma de ARN monocatenario de VHC tiene una longitud de aproximadamente 9500 nucleótidos y tiene un único marco de lectura abierto (ORF) que codifica una única poliproteína grande de aproximadamente 3000 aminoácidos. En las células infectadas, esta poliproteína se escinde en múltiples sitios por proteasas celulares y víricas para producir las proteínas estructurales y no estructurales (NS). En el caso de VHC, la generación de proteínas no estructurales maduras (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B) se lleva a cabo por dos proteasas víricas. Se cree que la primera es una metaloproteasa y escinde la unión entre NS2 y NS3; la segunda es una serina proteasa contenida en la región del extremo N de NS3 (también denominada en el presente documento proteasa NS3) y actúa de mediadora de todas las escisiones posteriores aguas abajo de NS3, tanto en cis, en el sitio de escisión de NS3 y NS4A, como en trans, para el resto de los sitios NS4A-NS4B, NS4B-NS5A, NS5A-NS5B. La proteína NS4A parece desempeñar varias funciones, bien actuando de cofactor para la proteasa NS3 como ayudando en la localización en la membrana de NS3 y otros componentes de las replicasas víricas. Para la actividad de proteasa adecuada es necesaria la formación de un complejo NS3-NS4A lo que supone una eficacia proteolítica mayor de los eventos de escisión. La proteína NS3 también muestra actividades de nucleósido trifosfatasa y ARN helicasa. NS5B (también denominada en el presente documento VHC polimerasa) es una ARN polimerasa dependiente de ARN que está implicada en la replicación de VHC con otras proteínas de VHC, entre otras NS5A, en un complejo de replicasa.

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

50 El documento US2008/0050336 divulga inhibidores del virus de la hepatitis C.

**Sumario de la invención**

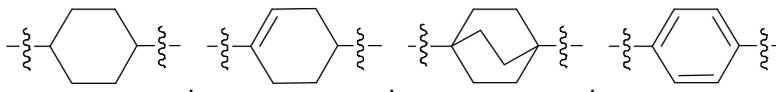
La presente invención proporciona compuestos que inhiben selectivamente la replicación viral del VHC, caracterizados por la Fórmula (I):



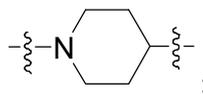
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

s es 0 o 1;

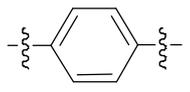
5 L es  $-L^1-L^2-$ , en el que  $L^1$  y  $L^2$  son seleccionados independientemente de:



y



con la condición de que al menos uno de  $L^1$  y  $L^2$  sea distinto de



10

Y e  $Y'$  son independientemente oxígeno (O) o NH;

$R^1$  es hidrógeno o  $-C(O)R^x$ ;

$R^2$  es hidrógeno o  $-C(O)R^y$ ;

15  $R^x$  y  $R^y$  son seleccionados independientemente de cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, alcoxi y alquilo sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de arilo, alqueno, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo,  $-OR^3$ ,  $-C(O)OR^4$ ,  $-NR^aR^b$  y  $-C(O)NR^cR^d$ ,

en los que arilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, haloalquilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, halógeno, ciano, nitro,  $-C(O)OR^4$ ,  $OR^5$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $(NR^aR^b)$ alquilo y  $(MeO)(HO)P(O)O-$  y

20 en los que cicloalquilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente condensados con un anillo aromático y pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, hidroxilo, halógeno, arilo,  $-NR^aR^b$ , oxo y  $-C(O)OR^4$ ;

$R^3$  es hidrógeno, alquilo o arilalquilo;

$R^4$  es alquilo o arilalquilo;

25  $R^5$  es hidrógeno, alquilo o arilalquilo;

30  $R^a$  y  $R^b$  son seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilalquilo, heteroarilo,  $-C(O)R^6$ ,  $-C(O)OR^7$ ,  $-C(O)NR^cR^d$  y  $(NR^cR^d)$ alquilo, o como alternativa,  $R^a$  y  $R^b$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de cinco o seis miembros o una estructura de anillo bicíclica con puente, en los que dicho anillo de cinco o seis miembros o dicha estructura de anillo bicíclica con puente opcionalmente pueden contener uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre y pueden contener uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo  $C_1$  a  $C_6$ , haloalquilo  $C_1$  a  $C_4$ , arilo, hidroxilo, alcoxi  $C_1$  a  $C_6$ , haloalcoxi  $C_1$  a  $C_4$  y halógeno;

$R^6$  es alquilo;

$R^7$  es alquilo, arilalquilo, cicloalquilo o haloalquilo;

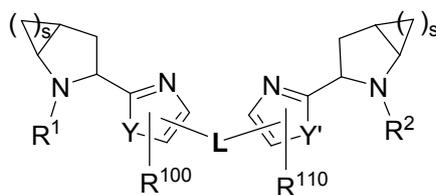
$R^{100}$  y  $R^{110}$  son seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, cianoalquilo y halo;

$R^c$  y  $R^d$  son seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, arilalquilo y cicloalquilo.

Los compuestos de la presente divulgación pueden ser eficaces para inhibir la función de la proteína NS5A de VHC. En particular, los compuestos de la presente divulgación pueden ser eficaces para inhibir el genotipo 1b de VHC o múltiples genotipos de VHC. Por tanto, la presente invención también incluye: (1) composiciones que comprenden un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un vehículo farmacéuticamente aceptable; y (2) un procedimiento para tratar una infección por VHC en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

### 10 Descripción detallada de la invención

En un primer aspecto de la presente divulgación se proporcionan compuestos de Fórmula (I):

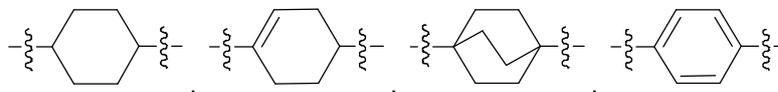


(I).

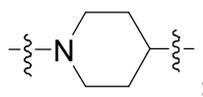
En una primera realización del primer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que:

s es 0 o 1;

L es  $-L^1-L^2-$ , en el que  $L^1$  y  $L^2$  son seleccionados independientemente de:

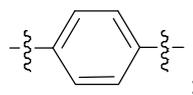


y



20

con la condición de que al menos uno de  $L^1$  y  $L^2$  sea distinto de



Y e  $Y'$  son independientemente oxígeno (O) o NH;

$R^1$  es hidrógeno o  $-C(O)R^x$ ;

25  $R^2$  es hidrógeno o  $-C(O)R^y$ ;

$R^x$  y  $R^y$  son seleccionados independientemente de cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, alcoxi y alquilo sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de arilo, alquenilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo,  $-OR^3$ ,  $-C(O)OR^4$ ,  $-NR^aR^b$  y  $-C(O)NR^cR^d$ ,

30 en los que arilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, haloalquilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, halógeno, ciano, nitro,  $-C(O)OR^4$ ,  $OR^5$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $(NR^aR^b)$ alquilo y  $(MeO)(HO)P(O)O-$  y

en los que cicloalquilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente condensados con un anillo aromático y pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, hidroxilo, halógeno, arilo,  $-NR^aR^b$ , oxo y  $-C(O)OR^4$ ;

R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo o arilalquilo;

R<sup>4</sup> es alquilo o arilalquilo;

R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo o arilalquilo;

5 R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilalquilo, heteroarilo, -C(O)R<sup>6</sup>, -C(O)OR<sup>7</sup>, -C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> y (NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>)alquilo, o como alternativa, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de cinco o seis miembros o una estructura de anillo bicíclica con puente, en los que dicho anillo de cinco o seis miembros o dicha estructura de anillo bicíclica con puente opcionalmente pueden contener uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre y pueden  
10 contener uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, arilo, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> y halógeno;

R<sup>6</sup> es alquilo;

R<sup>7</sup> es alquilo, arilalquilo o haloalquilo;

R<sup>100</sup> y R<sup>110</sup> son seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, cianoalquilo y halo;

R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> son seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, arilalquilo y cicloalquilo.

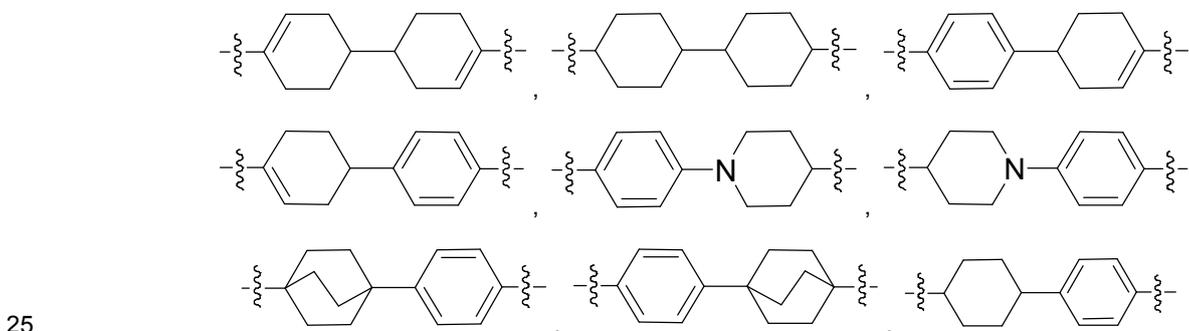
15 En una primera clase de compuestos de la primera realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que s es 0.

En una segunda clase de compuestos de la primera realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que s es 1.

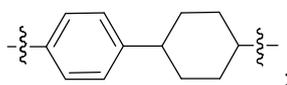
20 En una segunda realización del primer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que:

s es 0 o 1;

L se selecciona de:



y



Y e Y' son independientemente oxígeno (O) o NH;

R<sup>1</sup> es hidrógeno o -C(O)R<sup>x</sup>;

30 R<sup>2</sup> es hidrógeno o -C(O)R<sup>y</sup>;

R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> son seleccionados independientemente de cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, alcoxi y alquilo sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de arilo, alqueno, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, -OR<sup>3</sup>, -C(O)OR<sup>4</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> y -C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>,

35 en los que arilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, haloalquilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, halógeno, ciano, nitro, -C(O)OR<sup>4</sup>, OR<sup>5</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, (NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)alquilo y (MeO)(HO)P(O)O- y

en los que cicloalquilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente condensados con un anillo aromático y pueden

estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, hidroxilo, halógeno, arilo,  $-NR^aR^b$ , oxo y  $-C(O)OR^4$ ;

$R^3$  es hidrógeno, alquilo o arilalquilo;

$R^4$  es alquilo o arilalquilo;

5  $R^5$  es hidrógeno, alquilo o arilalquilo;

$R^a$  y  $R^b$  son seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilalquilo, heteroarilo,  $-C(O)R^6$ ,  $-C(O)OR^7$ ,  $-C(O)NR^cR^d$  y  $(NR^cR^d)$ alquilo, o como alternativa,  $R^a$  y  $R^b$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de cinco o seis miembros o una estructura de anillo bicíclica con puente, en los que dicho anillo de cinco o seis miembros o dicha estructura de anillo bicíclica con puente opcionalmente pueden contener uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre y pueden contener uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo  $C_1$  a  $C_6$ , haloalquilo  $C_1$  a  $C_4$ , arilo, hidroxilo, alcoxi  $C_1$  a  $C_6$ , haloalcoxi  $C_1$  a  $C_4$  y halógeno;

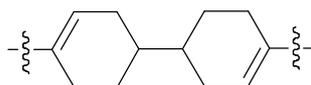
$R^6$  es alquilo;

$R^7$  es alquilo, arilalquilo o haloalquilo;

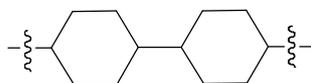
15  $R^{100}$  y  $R^{110}$  son seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, cianoalquilo y halo;

$R^c$  y  $R^d$  son seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, arilalquilo y cicloalquilo.

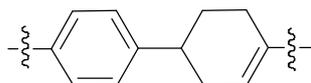
En una primera clase de compuestos de la segunda realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que L es



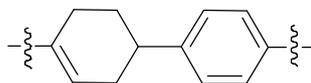
20 En una segunda clase de compuestos de la segunda realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que L es



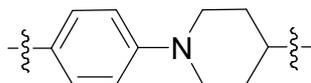
En una tercera clase de compuestos de la segunda realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que L es



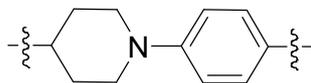
25 En una cuarta clase de compuestos de la segunda realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que L es



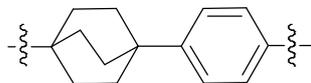
30 En una quinta clase de compuestos de la segunda realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que L es



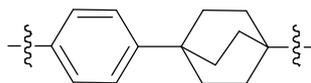
En una sexta clase de compuestos de la segunda realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que L es



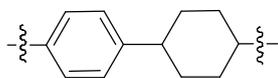
En una séptima clase de compuestos de la segunda realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que L es



5 En una octava clase de compuestos de la segunda realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que L es



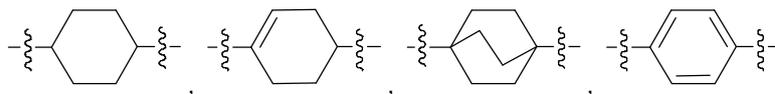
En una novena clase de compuestos de la segunda realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que L es



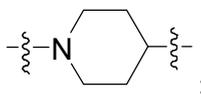
10 En una tercera realización del primer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

s es 0 o 1;

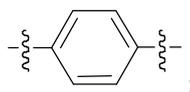
L es  $-L^1-L^2-$ , en el que  $L^1$  y  $L^2$  son seleccionados independientemente de:



15 y



con la condición de que al menos uno de  $L^1$  y  $L^2$  sea distinto de



cada uno de Y e Y' es NH;

20  $R^1$  es hidrógeno o  $-C(O)R^x$ ;

$R^2$  es hidrógeno o  $-C(O)R^y$ ;

$R^x$  y  $R^y$  son seleccionados independientemente de cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, alcoxi y alquilo sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de arilo, alqueno, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo,  $-OR^3$ ,  $-C(O)OR^4$ ,  $-NR^aR^b$  y  $-C(O)NR^cR^d$ ,

25 en los que arilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, haloalquilo, arilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halógeno, ciano, nitro,  $-C(O)OR^4$ ,  $OR^5$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $(NR^aR^b)$ alquilo y  $(MeO)(HO)P(O)O-$  y

30 en los que cicloalquilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente condensados con un anillo aromático y pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, hidroxilo, halógeno, arilo,  $-NR^aR^b$ , oxo y  $-C(O)OR^4$ ;

$R^3$  es hidrógeno, alquilo o arilalquilo;

$R^4$  es alquilo o arilalquilo;

$R^5$  es hidrógeno, alquilo o arilalquilo;

$R^a$  y  $R^b$  son seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilalquilo, heteroarilo,  $-C(O)R^6$ ,  $-C(O)OR^7$ ,  $-C(O)NR^cR^d$  y  $(NR^cR^d)$ alquilo, o como alternativa,  $R^a$  y  $R^b$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de cinco o seis miembros o una estructura de anillo bicíclica con puente, en los que dicho anillo de cinco o seis miembros o dicha estructura de anillo bicíclica con puente opcionalmente pueden contener uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre y pueden contener uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo  $C_1$  a  $C_6$ , haloalquilo  $C_1$  a  $C_4$ , arilo, hidroxilo, alcoxi  $C_1$  a  $C_6$ , haloalcoxi  $C_1$  a  $C_4$  y halógeno;

$R^6$  es alquilo;

$R^7$  es alquilo, arilalquilo o haloalquilo;

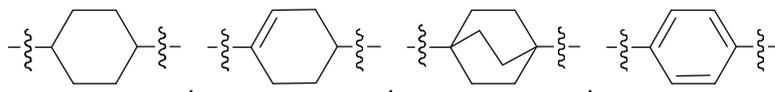
10  $R^{100}$  y  $R^{110}$  son seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, cianoalquilo y halo;

$R^c$  y  $R^d$  son seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, arilalquilo y cicloalquilo.

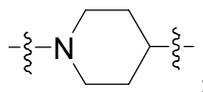
En una cuarta realización del primer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

s es 0 o 1;

15 L es  $-L^1-L^2-$ , en el que  $L^1$  y  $L^2$  son seleccionados independientemente de:



y



con la condición de que al menos uno de  $L^1$  y  $L^2$  sea distinto de



20 Y es oxígeno (O), e Y' es NH;  
 $R^1$  es hidrógeno o  $-C(O)R^x$ ;  
 $R^2$  es hidrógeno o  $-C(O)R^y$ ;  
 $R^x$  y  $R^y$  son seleccionados independientemente de cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, alcoxi y alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de arilo, alqueno, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo,  $-OR^3$ ,  $-C(O)OR^4$ ,  $-NR^aR^b$  y  $-C(O)NR^cR^d$ ,

en los que arilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, haloalquilo, arilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halógeno, ciano, nitro,  $-C(O)OR^4$ ,  $OR^5$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $(NR^aR^b)$ alquilo y  $(MeO)(HO)P(O)O-$  y

30 en los que cicloalquilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente condensados con un anillo aromático y pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, hidroxilo, halógeno, arilo,  $-NR^aR^b$ , oxo y  $-C(O)OR^4$ ;

$R^3$  es hidrógeno, alquilo o arilalquilo;

$R^4$  es alquilo o arilalquilo;

35  $R^5$  es hidrógeno, alquilo o arilalquilo;

$R^a$  y  $R^b$  son seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilalquilo, heteroarilo,  $-C(O)R^6$ ,  $-C(O)OR^7$ ,  $-C(O)NR^cR^d$  y  $(NR^cR^d)$ alquilo, o como alternativa,  $R^a$  y  $R^b$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de cinco o seis miembros o una estructura de anillo bicíclica con puente, en los que dicho anillo de cinco o seis miembros o dicha estructura de anillo bicíclica con puente opcionalmente pueden contener uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre y pueden

contener uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, arilo, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> y halógeno;

R<sup>6</sup> es alquilo;

R<sup>7</sup> es alquilo, arilalquilo o haloalquilo;

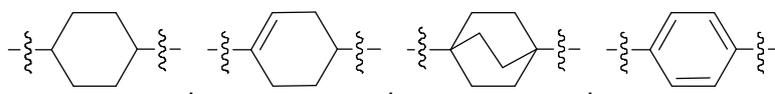
5 R<sup>100</sup> y R<sup>110</sup> son seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, cianoalquilo y halo;

R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> son seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, arilalquilo y cicloalquilo.

En una quinta realización del primer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

s es 0 o 1;

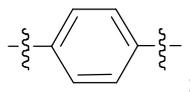
10 L es -L<sup>1</sup>-L<sup>2</sup>-, en el que L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> son seleccionados independientemente de:



y



con la condición de que al menos uno de L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> sea distinto de

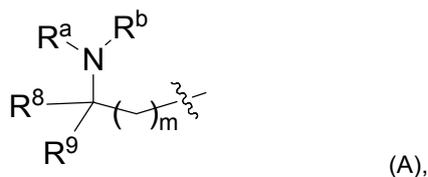


15

R<sup>1</sup> es -C(O)R<sup>x</sup>;

R<sup>2</sup> es -C(O)R<sup>y</sup>;

R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> son independientemente alquilo sustituido con al menos un -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, caracterizado por la Fórmula (A):



20 en la que:

m es 0 o 1;

R<sup>8</sup> es hidrógeno o alquilo;

25 R<sup>9</sup> se selecciona de hidrógeno, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo y alquilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de arilo, alqueno, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, heterobicyclilo, -OR<sup>3</sup>, -C(O)OR<sup>4</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> y -C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>,

en los que arilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, haloalquilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, halógeno, ciano, nitro, -C(O)OR<sup>4</sup>, OR<sup>5</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, (NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)alquilo y (MeO)(HO)P(O)O-

30 en los que cicloalquilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente condensados con un anillo aromático y pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, hidroxilo, halógeno, arilo, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, oxo y -C(O)OR<sup>4</sup>;

R<sup>100</sup> y R<sup>110</sup> son seleccionados independientemente de hidrógeno y halógeno;

R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo o arilalquilo;

R<sup>4</sup> es alquilo o arilalquilo;

R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo o arilalquilo;

5 R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilalquilo, heteroarilo, -C(O)R<sup>6</sup>, -C(O)OR<sup>7</sup>, -C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> y (NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>)alquilo, o como alternativa, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de cinco o seis miembros o una estructura de anillo bicíclica con puente, en los que dicho anillo de cinco o seis miembros o dicha estructura de anillo bicíclica con puente opcionalmente pueden contener uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre y pueden contener uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, arilo, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> y halógeno;

10 R<sup>6</sup> es alquilo;

R<sup>7</sup> es alquilo, arilalquilo o haloalquilo;

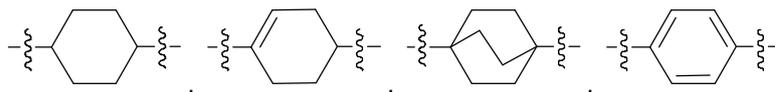
R<sup>100</sup> y R<sup>110</sup> son seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, cianoalquilo y halo; y

R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> son seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, arilalquilo y cicloalquilo.

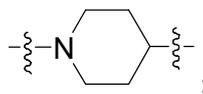
15 En una sexta realización del primer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que:

s es 0 o 1;

L es -L<sup>1</sup>-L<sup>2</sup>-, en el que L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> son seleccionados independientemente de:

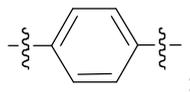


y



20

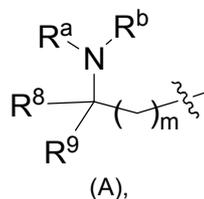
con la condición de que al menos uno de L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> sea distinto de



R<sup>1</sup> es -C(O)R<sup>x</sup>;

R<sup>2</sup> es -C(O)R<sup>y</sup>;

25 R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> son independientemente alquilo sustituido con al menos un -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, caracterizado por la Fórmula (A):

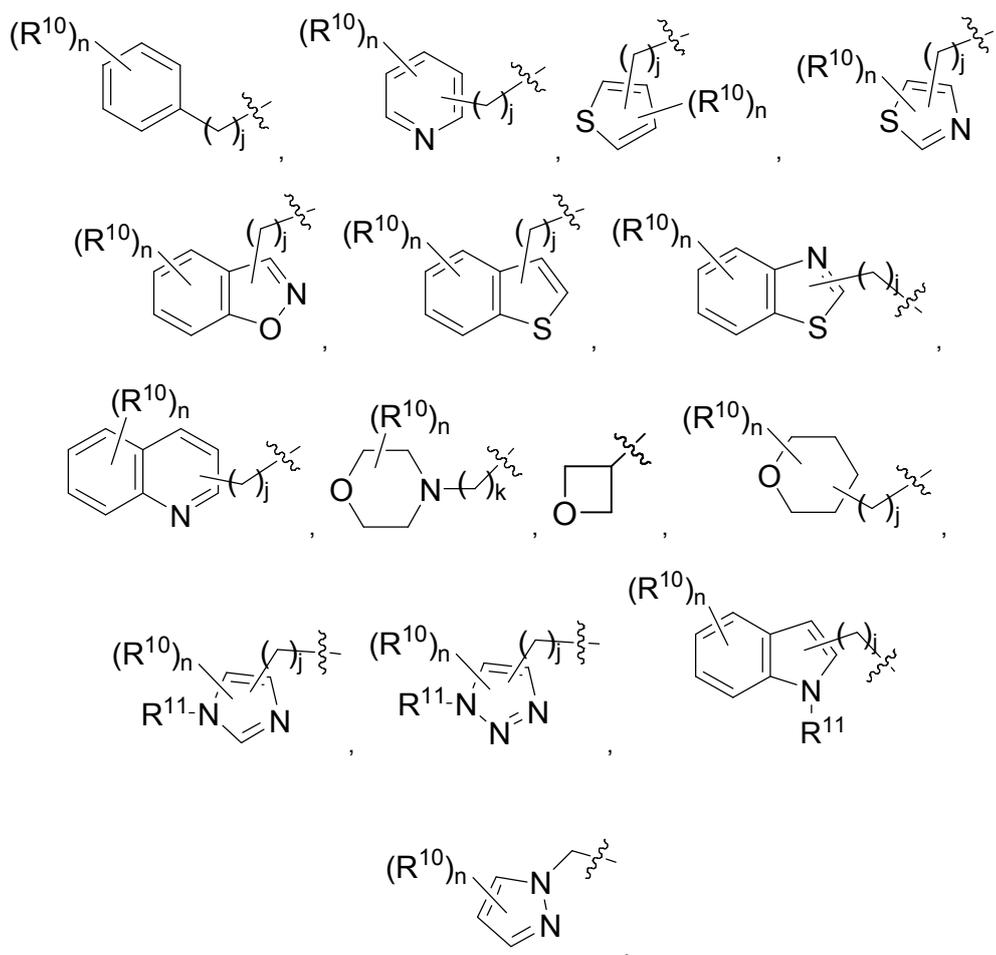


en la que:

m es 0;

30 R<sup>8</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>;

R<sup>9</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con -OR<sup>12</sup>, cicloalquilo C<sub>3</sub> a C<sub>6</sub>, alilo, -CH<sub>2</sub>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, (NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>)alquilo,



5 y

en las que j es 0 o 1;

k es 1, 2 o 3;

n es 0 o un número entero seleccionado de 1 a 4;

10 cada  $R^{10}$  es independientemente hidrógeno, alquilo  $C_1$  a  $C_4$ , haloalquilo  $C_1$  a  $C_4$ , halógeno, nitro,  $-OBn$  o  $(MeO)(OH)P(O)O-$ ;

$R^{11}$  es hidrógeno, alquilo  $C_1$  a  $C_4$  o bencilo;

$R^{12}$  es hidrógeno, alquilo  $C_1$  a  $C_4$  o bencilo;

$R^a$  es hidrógeno o alquilo  $C_1$  a  $C_4$ ;

15  $R^b$  es alquilo  $C_1$  a  $C_4$ , cicloalquilo  $C_3$  a  $C_6$ , bencilo, 3-piridilo, pirimidin-5-ilo, acetilo,  $-C(O)OR^7$  o  $-C(O)NR^cR^d$ ;

$R^7$  es alquilo  $C_1$  a  $C_4$  o haloalquilo  $C_1$  a  $C_4$ ;

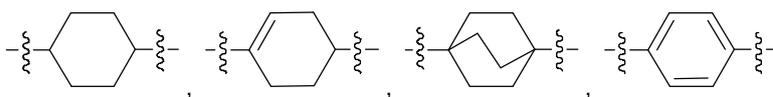
$R^{100}$  y  $R^{110}$  son seleccionados independientemente de hidrógeno y halo; y  $R^c$  es hidrógeno o alquilo  $C_1$  a  $C_4$ ; y

$R^d$  es hidrógeno, alquilo  $C_1$  a  $C_4$  o cicloalquilo  $C_3$  a  $C_6$ .

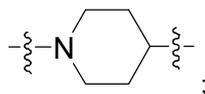
20 En una séptima realización del primer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que:

s es 0 o 1;

L es  $-L^1-L^2-$ , en el que  $L^1$  y  $L^2$  son seleccionados independientemente de:



y



con la condición de que al menos uno de L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> sea distinto de

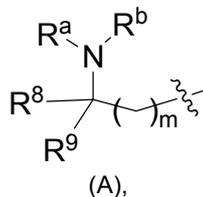


5

R<sup>1</sup> es -C(O)R<sup>x</sup>;

R<sup>2</sup> es -C(O)R<sup>y</sup>;

R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> son independientemente alquilo sustituido con al menos un -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, caracterizado por la Fórmula (A):



10

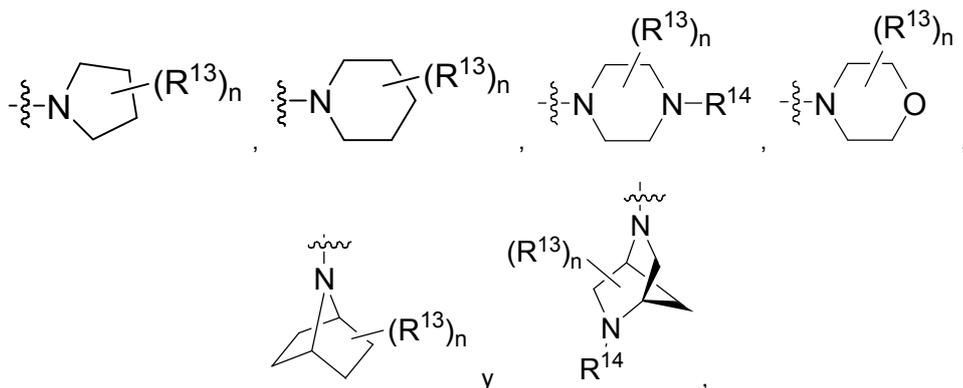
en la que:

m es 0;

R<sup>8</sup> es hidrógeno.

15 R<sup>9</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con uno hasta cinco sustituyentes seleccionados de alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, halógeno, alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, hidroxilo, ciano y nitró; y

NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> es un grupo heterociclilo o heterobicyclilo seleccionado de:



en las que n es 0, 1 o 2;

20 cada R<sup>13</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, fenilo, trifluorometilo, halógeno, hidroxilo, metoxi y oxo;

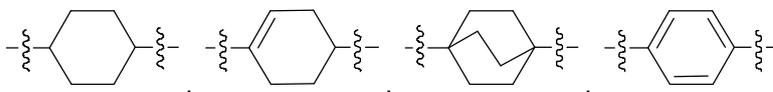
R<sup>14</sup> es alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, fenilo, bencilo o un grupo C(O)OR<sup>15</sup>, en la que R<sup>15</sup> es alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, fenilo o bencilo; y

R<sup>100</sup> y R<sup>110</sup> son seleccionados independientemente de hidrógeno y halógeno.

25 En una octava realización del primer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que:

s es 0 o 1;

L es  $-L^1-L^2-$ , en el que  $L^1$  y  $L^2$  son seleccionados independientemente de:

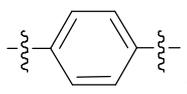


y



5

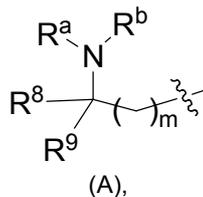
con la condición de que al menos uno de  $L^1$  y  $L^2$  sea distinto de



$R^1$  es  $-C(O)R^x$ ;

$R^2$  es  $-C(O)R^y$ ;

10  $R^x$  y  $R^y$  son independientemente alquilo sustituido con al menos un  $-NR^aR^b$ , caracterizado por la Fórmula (A):



en la que:

m es 1;

15  $R^8$  es hidrógeno.

$R^9$  es alquilo  $C_1$  a  $C_6$ , arilalquilo o heteroarilalquilo;

$R^{100}$  y  $R^{110}$  son seleccionados independientemente de hidrógeno y halo;

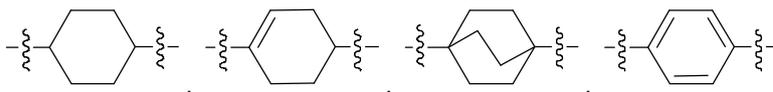
$R^a$  es hidrógeno; y

$R^b$  es  $-C(O)OR^7$ , en la que  $R^7$  es alquilo  $C_1$  a  $C_6$ .

20 En una novena realización del primer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que:

s es 0 o 1;

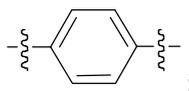
L es  $-L^1-L^2-$ , en el que  $L^1$  y  $L^2$  son seleccionados independientemente de:



25 y



con la condición de que al menos uno de  $L^1$  y  $L^2$  sea distinto de

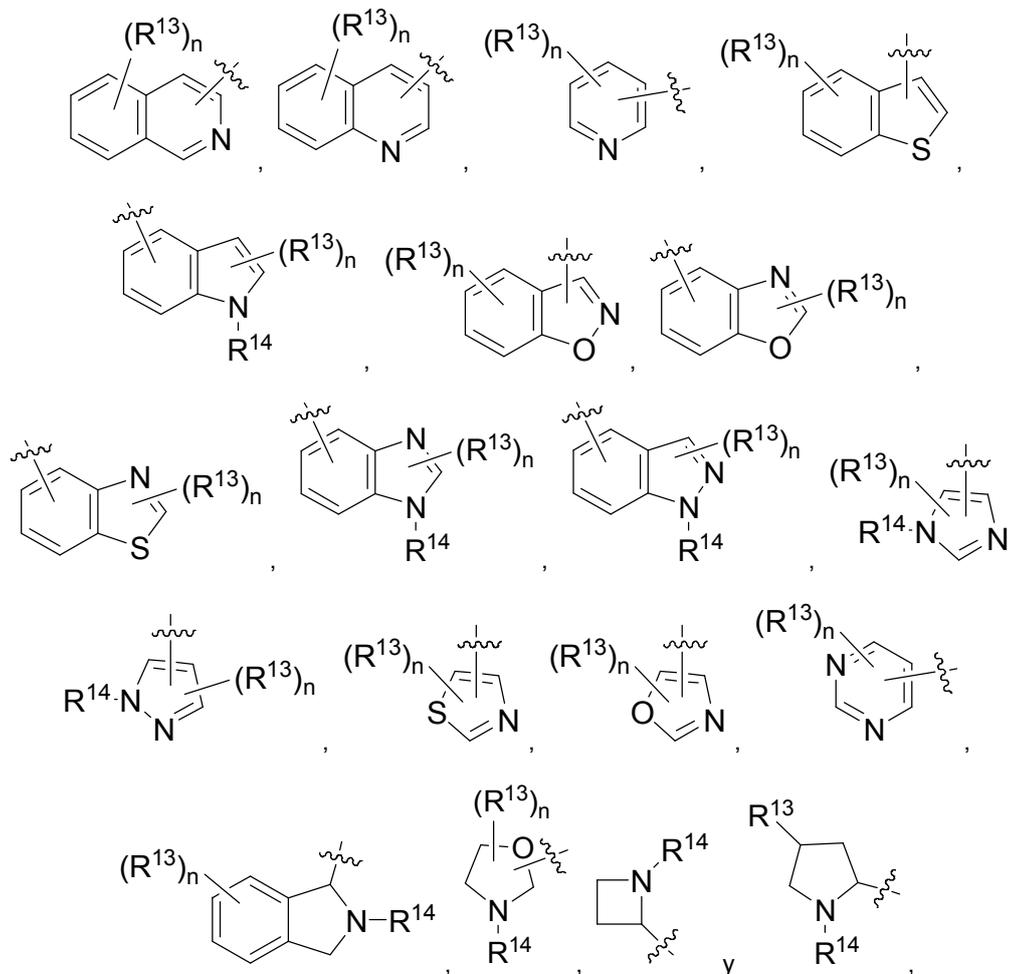


R<sup>1</sup> es -C(O)R<sup>x</sup>;

R<sup>2</sup> es -C(O)R<sup>y</sup>;

R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> son heteroarilo o heterociclilo seleccionado independientemente de:

5



10 en las que n es 0 o un número entero seleccionado de 1 a 4;

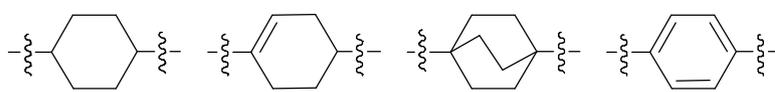
cada R<sup>13</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, fenilo, bencilo, alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, heterociclilo, halógeno, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, hidroxilo, ciano y oxo, en la que R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> son independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>; y

R<sup>14</sup> es hidrógeno (H), alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, bencilo o -C(O)OR<sup>d</sup>, en la que R<sup>d</sup> es alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>.

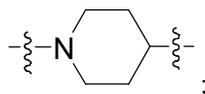
15 En una décima realización del primer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que:

s es 0 o 1;

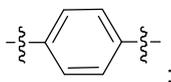
L es -L<sup>1</sup>-L<sup>2</sup>-, en el que L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> son seleccionados independientemente de:



20 y



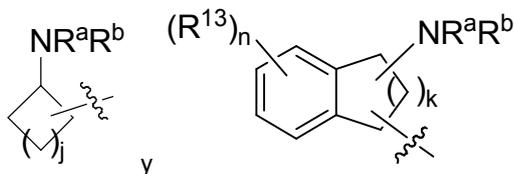
con la condición de que al menos uno de  $L^1$  y  $L^2$  sea distinto de



$R^1$  es  $-C(O)R^x$ ;

5  $R^2$  es  $-C(O)R^y$ ;

$R^x$  y  $R^y$  son cicloalquilo seleccionado independientemente de:



en las que  $j$  es 0, 1, 2 o 3;

$k$  es 0, 1 o 2;

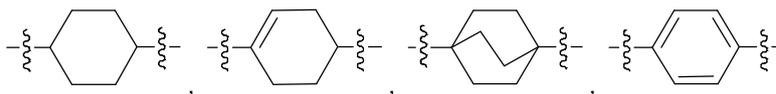
10  $n$  es 0 o un número entero seleccionado de 1 a 4;

cada  $R^{13}$  se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo  $C_1$  a  $C_6$ , haloalquilo  $C_1$  a  $C_4$ , alcoxi  $C_1$  a  $C_6$ , halógeno, hidroxilo, ciano y nitro; y cada uno de  $R^a$  y  $R^b$  es independientemente hidrógeno, alquilo  $C_1$  a  $C_6$ , o  $C(O)OR^7$ , en la que  $R^7$  es alquilo  $C_1$  a  $C_6$ .

15 En una undécima realización del primer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que:

$s$  es 0 o 1;

$L$  es  $-L^1-L^2-$ , en el que  $L^1$  y  $L^2$  son seleccionados independientemente de:

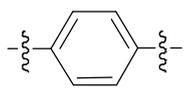


y



20

con la condición de que al menos uno de  $L^1$  y  $L^2$  sea distinto de

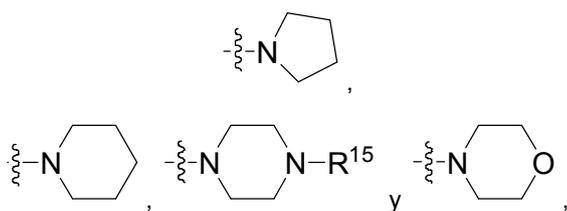


$R^1$  es  $-C(O)R^x$ ;

$R^2$  es  $-C(O)R^y$ ;

25  $R^x$  y  $R^y$  son independientemente arilalquilo, en el que la parte arilo de dicho arilalquilo puede estar opcionalmente sustituida con  $(NR^aR^b)$ alquilo; y

$R^a$  y  $R^b$  son independientemente hidrógeno, alquilo  $C_1$  a  $C_6$ , o bencilo o, como alternativa,  $R^a$  y  $R^b$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de cinco o seis miembros seleccionado de

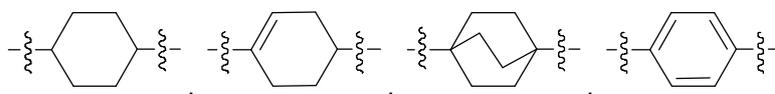


en los que R<sup>15</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> o bencilo.

5 En una duodécima realización del primer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que:

s es 0 o 1;

L es -L<sup>1</sup>-L<sup>2</sup>-, en el que L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> son seleccionados independientemente de:



10



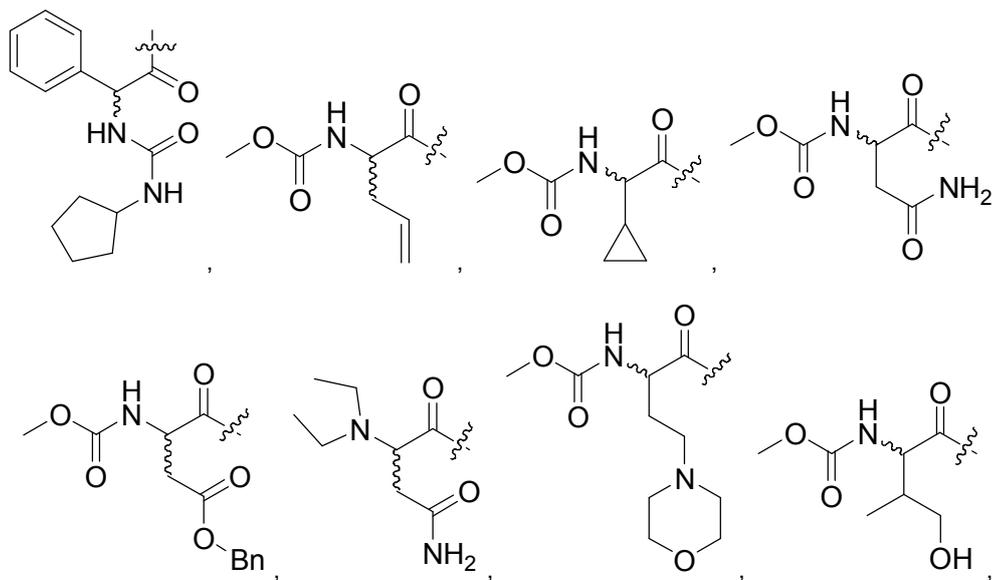
con la condición de que al menos uno de L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> sea distinto de

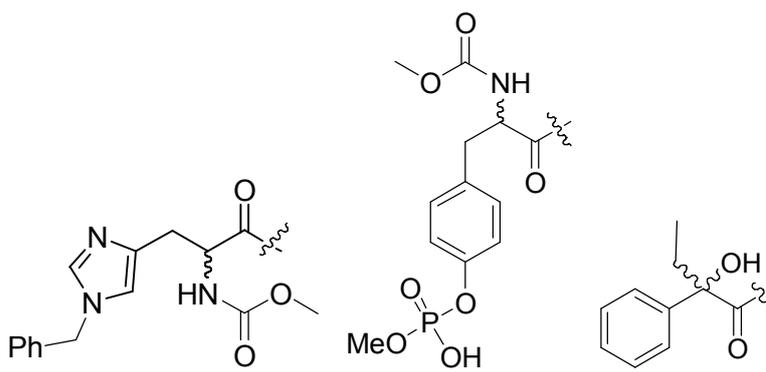


R<sup>1</sup> es -C(O)R<sup>x</sup>;

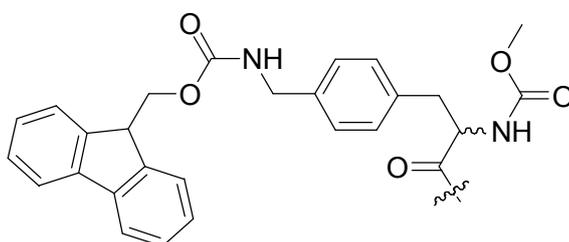
R<sup>2</sup> es -C(O)R<sup>y</sup>;

15 R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> son iguales y son seleccionados del grupo que consiste en:





y



5 en las que un enlace ondulado ( ~ ) en la estructura indica que un centro estereogénico al que está unido el enlace puede tomar la configuración (R) o (S) siempre que no se incumplan los principios del enlace químico.

En una decimotercera realización del primer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que:

S es 0 o 1;

R<sup>1</sup> es -C(O)R<sup>x</sup>;

10 R<sup>2</sup> es -C(O)R<sup>y</sup>;

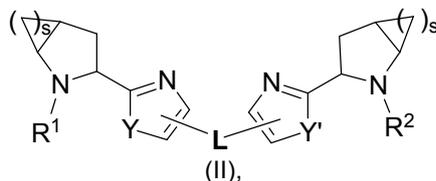
R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> son ambos t-butoxi.

En una decimocuarta realización del primer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que:

s es 0 o 1; y

15 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son ambos hidrógeno.

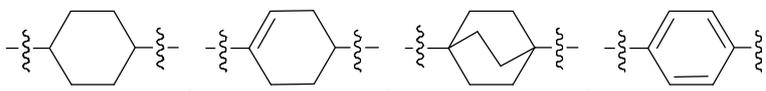
En una decimoquinta realización del primer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (II):



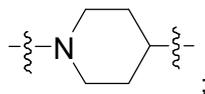
20 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

s es 0 o 1;

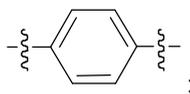
L es -L<sup>1</sup>-L<sup>2</sup>-, en el que L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> son seleccionados independientemente de:



y



con la condición de que al menos uno de L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> sea distinto de



5 Y e Y' son independientemente oxígeno (O) o NH;

R<sup>1</sup> es hidrógeno o -C(O)R<sup>x</sup>;

R<sup>2</sup> es hidrógeno o -C(O)R<sup>y</sup>;

10 R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> son seleccionados independientemente de cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, alcoxi y alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de arilo, alqueno, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, -OR<sup>3</sup>, -C(O)OR<sup>4</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> y -C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>,

en los que arilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, haloalquilo, arilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halógeno, ciano, nitro, -C(O)OR<sup>4</sup>, OR<sup>5</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, (NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)alquilo y (MeO)(HO)P(O)O- y

15 en los que cicloalquilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente condensados con un anillo aromático y pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, hidroxilo, halógeno, arilo, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, oxo y -C(O)OR<sup>4</sup>;

R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo o arilalquilo;

R<sup>4</sup> es alquilo o arilalquilo;

R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo o arilalquilo;

20 R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilalquilo, heteroarilo, -C(O)R<sup>6</sup>, -C(O)OR<sup>7</sup>, -C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> y (NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>)alquilo, o como alternativa, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de cinco o seis miembros o una estructura de anillo bicíclica con puente, en los que dicho anillo de cinco o seis miembros o dicha estructura de anillo bicíclica con puente opcionalmente pueden contener uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre y pueden  
25 contener uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, arilo, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> y halógeno;

R<sup>6</sup> es alquilo;

R<sup>7</sup> es alquilo, arilalquilo o haloalquilo; y

R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> son seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, arilalquilo y cicloalquilo.

30 En una decimosexta realización del primer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, seleccionado del grupo que consiste en:

(1R)-2-((2S)-2-(4-(4-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenoxi)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina;

35 (1R)-2-((2S)-2-(4-(4-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-hidroxi-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenoxi)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletanol;

(oxibis(4,1-fenilen-1H-imidazol-4,2-diil(2S)-2,1-pirrolidindiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetilo;

(1R)-2-((2S)-2-(4-(3-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)fenoxi)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina;

40 (1R)-2-((2S)-2-(4-(3-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-hidroxi-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)fenoxi)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletanol;

- ((1R)-2-((2S)-2-(4-(3-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)fenoxi)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo;
- (1R)-2-((2S)-2-(4-(4-((4-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)bencil)oxi)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina;
- 5 ((1R)-2-((2S)-2-(4-(4-((4-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)bencil)oxi)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo;
- (1R)-2-((2S)-2-(4-(4-(2-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)etil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina;
- (1R,1'R)-2,2'-(1,2-etanodiilbis(4,1-fenilen-1H-imidazol-4,2-diil(2S)-2,1-pirrolidindiil))bis(2-oxo-1-feniletanol);
- 10 (1,2-etanodiilbis(4,1-fenilen-1H-imidazol-4,2-diil(2S)-2,1-pirrolidindiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetilo;
- N',N'''-(1,2-etanodiilbis(4,1-fenilen-1H-imidazol-4,2-diil(2S)-2,1-pirrolidindiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))bis(1-etilurea);
- 15 1-ciclopentil-3-((1R)-2-((2S)-2-(4-(4-(2-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-((ciclopentilcarbamoil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)etil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)urea;
- (1R)-2-((2S)-2-(4-(4-((4-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)bencil)oxi)metil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina;
- (1R)-2-((2S)-2-(4-(4-((4-(2-((2S)-1-((2R)-2-hidroxi-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)bencil)oxi)metil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletanol;
- 20 (oxibis(metilen-4,1-fenilen-1H-imidazol-4,2-diil(2S)-2,1-pirrolidindiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetilo;
- 1-metil-3-((1R)-2-((2S)-2-(4-(4-((4-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metilcarbamoil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)bencil)oxi)metil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)urea;
- 25 1-etil-3-((1R)-2-((2S)-2-(4-(4-((4-(2-((2S)-1-((2R)-2-((etilcarbamoil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)bencil)oxi)metil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)urea;
- 1-ciclopentil-3-((1R)-2-((2S)-2-(4-(4-((4-(2-((2S)-1-((2R)-2-((ciclopentilcarbamoil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)bencil)oxi)metil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)urea;
- (1R)-2-((2S)-2-(4-(3-((4-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)bencil)oxi)metil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina;
- 30 (1R)-2-((2S)-2-(4-(3-((4-(2-((2S)-1-((2R)-2-hidroxi-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)bencil)oxi)metil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletanol;
- ((1R)-2-((2S)-2-(4-(3-((4-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)bencil)oxi)metil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo;
- 35 1-metil-3-((1R)-2-((2S)-2-(4-(3-((4-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metilcarbamoil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)bencil)oxi)metil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)urea;
- 1-etil-3-((1R)-2-((2S)-2-(4-(3-((4-(2-((2S)-1-((2R)-2-((etilcarbamoil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)bencil)oxi)metil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)urea;
- 1-ciclopentil-3-((1R)-2-((2S)-2-(4-(3-((4-(2-((2S)-1-((2R)-2-((ciclopentilcarbamoil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)bencil)oxi)metil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)urea;
- 40 (1,1':4',1''-terfenil-4,4''-diilbis(1H-imidazol-4,2-diil(2S)-2,1-pirrolidindiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetilo;
- (1R)-2-((2S)-2-(4-(4''-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-1,1':4',1''-terfenil-4-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina;
- 45 ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4-(4-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)ciclohexil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-cloro-5-(4-(4-(4-cloro-2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-

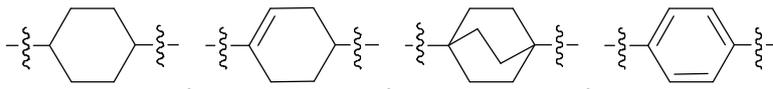
2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-5-il)bicyclo[2.2.2]oct-1-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo; y

sus estereoisómeros correspondientes.

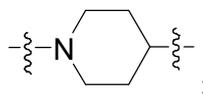
5 En un segundo aspecto la presente divulgación proporciona una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que

s es 0 o 1;

L es  $-L^1-L^2-$ , en el que  $L^1$  y  $L^2$  son seleccionados independientemente de:



10 y



Y e Y' son independientemente oxígeno (O) o NH;

$R^1$  es hidrógeno o  $-C(O)R^x$ ;

$R^2$  es hidrógeno o  $-C(O)R^y$ ;

15  $R^x$  y  $R^y$  son seleccionados independientemente de cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, alcoxi y alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de arilo, alqueno, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo,  $-OR^3$ ,  $-C(O)OR^4$ ,  $-NR^aR^b$  y  $-C(O)NR^cR^d$ ,

20 en los que arilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, haloalquilo, arilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halógeno, ciano, nitro,  $-C(O)OR^4$ ,  $OR^5$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $(NR^aR^b)$ alquilo y  $(MeO)(HO)P(O)O-$  y

en los que cicloalquilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente condensados con un anillo aromático y pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, hidroxilo, halógeno, arilo,  $-NR^aR^b$ , oxo y  $-C(O)OR^4$ ;

$R^3$  es hidrógeno, alquilo o arilalquilo;

25  $R^4$  es alquilo o arilalquilo;

$R^5$  es hidrógeno, alquilo o arilalquilo;

30  $R^a$  y  $R^b$  son seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilalquilo, heteroarilo,  $-C(O)R^6$ ,  $-C(O)OR^7$ ,  $-C(O)NR^cR^d$  y  $(NR^cR^d)$ alquilo, o como alternativa,  $R^a$  y  $R^b$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de cinco o seis miembros o una estructura de anillo bicíclica con puente, en los que dicho anillo de cinco o seis miembros o dicha estructura de anillo bicíclica con puente opcionalmente pueden contener uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre y pueden contener uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo  $C_1$  a  $C_6$ , haloalquilo  $C_1$  a  $C_4$ , arilo, hidroxilo, alcoxi  $C_1$  a  $C_6$ , haloalcoxi  $C_1$  a  $C_4$  y halógeno;

$R^6$  es alquilo;

35  $R^7$  es alquilo, arilalquilo o haloalquilo;

$R^{100}$  y  $R^{110}$  son seleccionados independientemente de hidrógeno y halo; y

$R^c$  y  $R^d$  son seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, arilalquilo y cicloalquilo.

En una primera realización del segundo aspecto la composición comprende además al menos un compuesto adicional que tenga actividad contra el VHC.

40 En una segunda realización del segundo aspecto al menos uno de los compuestos adicionales es un interferón o una ribavirina.

En una tercera realización del segundo aspecto el interferón se selecciona de interferón alfa-2B, interferón alfa pegilado, interferón de consenso, interferón alfa-2A e interferón tau linfoblastoide.

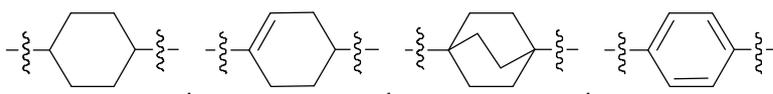
5 En una cuarta realización del segundo aspecto la presente divulgación proporciona una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos un compuesto adicional que tenga actividad contra VHC, en la que al menos uno de los compuestos adicionales se selecciona de interleucina 2, interleucina 6, interleucina 12, un compuesto que potencia el desarrollo de una respuesta de linfocitos T auxiliares de tipo 1, ARN de interferencia, ARN no codificante, Imiqimod, ribavirina, un inhibidor de inosina 5'-monofosfato deshidrogenasa, amantadina y rimantadina.

10 En una quinta realización del segundo aspecto la presente divulgación proporciona una composición que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos un compuesto adicional que tenga actividad contra el VHC, en la que al menos uno de los compuestos adicionales es eficaz para inhibir la función de una diana seleccionada de metaloproteasa del VHC, serina proteasa del VHC, polimerasa del VHC, helicasa del VHC, proteína NS4B del VHC, entrada del VHC, ensamblaje del VHC, salida del VHC, proteína NS5A del VHC y IMPDH para el tratamiento de una infección por VHC.

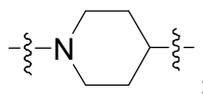
En un tercer aspecto la presente divulgación proporciona un procedimiento para tratar una infección por VHC en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que

20 s es 0 o 1;

L es  $-L^1-L^2-$ , en el que  $L^1$  y  $L^2$  son seleccionados independientemente de:



y



25 Y e Y' son independientemente oxígeno (O) o NH;

R<sup>1</sup> es hidrógeno o  $-C(O)R^x$ ;

R<sup>2</sup> es hidrógeno o  $-C(O)R^y$ ;

30 R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> son seleccionados independientemente de cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, alcoxi y alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de arilo, alquenilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo,  $-OR^3$ ,  $-C(O)OR^4$ ,  $-NR^aR^b$  y  $-C(O)NR^cR^d$ ,

en los que arilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, haloalquilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, halógeno, ciano, nitro,  $-C(O)OR^4$ ,  $OR^5$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $(NR^aR^b)$ alquilo y  $(MeO)(HO)P(O)O-$  y

35 en los que cicloalquilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente condensados con un anillo aromático y pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, hidroxilo, halógeno, arilo,  $-NR^aR^b$ , oxo y  $-C(O)OR^4$ ;

R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo o arilalquilo;

R<sup>4</sup> es alquilo o arilalquilo;

R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo o arilalquilo;

40 R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilalquilo, heteroarilo,  $-C(O)R^6$ ,  $-C(O)OR^7$ ,  $-C(O)NR^cR^d$  y  $(NR^cR^d)$ alquilo, o como alternativa, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de cinco o seis miembros o una estructura de anillo bicíclica con puente, en los que dicho anillo de cinco o seis miembros o dicha estructura de anillo bicíclica con puente opcionalmente pueden contener uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre y pueden  
45 contener uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>,

arilo, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> y halógeno;

R<sup>6</sup> es alquilo;

R<sup>7</sup> es alquilo, arilalquilo o haloalquilo; y

R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> son seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, arilalquilo y cicloalquilo.

- 5 En una primera realización del tercer aspecto, el procedimiento comprende además administrar al menos un compuesto adicional que tenga actividad contra VHC antes, después o simultáneamente al compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una segunda realización del tercer aspecto, al menos uno de los compuestos adicionales es un interferón o una ribavirina.

- 10 En una tercera realización del tercer aspecto, el interferón se selecciona de interferón alfa-2B, interferón alfa pegilado, interferón de consenso, interferón alfa-2A, e interferón tau linfoblastoide.

- 15 En una cuarta realización del tercer aspecto, la presente divulgación proporciona un procedimiento para tratar una infección por VHC en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un compuesto adicional que tenga actividad contra VHC antes, después o simultáneamente al compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que al menos uno de los compuestos adicionales se selecciona de interleucina 2, interleucina 6, interleucina 12, un compuesto que potencia el desarrollo de una respuesta de linfocitos T auxiliares de tipo 1, ARN de interferencia, ARN no codificante, Imiqimod, ribavirina, un inhibidor de inosina 5'-monofosfato deshidrogenasa, amantadina y rimantadina.

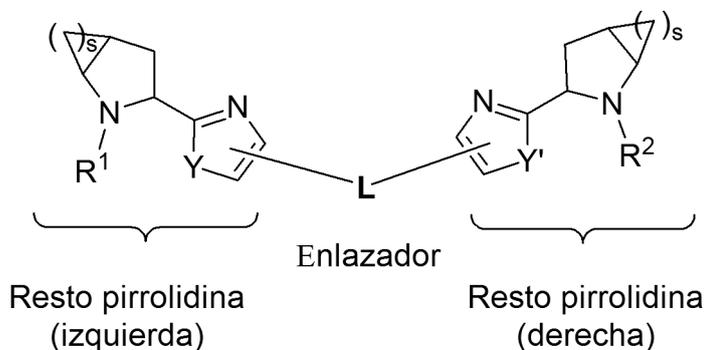
- 20 En una quinta realización del tercer aspecto, la presente divulgación proporciona un procedimiento para tratar una infección por VHC en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un compuesto adicional que tenga actividad contra VHC antes, después o simultáneamente al compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que al menos uno de los compuestos adicionales es eficaz para inhibir la función de una diana que se selecciona a partir de metaloproteasa de VHC, serina proteasa de VHC, polimerasa de VHC, helicasa de VHC, proteína NS4B de VHC, entrada de VHC, ensamblaje de VHC, salida de VHC, proteína NS5A de VHC e IMPDH para el tratamiento de una infección por VHC.

Otros aspectos de la presente divulgación pueden incluir combinaciones adecuadas de realizaciones descritas en el presente documento.

- 30 Todavía pueden encontrarse otros aspectos y realizaciones en la descripción que se proporciona en el presente documento.

La descripción de la presente divulgación en el presente documento debería interpretarse de forma congruente con las leyes y principios de los enlaces químicos. En algunos casos, puede ser necesario eliminar un átomo de hidrógeno para acomodar un sustituyente en cualquier lugar dado.

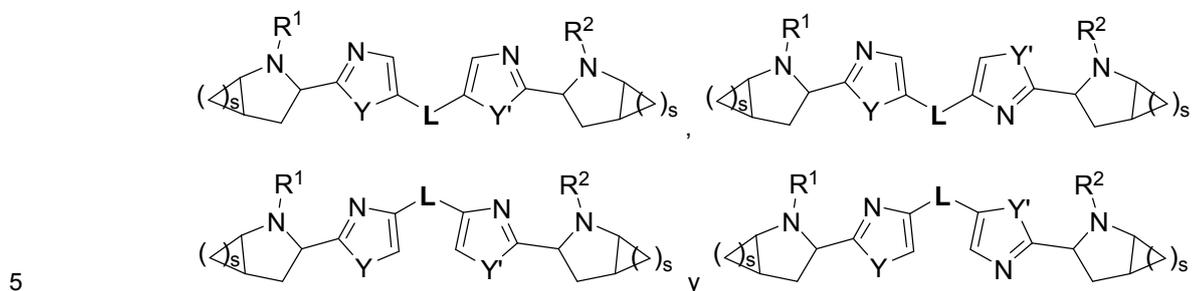
- 35 A continuación se ilustran ciertas características de la estructura de Fórmula (I):



- 40 En la Fórmula (I), tal como se representa antes, el “resto pirrolidina” a la izquierda del “enlazador” es independiente del “resto pirrolidina” a la derecha del grupo enlazador en lo que respecta, por ejemplo a, (1) la forma tautomérica del anillo imidazol cuando Y o Y' es NH, (2) la configuración absoluta de los centros estereogénicos del anillo pirrolidina y (3) los sustituyentes del nitrógeno de la pirrolidina, es decir, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son independientes el uno del otro,

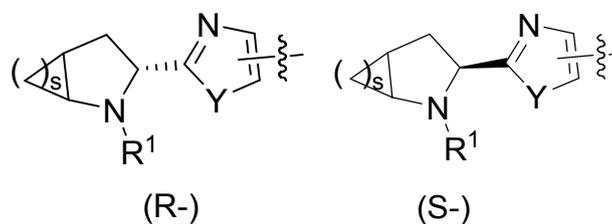
aunque en algunas circunstancias son preferentemente iguales.

En lo que se refiere a la conexión entre el enlazador "L" y los restos pirrolidina, la Fórmula (I) incluye todas las posibles combinaciones siguientes:

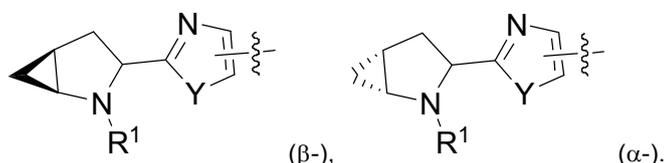


en las que Y e Y' son independientemente oxígeno (O) o NH.

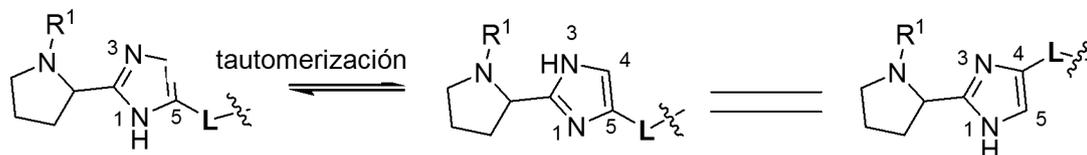
En un anillo pirrolidina, el centro de carbono estereogénico al que está unido un heterociclo de cinco miembros puede tomar cualquiera de las configuraciones (R) o (S) como se representa a continuación:



10 Cuando un anillo ciclopropilo está condensado en un anillo pirrolidina, es decir, cuando s es 1, el grupo CH<sub>2</sub> del anillo ciclopropilo condensado puede adoptar la posición α- o β- relativa al anillo pirrolidina, como se representa a continuación:

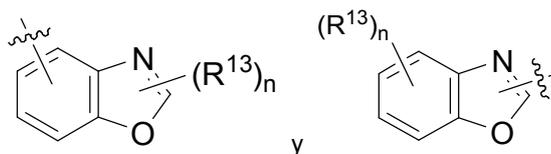


15 En la Fórmula (I), cuando bien Y o Y' es NH, la unión entre el enlazador "L" y el anillo imidazol resultante puede tener lugar en la posición C-4 o la C-5 (véase a continuación) del anillo imidazol. Como comprenderá un experto en la técnica, debido a la tautomerización del anillo imidazol, una unión del enlazador "L" a la posición C-4 puede ser equivalente a una unión del enlazador a la posición C-5, como se muestra en la siguiente ecuación:



20 Por tanto, se pretende que la presente divulgación abarque todas las uniones posibles incluso cuando una estructura represente solo una de ellos.

25 En la presente divulgación, un enlace flotante (por ejemplo, ) o un sustituyente flotante (por ejemplo, -R<sup>13</sup>) en una estructura indica que el enlace o sustituyente puede unirse a cualquier posición disponible de la estructura retirando un hidrógeno de la posición disponible. Se debería entender que en una estructura anular bicíclica o policíclica, a no ser que se defina de otra manera, la posición de un enlace flotante o de un sustituyente flotante no limita la posición de dicho enlace o sustituyente en un anillo específico. Por lo tanto, debería interpretarse que los dos grupos sustituyentes siguientes son equivalentes:



Debería entenderse que los compuestos que incluye la presente divulgación son los que son adecuadamente estables para usar como agente farmacéutico.

- 5 Se pretende que la definición de cualquier sustituyente o variable en una localización particular de una molécula sea independiente de sus definiciones en otro lugar de esa molécula. Por ejemplo, para el sustituyente  $(R^{10})_n$ , cuando  $n$  es 2, cada uno de los dos grupos  $R^{10}$  puede ser igual o distinto.

### Definiciones

Anteriormente se han proporcionado definiciones para cada uno de los grupos definidos. Además, se usarán las siguientes definiciones.

- 10 Tal como se usa en el presente documento, las formas en singular “uno”, “una” y “la” “el” incluyen las referencias en plural a no ser que el contexto claramente indique lo contrario.

A no ser que se indique lo contrario, todos los grupos arilo, cicloalquilo, heteroarilo 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.”

- 15 El término “acetilo,” tal como se usa en el presente documento, se refiere a  $-C(O)CH_3$ .

- 20 El término “alqueno,” tal como se usa en el presente documento, se refiere a una cadena hidrocarbonada monovalente, lineal o ramificada, que tiene uno o más dobles enlaces en la misma. El enlace doble de un grupo alqueno puede no estar conjugado o estar conjugado a otro grupo insaturado. Grupos alqueno adecuados incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, grupos alqueno  $C_2$  a  $C_{10}$ , tales como vinilo, alilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, butadienilo, pentadienilo, hexadienilo, 2-etilhexenilo, 2-propil-2-butenilo, 4-(2-metil-3-butenil)-pentenilo. Un grupo alqueno puede no estar sustituido o estar sustituido con uno o dos sustituyentes adecuados.

El término “alcoxi,” tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo unido a un resto molecular principal mediante un átomo de oxígeno. Ejemplos representativos de grupos alcoxi incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, metoxi ( $CH_3O-$ ), etoxi ( $CH_3CH_2O-$ ) y t-butoxi ( $(CH_3)_3CO-$ ).

- 25 El término “alquilo,” tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo derivado de un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada mediante eliminación de un hidrógeno de uno de los carbonos saturados. El grupo alquilo preferentemente contiene de uno a diez átomos de carbono. Ejemplos representativos de grupo alquilo incluyen, pero sin quedar limitados a los mismos, metilo, etilo, isopropilo y terc-butilo.

- 30 El término “alquilcarbonilo,” tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo unido a un resto molecular progenitor a través de un grupo carbonilo. Ejemplos representativos de grupo alquilcarbonilo incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, acetilo ( $-C(O)CH_3$ ), propanoilo ( $-C(O)CH_2CH_3$ ), n-butilo ( $-C(O)CH_2CH_2CH_3$ ) y 2,2-dimetilpropanoilo o pivaloilo ( $-C(O)C(CH_3)_3$ ).

El término “alilo,” tal como se usa en el presente documento, se refiere al grupo  $-CH_2CH=CH_2$ .

- 35 El término “arilo,” tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo derivado de un carbociclo aromático por eliminación de un átomo de hidrógeno de un anillo aromático. El grupo arilo puede ser monocíclico, bicíclico o policíclico, en el que en el grupo arilo bicíclico o policíclico, el carbociclo aromático puede estar condensado a otro carbociclo aromático o no aromático de cuatro a seis miembros. Los ejemplos representativos de grupos arilo incluyen, pero sin limitación, fenilo, indanilo, indenilo, naftilo y 1,2,3,4-tetrahidronaft-5-ilo.

- 40 El término “arilalquilo,” tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos arilo, en el que la parte arilo del grupo arilalquilo puede estar opcionalmente sustituida con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de grupos alquilo  $C_1$  a  $C_6$ , haloalquilo  $C_1$  a  $C_4$ , alcoxi  $C_1$  a  $C_6$ , halógeno, ciano y nitro. Ejemplos representativos de arilalquilo incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, bencilo, 2-fenil-1-etilo ( $PhCH_2CH_2-$ ), (naft-1-il)metilo y (naft-2-il)metilo.

- 45 El término “bencilo,” tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo metilo en el que se ha reemplazado uno de los átomos de hidrógeno por un grupo fenilo, pudiendo estar dicho grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de metilo, trifluorometilo ( $-CF_3$ ), metoxi ( $-OCH_3$ ), halógeno y nitro ( $-NO_2$ ). Ejemplos representativos de grupo bencilo incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos,  $PhCH_2-$ , 4-MeO- $C_6H_4CH_2-$  y 2,4,6-tri-metil- $C_6H_4CH_2-$ .

- Los términos “Cap” y “cap,” tal como se usan en el presente documento, se refieren al grupo que está situado en el átomo de nitrógeno del anillo pirrolidina en los compuestos de Fórmula (I). Debería entenderse que “Cap” o “cap” también puede referirse al reactivo que es precursor del “cap” final en los compuestos de fórmula (I) y se usa como uno de los materiales iniciales de la reacción para unir un grupo del nitrógeno de la pirrolidina que da como resultado el producto final, un compuesto que contiene la pirrolidina funcionalizada que estará presente en el compuesto de Fórmula (I).
- El término “carbonilo,” tal como se usa en el presente documento, se refiere a -C(O)-.
- El término “carboxilo,” tal como se usa en el presente documento, se refiere a -CO<sub>2</sub>H.
- El término “ciano,” tal como se usa en el presente documento, se refiere a -CN.
- El término “cicloalquilo,” tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo derivado de un carbociclo saturado, que tiene preferentemente de tres a ocho átomos de carbono, por eliminación de un átomo de hidrógeno del carbociclo saturado, en el que el carbociclo saturado opcionalmente puede estar condensado a otro u otros dos carbociclos aromáticos o no aromáticos. Los ejemplos representativos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo y 1,2,3,4-tetrahidronaft-1-ilo.
- El término “formilo,” tal como se usa en el presente documento, se refiere a -CHO.
- Los términos “halo” y “halógeno,” tal como se usan en el presente documento, se refieren a F, Cl, Br, o I.
- El término “haloalcoxi,” tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo haloalquilo unido a un resto molecular progenitor mediante un átomo de oxígeno.
- El término “haloalquilo,” tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con al menos un átomo de halógeno. El grupo haloalquilo puede ser un grupo alquilo del que todos los átomos de hidrógeno están sustituidos con halógenos. Ejemplos representativos de haloalquilo incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, trifluorometilo (CF<sub>3</sub>-), 1-cloroetilo (ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) y 2,2,2-trifluoroetilo (CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-).
- El término “heteroarilo,” tal como se usa en el presente documento, se refiere un grupo derivado de un compuesto monocíclico, bicíclico o policíclico que comprende al menos un anillo aromático que comprende uno o más heteroátomos, preferentemente uno a tres heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, por eliminación de un átomo de hidrógeno de un anillo aromático del mismo. Como es sabido por los expertos en la técnica, los anillos heteroarilo tienen un carácter menos aromático que sus homólogos con todos los átomos carbonos. Por tanto, para los fines de la invención, un grupo heteroarilo solo necesita tener cierto grado de carácter aromático. Los ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo incluyen, pero sin limitación, piridilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazilo, triazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, (1,2,3,-) y (1,2,4)-triazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo y pirrolopiridinilo.
- El término “heteroarilalquilo,” tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos heteroarilo.
- El término “heterobiciclilo,” tal como se usa en el presente documento, se refiere a una estructura de anillo que comprende dos anillos condensados o con puente que incluyen como los átomos del anillo átomos de carbono y uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. La estructura anular heterobicíclica es un subconjunto de anillo heterocíclico y puede estar saturado o insaturado. Ejemplos de estructuras de anillo heterobicíclico incluyen tropano, quinuclidina y 7-azabicyclo[2.2.1]heptano.
- El término “heterociclilo,” tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo derivado de un compuesto monocíclico, bicíclico, o policíclico que comprende al menos un anillo no aromático que comprende uno o más heteroátomos, preferentemente uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, por eliminación de un átomo de hidrógeno del anillo no aromático. El grupo heterociclilo engloba el grupo heterobiciclilo. Los grupos heterociclilo de la presente divulgación pueden estar unidos a un resto molecular progenitor mediante un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno en el grupo. Los ejemplos de grupos heterociclilo incluyen, pero sin limitación, morfolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, tiomorfolinilo e indolinilo.
- 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.
- Los términos “hidroxi” o “hidroxilo,” tal como se usan en el presente documento, se refieren a -OH.
- El término “nitro,” tal como se usa en el presente documento, se refiere a -NO<sub>2</sub>.
- El término “-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,” tal como se usa en el presente documento, se refiere a dos grupos, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup>, que están unidos

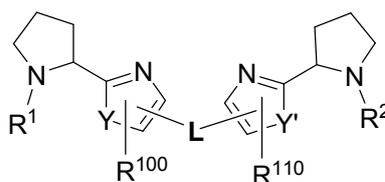
a un resto molecular principal a través de un átomo de nitrógeno o, de forma alternativa  $R^a$  y  $R^b$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman una estructura anular bicíclica condensada o con puente de 5 o 6 miembros que opcionalmente contiene uno, dos o tres heteroátomos adicionales que se seleccionan independientemente a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre. El término “-NR<sup>C</sup>R<sup>m</sup>” se define de forma similar.

- 5 El término “(NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)alquilo,” tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>. El término “(NR<sup>C</sup>R<sup>d</sup>)alquilo” se define de forma similar.

El término “oxo,” tal como se usa en el presente documento, se refiere a =O.

El término “sulfonilo”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a -SO<sub>2</sub>-.

- 10 En los compuestos de la presente divulgación, se comprenderá que cuando s es 0, el compuesto de fórmula (Z) mostrado a continuación es el resultado:



(Z)

- 15 Existen centros asimétricos en los compuestos de la presente divulgación. Estos centros se designan con los símbolos “R” o “S”, dependiendo de la configuración de los sustituyentes alrededor del átomo de carbono quiral. Debería entenderse que la divulgación engloba todas las formas isoméricas estereoquímicas, o sus mezclas, que poseen la capacidad de inhibir NS5A. Pueden prepararse estereoisómeros individuales de los compuestos sintéticamente a partir de materiales iniciales comercialmente disponibles que contienen centros quirales o por preparación de mezclas de productos enantioméricos seguidos de separación como por ejemplo conversión a una mezcla de diastereómeros seguido de separación o recristalización, técnicas cromatográficas o separación directa de enantiómeros en columnas cromatográficas quirales. Los compuestos iniciales de estereoquímica particular o bien están comercialmente disponibles o pueden prepararse y resolverse mediante técnicas conocidas en la técnica.

- 20 Ciertos compuestos de la presente divulgación también pueden existir en formas con conformación estable que puedan separarse. La asimetría de torsión debida a una rotación restringida en torno a un enlace único asimétrico, por ejemplo debido a impedimentos estéricos o a tensión anular, puede permitir la separación de los diferentes conformeros. La presente divulgación incluye cada uno de los isómeros conformacionales de estos compuestos y sus mezclas.

- 25 La expresión “compuestos de la presente divulgación” y expresiones equivalentes, se pretende que engloben compuestos de Fórmula (I) y sus enantiómeros, diastereómeros y sales farmacéuticamente aceptables. De forma similar, las referencias a los intermedios se pretende que engloben sus sales cuando el contexto lo permita.

- 30 Se pretende que la presente divulgación incluya todos los isótopos de los átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen los átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. Como ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Los isótopos de carbono incluyen <sup>13</sup>C y <sup>14</sup>C. Los compuestos marcados con isótopos de la invención generalmente se pueden preparar por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo marcado con isótopo apropiado en lugar del reactivo no marcado que se emplea en otros casos. Dichos compuestos pueden tener una diversidad de usos potenciales, por ejemplo como patrones y reactivos para determinar la actividad biológica. En el caso de los isótopos estables, dichos compuestos pueden tener el potencial de modificar favorablemente propiedades biológicas, farmacológicas o farmacocinéticas.

- 35 Los compuestos de la presente divulgación pueden existir en forma de sales farmacéuticamente aceptables. La expresión “sal farmacéuticamente aceptable,” tal como se usa en la presente memoria, representa sales o formas híbridas de los compuestos de la presente divulgación que son solubles o dispersables en agua o en aceite, que son, dentro del alcance del criterio médico habitual, adecuados para usar en contacto con los tejidos de pacientes sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación proporcionado con la relación beneficio/riesgo razonable y que son eficaces para su uso deseado. Las sales se pueden preparar durante el aislamiento final y purificación de los compuestos o por separado haciendo reaccionar un átomo de nitrógeno adecuado con un ácido adecuado. Las sales de adición de ácidos adecuadas incluyen acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencensulfonato, bisulfato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato; digluconato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, formiato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato yodhidrato, 2-

hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, mesitilensulfonato, metanosulfonato, naftilensulfonato, nicotinato, 2-naftalensulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tricloroacetato, trifluoroacetato, fosfato, glutamato, bicarbonato, para-toluensulfonato y undecanoato. Los ejemplos de ácidos que pueden emplearse para formar sales de adición farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos como por ejemplo clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico y ácidos orgánicos como por ejemplo oxálico, maleico, succínico y cítrico.

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

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

Las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse en formas monodosis que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por monodosis. Los niveles de dosis de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 250 miligramos por kilogramo ("mg/kg") de peso corporal al día, preferentemente entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día de los compuestos de la presente divulgación son habituales en una monoterapia para la prevención y el tratamiento de la enfermedad mediada por VHC. Habitualmente, las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación se administrarán desde aproximadamente 1 a aproximadamente 5 veces al día o de forma alternativa, en forma de infusión continua. Dicha administración puede usarse como terapia crónica o aguda. La cantidad de principio activo que puede combinarse con los materiales de vehículo para producir una única forma farmacéutica variará dependiendo de la afección que se esté tratando, de la gravedad de la afección, del tiempo de administración, la vía de administración, la velocidad de excreción del compuesto empleado, la duración del tratamiento y la edad, sexo, peso y afección del paciente. Las formulaciones monodosis son las que contienen una dosis o subdosis diaria, tal como se indica anteriormente en el presente documento, o una fracción apropiada de las mismas, de un principio activo. Generalmente, el tratamiento se inicia con dosis pequeñas sustancialmente por debajo de la dosis óptima del compuesto. Después, la dosis se aumenta en pequeños incrementos hasta que se alcanza el efecto óptimo en las circunstancias dadas. En general, el compuesto se administra, de la forma más deseable a un nivel de concentración que generalmente conseguirá resultados antiviralmente eficaces sin provocar efectos secundarios dañinos ni perjudiciales.

Cuando las composiciones de la presente divulgación comprenden una combinación de un compuesto de la presente divulgación y uno o más agentes terapéuticos o profilácticos adicionales, tanto el compuesto como el agente adicional habitualmente están presentes a niveles de dosis de entre aproximadamente 10 a 150% y más preferentemente entre aproximadamente 10 y 80% de la dosis que normalmente se administra en una pauta de monoterapia.

Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para la administración por cualquier vía apropiada, por

ejemplo por vía oral (que incluye bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (que incluye bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (que incluye inyecciones o infusiones subcutáneas, intracutáneas, intramusculares, intraarticulares, intrasinoviales, intrasternales, intratecales, intralesionales, intravenosas o intradérmicas). Dichas formulaciones pueden prepararse mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica de la farmacia, por ejemplo asociando el principio activo con los vehículo(s) o excipiente(s). Son preferentes la administración oral o la administración mediante inyección.

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

Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente medicamentoso activo puede combinarse con un vehículo inerte, oral, no tóxico farmacéuticamente aceptable tal como etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos se preparan moliendo el compuesto a un tamaño adecuado y mezclando con un vehículo farmacéutico molido de forma similar tal como un carbohidrato comestible, como por ejemplo, almidón o manitol. También puede haber presentes aromas, conservantes, dispersantes y agentes colorantes.

Las cápsulas se elaboran preparando una mezcla en polvo, tal como se describe anteriormente y cargando vainas de gelatina formadas. Pueden añadirse deslizantes y lubricantes tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol sólido a la mezcla en polvo antes de la operación de llenado. También puede añadirse un agente disgregante o solubilizante tal como agar-agar, carbonato cálcico o carbonato sódico para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingiere la cápsula.

Además, cuando se desee o sea necesario, también pueden incorporarse aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes adecuados a la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, tragacanto, o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol y similares. Los lubricantes que se usan en estas formas farmacéuticas incluyen oleato sódico, cloruro sódico y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o formando pepitas, añadiendo un lubricante y disgregante y dándole forma de comprimidos. Se prepara una mezcla en polvo mezclando el compuesto pulverizado de forma adecuada con un diluyente o base tal como se describe anteriormente y de forma opcional, con un aglutinante tal como carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina, o polivinilpirrolidona, un retardante de la solución tal como parafina, un acelerador de la resorción tal como una sal cuaternaria y/o un agente de absorción tal como bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo puede granularse humedeciendo con un aglutinante tal como sirope, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos y haciéndolos pasar por un tamiz. Como alternativa al granulado, la mezcla en polvo puede pasarse por la máquina de comprimidos produciendo pepitas de forma imperfecta que se descomponen en gránulos. Los gránulos pueden lubricarse para evitar que se peguen al comprimido formando moldes mediante la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral. La mezcla lubricada se comprime después en forma de comprimidos. Los compuestos de la presente divulgación también pueden combinarse con un vehículo inerte fluido y darles forma de comprimidos directamente sin pasar por las etapas de granulado o formación de pellas. Puede proporcionarse un recubrimiento protector transparente u opaco formado por una capa sellante de laca, un recubrimiento de azúcar o material polimérico y un recubrimiento pulido de cera. Pueden añadirse tintes a estos recubrimientos para distinguir entre las diferentes monodosis.

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

Cuando sea apropiado, pueden microencapsularse las composiciones monodosis para la administración oral. La formulación también puede prepararse para prolongar o mantener la liberación como por ejemplo recubriendo o embebiendo el material en forma de partículas en polímeros, cera o similares.

Los compuestos de Fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, también pueden administrarse en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como vesículas unilaminares, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas se pueden formar a partir de una diversidad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de Fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables también pueden administrarse usando anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que se acoplan las moléculas de compuesto. Los compuestos también pueden acoplarse con polímeros solubles como vehículos para fármacos dirigibles. Dichos

- 5 polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspirtamida-fenol, o poli(óxido de etileno)polilisina sustituido con restos palmitoilo. Además, los compuestos pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables de utilidad para lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, polépsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque anfipáticos de hidrogeles.
- 10 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración transdérmica se pueden presentar como parches discretos destinados a permanecer en contacto íntimo con la epidermis del receptor durante un período prolongado de tiempo. Por ejemplo, el principio activo se puede administrar desde un parche mediante iontoforesis tal como se describe de forma general en el documento Pharm. Res., 3(6):318 (1986).
- 15 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración tópica pueden formularse en forma de ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizadores, aerosoles o aceites.
- 20 Para los tratamientos oculares o de otros tejidos externos, por ejemplo la boca y la piel, las formulaciones preferiblemente se aplican en forma de un ungüento o crema tópicos. Cuando se formulan en forma de ungüento, el principio activo puede emplearse con una base de un ungüento parafínico o miscible en agua. De forma alternativa, el principio activo puede formularse en una crema con una base en crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.
- 25 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para las administraciones tópicas oculares incluyen colirios, en los que se disuelve o suspende el principio activo en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso.
- 30 Las formulaciones farmacéuticas que se adaptan para la administración tópica bucal incluyen tabletas, pastillas y colutorios.
- 35 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración rectal pueden presentarse en forma de supositorios o de enemas.
- 40 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración nasal en las que el vehículo es un sólido incluyen un polvo grueso que tiene un tamaño de partículas por ejemplo en el intervalo de 20 a 500 micrómetros que se administra en la forma en que se toma rapé, es decir, por inhalación rápida a través de la vía nasal desde un recipiente del polvo mantenido próximo a la nariz. Formulaciones adecuadas en las que el vehículo es un líquido, para administración como una pulverización nasal o como gotas nasales incluyen soluciones acuosas u oleosas del ingrediente activo.
- 45 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración por inhalación incluyen polvos o pulverizaciones de partículas finas, que pueden generarse por medio de diversos tipos de aerosoles, nebulizadores o insufladores presurizados dosificados.
- 50 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración vaginal pueden presentarse en forma de pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en pulverizador.
- 55 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración parenteral incluyen soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor que se pretenda; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en envases monodosis o multidosis, por ejemplo ampollas y viales sellados y pueden almacenarse en un estado secado en frío (liofilizado) que requiera únicamente la adición de vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones inyectables improvisadas pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.
- 60 Debe entenderse que además de los ingredientes que se mencionan de forma particular anteriormente, las formulaciones pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica dependiendo del tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, los adecuados para la administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.
- 65 El término "paciente" incluye tanto seres humanos como otros mamíferos.
- 70 El término "tratamiento" se refiere a: (i) evitar la aparición de una enfermedad, trastorno o estado patológico en un paciente que puede estar predispuesto a la enfermedad, trastorno y/o estado patológico pero al que todavía no se le ha diagnosticado que lo tiene; (ii) inhibir la enfermedad, trastorno o estado patológico, es decir, detener su desarrollo; y (iii) aliviar la enfermedad, trastorno o estado patológico, es decir, causar la regresión de la enfermedad, trastorno y/o estado patológico.
- 75 Los compuestos de la presente divulgación también se pueden administrar con una ciclosporina, por ejemplo, ciclosporina A. Ciclosporina A ha demostrado que es activa contra VHC en ensayos clínicos (*Hepatology*, 38:1282

(2003); *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 313:42 (2004); *J. Gastroenterol.*, 38:567 (2003)).

La Tabla 1 a continuación enumera algunos ejemplos ilustrativos de compuestos que se pueden administrar con los compuestos de la presente divulgación. Los compuestos de la divulgación se pueden administrar con otros compuestos con actividad contra VHC en terapia de combinación, bien de forma conjunta o por separado o bien combinando los compuestos para formar una composición.

5

Tabla 1

Nombre comercial	Clase fisiológica	Tipo de inhibidor o diana	Compañía suministradora
NIM811		Inhibidor de ciclofilina	Novartis
Zadaxin		Immunomodulador	Sciclone
Suvus		Azul de metileno	Bioenvision
Actilon (CPG10101)		Agonista de TLR9	Coley
Batabulin (T67)	Anticanceroso	Inhibidor de $\beta$ -tubulina	Tularik Inc., South San Francisco, CA
ISIS 14803	Antiviral	No codificante	ISIS Pharmaceuticals Inc, Carlsbad, CA / Elan Pharmaceuticals Inc., New York, NY
Summetrel	Antiviral	Antiviral	Endo Pharmaceuticals Holdings Inc., Chadds Ford, PA
GS-9132 (ACH-806)	Antiviral	Inhibidor de VHC	Achillion / Gilead
Levovirina	Antiviral	Inhibidor de IMPDH	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Compuestos y sales de pirazolopirimidina Del documento WO2005/047288 26 de mayo de 2005	Antiviral	Inhibidores de VHC	Arrow Therapeutics Ltd.
Merimepodib (VX-497)	Antiviral	Inhibidor de IMPDH	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA
XTL-6865 (XTL-002)	Antiviral	Anticuerpo monoclonal	XTL Biopharmaceuticals Ltd., Rehovot, Israel
Telaprevir (VX-950, LY-570310)	Antiviral	Inhibidor de la serina proteasa NS3	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA/ Eli Lilly y Co. Inc., Indianapolis, IN
HCV-796	Antiviral	Inhibidor de la replicasa NS5B	Wyeth / Viropharma
NM-283	Antiviral	Inhibidor de la replicasa NS5B	Idenix / Novartis
GL-59728	Antiviral	Inhibidor de la replicasa NS5B	Gene Labs / Novartis
GL-60667	Antiviral	Inhibidor de la replicasa NS5B	Gene Labs / Novartis

ES 2 524 542 T3

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., Tokio, Japón
Levovirina	Antiviral	Ribavirina	ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, CA
Ribavirina	Antiviral	Ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Viramidina	Antiviral	Profármaco de ribavirina	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Heptazyme	Antiviral	Ribozima	Ribozyme Pharmaceuticals Inc., Boulder, CO
BILN-2061	Antiviral	Inhibidor de serina proteasas	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Alemania
SCH 503034	Antiviral	Inhibidor de serina proteasas	Schering Plough
Zadazim	Inmunomodulador	Inmunomodulador	SciClone Pharmaceuticals Inc., San Mateo, CA
Ceplene	Inmunomodulador	Inmunomodulador	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
CellCept	Inmunosupresor	Inmunosupresor de IgG de VHCV	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
Civacir	Inmunosupresor	Inmunosupresor de IgG de VHCV	Nabi Biopharmaceuticals Inc., Boca Ratón, FL
Albuferón- $\alpha$	Interferón	IFN- $\alpha$ 2b de albúmina	Human Genome Sciences Inc., Rockville, MD
Infergén A	Interferón	IFN alfacon-1	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA
Omega IFN	Interferón	IFN- $\omega$	Intarcia Therapeutics
IFN- $\beta$ y EMZ701	Interferón	IFN- $\beta$ y EMZ701	Transición Therapeutics Inc., Ontario, Canadá
Rebif	Interferón	IFN- $\beta$ 1a	Serono, Ginebra, Suiza
Roferón A	Interferón	IFN- $\alpha$ 2a	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza

ES 2 524 542 T3

Intrón A	Interferón	IFN- $\alpha$ 2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Intrón A y Zadaxin	Interferón	IFN- $\alpha$ 2b/ $\alpha$ 1-timosina	RegeneRx Biopharma. Inc., Bethesda, MD / SciClone Pharmaceuticals Inc, San Mateo, CA
Rebetrón	Interferón	IFN- $\alpha$ 2b/ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Actimmune	Interferón	INF- $\gamma$	InterMune Inc., Brisbane, CA
Interferón- $\beta$	Interferón	Interferón- $\beta$ -1a	Serono
Multiferón	Interferón	IFN de acción prolongada	Viragen / Valentis
Wellferón	Interferón	IFN- $\alpha$ n1 linfoblastoide	GlaxoSmithKline plc, Uxbridge, Reino Unido
Omniferón	Interferón	IFN- $\alpha$ natural	Viragen Inc., Plantation, FL
Pegasys	Interferón	IFN- $\alpha$ 2a pegilado	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
Pegasys y Ceplene	Interferón	IFN- $\alpha$ 2a PEGilado / modulador inmune	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
Pegasys y Ribavirina	Interferón	IFN- $\alpha$ 2a pegilado/ribavirina	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
PEG-Intrón	Interferón	IFN- $\alpha$ 2b PEGilado	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
PEG-Intrón / ribavirina	Interferón	IFN- $\alpha$ 2b PEGilado/ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
IP-501	Protección hepática	Antifibrótico	Indevus Pharmaceuticals Inc., Lexington, MA
IDN-6556	Protección hepática	Inhibidor de caspasa	Idun Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
ITMN-191 (R-7227)	Antiviral	Inhibidor de serina proteasas	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA
GL-59728	Antiviral	Inhibidor de la replicasa NS5B	Genelabs
ANA-971	Antiviral	Agonista de TLR-7	Anadys
Boceprevir	Antiviral	Inhibidor de serina proteasas	Schering Plough
TMS-435	Antiviral	Inhibidor de serina proteasas	Tibotec BVBA, Mechelen, Bélgica
BI-201335	Antiviral	Inhibidor de serina proteasas	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Alemania

MK-7009	Antiviral	Inhibidor de serina proteasas	Merck
PF-00868554	Antiviral	Inhibidor de replicasas	Pfizer
ANA598	Antiviral	Inhibidor no nucleosídico de polimerasa NS5B	Anadys Pharmaceuticals, Inc., San Diego, CA, EE.UU.
IDX375	Antiviral	Inhibidor no nucleosídico de replicasa	Idenix Pharmaceuticals, Cambridge, MA, USA
BILB 1941	Antiviral	Inhibidor de polimerasa NS5B	Boehringer Ingelheim Canada Ltd R&D, Laval, QC, Canadá
PSI-7851	Antiviral	Inhibidor nucleosídico de polimerasa	Pharmasset, Princeton, NJ, USA
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
Peg-interferón lamda	Antiviral	Interferón	ZymoGenetics / Bristol-Myers Squibb

Los compuestos de la presente divulgación también se pueden emplear como reactivos de laboratorio. Los compuestos pueden ser una contribución decisiva para proporcionar herramientas de investigación para diseñar ensayos de replicación del virus, validación de sistemas de ensayo en animales y estudios de biología estructural para potenciar más el conocimiento de los mecanismos de la enfermedad de VHC. Además, los compuestos de la presente divulgación son útiles para establecer o determinar el sitio de unión de otros compuestos antivirales, por ejemplo, por inhibición competitiva.

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

La presente divulgación pretende incluir compuestos que tienen la Fórmula (I) cuando se preparan por procedimientos de síntesis.

Las abreviaturas usadas en la presente solicitud, incluyendo en particular en los ejemplos ilustrativos siguientes, son bien conocidas por los expertos en la técnica. Algunas de las abreviaturas usadas son las siguientes:

- 15 Et etilo;  
t-Bu: *terc*-butilo;  
iPr isopropilo;  
min minutos;  
ta o TA temperatura ambiente;
- 20 TR tiempo de retención;  
TFA ácido trifluoroacético;  
h o hr horas;

	DMSO	dimetilsulfóxido;
	DME	éter dimetílico;
	LDA	diisopropilamida de litio;
	NBS	N-bromosuccinimida;
5	SEM-Cl	cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo;
	TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio;
	HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	iPr <sub>2</sub> EtN	diisopropiletilamina;
	DIEA	diisopropiletilamina;
10	DIPEA	diisopropiletilamina;
	Hunig	diisopropietilamina;
	Boc o BOC	terc-butoxicarbonilo;
	DMAP	4-dimetilaminopiridina;
	HCl	ácido clorhídrico;
15	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	sulfato sódico;
	MgSO <sub>4</sub>	sulfato de magnesio,
	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II); cartucho MCX

Waters OASIS® cartucho de extracción MCX LP.

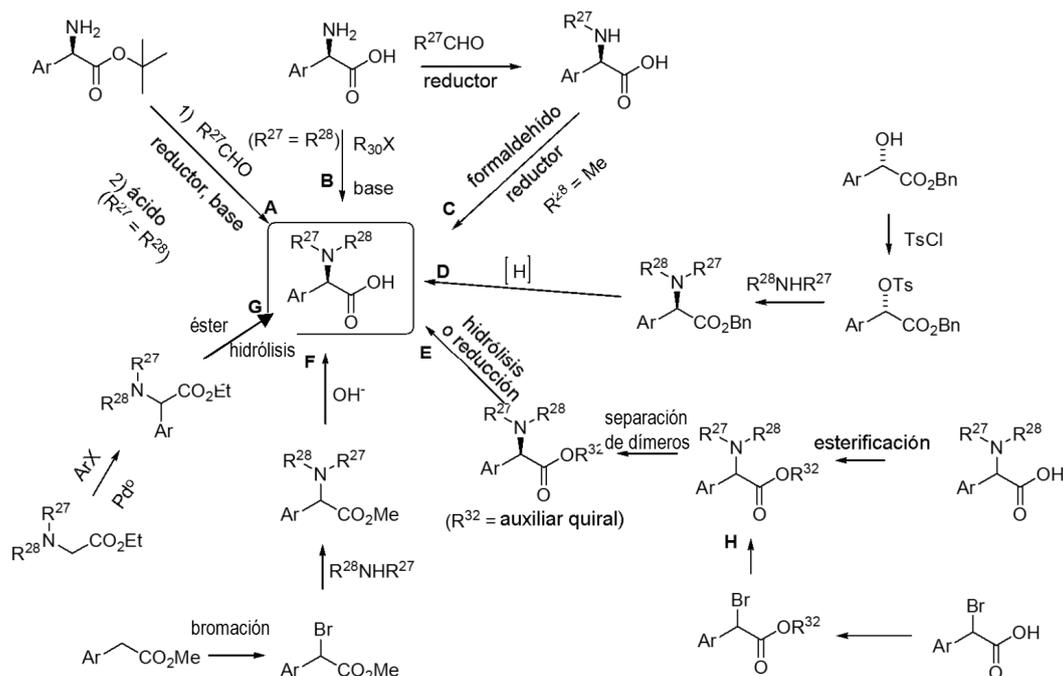
20 Los compuestos y procedimientos de la presente divulgación se comprenderán mejor en relación con los siguientes esquemas de síntesis que ilustran los procedimientos por medio de los que se pueden preparar los compuestos de la presente divulgación. Los materiales de partida se pueden obtener de suministradores comerciales o prepararse por procedimientos de la bibliografía bien conocidos por los expertos en la técnica. Será fácilmente evidente para un experto en la técnica que los compuestos definidos antes se pueden sintetizar por sustitución de los reaccionantes y agentes apropiados en las síntesis mostradas a continuación. También será evidente para un  
25 experto en la técnica que las etapas de protección y desprotección selectiva, además del orden de las propias etapas, se pueden llevar a cabo en un orden variable, dependiendo de la naturaleza de las variables para completar con éxito las síntesis siguientes. Las variables son como se han definido antes a no ser que de indique de otro modo más adelante.

#### Esquema 1: Derivados de fenilglicina sustituidos

30 Los derivados de fenilglicina sustituidos se pueden preparar por una serie de procedimientos mostrados a continuación. Se puede alquilar de forma reductora (ruta A) éster t-butílico de fenilglicina con un aldehído apropiado y un reductor tal como cianoborohidruro sódico en medio ácido. La hidrólisis del éster t-butílico se puede llevar a cabo con un ácido fuerte tal como HCl o ácido trifluoroacético. De forma alternativa, se puede alquilar fenilglicina con un haluro de alquilo tal como yoduro de etilo y una base tal como bicarbonato sódico o carbonato  
35 potásico (ruta B). La ruta C ilustra la alquilación reductora de fenilglicina como en la ruta A seguida por una segunda alquilación reductora con un aldehído alternativo tal como formaldehído en presencia de un agente reductor y ácido. La ruta D ilustra la síntesis de fenilglicinas sustituidas a través de los análogos de ácido mandélico correspondientes. La conversión del alcohol secundario a un grupo saliente competente se puede llevar a cabo con cloruro de p-toluensulfonilo. El desplazamiento del grupo tosilo con una amina apropiada seguida por retirada reductora del éster bencílico puede proporcionar derivados de fenilglicina sustituidos. En la ruta E se  
40 resuelve un derivado de fenilglicina sustituido racémico por esterificación con un compuesto auxiliar quiral enantioméricamente puro tal como, aunque sin quedar limitados a los mismos, (+)-1-feniletanol, (-)-1-feniletanol, una oxazolidinona de Evan, o pantolactona enantioméricamente pura. La separación de diastereoisómeros se lleva a cabo por cromatografía (gel de sílice, HPLC, cristalización y similares) seguida por la retirada del compuesto auxiliar quiral proporcionando derivados de fenilglicina enantioméricamente puros. La ruta H ilustra una secuencia  
45 de síntesis que intersecciona con la ruta E en la que se instala el compuesto auxiliar quiral citado antes de la adición de la amina. De forma alternativa, se puede bromar un éster de un ácido arilacético con una fuente de ion bromonio tal como bromo, N-bromosuccinimida o CBr<sub>4</sub>. El bromuro de bencilo resultante se puede desplazar con una diversidad de aminas mono o disustituidas en presencia de una base de amina terciaria tal como trietilamina o

base de Hunig. La hidrólisis del éster metílico por tratamiento con hidróxido de litio a baja temperatura o HCl 6N a temperatura elevada proporciona los derivados de fenilglicina sustituidos. Otro procedimiento se muestra en la ruta G. Los análogos de glicina se pueden obtener con una diversidad de haluros de arilo en presencia de una fuente de paladio(0) tal como bis(tributilfosfina) paladio y base como fosfato potásico. El éster resultante se puede hidrolizar después por tratamiento con base o ácido. Se debería entender que en la técnica existen otros procedimientos bien conocidos para preparar derivados de fenilglicina y se pueden modificar para proporcionar los compuestos deseados en la presente descripción. Se debería entender también que los derivados de fenilglicina finales se pueden purificar hasta una pureza enantiomérica mayor que el 98% de ee por HPLC preparativa.

5

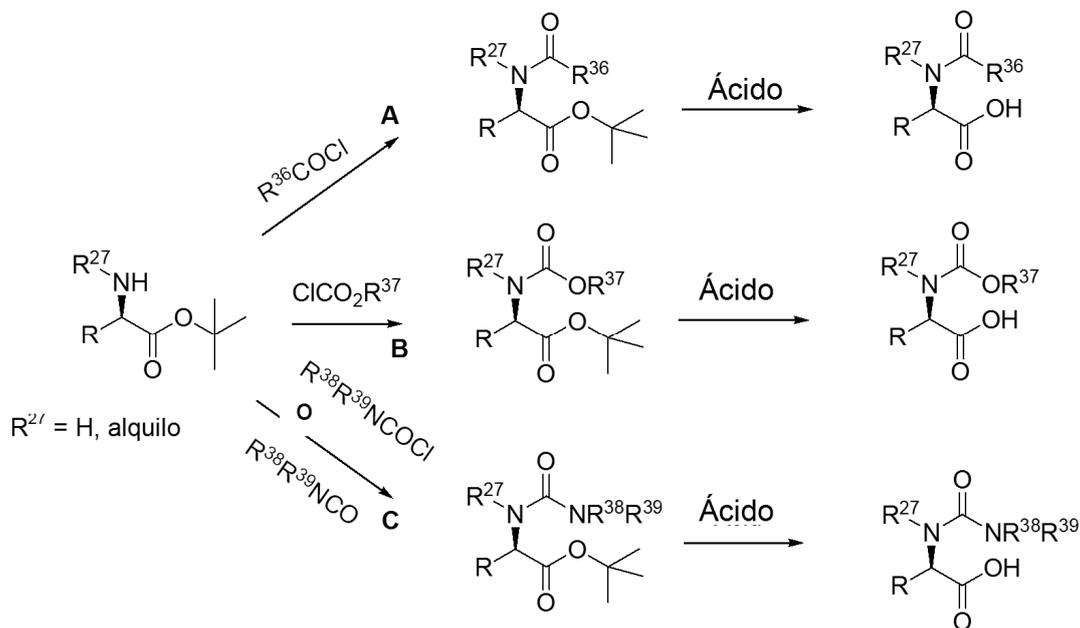


10

Esquema 2: Derivados de aminoácido acilados

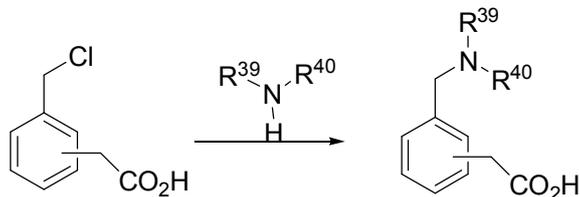
En otra realización de la presente divulgación, se pueden preparar derivados de fenilglicina acilados como se ilustra a continuación. Los derivados de fenilglicina en los que se protege el ácido carboxílico como un éster que se retira fácilmente se pueden acilar con un cloruro de ácido en presencia de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

15



Esquema 3

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



5

*Síntesis de caps comunes*

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

10

**Condiciones de EM-W1**

Columna = XTERRA 3,0 X 50 mm S7

% Inicial de B = 0

% Final de B = 100

Tiempo de gradiente = 2 min

15

Tiempo de parada = 3 min

Caudal = 5 ml/min

Longitud de onda = 220 nm

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

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

20

# ES 2 524 542 T3

## Condiciones de EM-W2

Columna = XTERRA 3,0 X 50 mm S7

% Inicial de B = 0

% Final de B = 100

5 Tiempo de gradiente = 3 min

Tiempo de parada = 4 min

Caudal = 4 ml/min

Longitud de onda = 220 nm

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

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

## Condiciones de EM-W5

Columna = XTERRA 3,0 X 50 mm S7

% Inicial de B = 0

% Final de B = 30

15 Tiempo de gradiente = 2 min

Tiempo de parada = 3 min

Caudal = 5 ml/min

Longitud de onda = 220 nm

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

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

## Condiciones-D1

Columna = XTERRA C18 3,0 X 50 mm S7

% Inicial de B = 0

% Final de B = 100

25 Tiempo de gradiente = 3 min

Tiempo de parada = 4 min

Caudal = 4 ml/min

Longitud de onda = 220 nm

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

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

## Condiciones-D2

Columna = Phenomenex-Luna 4,6 X 50 mm S10

% Inicial de B = 0

% Final de B = 100

35 Tiempo de gradiente = 3 min

Tiempo de parada = 4 min

# ES 2 524 542 T3

(continuación)

## Condiciones-D2

Caudal = 4 ml/min

Longitud de onda = 220 nm

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

## Condiciones-MD1

Columna = XTERRA 4.6 X 50 mm S5

% Inicial de B = 0

10 % Final de B = 100

Tiempo de gradiente = 3 min

Tiempo de parada = 4 min

Caudal = 4 ml/min

Longitud de onda = 220 nm

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

## Condiciones-M3

Columna = XTERRA C18 3,0 X 50 mm S7

% Inicial de B = 0

20 % Final de B = 40

Tiempo de gradiente = 2 min

Tiempo de parada = 3 min

Caudal = 5 ml/min

Longitud de onda = 220 nm

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

## Condiciones-OL1

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

% Inicial de B = 0

30 % Final de B = 100

Tiempo de gradiente = 4 min

Tiempo de parada = 5 min

Caudal = 4 ml/min

Longitud de onda = 220 nm

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

# ES 2 524 542 T3

(continuación)

## Condiciones-OL2

Columna = Phenomenex-Luna 50 x 2 mm 3 u

% Inicial de B = 0

5 % Final de B = 100

Tiempo de gradiente = 4 min

Tiempo de parada = 5 min

Caudal = 0,8 ml/min

Temperatura del horno = 40 °C

10 Longitud de onda = 220 nm

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

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

## Condición I

Columna = Phenomenex-Luna 3,0X 50 mm S10

15 % Inicial de B = 0

% Final de B = 100

Tiempo de gradiente = 2 min

Tiempo de parada = 3 min

Caudal = 4 ml/min

20 Longitud de onda = 220 nm

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

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

## Condición II

Columna = Phenomenex-Luna 4,6X50 mm S10

25 % Inicial de B = 0

% Final de B = 100

Tiempo de gradiente = 2 min

Tiempo de parada = 3 min

Caudal = 5 ml/min

30 Longitud de onda = 220 nm

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

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

## Condición III

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

35 % Inicial de B = 0

% Final de B = 100

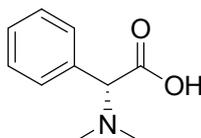
Tiempo de gradiente = 3 min

Tiempo de parada = 4 min

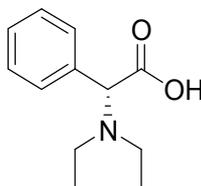
Caudal = 4 ml/min

Longitud de onda = 220 nm

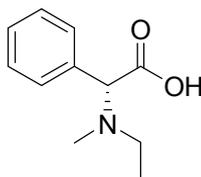
5 Disolvente A = TFA al 0,1% en metanol al 10%/H<sub>2</sub>O al 90%  
 Disolvente B = TFA al 0,1% en metanol al 90%/H<sub>2</sub>O al 10%

**Cap-1**

10 Se añadió una suspensión de Pd al 10%/C (2,0 g) en metanol (10 ml) a una mezcla de (R)-2-fenilglicina (10 g, 66,2 mmol), formaldehído (33 ml de 37% en peso en agua), HCl 1N (30 ml) y metanol (30 ml) y se expuso a H<sub>2</sub> (413,57 kPa) durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el filtrado se concentró al vacío. La materia prima resultante se recristalizó en isopropanol proporcionando la sal HCl de Cap-1 como agujas blancas (4,0 g). Rotación óptica: -117,1° [c = 9,95 mg/ml en H<sub>2</sub>O; λ = 589 nm]. RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 7,43-7,34 (m, 5H), 4,14 (s, 1H), 2,43 (s, 6H); CL (Cond. 1): T<sub>R</sub> = 0,25; CL/EM: anal. calculado para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub> 180,10; encontrado 180,17; EMAR: anal. calculado para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub> 180,1025; encontrado 180,1017.

**Cap-2**

20 Se añadió NaBH<sub>3</sub>CN (6,22 g, 94 mmol) en porciones durante unos pocos minutos a una mezcla enfriada (hielo/agua) de (R)-2-fenilglicina (6,02 g, 39,8 mmol) y MeOH (100 ml) y se agitó durante 5 min. Se añadió acetaldehído (10 ml) gota a gota durante 10 minutos y se continuó agitando a la misma temperatura fría durante 45 minutos y a temperatura ambiente durante ~6,5 horas. La mezcla de reacción se volvió a enfriar con baño de hielo-agua, se trató con agua (3 ml) y luego se inactivó con una adición gota a gota de HCl concentrado durante ~45 min hasta que el pH de la mezcla fue ~1,5 – 2,0. El baño de enfriamiento se retiró y se continuó agitando  
 25 mientras se añadía HCl concentrado con el fin de mantener el pH de la mezcla aproximadamente a 1,5-2,0. La mezcla de reacción se agitó durante una noche, se filtró para separar la suspensión blanca y el filtrado se concentró al vacío. La materia prima se recristalizó en etanol proporcionando la sal HCl de Cap-2 como un sólido blanco brillante en dos recogidas (recogida-1: 4,16 g; recogida-2: 2,19 g). RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): 10,44 (1,00, s ancho, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,51 (m, 3H), 5,30 (s, 1H), 3,15 (m ancho, 2H), 2,98 (m ancho, 2H),  
 30 1,20 (s ancho aparente, 6H). Recogida-1: [α]<sup>25</sup> -102,21° (c = 0,357, H<sub>2</sub>O); recogida-2: [α]<sup>25</sup> -99,7° (c = 0,357, H<sub>2</sub>O). CL (Cond. 1): T<sub>R</sub> = 0,43 min; CL/EM: anal. calculado para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub>: 208,13; encontrado 208,26

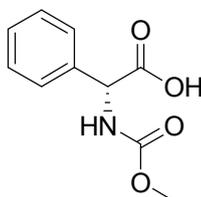
**Cap-3**

35 Se añadió secuencialmente acetaldehído (5,0 ml, 89,1 mmol) y una suspensión de Pd al 10%/C (720 mg) en metanol/H<sub>2</sub>O (4 ml/1 ml) a una mezcla enfriada (~15 °C) de (R)-2-fenilglicina (3,096g, 20,48 mmol), HCl 1N (30 ml) y metanol (40 ml). Se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se agitó en un balón de H<sub>2</sub> durante 17 horas. Se añadió más acetaldehído (10 ml, 178,2 mmol) y se continuó agitando en atmósfera de H<sub>2</sub> durante 24

horas [Nota: el suministro de H<sub>2</sub> se reponía cuando era necesario a través de la reacción]. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el filtrado se concentró al vacío. La materia prima resultante se recristalizó en isopropanol proporcionando la sal HCl de ácido (R)-2-(etilamino)-2-fenilacético como un sólido blanco brillante (2,846 g). RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 14,15 (s ancho, 1H), 9,55 (s ancho, 2H), 7,55-7,48 (m, 5H), 2,88 (m ancho, 1H), 2,73 (m ancho, 1H), 1,20 (t aparente, J = 7,2, 3H). CL (Cond. 1): T<sub>R</sub> = 0,39 min; índice de homogeneidad >95%; CL/EM: anal. calculado para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub>: 180,10; encontrado 180,18.

Se añadió una suspensión de Pd al 10%/C (536 mg) en metanol/H<sub>2</sub>O (3 ml/1 ml) a una mezcla de ácido (R)-2-(etilamino)-2-fenilacético/HCl (1,492 g, 6,918 mmol), formaldehído (20 ml de 37% en peso en agua), HCl 1N (20 ml) y metanol (23 ml). La mezcla de reacción se agitó en un balón de H<sub>2</sub> durante ~72 horas, en el que el suministro de H<sub>2</sub> se reanudaba según se necesitaba. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el filtrado se concentró al vacío. La materia prima resultante se recristalizó en isopropanol (50 ml) proporcionando la sal HCl de Cap-3 como un sólido blanco (985 mg). RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 10,48 (s ancho, 1H), 7,59-7,51 (m, 5H), 5,26 (s, 1H), 3,08 (s ancho aparente, 2H), 2,65 (s ancho, 3H), 1,24 (m ancho, 3H). CL (Cond. 1): T<sub>R</sub> = 0,39 min; índice de homogeneidad >95%; CL/EM: anal. calculado para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub>: 194,12; encontrado 194,18; EMAR: anal. calculado para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub>: 194,1180; encontrado 194,1181.

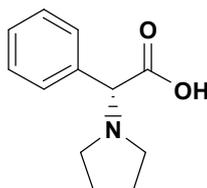
#### Cap-4



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

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

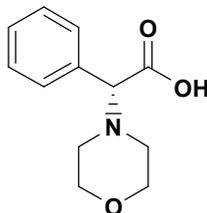
#### Cap-5



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

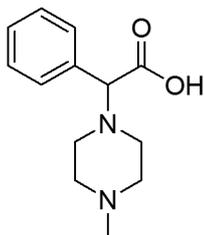
3,34 (s ancho aparente, 2H), 3,05 (s ancho aparente, 2H), 1,95 (s ancho aparente, 4H);  $T_R = 0,30$  min (Cond. 1); índice de homogeneidad >98%; CL/EM: anal. calculado para  $[M+H]^+$   $C_{12}H_{16}NO_2$ : 206,12; encontrado 206,25.

### Cap-6



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

### 10 Cap-7



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

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

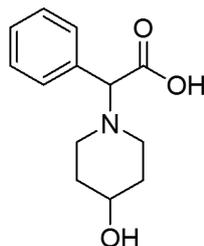
- 25 Se calentó a 65 °C durante 7 horas una solución en THF (75 ml) de 2-fenil-2-(tosiloxi)acetato de bencilo (6,0 g, 15,1 mmol), 1-metilpiperazina (3,36 ml, 30,3 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (13,2 ml, 75,8 mmol). Se dejó enfriar la reacción hasta temperatura ambiente y el componente volátil se eliminó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

- 40 Se añadió una solución en metanol (10 ml) de cualquiera de los enantiómeros de 2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-fenilacetato de bencilo (1,0 g, 3,1 mmol) a una suspensión de Pd al 10%/C (120 mg) en metanol (5,0 ml). La mezcla de reacción se expuso a un balón de hidrógeno con un control cuidadoso durante <50 min. Inmediatamente después de la finalización de la reacción, se filtró el catalizador a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el filtrado se concentró al vacío proporcionando Cap-7, contaminado con ácido fenilacético como una espuma color castaño (867,6 mg; la masa es superior al rendimiento teórico). El producto se usó en la etapa siguiente sin purificación

adicional. RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta = 2,5$ , 500 MHz)  $\delta$  7,44-7,37 (m, 2H), 7,37-7,24 (m, 3H), 3,92 (s, 1H), 2,63-2,48 (s ancho ap., 2H), 2,48-2,32 (m, 6H), 2,19 (s, 3H);  $T_R = 0,31$  (Cond. 2); índice de homogeneidad >90%; CL/EM: anal. calculado para  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$ : 235,14; encontrado 235,15; EMAR: anal. calculado para  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$ : 235,1447; encontrado 235,1440.

- 5 La síntesis de *Cap-8* y *Cap-9* se llevó a cabo de acuerdo con la síntesis de *Cap-7* usando aminas apropiadas para la etapa de desplazamiento de  $\text{SN}_2$  (es decir, 4-hidroxipiperidina para *Cap-8* y (S)-3-fluoropirrolidina para *Cap-9*) y condiciones modificadas para la separación de los intermedios estereoisoméricos respectivos, como se describe más adelante.

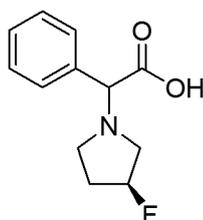
### Cap-8



8a: enantiómero-1  
8b: enantiómero-2

- 10 La separación enantiomérica del intermedio 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-fenil acetato de bencilo se efectuó empleando las siguientes condiciones: se disolvió el compuesto (500 mg) en etanol/heptano (5 ml/45 ml). La solución resultante se inyectó (5 ml/inyección) en una columna HPLC quiral (Chiracel OJ, 2 cm ID x 25 cm de longitud, 10  $\mu\text{m}$ ) eluyendo con 80:20 de heptano/etanol a 10 ml/min, controlada a 220 nm, proporcionando 186,3 mg de enantiómero-1 y 209,1 mg de enantiómero-2 como aceites viscosos amarillo claro. Estos ésteres bencílicos se sometieron a hidrogenación de acuerdo con la preparación de *Cap-7* proporcionando *Cap-8*: RMN de  $^1\text{H}$  (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).  $T_R = 0,28$  (Cond. 2); índice de homogeneidad >98%; CL/EM: anal. calculado para  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_3$ : 236,13; encontrado 236,07; EMAR: calculado para  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_3$ : 236,1287; encontrado 236,1283.

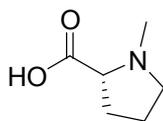
### Cap-9



9a: diastereómero-1  
9b: diastereómero-2

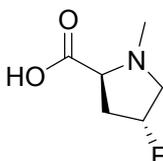
- 25 La separación diastereomérica del intermedio 2-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-2-fenilacetato de bencilo se efectuó empleando las siguientes condiciones: se separó el éster (220 mg) en una columna HPLC quiral (Chiracel OJ-H, 0,46 cm ID x 25 cm L, 5  $\mu\text{m}$ ) eluyendo con 95% de  $\text{CO}_2$  / 5% de metanol con 0,1% de TFA, a una presión de  $10 \times 10^5$  Pa (10 bar), 70 ml/min de caudal y una temperatura de 35  $^\circ\text{C}$ . Se concentró el eluato de HPLC para los estereoisómeros respectivos y el residuo se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml) y se lavó con un medio acuoso (10 ml agua + 1 ml de solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ ). La fase orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró al vacío proporcionando 92,5 mg de fracción-1 y 59,6 mg de fracción-2. Estos ésteres bencílicos se sometieron a hidrogenación de acuerdo con la preparación de *Cap-7* para preparar Caps 9a y 9b. Cap-9a (diastereómero-1; la muestra es una sal TFA como resultado de la purificación en una HPLC de fase inversa usando  $\text{H}_2\text{O}$ /metanol/TFA como disolvente): RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta = 2,5$ , 400 MHz) 7,55-7,48 (m, 5H), 5,38 (d de m,  $J = 53,7$ , 1H), 5,09 (s ancho, 1H), 3,84-2,82 (m ancho, 4H), 2,31-2,09 (m, 2H).  $T_R = 0,42$  (Cond. 1); índice de homogeneidad >95%; CL/EM: anal. calculado para  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{FNO}_2$ : 224,11; encontrado 224,14; Cap-9b (diastereómero-2): RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta = 2,5$ , 400 MHz) 7,43-7,21 (m, 5H), 5,19 (d de m,  $J = 55,9$ , 1H), 3,97 (s, 1H), 2,95-2,43 (m, 4H), 2,19-1,78 (m, 2H).  $T_R = 0,44$  (Cond. 1); CL/EM: anal. calculado para  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{FNO}_2$ : 224,11; encontrado 224,14.

### Cap-10



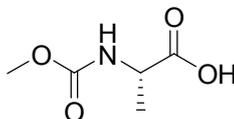
5 A una solución de D-prolina (2,0 g, 17 mmol) y formaldehído (2,0 ml de 37% en peso en H<sub>2</sub>O) en metanol (15 ml) se añadió una suspensión de Pd al 10%/C (500 mg) en metanol (5 ml). La mezcla se agitó en un balón de hidrógeno durante 23 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y se concentró al vacío proporcionando Cap-10 como un sólido blanquecino (2,15 g). RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5, 500 MHz) 3,42 (m, 1H), 3,37 (dd, J = 9,4, 6,1, 1H), 2,85-2,78 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,21-2,13 (m, 1H), 1,93-1,84 (m, 2H), 1,75-1,66 (m, 1H). T<sub>R</sub> = 0,28 (Cond. 2); índice de homogeneidad >98%; CL/EM: anal. calculado para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>2</sub>: 130,09; encontrado 129,96.

#### Cap-11



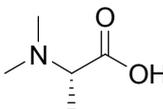
10 Una mezcla de ácido (2S,4R)-4-fluoropirrolidin-2-carboxílico (0,50 g, 3,8 mmol), formaldehído (0,5 ml de 37% en peso en H<sub>2</sub>O), HCl 12 N (0,25 ml) y Pd al 10%/C (50 mg) en metanol (20 ml) se agitó en un balón de hidrógeno durante 19 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra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

#### Cap-12 (igual que Cap 52)



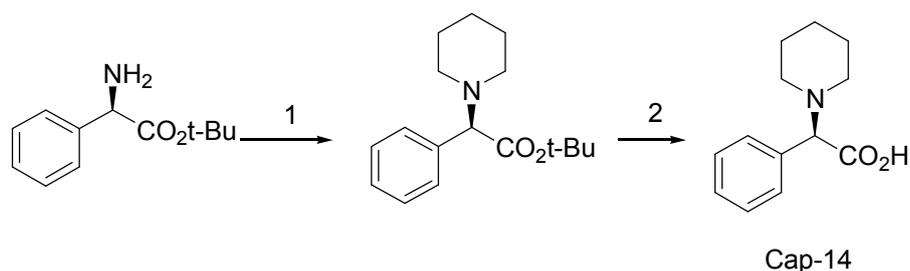
20 Se disolvió L-alanina (2,0 g, 22,5 mmol) en solución acuosa al 10% de carbonato sódico (50 ml) y se añadió a la misma una solución en THF (50 ml) de clorofornato de metilo (4,0 ml). La mezcla de reacción se agitó en condiciones ambientales durante 4,5 horas y se concentró al vacío. El sólido blanco resultante se disolvió en agua y se acidificó con HCl 1N hasta un pH ~2-3. Las soluciones resultantes se extrajeron con acetato de etilo (3 x 100 ml) y la fase orgánica reunida se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío proporcionando un aceite incoloro (2,58 g). Se purificaron 500 mg de este material por una HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O/metanol/TFA) proporcionando 150 mg de Cap-12 como un aceite incoloro. RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5, 500 MHz) 7,44 (d, J = 7,3, 0,8H), 7,10 (s ancho, 0,2H), 3,97 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 1,25 (d, J = 7,3, 3H).

#### Cap-13



30 Se agitó una mezcla de L-alanina (2,5 g, 28 mmol), formaldehído (8,4 g, 37% en peso), HCl 1N (30 ml) y Pd al 10%/C (500 mg) en metanol (30 ml) en una atmósfera de hidrógeno (344,64 kPa (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 proporcionando la sal HCl de Cap-13 como un aceite que solidificó en reposo al vacío (4,4 g; la masa es superior al rendimiento teórico). El producto se usó sin purificación adicional. RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5, 500 MHz) δ 12,1 (s ancho, 1H), 4,06 (c, J = 7,4, 1H), 2,76 (s, 6H), 1,46 (d, J = 7,3, 3H).

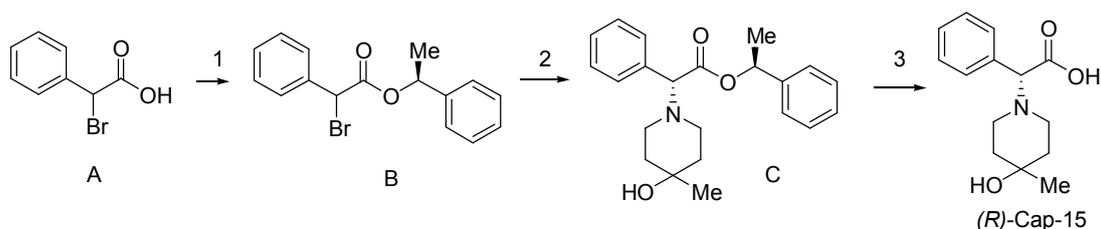
#### Cap-14



Etapa 1: una mezcla de éster terc-butílico de (R)-(-)-D-fenilglicina (3,00 g, 12,3 mmol), NaBH<sub>3</sub>CN (0,773 g, 12,3 mmol), KOH (0,690 g, 12,3 mmol) y ácido acético (0,352 ml, 6,15 mmol) se agitó en metanol a 0 °C. A esta mezcla se añadió dialdehído glutárico (2,23 ml, 12,3 mmol) gota a gota durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó calentando hasta temperatura ambiente y se continuó agitando a la misma temperatura durante 16 horas. El disolvente se eliminó seguidamente y el residuo se repartió con NaOH acuoso al 10% y acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró hasta sequedad proporcionando un aceite transparente. Este material se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (Primesphere C-18, 30 x 100mm; CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O-TFA al 0,1%) dando el éster intermedio (2,70 g, 56%) como un aceite transparente. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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. calculado para C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>: 275; encontrado: 276 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 2: a una solución agitada del éster intermedio (1,12 g, 2,88 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió TFA (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y luego se concentró hasta sequedad dando un aceite amarillo claro. El aceite se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (Primesphere C-18, 30 x 100mm; CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O-TFA al 0,1%). Las fracciones apropiadas se reunieron y se concentraron hasta sequedad al vacío. El residuo se disolvió después en una cantidad mínima de metanol y se aplicó en cartuchos de extracción MCX LP (2 x 6 g). Los cartuchos se aclararon con metanol (40 ml) y luego eluyó el compuesto deseado usando amoníaco 2M en metanol (50 ml). Las fracciones que contenían producto se reunieron y concentraron y el residuo se suspendió en agua. La liofilización de esta solución proporcionó el compuesto del epígrafe (0,492 g, 78%) como un sólido amarillo claro. RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,50 (s, 5H), 5,13 (s, 1H), 3,09 (s ancho, 2H), 2,92-2,89 (m, 2H), 1,74 (m, 4H), 1,48 (s ancho, 2H). CL/EM: anal. calculado para C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>: 219; encontrado: 220 (M+H)<sup>+</sup>.

### Cap-15



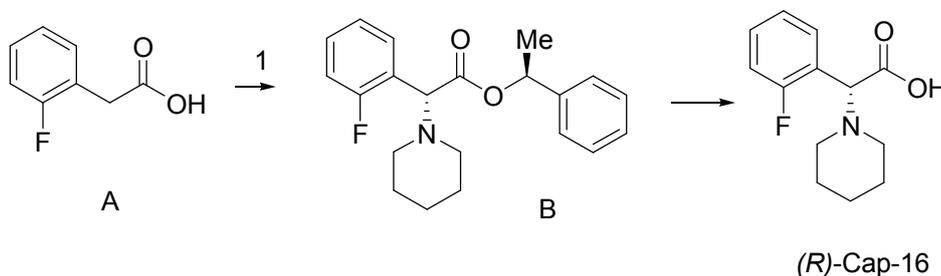
Etapa 1: 2-Bromo-2-fenilacetato de (S)-1-feniletilo: a una mezcla de ácido α-bromofenilacético (10,75 g, 0,050 mol), (S)-(-)-1-feniletanol (7,94 g, 0,065 mol) y DMAP (0,61 g, 5,0 mmol) en diclorometano seco (100 ml) se añadió EDCI sólido (12,46 g, 0,065 mol) todo de una vez. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente en Ar durante 18 horas y luego se diluyó con acetato de etilo, se lavó (H<sub>2</sub>O x 2, salmuera), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró dando un aceite amarillo pálido. La cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>/ hexano-etilo acetato, 4:1) de este aceite proporcionó el compuesto del epígrafe (11,64 g, 73%) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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 añadió trietilamina (0,61 ml, 4,35 mmol), seguido por yoduro de tetrabutilamonio (0,215 g, 0,58 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y luego se añadió una solución de 4-metil-4-hidroxipiperidina (0,251 g, 2,18 mmol) en THF (2 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y luego se calentó a 55-60 °C (temperatura de baño de aceite) durante 4 horas. La mezcla de reacción enfriada se diluyó después con acetato de etilo (30 ml), se lavó (H<sub>2</sub>O x2, salmuera), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-60% de etilo acetato-hexano) proporcionando primero el isómero (S,R) del compuesto del epígrafe (0,306 g, 60%) como un sólido blanco y luego el correspondiente isómero (S,S) (0,120 g, 23%), también como un sólido blanco. Isómero (S,R): RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) 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. calculado para  $C_{22}H_{27}NO_3$ : 353; encontrado: 354 (M+H)<sup>+</sup>. Isómero (S,S): RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7,41-7,30 (m, 5H), 7,20-7,14 (m, 3H), 7,06-7,00 (m, 2H), 5,85 (c,  $J = 6,6$  Hz, 1H), 4,06 (s, 1H), 2,70-2,60 (m, 1H), 2,51 (dt,  $J = 6,6, 3,3$  Hz, 1H), 2,44-2,31 (m, 2H), 1,75-1,65 (m, 1H), 1,65-1,54 (m, 3H), 1,50 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 1,20 (s, 3H). CLEM: anal. calculado para  $C_{22}H_{27}NO_3$ : 353; encontrado: 354 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 3: ácido (R)-2-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)-2-fenilacético: a una solución de (R)-2-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)-2-fenilacetato de (S)-1-feniletilo (0,185 g, 0,52 mmol) en diclorometano (3 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los volátiles se eliminaron seguidamente al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (Primesphere C-18, 20 x 100mm; CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O-TFA al 0,1%) dando el compuesto del epígrafe (como sal TFA) como un sólido azulado pálido (0,128 g, 98%). CLEM: anal. calculado para  $C_{14}H_{19}NO_3$ : 249; encontrado: 250 (M+H)<sup>+</sup>.

### Cap-16

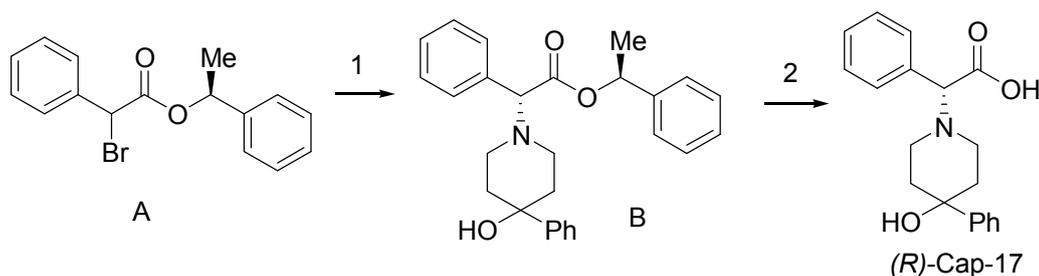


Etapa 1: 2-(2-fluorofenil)acetato de (S)-1-feniletilo: una mezcla de ácido 2-fluorofenilacético (5,45 g, 35,4 mmol), (S)-1-feniletanol (5,62 g, 46,0 mmol), EDCI (8,82 g, 46,0 mmol) y DMAP (0,561 g, 4,60 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El disolvente se concentró a continuación y el residuo se repartió con H<sub>2</sub>O-acetato de etilo. Se separaron las fases y la fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas reunidas se lavaron (H<sub>2</sub>O, salmuera), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Biotage/ 0-20% de acetato de etilo-hexano) proporcionando el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (8,38 g, 92%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7,32 - 7,23 (m, 7H), 7,10-7,04 (m, 2), 5,85 (c,  $J = 6,5$  Hz, 1H), 3,71 (s, 2H), 1,48 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3H).

Etapa 2: 2-(2-Fluorofenil)-2-(piperidin-1-il)acetato de (R)-((S)-1-feniletilo): a una solución de 2-(2-fluorofenil)acetato de (S)-1-feniletilo (5,00 g, 19,4 mmol) en THF (1200 ml) a 0°C se añadió DBU (6,19 g, 40,7 mmol) y la solución se dejó calentar hasta temperatura ambiente mientras se agitaba durante 30 minutos. La solución se enfrió después hasta -78 °C y se añadió una solución de CBr<sub>4</sub> (13,5 g, 40,7 mmol) en THF (100 ml) y la mezcla se dejó calentar hasta -10 °C y se agitó a esta temperatura durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado y se separaron las fases. La fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (2x) y las fases orgánicas reunidas se lavaron (H<sub>2</sub>O, salmuera), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío. Al residuo se añadió piperidina (5,73 ml, 58,1 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Los volátiles se concentraron después al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Biotage/ 0-30% de éter dietílico-hexano) proporcionando una mezcla pura de diastereoisómeros (relación 2:1 por RMN de <sup>1</sup>H) como un aceite amarillo (2,07 g, 31%), junto con material de partida sin reaccionar (2,53 g, 51%). Otra cromatografía de la mezcla diastereomérica (Biotage/ 0-10% éter dietílico-tolueno) proporcionó el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (0,737 g, 11%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  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. calculado para  $C_{21}H_{24}FNO_2$ : 341; encontrado: 342 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 3: ácido (R)-2-(2-fluorofenil)-2-(piperidin-1-il)acético: una mezcla de 2-(2-fluorofenil)-2-(piperidin-1-il)acetato de (R)-((S)-1-feniletilo) (0,737 g, 2,16 mmol) y Pd(OH)<sub>2</sub> al 20%/C (0,070 g) en etanol (30 ml) se sometió a hidrogenación a temperatura ambiente y presión atmosférica (balón de H<sub>2</sub>) durante 2 horas. La solución se purgó después con Ar, se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y se concentró al vacío. Esto proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido incoloro (0,503 g, 98%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7,65 (ddd,  $J = 9,1, 7,6, 1,5$  Hz, 1H), 7,47-7,53 (m, 1H), 7,21-7,30 (m, 2H), 3,07-3,13 (m, 4H), 1,84 (s ancho, 4H), 1,62 (s ancho, 2H). CLEM: anal. calculado para  $C_{13}H_{16}FNO_2$ : 237; encontrado: 238 (M+H)<sup>+</sup>.

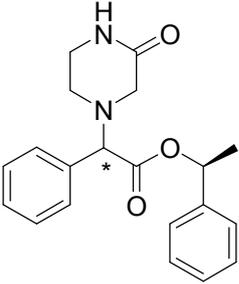
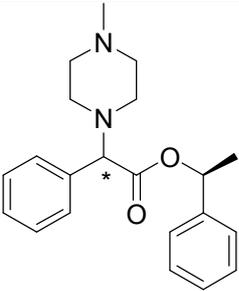
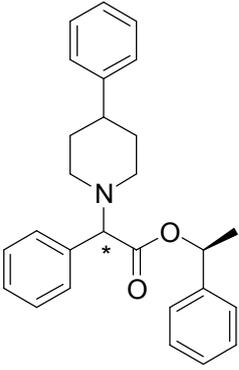
### Cap-17



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 añadió trietilamina (1,31 ml, 9,42 mmol), seguido por yoduro de tetrabutilamonio (0,347 g, 0,94 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y luego se añadió una solución de 4-fenil-4-hidroxipiperidina (1,00 g, 5,64 mmol) en THF (5 ml). La mezcla se agitó durante 16 horas y luego se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó (H<sub>2</sub>O x2, salmuera), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (acetato de etilo al 0-60%-hexano) proporcionando una mezcla aproximadamente 2:1 de diastereoisómeros, como se juzgó por RMN de <sup>1</sup>H. La separación de esos isómeros se llevó a cabo usando cromatografía de fluido supercrítico (Chiralcel OJ-H, 30 x 250 mm; etanol al 20% en CO<sub>2</sub> a 35 °C), dando primero el isómero (R) del compuesto del epígrafe (0,534 g, 27%) como un aceite amarillo y luego el isómero (S) correspondiente (0,271 g, 14%), también como un aceite amarillo. Isómero (S,R): RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,55-7,47 (m, 4H), 7,44-7,25 (m, 10H), 7,25-7,17 (m, 1H), 5,88 (c, J = 6,6 Hz, 1H), 4,12 (s, 1H), 2,82-2,72 (m, 1H), 2,64 (dt, J = 11,1, 2,5 Hz, 1H), 2,58-2,52 (m, 1H), 2,40 (dt, J = 11,1, 2,5 Hz, 1H), 2,20 (dt, J = 12,1, 4,6 Hz, 1H), 2,10 (dt, J = 12,1, 4,6 Hz, 1H), 1,72-1,57 (m, 2H), 1,53 (d, J = 6,5 Hz, 3H). CLEM: anal. calculado para C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub>: 415; encontrado: 416 (M+H)<sup>+</sup>; Isómero (S,S): RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,55-7,48 (m, 2H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,38-7,30 (m, 5H), 7,25-7,13 (m, 4H), 7,08-7,00 (m, 2H), 5,88 (c, J = 6,6 Hz, 1H), 4,12 (s, 1H), 2,95-2,85 (m, 1H), 2,68 (dt, J = 11,1, 2,5 Hz, 1H), 2,57-2,52 (m, 1H), 2,42 (dt, J = 11,1, 2,5 Hz, 1H), 2,25 (dt, J = 12,1, 4,6 Hz, 1H), 2,12 (dt, J = 12,1, 4,6 Hz, 1H), 1,73 (dd, J = 13,6, 3,0 Hz, 1H), 1,64 (dd, J = 13,6, 3,0 Hz, 1H), 1,40 (d, J = 6,6 Hz, 3H). CLEM: anal. calculado para C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub>: 415; encontrado: 416 (M+H)<sup>+</sup>.

Los ésteres siguientes se prepararon de una forma similar.

<i>Intermedio-17a</i>		<p>Diastereómero 1: RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,36 (d, J=6,41 Hz, 3H) 2,23 - 2,51 (m, 4H) 3,35 (s, 4H) 4,25 (s, 1H) 5,05 (s, 2H) 5,82 (d, J=6,71 Hz, 1H) 7,15 - 7,52 (m, 15H).</p> <p>CLEM: análisis calculado para: C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 458,22; Encontrado: 459,44 (M+H)<sup>+</sup>.</p> <p>Diastereómero 2: RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,45 (d, J=6,71 Hz, 3H) 2,27 - 2,44 (m, 4H) 3,39 (s, 4H) 4,23 (s, 1H) 5,06 (s, 2H) 5,83 (d, J=6,71 Hz, 1H) 7,12 (dd, J=6,41, 3,05 Hz, 2H) 7,19 - 7,27 (m, 3H) 7,27 - 7,44 (m, 10H).</p> <p>CLEM: análisis calculado para: C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 458,22; Encontrado: 459,44 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
-----------------------	--	--

<i>Intermedio -17b</i>		<p>Diastereómero 1: <math>T_R = 11,76</math> min (Condición II); CLEM: análisis calculado para: <math>C_{20}H_{22}N_2O_3</math> 338,16</p> <p>Encontrado: 339,39 (M+H)<sup>+</sup>;</p> <p>Diastereómero 2: <math>T_R = 10,05</math> min (Condición II); CLEM: análisis calculado para: <math>C_{20}H_{22}N_2O_3</math> 338,16; Encontrado: 339,39 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
<i>Intermedio -17c</i>		<p>Diastereómero 1: <math>T_R = 4,55</math> min (Condición I); CLEM: análisis calculado para: <math>C_{21}H_{26}N_2O_2</math> 338,20</p> <p>Encontrado: 339,45 (M+H)<sup>+</sup>;</p> <p>Diastereómero 2: <math>T_R = 6,00</math> min (Condición I); CLEM: análisis calculado para: <math>C_{21}H_{26}N_2O_2</math> 338,20</p> <p>Encontrado: 339,45 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
<i>Intermedio -17d</i>		<p>Diastereómero 1: <math>T_R = 7,19</math> min (Condición I); CLEM: análisis calculado para: <math>C_{27}H_{29}NO_2</math> 399,22</p> <p>Encontrado: 400,48 (M+H)<sup>+</sup>;</p> <p>Diastereómero 2: <math>T_R = 9,76</math> min (Condición I); CLEM: análisis calculado para: <math>C_{27}H_{29}NO_2</math> 399,22</p> <p>Encontrado: 400,48 (M+H)<sup>+</sup>.</p>

**Condiciones de SFC quiral para determinar el tiempo de retención****Condición I**

Columna: Columna Chiralpak AD-H, 4,62X250 mm, 5 $\mu$ m

Disolventes: 90% de CO<sub>2</sub> - metanol al 10% con DEA al 0,1%

5 Temp.: 35 °C

Presión: 15 MPa

Caudal: 2,0 ml/min.

UV controlado a 220 nm

Inyección: 1,0 mg/3 ml de metanol

**10 Condición II**

Columna: Columna Chiralcel OD-H, 4,62X250 mm, 5 $\mu$ m

Disolventes: 90% de CO<sub>2</sub> - metanol al 10% con DEA al 0,1%

Temp: 35 °C

Presión: 15 MPa

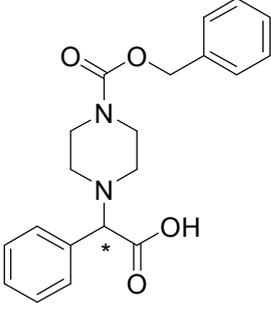
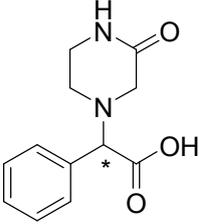
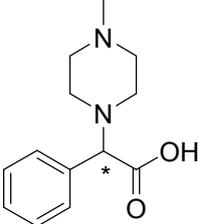
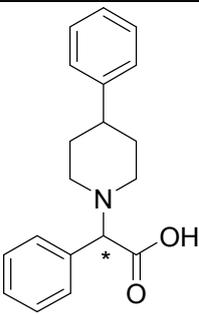
15 Caudal: 2,0 ml/min.

UV controlado a 220 nm

Inyección: 1,0 mg/ml de metanol

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 añadió ácido trifluoroacético (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los volátiles se eliminaron seguidamente al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (Primesphere C-18, 20 x 100mm; CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O-TFA al 0,1%) dando el compuesto del epígrafe (como sal TFA) como un sólido blanco (0,230 g, 88%). CLEM: anal. calculado para C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>: 311,15; encontrado: 312 (M+H)<sup>+</sup>.

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

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

10 **Condiciones de CLEM para determinar el tiempo de retención**

**Condición I**

Columna: Phenomenex-Luna 4,6 X 50 mm S10

% Inicial de B = 0

% Final de B = 100

Tiempo de gradiente = 4 min

Caudal = 4 ml/min

Longitud de onda = 220

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

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

### Condición II

Columna: Waters-Sunfire 4,6 X 50 mm S5

% Inicial de B = 0

% Final de B = 100

10 Tiempo de gradiente = 2 min

Caudal = 4 ml/min

Longitud de onda = 220

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

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

15 **Condición III**

Columna: Phenomenex 10 $\mu$  3,0 X 50 mm

% Inicial de B = 0

% Final de B = 100

Tiempo de gradiente = 2 min

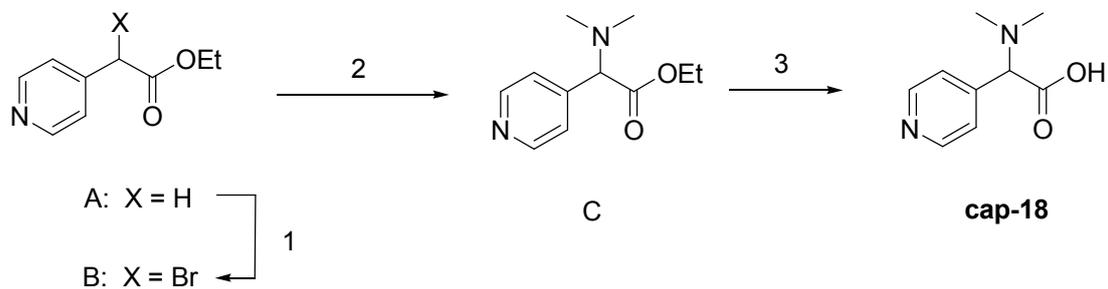
20 Caudal = 4 ml/min

Longitud de onda = 220

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

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

### Cap-18



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

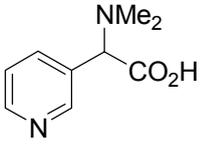
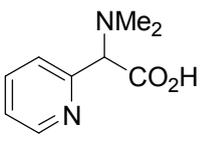
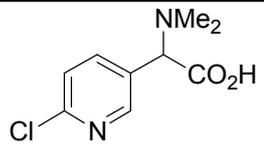
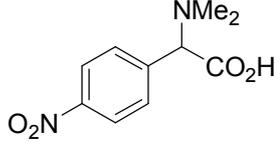
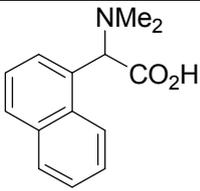
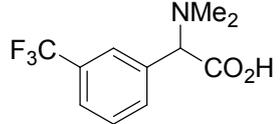
30

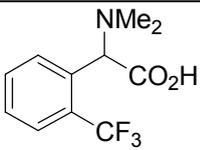
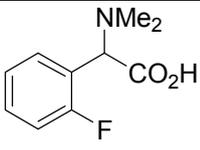
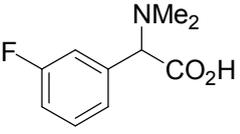
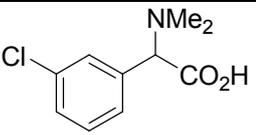
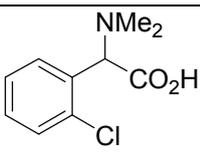
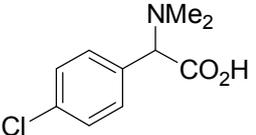
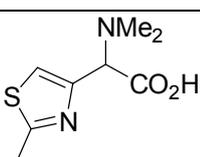
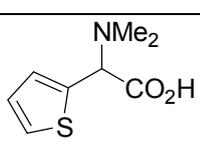
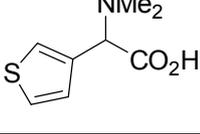
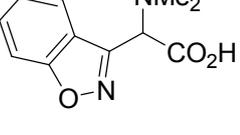
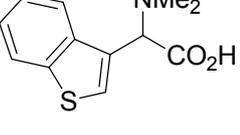
35

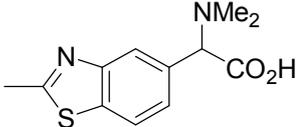
Etapa 2: 2-(4-piridil)-2-(N,N-dimetilamino)acetato de (R,S)-etilo: A una solución de 2-(4-piridil)-2-bromoacetato de (R,S)-etilo (1,40 g, 8,48 mmol) en DMF (10 ml) a temperatura ambiente se añadió dimetilamina (2M en THF, 8,5 ml, 17,0 mmol). Después de completarse la reacción (que se juzgó por cromatografía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

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

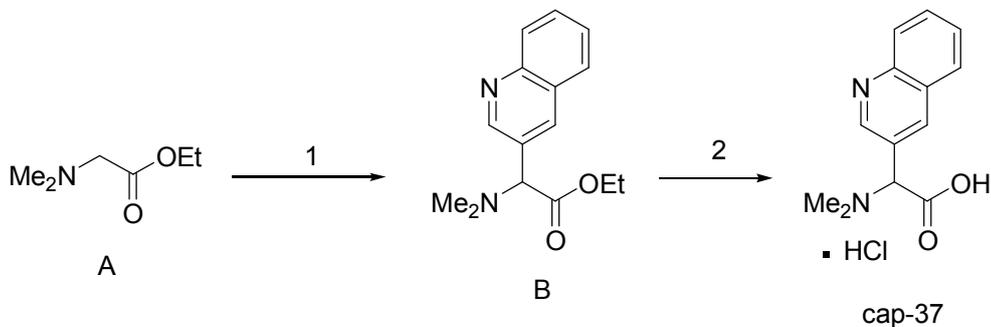
Los siguientes ejemplos se prepararon de una forma similar usando el procedimiento descrito antes;

Cap-19		CLEM: anal. calculado para C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> : 180; encontrado: 181 (M+H) <sup>+</sup> .
Cap-20		CLEM: sin ionización. RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,55 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,84 (t aparente, J = 5,3 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,37 (t aparente, J = 5,3 Hz, 1H), 4,35 (s, 1H), 2,60 (s, 6H).
Cap-21		CLEM: anal. calculado para C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> : 214, 216; encontrado: 215, 217 (M+H) <sup>+</sup> .
Cap-22		CLEM: anal. calculado para C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> : 224; encontrado: 225 (M+H) <sup>+</sup> .
Cap-23		CLEM: anal. calculado para C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub> : 229; encontrado: 230 (M+H) <sup>+</sup> .
Cap-24		CLEM: anal. calculado para C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> : 247; encontrado: 248 (M+H) <sup>+</sup> .

Cap-25		CLEM: anal. calculado para C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> : 247; encontrado: 248 (M+H) <sup>+</sup> .
Cap-26		CLEM: anal. calculado para C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> FNO <sub>2</sub> : 197; encontrado: 198 (M+H) <sup>+</sup> .
Cap-27		CLEM: anal. calculado para C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> FNO <sub>2</sub> : 247; encontrado: 248 (M+H) <sup>+</sup> .
Cap-28		CLEM: anal. calculado para C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> ClNO <sub>2</sub> : 213; encontrado: 214 (M+H) <sup>+</sup> .
Cap-29		CLEM: anal. calculado para C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> ClNO <sub>2</sub> : 213; encontrado: 214 (M+H) <sup>+</sup> .
Cap-30		CLEM: anal. calculado para C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> ClNO <sub>2</sub> : 213; encontrado: 214 (M+H) <sup>+</sup> .
Cap-31		CLEM: anal. calculado para C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S: 200; encontrado: 201 (M+H) <sup>+</sup> .
Cap-32		CLEM: anal. calculado para C <sub>8</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub> S: 185; encontrado: 186 (M+H) <sup>+</sup> .
Cap-33		CLEM: anal. calculado para C <sub>8</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub> S: 185; encontrado: 186 (M+H) <sup>+</sup> .
Cap-34		CLEM: anal. calculado para C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> : 220; encontrado: 221 (M+H) <sup>+</sup> .
Cap-35		CLEM: anal. calculado para C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub> S: 235; encontrado: 236 (M+H) <sup>+</sup> .

Cap-36		CLEM: anal. calculado para C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S: 250; encontrado: 251 (M+H) <sup>+</sup> .
--------	---	---

## Cap-37

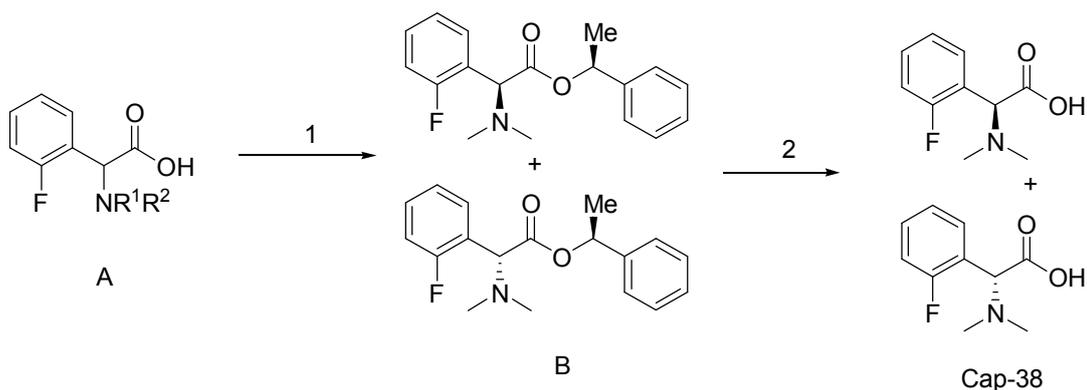


5 *Etapas 1:* 2-(quinolin-3-il)-2-(N,N-dimetilamino)-acetato de (R,S)-etilo: una mezcla de N,N-dimetilaminoacetato de etilo (0,462 g, 3,54 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1,90 g, 8,95 mmol), Pd(t-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (0,090 g, 0,176 mmol) y tolueno (10 ml) se desgasificó con una corriente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

10

15 *Etapas 2:* ácido (R,S) 2-(quinolin-3-il)-2-(N,N-dimetilamino)acético: se calentó una mezcla de 2-(quinolin-3-il)-2-(N,N-dimetilamino)acetato de (R,S)-etilo (0,122 g, 0,472 mmol) y HCl 6M (3 ml) a 100 °C durante 12 horas. El disolvente se eliminó al vacío proporcionando el diclorhidrato del compuesto del epígrafe (0,169 g, >100%) como una espuma amarillo claro. El material sin purificar se usó en las etapas siguientes sin purificación adicional. CLEM: anal. calculado para C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 230; encontrado: 231 (M+H)<sup>+</sup>.

## Cap-38



20 *Etapas 1:* 2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acetato de (R)-((S)-1-feniletilo) y 2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acetato de (S)-((S)-1-feniletilo): a una mezcla de ácido (RS)-2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acético (2,60 g, 13,19 mmol), DMAP (0,209 g, 1,71 mmol) y (S)-1-feniletanol (2,09 g, 17,15 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 ml) se añadió EDCI (3,29 g, 17,15 mmol) y la mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente durante 12 horas. El disolvente se eliminó después al vacío y el residuo se repartió con acetato de etilo-H<sub>2</sub>O. Se separaron las fases, la fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (2x) y las fases orgánicas reunidas se lavaron (H<sub>2</sub>O, salmuera), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Biotage/ 0-50% de éter dietílico-hexano). La mezcla diastereomérica pura resultante se separó después por HPLC preparativa de fase inversa (Primesphere C-18, 30 x 100 mm; CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O-TFA al 0,1%) dando primero (R)-2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acetato de (S)-1-feniletilo (0,501 g, 13%) y luego (S)-2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)-acetato de (S)-1-

25

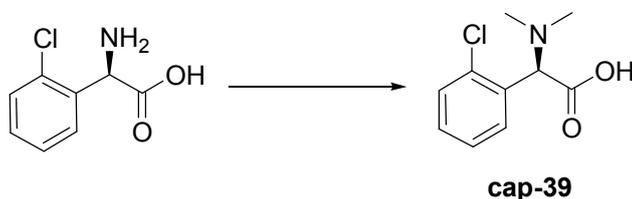
30

fenetilo (0,727 g, 18%), ambas como sus sales TFA. isómero (S,R): RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,65-7,70 (m, 1H), 7,55-7,60 (ddd,  $J = 9,4, 8,1, 1,5$  Hz, 1H), 7,36-7,41 (m, 2H), 7,28-7,34 (m, 5H), 6,04 (c,  $J = 6,5$  Hz, 1H), 5,60 (s, 1H), 2,84 (s, 6H), 1,43 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3H). CLEM: anal. calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{FNO}_2$ : 301; encontrado: 302 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ; isómero (S,S): RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,58-7,63 (m, 1H), 7,18-7,31 (m, 6H), 7,00 (dd,  $J = 8,5, 1,5$  Hz, 2H), 6,02 (c,  $J = 6,5$  Hz, 1H), 5,60 (s, 1H), 2,88 (s, 6H), 1,54 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3H). CLEM: anal. calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{FNO}_2$ : 301; encontrado: 302 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

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

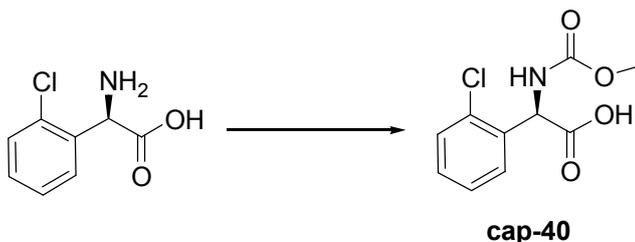
El isómero S se podía obtener a partir de 2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acetato de (S)-((S)-1-feniletilo), sal TFA de una forma similar.

### 15 Cap-39



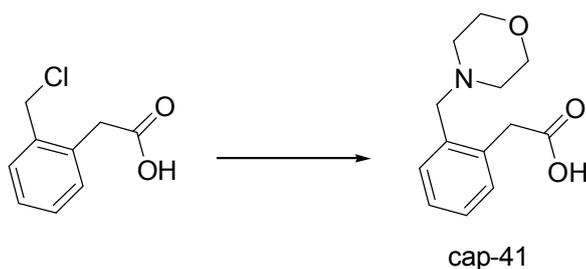
Una mezcla de (R)-2-(2-clorofenil)glicina (0,300 g, 1,62 mmol), formaldehído (solución acuosa al 35%, 0,80 ml, 3,23 mmol) y 20% de  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  (0,050 g) se sometió a hidrogenación a temperatura ambiente y presión atmosférica (balón de  $\text{H}_2$ ) durante 4 horas. La solución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

### 25 Cap-40



A una solución enfriada en hielo de (R)-2-(2-clorofenil)glicina (1,00 g, 5,38 mmol) y  $\text{NaOH}$  (0,862 g, 21,6 mmol) en  $\text{H}_2\text{O}$  (5,5 ml) se añadió cloroformiato de metilo (1,00 ml, 13,5 mmol) gota a gota. La mezcla se dejó agitando a 0 °C durante 1 hora y luego se acidificó mediante la adición de  $\text{HCl}$  concentrado (2,5 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x) y la fase orgánica reunida se lavó ( $\text{H}_2\text{O}$ , salmuera), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró al vacío dando el compuesto del epígrafe ácido (R)-2-(metoxicarbonilamino)-2-(2-clorofenil)acético como una espuma amarillo-naranja (1,31 g, 96%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,39 – 7,43 (m, 2H), 7,29 – 7,31 (m, 2H), 5,69 (s, 1H), 3,65 (s, 3H). CLEM: anal. calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ClNO}_4$ : 243; encontrado: 244 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

### Cap-41

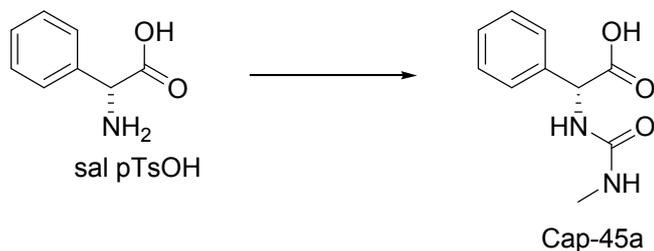


5 A una suspensión de ácido 2-(2-(clorometil)fenil)acético (2,00 g, 10,8 mmol) en THF (20 ml) se añadió morfolina (1,89 g, 21,7 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó después con acetato de etilo y se extrajo con H<sub>2</sub>O (2x). La fase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

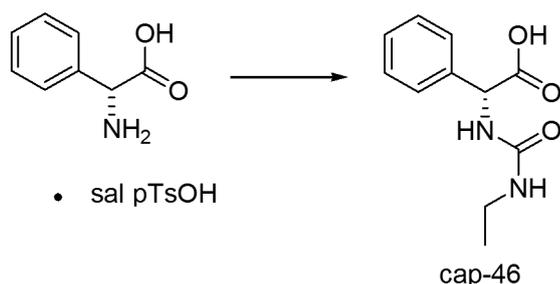
Los siguientes ejemplos se prepararon de igual modo usando el procedimiento descrito para Cap-41:

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

10 **Cap-45a**

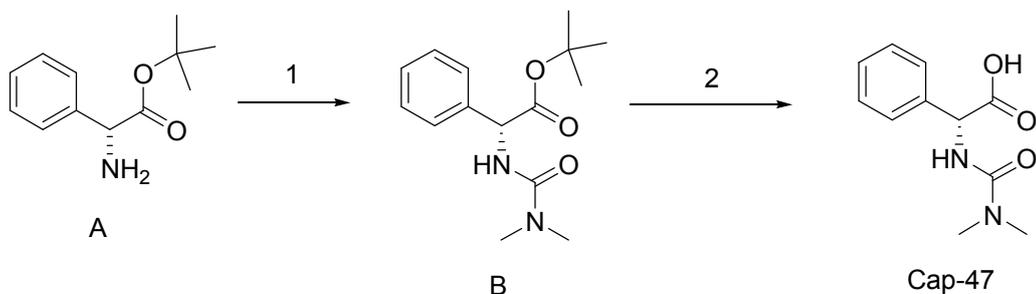


Se añadió HMDS (1,85 ml, 8,77 mmol) a una suspensión de p-toluensulfonato del ácido (R)-2-amino-2-fenilacético (2,83 g, 8,77 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió isocianato de metilo (0,5 g, 8,77 mmol) en una porción continuando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

**Cap-46**

El producto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para Cap-45a. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,96 (t, J=7,17 Hz, 3H) 2,94 - 3,05 (m, 2H) 5,17 (d, J=7,93 Hz, 1H) 6,05 (t, J=5,19 Hz, 1H) 6,60 (d, J=7,63 Hz, 1H) 7,26 - 7,38 (m, 5H) 12,68 (s, 1H). CLEM: anal. calculado para C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 222,10 encontrado 223,15 (M+H)<sup>+</sup>.

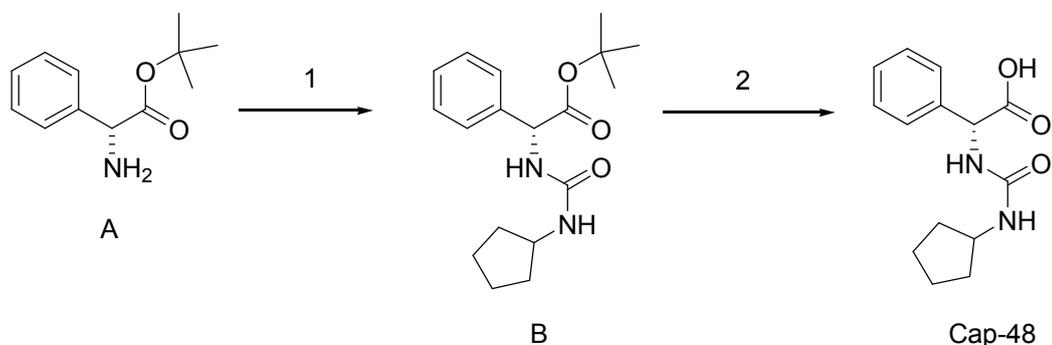
HPLC XTERRA C-18 3,0 × 506 mm, 0 a 100% de B durante 2 minutos, tiempo de mantenimiento 1 minuto, A = 90% de agua, 10% de metanol, 0,2% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, B = 10% de agua, 90% de metanol, 0,2% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, T<sub>R</sub> = 0,87 min, índice de homogeneidad 90 %.

**Cap-47**

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

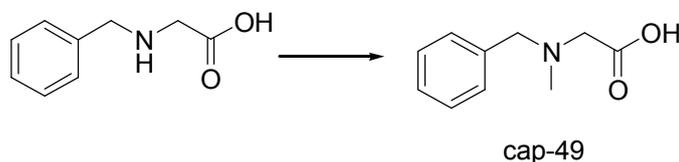
Etapa 2: ácido (R)-2-(3,3-dimetilureido)-2-fenilacético: a una solución agitada de 2-(3,3-dimetilureido)-2-fenilacetato de ((R)-terc-butilo (0,86 g, 3,10 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (250 ml) se añadió TFA (15 ml) gota a gota y la solución resultante se agitó a ta durante 3 horas. El compuesto deseado precipitó después en solución con una mezcla de EtOAC:Hexanos (5:20), se separó por filtración y se secó a presión reducida. Se aisló ácido (R)-2-(3,3-dimetilureido)-2-fenilacético como un sólido blanco (0,59g, 86%) y se usó sin purificación posterior. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,82 (s, 6H) 5,22 (d, J=7,32 Hz, 1H) 6,58 (d, J=7,32 Hz, 1H) 7,28 (t, J=7,17 Hz, 1H)

7,33 (t,  $J=7,32$  Hz, 2H) 7,38 - 7,43 (m, 2H) 12,65 (s, 1H). CLEM: anal. calculado para  $C_{11}H_{14}N_2O_3$ : 222,24; encontrado: 223,21 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC XTERRA C-18 3,0 × 50 mm, 0 a 100% de B durante 2 minutos, tiempo de mantenimiento 1 minuto, A = 90% de agua, 10% de metanol, 0,2%  $H_3PO_4$ , B = 10% de agua, 90% de metanol, 0,2%  $H_3PO_4$ ,  $T_R$  = 0,75 min, índice de homogeneidad 93%.

5 **Cap-48**

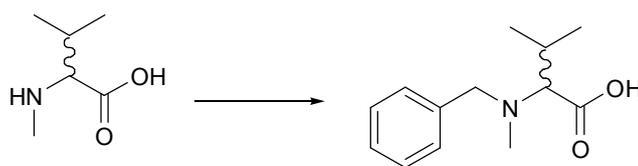
Etapa 1: 2-(3-ciclopentilureido)-2-fenilacetato de (R)-terc-butilo: a una solución agitada de clorhidrato del ácido (R)-2-amino-2-fenilacético (1,0 g, 4,10 mmol) y base de Hunig (1,0 ml, 6,15 mmol) en DMF (15 ml) se añadió isocianato de ciclopentilo (0,46 ml, 4,10 mmol) gota a gota y durante 10 minutos. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, la reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se suspendió en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con  $H_2O$  y salmuera, se secó ( $MgSO_4$ ), se filtró y se concentró a presión reducida. Se obtuvo 2-(3-ciclopentilureido)-2-fenilacetato de (R)-terc-butilo como un aceite opaco (1,32 g; 100 %) y se usó sin purificación posterior. RMN de  $^1H$  (500 MHz,  $CD_3Cl-D$ )  $\delta$  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. calculado para  $C_{18}H_{26}N_2O_3$  318,19 encontrado 319,21 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC XTERRA C-18 3,0 × 50 mm, 0 a 100% de B durante 4 minutos, tiempo de mantenimiento 1 minuto, A = 90% de agua, 10% de metanol, 0,1% de TFA, B = 10% de agua, 90% de metanol, 0,1% de TFA,  $T_R$  = 2,82 min, índice de homogeneidad 96%.

Etapa 2: Ácido (R)-2-(3-ciclopentilureido)-2-fenilacético: a una solución agitada de 2-(3-ciclopentilureido)-2-fenilacetato de (R)-terc-butilo (1,31 g, 4,10 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (25 ml) se añadió TFA (4 ml) y trietilsilano (1,64 ml; 10,3 mmol) gota a gota y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida y el producto en bruto se recrystalizó en acetato de etilo/pentanos proporcionando ácido (R)-2-(3-ciclopentilureido)-2-fenilacético como un sólido blanco (0,69 g, 64%). RMN de  $^1H$  (500 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,17 - 1,35 (m, 2H) 1,42 - 1,52 (m, 2H) 1,53 - 1,64 (m, 2H) 1,67 - 1,80 (m, 2H) 3,75 - 3,89 (m, 1H) 5,17 (d,  $J=7,93$  Hz, 1H) 6,12 (d,  $J=7,32$  Hz, 1H) 6,48 (d,  $J=7,93$  Hz, 1H) 7,24 - 7,40 (m, 5H) 12,73 (s, 1H). CLEM: anal. calculado para  $C_{14}H_{18}N_2O_3$ : 262,31; encontrado: 263,15 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC XTERRA C-18 3,0 × 50 mm, 0 a 100% de B durante 2 minutos, tiempo de mantenimiento 1 minuto, A = 90% de agua, 10% de metanol, 0,2%  $H_3PO_4$ , B = 10% de agua, 90% de metanol, 0,2%  $H_3PO_4$ ,  $T_R$  = 1,24 min, índice de homogeneidad 100%.

**Cap-49**

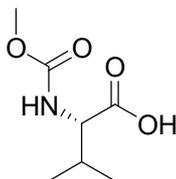
A una solución agitada de ácido 2-(bencilamino)acético (2,0 g, 12,1 mmol) en ácido fórmico (91 ml) se añadió formaldehído (6,94 ml, 93,2 mmol). Después de cinco horas a 70 °C, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida hasta 20 ml y precipitó un sólido blanco. Después de filtrar, las aguas madres se recogieron y se concentró además a presión reducida proporcionando el producto en bruto. La purificación por HPLC preparativa de fase inversa (Xterra 30 X 100 mm, detección a 220 nm, caudal 35 ml/min, 0 al 35% de B durante 8 min; A = 90% de agua, 10 % de metanol, TFA al 0,1%, B = 10% de agua, 90 % de metanol, TFA al 0,1%) proporcionó el compuesto del epígrafe ácido 2-(bencil(metil)-amino)acético como su sal TFA (723 mg, 33%) como una cera incolora. RMN de  $^1H$  (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 2,75 (s, 3H) 4,04 (s, 2H) 4,34 (s, 2H) 7,29 - 7,68 (m, 5H). CLEM: análisis calculado para:  $C_{10}H_{13}NO_2$  179,09; Encontrado: 180,20 (M+H)<sup>+</sup>.

40 **Cap-50**

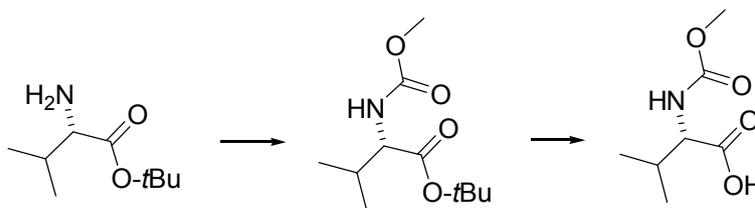


Cap-50

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

**Cap-51**

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

**Cap 51 (ruta alternativa)**

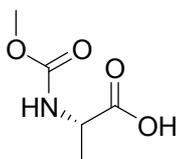
25 Se añadió DIEA (137,5 ml, 0,766 mol) a una suspensión de clorhidrato de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-*terc*-butilo (75,0 g, 0,357 mol) en THF (900 ml) y la mezcla se enfrió hasta 0 °C (baño de hielo/agua). Se añadió gota a gota durante 45 minutos cloroformiato de metilo (29,0 ml, 0,375 mol), se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

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

con hexanos (500 ml) y éter de petróleo (500 ml). La recristalización en EtOAc/éter de petróleo proporcionó *Cap-51* como cristales a modo de escamas blancos (54,8 g, rendimiento al 88 %). PF = 108,5-109,5 °C. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  = 2,5 ppm) 12,52 (s, 1 H), 7,31 (d,  $J$  = 8,6, 1 H), 3,83 (dd,  $J$  = 8,6, 6,1, 1 H), 3,53 (s, 3 H), 1,94 - 2,07 (m, 1 H), 0,86 (dd,  $J$  = 8,9, 7,0, 6 H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (126 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  = 39,2 ppm) 173,30, 156,94, 59,48, 51,37, 29,52, 19,15, 17,98. CL/EM:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  = 176,11. Análisis calculado para  $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_4$ : C, 47,99; H, 7,48; N, 7,99. Encontrado: C, 48,17; H, 7,55; N, 7,99. Rotación óptica:  $[\alpha]_{\text{D}}$  = -4,16 (12,02 mg/ml; MeOH). Pureza óptica: >99,5 % ee. Nota: la valoración de la pureza óptica se realizó en el derivado éster metílico de *Cap-51*, que se preparó según un protocolo de esterificación normalizado en TMSCHN $_2$  (benceno/MeOH). Condiciones del análisis de HPLC: columna, ChiralPak AD-H (4,6 x 250 mm, 5  $\mu\text{m}$ ); disolvente, heptano al 95% / IPA al 5% (isocrático); caudal, 1 ml/min; temperatura, 35 °C; UV controlado a 205 nm.

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

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



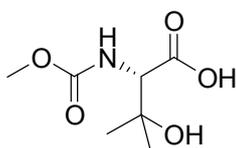
*Cap-52* se sintetizó a partir de L-alanina de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de *Cap-51*. Con fines caracterizadores, se purificó una porción de la materia prima por una HPLC de fase inversa ( $\text{H}_2\text{O}$ /metanol/TFA) proporcionando *Cap-52* como un aceite incoloro viscoso. RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  = 2,5 ppm, 500 MHz): 12,49 (s ancho, 1H), 7,43 (d,  $J$  = 7,3, 0,88H), 7,09 (s ancho aparente, 0,12H), 3,97 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 1,25 (d,  $J$  = 7,3, 3H).

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

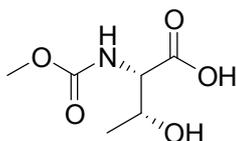
Cap	Estructura	Datos
<i>Cap-53a</i> : (R) <i>Cap-53b</i> : (S)		RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ , $\delta$ = 2,5 ppm, 500 MHz): $\delta$ 12,51 (s ancho, 1H), 7,4 (d, $J$ = 7,9, 0,9H), 7,06 (s ap., 0,1H), 3,86-3,82 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 1,75-1,67 (m, 1H), 1,62-1,54 (m, 1H), 0,88 (d, $J$ = 7,3, 3H). $T_{\text{R}}$ = 0,77 minutos (Cond. 2); CL/EM: anal. calculado para $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NNaO}_4$ : 184,06; encontrado 184,07. EMAR calculado para $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NNaO}_4$ : 184,0586; encontrado 184,0592.
<i>Cap-54a</i> : (R) <i>Cap-54b</i> : (S)		RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ , $\delta$ = 2,5 ppm, 500 MHz): $\delta$ 12,48 (s, 1H), 7,58 (d, $J$ = 7,6, 0,9H), 7,25 (s ap., 0,1H), 3,52 (s, 3H), 3,36-3,33 (m, 1H), 1,10-1,01 (m, 1H), 0,54-0,49 (m, 1H), 0,46-0,40 (m, 1H), 0,39-0,35 (m, 1H), 0,31-0,21 (m, 1H). EMAR calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{NO}_4$ : 174,0766; encontrado 174,0771
<i>Cap-55</i>		RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ , $\delta$ = 2,5 ppm, 500 MHz): $\delta$ 12,62 (s, 1H), 7,42 (d, $J$ = 8,2, 0,9H), 7,07 (s ap., 0,1H), 5,80-5,72 (m, 1H), 5,10 (d, $J$ = 17,1, 1H), 5,04 (d, $J$ = 10,4, 1H), 4,01-3,96 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,47-2,42 (m, 1H), 2,35-2,29 (m, 1H).
<i>Cap-56</i>		RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ , $\delta$ = 2,5 ppm, 500 MHz): $\delta$ 12,75 (s, 1H), 7,38 (d, $J$ = 8,3, 0,9H), 6,96 (s ap., 0,1H), 4,20-4,16 (m, 1H), 3,60-3,55 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,24 (s, 3H).

Cap-57		RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ , $\delta = 2,5$ ppm, 500 MHz): $\delta$ 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): $T_R = 1,39$ CL/EM: anal. calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{NO}_4$ : 176,09; encontrado 176,06.
Cap-58		RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ , $\delta = 2,5$ ppm, 500 MHz): $\delta$ 12,63 (s ancho, 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). $T_R = 0,16$ min (Cond. 2); CL/EM: anal. calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_5$ : 191,07; encontrado 191,14.
Cap-59a: (R) Cap-59b: (S)		RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ , $\delta = 2,5$ ppm, 400 MHz): $\delta$ 12,49 (s ancho, 1H), 7,40 (d, $J = 7,3$ , 0,89H), 7,04 (s ancho, 0,11H), 4,00-3,95 (m, 3H), 1,24 (d, $J = 7,3$ , 3H), 1,15 (t, $J = 7,2$ , 3H). EMAR: anal. calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NO}_4$ : 162,0766; encontrado 162,0771.
Cap-60		La materia prima se purificó con una HPLC de fase inversa ( $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}/\text{TFA}$ ) proporcionando un aceite viscoso incoloro que cristalizó en un sólido blanco al exponerse a alto vacío. RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ , $\delta = 2,5$ ppm, 400 MHz): $\delta$ 12,38 (s ancho, 1H), 7,74 (s, 0,82H), 7,48 (s, 0,18H), 3,54/3,51 (dos s, 3H), 1,30 (m, 2H), 0,98 (m, 2H). EMAR: anal. calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{NO}_4$ : 160,0610; encontrado 160,0604.
Cap-61		RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ , $\delta = 2,5$ ppm, 400 MHz): $\delta$ 12,27 (s ancho, 1H), 7,40 (s ancho, 1H), 3,50 (s, 3H), 1,32 (s, 6H). EMAR: anal. calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NO}_4$ : 162,0766; encontrado 162,0765.
Cap-62		RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ , $\delta = 2,5$ ppm, 400 MHz): $\delta$ 12,74 (s ancho, 1H), 4,21 (d, $J = 10,3$ , 0,6H), 4,05 (d, $J = 10,0$ , 0,4H), 3,62/3,60 (dos singletes, 3H), 3,0 (s, 3H), 2,14-2,05 (m, 1H), 0,95 (d, $J = 6,3$ , 3H), 0,81 (d, $J = 6,6$ , 3H). CL/EM: anal. calculado para $[\text{M}-\text{H}]^-$ $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NO}_4$ : 188,09; encontrado 188,05.
Cap-63		[Nota: se dejó proceder la reacción durante más tiempo que el indicado para el procedimiento general]. RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ , $\delta = 2,5$ ppm, 400 MHz): 12,21 (s ancho, 1H), 7,42 (s ancho, 1H), 3,50 (s, 3H), 2,02-1,85 (m, 4H), 1,66-1,58 (m, 4H). CL/EM: anal. calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NO}_4$ : 188,09; encontrado 188,19.
Cap-64		[Nota: se dejó proceder la reacción durante más tiempo que el indicado para el procedimiento general.] RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ , $\delta = 2,5$ ppm, 400 MHz): 12,35 (s ancho, 1H), 7,77 (s, 0,82H), 7,56/7,52 (s ancho solapante, 0,18H), 3,50 (s, 3H), 2,47-2,40 (m, 2H), 2,14-2,07 (m, 2H), 1,93-1,82 (m, 2H).

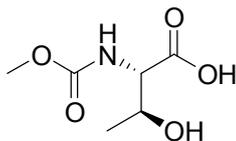
## Cap-65



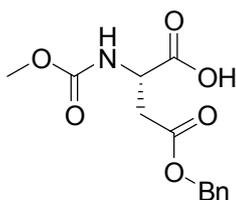
- 5 Se añadió cloroformiato de metilo (0,65 ml, 8,39 mmol) gota a gota durante 5 minutos a una mezcla enfriada (hielo-agua) de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0,449 g, 4,23 mmol), NaOH (8,2 ml de 1M/ $\text{H}_2\text{O}$ , 8,2 mmol) y ácido (S)-2-amino-3-hidroxi-3-metilbutanoico (1,04 g, 7,81 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 45 min y luego se retiró el baño de enfriamiento y la agitación se continuó durante otras 3,75 horas. La mezcla de reacción se lavó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y la fase acuosa se enfrió con baño de hielo-agua y se acidificó con HCl concentrado hasta una región de pH de 1-2. El componente volátil se eliminó al vacío y el residuo se aceptó en una mezcla 2:1 de MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 ml) y se filtró y el filtrado se sometió a evaporación rotativa proporcionando *Cap-65* como una espuma semiviscosa blanca (1,236 g). RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta = 2,5$  ppm, 400 MHz):  $\delta$  6,94 (d,  $J = 8,5$ , 0,9 H), 6,53 (s ancho, 0,1H), 3,89 (d,  $J = 8,8$ , 1H), 2,94 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,13 (s, 3H).
- 10 *Cap-66* y *-67* se prepararon a partir de materiales de partida disponibles comercialmente empleando el procedimiento descrito para la síntesis de *Cap-65*.

**Cap-66**

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

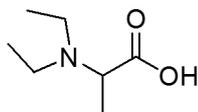
**Cap-67**

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

**Cap-68**

- 25 Se añadió cloroformiato de metilo (0,38 ml, 4,9 mmol) gota a gota a una mezcla de NaOH 1N (ac) (9,0 ml, 9,0 mmol),  $\text{NaHCO}_3$  1M (ac) (9,0 ml, 9,0 mol), éster  $\beta$ -bencílico del ácido L-aspártico (1,0 g, 4,5 mmol) y dioxano (9 ml). La mezcla de reacción se agitó en condiciones ambientales durante 3 horas y luego se lavó con acetato de etilo (50 ml, 3x). La fase acuosa se acidificó con HCl 12N hasta un pH ~1-2 y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron al vacío proporcionando *Cap-68* como un aceite amarillo claro (1,37 g; la masa es superior al rendimiento teórico y el producto se usó sin purificación adicional). RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta = 2,5$  ppm, 500 MHz):  $\delta$  12,88 (s ancho, 1H), 7,55 (d,  $J = 8,5$ , 1H), 7,40-7,32 (m, 5H), 5,13 (d,  $J = 12,8$ , 1H), 5,10 (d,  $J = 12,9$ , 1H), 4,42-4,38 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,87 (dd,  $J = 16,2$ , 5,5, 1H), 2,71 (dd,  $J = 16,2$ , 8,3, 1H). CL (Cond. 2):  $T_R = 1,90$  min; CL/EM: análisis calculado para  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_6$ : 282,10; encontrado 282,12.
- 30

**Cap-69a y -69b**

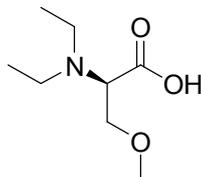
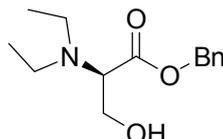


Cap-69a: enantiómero (R)  
Cap-69b: enantiómero (S)

5 Se añadió NaCNBH<sub>3</sub> (2,416 g, 36,5 mmol) en lotes a una solución acuosa enfriada (~15 °C) (17 ml)/MeOH (10 ml) de alanina (1,338 g, 15,0 mmol). Unos pocos minutos después se añadió gota a gota durante 4 minutos acetaldehído (4,0 ml, 71,3 mmol), se retiró después el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se agitó en condiciones ambientales durante 6 horas. Se añadió más acetaldehído (4,0 ml) y la reacción se agitó durante 2 horas. Se añadió HCl concentrado lentamente a la mezcla de reacción hasta que el pH alcanzó ~1,5 y la mezcla resultante se calentó durante 1 hora a 40 °C. La mayoría del componente volátil se eliminó al vacío y el residuo se purificó con una resina de intercambio iónico Dowex ® 50WX8-100 (la columna se lavó con agua y el compuesto se eluyó con NH<sub>4</sub>OH diluido, preparado mezclando 18 ml de NH<sub>4</sub>OH y 282 ml de agua) proporcionando Cap-69  
10 (2,0 g) como un sólido higroscópico blando blanquecino. RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 3,44 (c, J = 7,1, 1H), 2,99-2,90 (m, 2H), 2,89-2,80 (m, 2H), 1,23 (d, J = 7,1, 3H), 1,13 (t, J = 7,3, 6H).

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

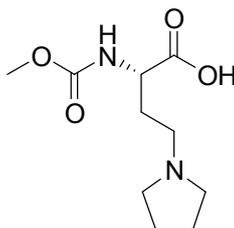
Cap-70a: (R) Cap-70b: (S)		RMN de <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 3,42 (c, J = 7,1, 1H), 2,68-2,60 (m, 4H), 1,53-1,44 (m, 4H), 1,19 (d, J = 7,3, 3H), 0,85 (t, J = 7,5, 6H). CL/EM: anal. calculado para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>9</sub> H <sub>20</sub> NO <sub>2</sub> : 174,15;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

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

- 5 Se añadió NaBH<sub>3</sub>CN (1,6 g, 25,5 mmol) a una solución enfriada (baño de hielo/agua) en agua (25 ml)/metanol (15 ml) de H-D-Ser-OBzl HCl (2,0 g, 8,6 mmol). Se añadió acetaldehído (1,5 ml, 12,5 mmol) gota a gota durante 5 min, se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se agitó en condiciones ambientales durante 2 horas. La reacción se inactivó cuidadosamente con HCl 12N y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua y se purificó con una HPLC de fase inversa (MeOH/H<sub>2</sub>O/TFA) proporcionando la sal TFA de 2-(dietilamino)-3-
- 10 hidroxipropanoato de (R)-bencilo como un aceite incoloro viscoso (1,9 g). RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 9,73 (s ancho, 1H), 7,52-7,36 (m, 5H), 5,32 (d, J = 12,2, 1H), 5,27 (d, J = 12,5, 1H), 4,54-4,32 (m, 1H), 4,05-3,97 (m, 2H), 3,43-3,21 (m, 4H), 1,23 (t, J = 7,2, 6H). CL/EM (Cond. 2): T<sub>R</sub> = 1,38 min; CL/EM: anal. calculado para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>3</sub>: 252,16; encontrado 252,19.

**Cap-75**

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

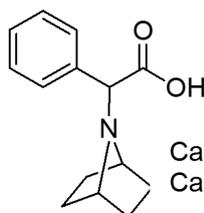
**Cap-76**

- 25 Se añadió NaCNBH<sub>3</sub> (1,60 g, 24,2 mmol) en cargas a una solución enfriada (~15 °C) en agua/MeOH (12 ml cada uno) de ácido (S)-4-amino-2-(terc-butoxicarbonilamino) butanoico (2,17 g, 9,94 mmol). Unos pocos minutos después se añadió acetaldehído (2,7 ml, 48,1 mmol) gota a gota durante 2 min, se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se agitó en condiciones ambientales durante 3,5 horas. Se añadió más acetaldehído (2,7 ml, 48,1 mmol) y la reacción se agitó durante 20,5 horas. Se eliminó al vacío la mayoría del componente MeOH y la
- 30 mezcla que queda se trató con HCl concentrado hasta que su pH llegó a ~1,0 y luego se calentó durante 2 horas a 40 °C. El componente volátil se eliminó al vacío y el residuo se trató con HCl 4 M/dioxano (20 ml) y se agitó en condiciones ambientales durante 7,5 horas. El componente volátil se eliminó al vacío y el residuo se purificó con resina de intercambio iónico Dowex ® 50WX8-100 (la columna se lavó con agua y el compuesto se eluyó con NH<sub>4</sub>OH diluido, preparado a partir de 18 ml de NH<sub>4</sub>OH y 282 ml de agua) proporcionando el intermedio ácido (S)-
- 35 2-amino-4-(dietilamino)butanoico como un sólido blanquecino (1,73 g).

Se añadió cloroformiato de metilo (0,36 ml, 4,65 mmol) gota a gota durante 11 min a una mezcla enfriada (hielo-agua) de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,243 g, 2,29 mmol), NaOH (4,6 ml de 1M/H<sub>2</sub>O, 4,6 mmol) y el producto anterior (802,4 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 55 min y luego se retiró el baño de enfriamiento y se continuó agitando

durante otras 5,25 horas. La mezcla de reacción se diluyó con un volumen igual de agua y se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml, 2x) y la fase acuosa se enfrió con baño de hielo-agua y se acidificó con HCl concentrado hasta un pH en torno a 2. El componente volátil se eliminó al vacío y la materia prima se desbasificó con resina MCX (6,0 g; la columna se lavó con agua y la muestra se eluyó con NH<sub>3</sub> 2,0 M/MeOH) proporcionando *Cap-76* impuro como un sólido blanquecino (704 mg). RMN de <sup>1</sup>H (MeOH-d<sub>4</sub>, δ = 3,29 ppm, 400 MHz): δ 3,99 (dd, *J* = 7,5, 4,7, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,25-3,06 (m, 6H), 2,18-2,09 (m, 1H), 2,04-1,96 (m, 1H), 1,28 (t, *J* = 7,3, 6H). CL/EM: anal. calculado para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 233,15; encontrado 233,24.

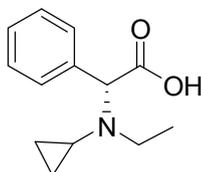
#### Cap-77a y -77b



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

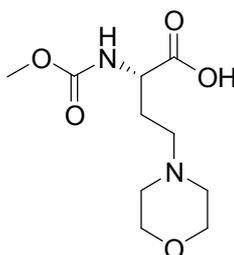
La síntesis de *Cap-77* se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento descrito para *Cap-7* usando 7-azabicyclo[2.2.1]heptano para la etapa de desplazamiento S<sub>N</sub>2 y efectuando la separación enantiomérica del intermedio 2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-2-fenilacetato de bencilo usando las siguientes condiciones: el intermedio (303,7 mg) se disolvió en etanol y la solución resultante se inyectó en una columna HPLC quiral (columna Chiracel AD-H, 30 x 250 mm, 5 μm) eluyendo con 90% de CO<sub>2</sub>-10% de EtOH a 70 ml/min y una temperatura de 35 °C proporcionando 124,5 mg de enantiómero-1 y 133,8 mg de enantiómero-2. Estos ésteres bencílicos se sometieron a hidrogenación de acuerdo con la preparación de *Cap-7* proporcionando *Cap-77*: RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 7,55 (m, 2H), 7,38-7,30 (m, 3H), 4,16 (s, 1H), 3,54 (s ancho aparente, 2H), 2,08-1,88 (m, 4 H), 1,57-1,46 (m, 4H). CL (Cond. 1): T<sub>R</sub> = 0,67 min; CL/EM: anal. calculado para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub>: 232,13; encontrado 232,18. EMAR: anal. calculado para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub>: 232,1338; encontrado 232,1340.

#### Cap-78



Se añadió NaCNBH<sub>3</sub> (0,5828 g, 9,27 mmol) a una mezcla de la sal HCl de ácido (*R*)-2-(etilamino)-2-fenilacético (un intermedio en la síntesis de *Cap-3*; 0,9923 mg, 4,60 mmol) y (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (1,640 g, 9,40 mmol) en MeOH (10 ml) y se calentó la mezcla semiheterogénea a 50 °C con un baño de aceite durante 20 horas. Se añadieron más (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (150 mg, 0,86 mmol) y NaCNBH<sub>3</sub> (52 mg, 0,827 mmol) y la mezcla de reacción se calentó otras 3,5 horas. Se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se acidificó ~pH en torno a 2 con HCl concentrado y la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó en un evaporador rotatorio. La materia prima resultante se suspendió en *i*-PrOH (6 ml) y se calentó para efectuar la disolución y la parte no disuelta se separó por filtración y el filtrado se concentró al vacío. Se purificó aproximadamente 1/3 de la materia prima resultante con una HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O/MeOH/TFA) proporcionando la sal TFA de *Cap-78* como un aceite incoloro viscoso (353 mg). RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 400 MHz; después de intercambio de D<sub>2</sub>O): δ 7,56-7,49 (m, 5H), 5,35 (s, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,06 (s ancho aparente, 1H), 2,66 (m, 1H), 1,26 (t, *J* = 7,3, 3H), 0,92 (m, 1H), 0,83-0,44 (m, 3H). CL (Cond. 1): T<sub>R</sub> = 0,64 min; CL/EM: anal. calculado para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub>: 220,13; encontrado 220,21. EMAR: anal. calculado para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub>: 220,1338; encontrado 220,1343.

#### Cap-79

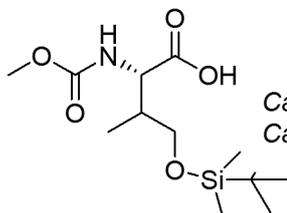


5 Se hizo burbujear ozono a través de una solución enfriada (-78 °C) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5,0 ml) de Cap-55 (369 mg, 2,13 mmol) durante aproximadamente 50 min hasta que la mezcla de reacción alcanzó un tinte de color azul. Se añadió Me<sub>2</sub>S (10 gotas de pipeta) y la mezcla de reacción se agitó durante 35 min. Se reemplazó el baño de -78 °C con un baño a -10 °C y se continuó agitando durante otros 30 min y luego se eliminó el componente volátil al vacío proporcionando un aceite viscoso incoloro.

10 Se añadió NaBH<sub>3</sub>CN (149 mg, 2,25 mmol) a una solución en MeOH (5,0 ml) de la materia prima anterior y morfolina (500 µl, 5,72 mmol) y la mezcla se agitó en condiciones ambientales durante 4 horas. Se enfrió hasta temperatura de hielo-agua y se trató con HCl concentrado para llevar el pH a ~2,0 y luego se agitó durante 2,5 horas. El componente volátil se eliminó al vacío y el residuo se purificó con una combinación de resina MCX (lavado con MeOH; elución con NH<sub>3</sub> 2,0 N/MeOH) y una HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O/MeOH/TFA) proporcionando Cap-79 que contenía una cantidad desconocida de morfolina.

15 Con el fin de consumir la morfolina contaminante, se disolvió el material anterior en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,5 ml) y se trató con Et<sub>3</sub>N (0,27 ml, 1,94 mmol) seguido por anhídrido acético (0,10 ml, 1,06 mmol) y se agitó en condiciones ambientales durante 18 horas. Se añadieron THF (1,0 ml) y H<sub>2</sub>O (0,5 ml) y se continuó agitando durante 1,5 horas. El componente volátil se eliminó al vacío y el residuo resultante se hizo pasar a través de resina MCX (lavado con MeOH; elución con NH<sub>3</sub> 2,0 N/MeOH) proporcionando Cap-79 impuro como un aceite viscoso marrón, que se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

#### Cap-80a y -80b



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

20 Se añadió SOCl<sub>2</sub> (6,60 ml, 90,5 mmol) gota a gota durante 15 min a una mezcla enfriada (hielo-agua) de ácido (S)-3-amino-4-(benciloxi)-4-oxobutanoico (10,04g, 44,98 mmol) y MeOH (300 ml), se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se agitó en condiciones ambientales durante 29 horas. Se eliminó la mayor parte del componente volátil al vacío y el residuo se repartió cuidadosamente entre EtOAc (150 ml) y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (150 ml, 2x) y la fase orgánica reunida se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío proporcionando 4-metil-2-aminosuccinato de (S)-1-bencilo como un aceite incoloro (9,706 g). RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 7,40-7,32 (m, 5H), 5,11 (s, 2H), 3,72 (t aparente, J = 6,6, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,68 (dd, J = 15,9, 6,3, 1H), 2,58 (dd, J = 15,9, 6,8, 1H), 1,96 (s, 2H). CL (Cond. 1): T<sub>R</sub> = 0,90 min; CL/EM: anal. calculado para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>4</sub>: 238,11; encontrado 238,22.

30 Se añadió Pb(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (6,06 g, 18,3 mmol) durante 1 minuto a una solución en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80 ml) de 4-metil-2-aminosuccinato de (S)-1-bencilo (4,50 g, 19,0 mmol), 9-bromo-9-fenil-9H-fluoreno (6,44 g, 20,0 mmol) y Et<sub>3</sub>N (3,0 ml, 21,5 mmol) y la mezcla heterogénea se agitó en condiciones ambientales durante 48 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se trató con MgSO<sub>4</sub> y se filtró de nuevo y el filtrado final se concentró. La materia prima resultante se sometió a una purificación en Biotage (350 g gel de sílice, elución con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) proporcionando 4-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)succinato de (S)-1-bencilo como aceite incoloro muy viscoso (7,93 g). RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 7,82 (m, 2H), 7,39-7,13 (m, 16H), 4,71 (d, J = 12,4, 1H), 4,51 (d, J = 12,6, 1H), 3,78 (d, J = 9,1, NH), 3,50 (s, 3H), 2,99 (m, 1H), 2,50-2,41 (m, 2H, parcialmente solapado con disolvente). CL (Cond. 1): T<sub>R</sub> = 2,16 min; CL/EM: anal. calculado para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>31</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>4</sub>: 478,20; encontrado 478,19.

40 Se añadió LiHMDS (9,2 ml de 1,0 M/THF, 9,2 mmol) gota a gota durante 10 min a una solución enfriada (-78 °C) THF (50 ml) de 4-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)succinato de (S)-1-bencilo (3,907 g, 8,18 mmol) y se agitó durante ~1 horas. Se añadió MeI (0,57 ml, 9,2 mmol) gota a gota durante 8 min a la mezcla y se continuó agitando durante 16,5 horas dejando que el baño de enfriamiento se descongelara hasta temperatura ambiente. Después de

5 inactivar con solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5 ml), se eliminó al vacío la mayor parte del componente orgánico y el residuo se repartió entre  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml) y agua (40 ml). La fase orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró al vacío y la materia prima resultante se purificó con un Biotage (350 g gel de sílice; EtOAc al 25 %/hexanos) proporcionando 3,65 g de una mezcla de diastereoisómeros 2S/3S y 2S/3R de 4-metil-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)succinato de 1-bencilo en una relación  $\sim 1,0:0,65$  (RMN de  $^1\text{H}$ ). La estereoquímica del isómero dominante no se determinó en este paso y la mezcla se sometió a la etapa siguiente sin separación. Datos parciales de RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta = 2,5$  ppm, 400 MHz): diastereómero mayoritario,  $\delta$  4,39 (d,  $J = 12,3$ , 1H de  $\text{CH}_2$ ), 3,33 (s, 3H, solapado con señal de  $\text{H}_2\text{O}$ ), 3,50 (d,  $J = 10,9$ , NH), 1,13 (d,  $J = 7,1$ , 3H); diastereómero minoritario,  $\delta$  4,27 (d,  $J = 12,3$ , 1H de  $\text{CH}_2$ ), 3,76 (d,  $J = 10,9$ , NH), 3,64 (s, 3H), 0,77 (d,  $J = 7,0$ , 3H). CL (Cond. 1): 10  $T_R = 2,19$  min; CL/EM: anal. calculado para  $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{NO}_4$ : 492,22; encontrado 492,15.

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

30 Las asignaciones estereoquímicas relativas de los productos de reducción con DIBAL se hicieron basándose en estudios NOE llevados a cabo en derivados de lactona preparados a partir de cada isómero empleando el siguiente protocolo: se añadió LiHMDS (50  $\mu\text{l}$  de 1,0 M/THF, 0,05 mmol) a una solución enfriada (hielo-agua) en THF (2,0 ml) de 4-hidroxi-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2S,3S)-bencilo (62,7 mg, 0,135 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura similar durante  $\sim 2$  horas. El componente volátil se eliminó al vacío y el residuo se repartió entre  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 ml), agua (20 ml) y solución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (1 ml). La fase orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró al vacío y la materia prima resultante se sometió a una purificación Biotage (40 g gel de sílice; EtOAc al 10-15%/hexanos) proporcionando (3S,4S)-4-metil-3-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)dihidrofuran-2(3H)-ona como una película incolora de sólido (28,1 mg). Se elaboró 4-hidroxi-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2S,3R)-bencilo de forma similar a (3S,4R)-4-metil-3-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)dihidrofuran-2(3H)-ona. Isómero (3S,4S)-lactona: RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta = 2,5$  ppm, 400 MHz): 7,83 (d,  $J = 7,5$ , 2H), 7,46-7,17 (m, 11H), 4,14 (t aparente,  $J = 8,3$ , 1H), 3,60 (d,  $J = 5,8$ , NH), 3,45 (t aparente,  $J = 9,2$ , 1H),  $\sim 2,47$  (m, 1H, parcialmente solapado con la señal del disolvente), 2,16 (m, 1H), 0,27 (d,  $J = 6,6$ , 3H). CL (Cond. 1):  $T_R = 1,98$  min; CL/EM: anal. calculado para  $[\text{M}+\text{Na}]^+ \text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NNaO}_2$ : 378,15; encontrado 378,42. Isómero (3S,4R)-lactona: RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta = 2,5$  ppm, 400 MHz): 7,89 (d,  $J = 7,6$ , 1H), 7,85 (d,  $J = 7,3$ , 1H), 7,46-7,20 (m, 11H), 3,95 (dd,  $J = 9,1$ , 4,8, 1H), 3,76 (d,  $J = 8,8$ , 1H), 2,96 (d,  $J = 3,0$ , NH), 2,92 (dd,  $J = 6,8$ , 3, NCH), 1,55 (m, 1H), 0,97 (d,  $J = 7,0$ , 3H). CL (Cond. 1):  $T_R = 2,03$  min; CL/EM: anal. calculado para  $[\text{M}+\text{Na}]^+ \text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NNaO}_2$ : 378,15; encontrado 378,49.

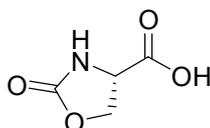
50 Se añadieron TBDEM-Cl (48 mg, 0,312 mmol) seguido por imidazol (28,8 mg, 0,423 mmol) a una solución en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 ml) de 4-hidroxi-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2S,3S)-bencilo (119,5 mg, 0,258 mmol) y la mezcla se agitó en condiciones ambientales durante 14,25 horas. La mezcla de reacción se diluyó después con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 ml) y se lavó con agua (15 ml) y la fase orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró al vacío. La materia prima resultante se purificó con una Biotage (40 g gel de sílice; EtOAc al 5%/hexanos) proporcionando 4-(terc-butildimetilsililoxi)-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2S,3S)-bencilo, contaminado con impurezas con base de TBDMS, como un aceite incoloro viscoso (124,4 mg). Se elaboró 4-hidroxi-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2S,3R)-bencilo de forma similar a 4-(terc-butildimetilsililoxi)-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2S,3R)-bencilo. Isómero (2S,3S)-silil éter: RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta = 2,5$  ppm, 400 MHz): 7,82 (d,  $J = 4,1$ , 1H), 7,80 (d,  $J = 4,0$ , 1H), 7,38-7,07 (m, 16 H), 4,70 (d,  $J = 12,4$ , 1H), 4,42 (d,  $J = 12,3$ , 1H), 3,28-3,19 (m, 3H), 2,56 (dd,  $J = 10,1$ , 5,5, 1H), 1,61 (m, 1H), 0,90 (d,  $J = 6,8$ , 3H), 0,70 (s, 9H), -0,13 (s, 3H), -0,16 (s, 3H). CL (Cond. 1, donde el tiempo de ejecución se prolongó hasta 4 min):  $T_R = 3,26$  min; CL/EM: anal. calculado para  $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{37}\text{H}_{44}\text{NO}_3\text{Si}$ : 578,31; encontrado 578,40. Isómero (2S,3R)-silil éter: RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta = 2,5$  ppm, 400 MHz): 7,82 (d,  $J = 3,0$ , 1H), 7,80 (d,  $J = 3,1$ , 1H), 7,39-

7,10 (m, 16H), 4,66 (d,  $J = 12,4$ , 1H), 4,39 (d,  $J = 12,4$ , 1H), 3,61 (dd,  $J = 9,9$ , 5,6, 1H), 3,45 (d,  $J = 9,5$ , 1H), 3,41 (dd,  $J = 10$ , 6,2, 1H), 2,55 (dd,  $J = 9,5$ , 7,3, 1H), 1,74 (m, 1H), 0,77 (s, 9H), 0,61 (d,  $J = 7,1$ , 3H), -0,06 (s, 3H), -0,08 (s, 3H).

5 Se unió un balón de hidrógeno a una mezcla de 4-(terc-butildimetilsililoxi)-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-  
ilamino)butanoato de (2S,3S)-bencilo (836 mg, 1,447 mmol) y Pd al 10%/C (213 mg) en EtOAc (16 ml) y la mezcla  
se agitó a temperatura ambiente durante ~21 horas, recargándose el balón con H<sub>2</sub> donde fue necesario. La mezcla  
de reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas (Celite-545®) y se lavó el  
lecho con EtOAc (200 ml), EtOAc/MeOH (mezcla 1:1, 200 ml) y MeOH (750 ml). La fase orgánica combinada se  
10 concentró y se preparó una malla de gel de sílice a partir de la materia prima resultante y se sometió a una  
cromatografía ultrarrápida (mezcla 8:2:1 de EtOAc/i-PrOH/H<sub>2</sub>O) proporcionando ácido (2S,3S)-2-amino-4-(terc-  
butildimetilsililoxi)-3-metilbutanoico como un sólido apelmusado blanco (325 mg). Se elaboró 4-(terc-  
butildimetilsililoxi)-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2S,3R)-bencilo de forma similar a ácido  
(2S,3R)-2-amino-4-(terc-butildimetilsililoxi)-3-metilbutanoico. (Isómero 2S,3S)-amino ácido: RMN de <sup>1</sup>H (Metanol-  
d<sub>4</sub>,  $\delta = 3,29$  ppm, 400 MHz), 3,76 (dd,  $J = 10,5$ , 5,2, 1H), 3,73 (d,  $J = 3,0$ , 1H), 3,67 (dd,  $J = 10,5$ , 7,0, 1H), 2,37 (m,  
15 1H), 0,97 (d,  $J = 7,0$ , 3H), 0,92 (s, 9H), 0,10 (s, 6H). CL/EM: anal. calculado para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>11</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>3</sub>Si: 248,17;  
encontrado 248,44. Isómero (2S,3R)-amino ácido: RMN de <sup>1</sup>H (Metanol-d<sub>4</sub>,  $\delta = 3,29$  ppm, 400 MHz), 3,76-3,75 (m,  
2H), 3,60 (d,  $J = 4,1$ , 1H), 2,16 (m, 1H), 1,06 (d,  $J = 7,3$ , 3H), 0,91 (s, 9H), 0,09 (s, 6H). Anal. calculado para  
[M+H]<sup>+</sup> C<sub>11</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>3</sub>Si: 248,17; encontrado 248,44.

20 Se añadieron agua (1 ml) y NaOH (0,18 ml de 1,0 M/H<sub>2</sub>O, 0,18 mmol) a una mezcla de ácido (2S,3S)-2-amino-4-  
(terc-butildimetilsililoxi)-3-metilbutanoico (41,9 mg, 0,169 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (11,9 mg, 0,112 mmol) y se sometió a  
ultrasonidos durante aproximadamente 1 minuto para efectuar la disolución de los reactivos. La mezcla se enfrió  
después con un baño de hielo-agua, se añadió cloroformato de metilo (0,02 ml, 0,259 mmol) durante 30 s y se  
continúo con agitación vigorosa a temperatura similar durante 40 minutos y luego a temperatura ambiente durante  
2,7 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 ml), se enfrió con baño de hielo-agua y se trató gota a gota  
25 con solución acuosa de HCl 1,0 N HCl (~0,23 ml). La mezcla se diluyó adicionalmente con agua (10 ml) y se  
extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml, 2x). La fase orgánica reunida se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío  
proporcionando Cap-80a como un sólido blanquecino. Se elaboró ácido (2S,3R)-2-amino-4-(terc-  
butildimetilsililoxi)-3-metilbutanoico de forma similar a Cap-80b. Cap-80a: RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta = 2,5$  ppm, 400  
MHz), 12,57 (s ancho, 1H), 7,64 (d,  $J = 8,3$ , 0,3H), 7,19 (d,  $J = 8,8$ , 0,7H), 4,44 (dd,  $J = 8,1$ , 4,6, 0,3H), 4,23 (dd,  $J$   
30 = 8,7, 4,4, 0,7H), 3,56/3,53 (dos singletes, 3H), 3,48-3,40 (m, 2H), 2,22-2,10 (m, 1H), 0,85 (s, 9H), ~0,84 (d, 0,9H,  
solapado con la señal de t-Bu), 0,79 (d,  $J = 7$ , 2,1H), 0,02/0,01/0,00 (tres singletes solapados, 6H). CL/EM: anal.  
calculado para [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>13</sub>H<sub>27</sub>NNaO<sub>5</sub>Si: 328,16; encontrado 328,46. Cap-80b: RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta = 7,24$  ppm,  
400 MHz), 6,00 (d ancho,  $J = 6,8$ , 1H), 4,36 (dd,  $J = 7,1$ , 3,1, 1H), 3,87 (dd,  $J = 10,5$ , 3,0, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,58  
35 (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. calculado para  
[M+Na]<sup>+</sup> C<sub>13</sub>H<sub>27</sub>NNaO<sub>5</sub>Si: 328,16; encontrado 328,53. Los productos en bruto se utilizaron sin purificación  
adicional.

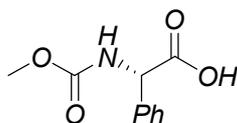
### Cap-81



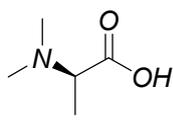
Se preparó de acuerdo con el protocolo descrito por Falb et al. *Synthetic Communications* 1993, 23, 2839.

### 40 Cap-82 a Cap-85

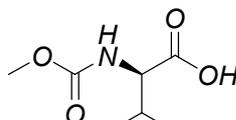
Se sintetizaron Cap-82 a Cap-85 a partir de los materiales de partida apropiados de acuerdo con el procedimiento  
descrito para Cap-51 o Cap-13. Las muestras presentaron perfiles espectrales similares a los de sus enantiómeros  
(es decir, Cap-4, Cap-13, Cap-51 y Cap-52, respectivamente).



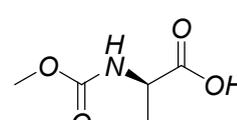
Cap-82



Cap-83

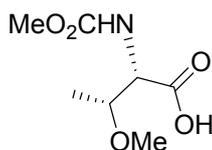


Cap-84



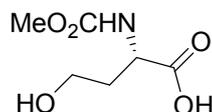
Cap-85

### 45 Cap-86



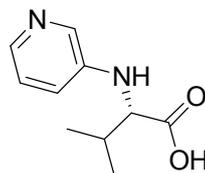
5 A una mezcla de O-metil-L-treonina (3,0 g, 22,55 mmol), NaOH (0,902 g, 22,55 mmol) en H<sub>2</sub>O (15 ml) se añadió ClCO<sub>2</sub>Me (1,74 ml, 22,55 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla se dejó agitando durante 12 h y se acidificó hasta pH 1 usando HCl 1N. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y (2 x 250 ml) y MeOH al 10% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (250 ml) y las fases orgánicas reunidas se concentraron al vacío proporcionando un aceite incoloro (4,18 g, 97%) que era de pureza suficiente para usar en las etapas siguientes. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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. calculado para C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>5</sub>: 191; encontrado: 190 (M-H)<sup>-</sup>.

#### Cap-87



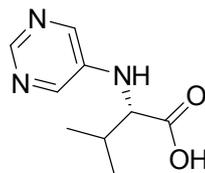
10 A una mezcla de L-homoserina (2,0 g, 9,79 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,08 g, 19,59 mmol) en H<sub>2</sub>O (15 ml) se añadió ClCO<sub>2</sub>Me (0,76 ml, 9,79 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla se dejó agitando durante 48 h y se acidificó hasta pH 1 usando HCl 1N. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y (2 x 250 ml) y las fases orgánicas reunidas se concentraron al vacío proporcionando un sólido incoloro (0,719 g, 28 %) que era de pureza suficiente para usar en las etapas siguientes. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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. calculado para C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>5</sub>: 191; encontrado: 192 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Cap-88



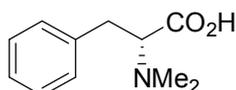
20 Se calentó una mezcla de L-valina (1,0 g, 8,54 mmol), 3-bromopiridina (1,8 ml, 18,7 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,45 g, 17,7 mmol) y CuI (169 mg, 0,887 mmol) en DMSO (10 ml) a 100 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se vertió en H<sub>2</sub>O (aproximadamente 150 ml) y se lavó con EtOAc (x2). Las fases orgánicas se extrajeron con una pequeña cantidad de H<sub>2</sub>O y las fases acuosas reunidas se acidificaron hasta aproximadamente pH 2 con HCl 6N. El volumen se redujo hasta aproximadamente la tercera parte y se añadieron 20 g de resina de intercambio iónico (Strata). La suspensión se dejó reposar durante 20 min y se cargó en un lecho de resina de intercambio catiónico (Strata) (aproximadamente 25 g). Se lavó el lecho con H<sub>2</sub>O (200 ml), MeOH (200 ml) y luego NH<sub>3</sub> (3M en MeOH, 2X200 ml). Se concentraron las fracciones apropiadas al vacío y el residuo (aproximadamente 1,1 g) se disolvió en H<sub>2</sub>O, se congeló y liofilizó. El compuesto del epígrafe se obtuvo como una espuma (1,02 g, 62%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,00 (s ancho, 1H), 7,68 – 7,71 (m, 1H), 7,01 (s ancho, 1H), 6,88 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,75 (s ancho, 1H), 3,54 (s, 1H), 2,04 – 2,06 (m, 1H), 0,95 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,91 (d, J = 6,6 Hz, 3H). CLEM: anal. calculado para C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 194; encontrado: 195 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Cap-89



35 Se calentó a 100 °C durante 12 horas una mezcla de L-valina (1,0 g, 8,54 mmol), 5-bromopirimidina (4,03 g, 17,0 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,40 g, 17,4 mmol) y CuI (179 mg, 0,94 mmol) en DMSO (10 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se vertió en H<sub>2</sub>O (aproximadamente 150 ml) y se lavó con EtOAc (x2). Las fases orgánicas se extrajeron con una pequeña cantidad de H<sub>2</sub>O y las fases acuosas reunidas se acidificaron hasta aproximadamente pH 2 con HCl 6N. El volumen se redujo hasta aproximadamente la tercera parte y se añadieron 20 g de resina de

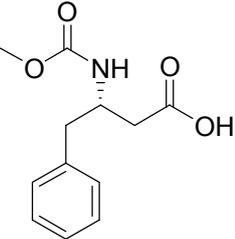
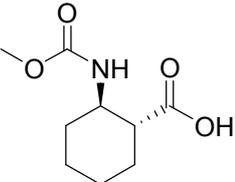
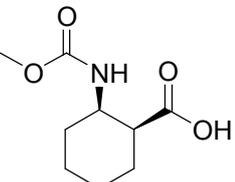
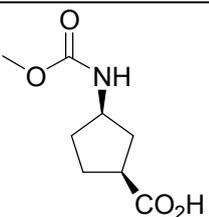
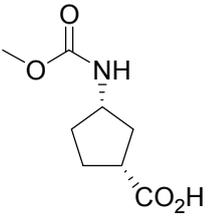
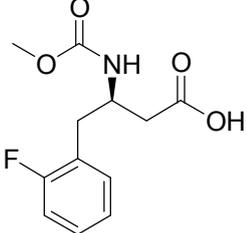
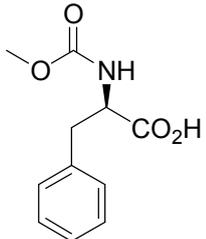
- 5 intercambio catiónico (Strata). La suspensión se dejó reposar durante 20 minutos y se cargó en un lecho de resina de intercambio catiónico (Strata) (aproximadamente 25 g). El lecho se lavó con H<sub>2</sub>O (200 ml), MeOH (200 ml) y luego NH<sub>3</sub> (3M en MeOH, 2x200 ml). Se concentraron las fracciones apropiadas al vacío y se disolvió el residuo (aproximadamente 1,1 g) en H<sub>2</sub>O, se congeló y liofilizó. El compuesto del epígrafe se obtuvo como una espuma (1,02 g, 62%). La RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) mostró que la mezcla contenía valina y no se pudo estimar la pureza. El material se usó como tal en las posteriores reacciones. CLEM: anal. calculado para C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 195; encontrado: 196 (M+H)<sup>+</sup>.

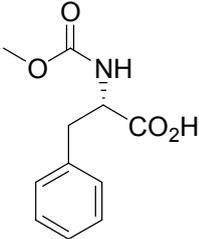
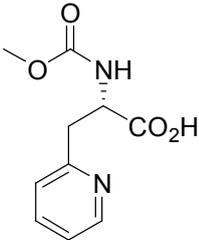
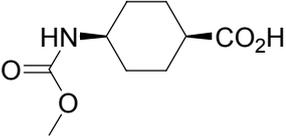
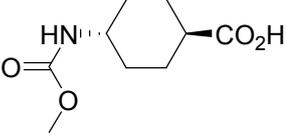
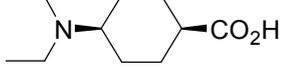
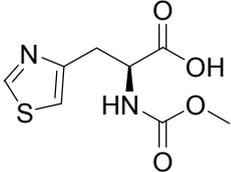
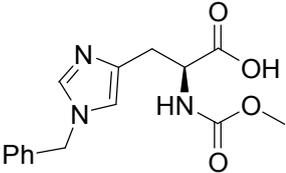
**Cap-90**

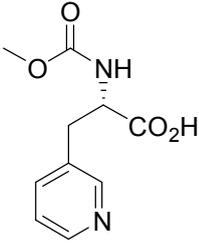
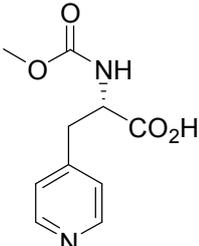
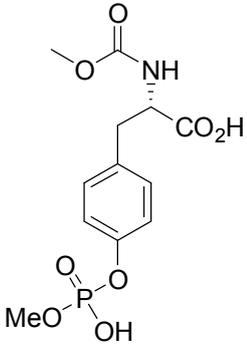
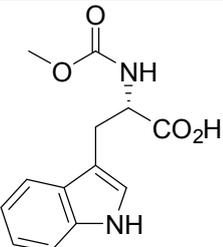
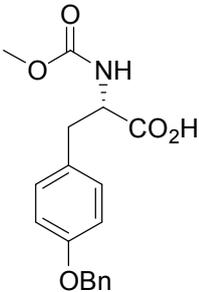
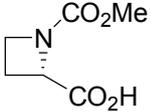
- 10 Se preparó *Cap-90* de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de *Cap-1*. La materia prima se usó como tal en las etapas posteriores. CLEM: anal. calculado para C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>: 193; encontrado: 192 (M-H)<sup>-</sup>.

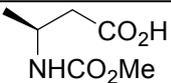
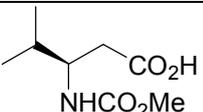
Los siguientes Caps se prepararon de acuerdo con el procedimiento del usado para la preparación del Cap 51, a menos que se indique de otro modo:

Cap	Estructura	CLEM
<i>Cap-91</i>		CLEM: anal. calculado para C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub> : 223; encontrado: 222 (M-H) <sup>-</sup> .
<i>Cap-92</i>		CLEM: anal. calculado para C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub> : 223; encontrado: 222 (M-H) <sup>-</sup> .
<i>Cap-93</i>		CLEM: anal. calculado para C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> : 224; encontrado: 225 (M+H) <sup>+</sup> .
<i>Cap-94</i>		CLEM: anal. calculado para C <sub>8</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> : 213; encontrado: 214 (M+H) <sup>+</sup> .
<i>Cap-95</i>		CLEM: anal. calculado para C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub> : 251; encontrado: 250 (M-H) <sup>-</sup> .

Cap-96		CLEM: anal. calculado para C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub> : 237; encontrado: 236 (M-H) <sup>-</sup> .
Cap-97		CLEM: anal. calculado para C <sub>9</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub> : 201; encontrado: 200 (M-H) <sup>-</sup> .
Cap-98		CLEM: anal. calculado para C <sub>9</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub> : 201; encontrado: 202 (M+H) <sup>+</sup> .
Cap-99		RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 3,88 – 3,94 (m, 1H), 3,60, 3,61 (s, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,20 (m 1H), 1,82 – 1,94 (m, 3H), 1,45 – 1,71 (m, 2H).
Cap-99a		RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 3,88 – 3,94 (m, 1H), 3,60, 3,61 (s, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,20 (m 1H), 1,82 – 1,94 (m, 3H), 1,45 – 1,71 (m, 2H).
Cap-100		CLEM: anal. calculado para C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> NO <sub>4</sub> F: 255; encontrado: 256 (M+H) <sup>+</sup> .
Cap-101		CLEM: anal. calculado para C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub> : 223; encontrado: 222 (M-H) <sup>-</sup> .

Cap-102		CLEM: anal. calculado para C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub> : 223; encontrado: 222 (M-H) <sup>-</sup>
Cap-103		CLEM: anal. calculado para C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> : 224; encontrado: 225 (M+H) <sup>+</sup> .
Cap-104		RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 3,60 (s, 3H), 3,50 – 3,53 (m, 1H), 2,66 – 2,69 y 2,44 – 2,49 (m, 1H), 1,91 – 2,01 (m, 2H), 1,62 – 1,74 (m, 4H), 1,51 – 1,62 (m, 2H).
Cap-105		RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 3,60 (s, 3H), 3,33 – 3,35 (m, 1H, parcialmente oscurecido por disolvente), 2,37 – 2,41 y 2,16 – 2,23 (m, 1H), 1,94 – 2,01 (m, 4H), 1,43 – 1,53 (m, 2H), 1,17 – 1,29 (m, 2H).
Cap-106	 Se preparó a partir de ácido cis-4-aminociclohexanocarboxílico y acetaldehído empleando un procedimiento similar descrito para la síntesis de Cap-2. La sal HCl en bruto se hizo pasar a través de MCX (lavado con MeOH/H <sub>2</sub> O/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ; elución con NH <sub>3</sub> 2N/MeOH) proporcionando un aceite que se disolvió en CH <sub>3</sub> CN/H <sub>2</sub> O y se liofilizó proporcionando un sólido color castaño.	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 3,16 (c, J = 7,3 Hz, 4H), 2,38 – 2,41 (m, 1H), 2,28 – 2,31 (m, 2H), 1,79 – 1,89 (m, 2H), 1,74 (app, ddd J = 3,5, 12,5, 15,9 Hz, 2H), 1,46 (dt aparente J = 4,0, 12,9 Hz, 2H), 1,26 (t, J = 7,3 Hz, 6H).
Cap-107		CLEM: anal. calculado para C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S: 230; encontrado: 231 (M+H) <sup>+</sup> .
Cap-108		CLEM: anal. calculado para C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> : 303; encontrado: 304 (M+H) <sup>+</sup> .

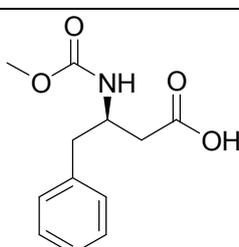
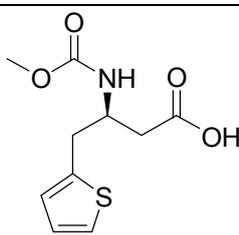
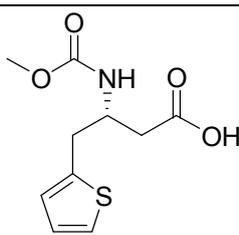
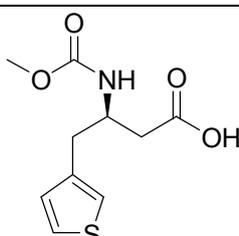
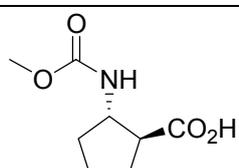
Cap-109		CLEM: anal. calculado para C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> : 224; encontrado: 225 (M+H) <sup>+</sup> .
Cap-110		CLEM: anal. calculado para C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> : 224; encontrado: 225 (M+H) <sup>+</sup> .
Cap-111		CLEM: anal. calculado para C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> NO <sub>8</sub> P: 333; encontrado: 334 (M+H) <sup>+</sup> .
Cap-112		CLEM: anal. calculado para C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> : 262; encontrado: 263 (M+H) <sup>+</sup> .
Cap-113		CLEM: anal. calculado para C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>5</sub> : 329; encontrado: 330 (M+H) <sup>+</sup> .
Cap-114		RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 4,82 – 4,84 (m, 1H), 4,00 – 4,05 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,56 (s ancho, 2H)

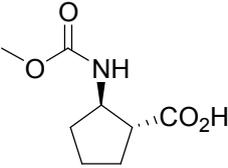
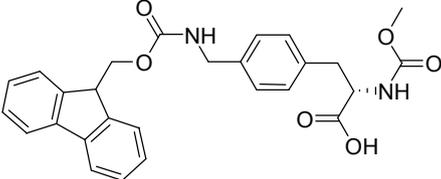
Cap-115		RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 5,13 (s ancho, 1H), 4,13 (s ancho, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,61 (d, $J$ = 5,0 Hz, 2H), 1,28 (d, $J$ = 9,1 Hz, 3H).
Cap-116		RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 5,10 (d, $J$ = 8,6 Hz, 1H), 3,74 – 3,83 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,54 – 2,61 (m, 2H), 1,88 (sept, $J$ = 7,0 Hz, 1H), 0,95 (d, $J$ = 7,0 Hz, 6H).

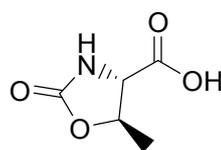
**Cap-117 a Cap-123**

Para la preparación de Cap-117 a Cap-123 los Boc-aminoácidos se obtuvieron de suministradores comerciales y se desprotegieron por tratamiento con TFA al 25% en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Después de completarse la reacción que se juzgó por CLEM se eliminaron los disolventes al vacío y se carbamiloó la sal TFA correspondiente del aminoácido con cloroforniato de metilo de acuerdo con el procedimiento descrito para el Cap-51.

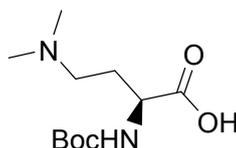
5

Cap	Estructura	CLEM
Cap-117		CLEM: anal. calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}$ : 237; encontrado: 238 (M+H) $^+$ .
Cap-118		CLEM: anal. calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}$ : 243; encontrado: 244 (M+H) $^+$ .
Cap-119		CLEM: anal. calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}$ : 243; encontrado: 244 (M+H) $^+$ .
Cap-120		CLEM: anal. calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}$ : 243; encontrado: 244 (M+H) $^+$ .
Cap-121		RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 4,06 – 4,16 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,43 (s, 1H), 2,82 y 2,66 (s ancho, 1H), 1,86 – 2,10 (m, 3H), 1,64 – 1,76 (m, 2H), 1,44 – 1,53 (m, 1H).

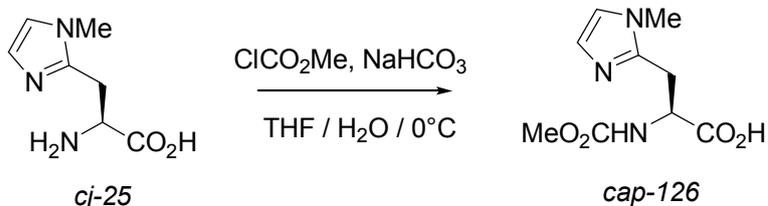
Cap-122		El perfil de RMN de $^1\text{H}$ es similar al de su enantiómero, Cap-121.
Cap-123		CLEM: anal. calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6$ : 474; encontrado: 475 (M+H) $^+$ .

**Cap-124**

Se llevó a cabo la carbamoylación de la sal clorhidrato de éster terc-butílico de L-treonina de acuerdo con el procedimiento para Cap-51. La mezcla de reacción en bruto se acidificó con HCl 1N hasta pH~1 y la mezcla se extrajo con EtOAc (2X50 ml). Las fases orgánicas reunidas se concentraron al vacío dando un aceite incoloro que solidificó en reposo. La capa acuosa se concentró al vacío y la mezcla resultante de producto y sales inorgánicas se trituró con EtOAc-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH (1:1:0,1) y luego se concentró la fase orgánica al vacío dando un aceite incoloro que por CLEM se mostró que era el producto deseado. Ambas recogidas se reunieron dando 0,52 g de un sólido. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  4,60 (m, 1H), 4,04 (d,  $J$  = 5,0 Hz, 1H), 1,49 (d,  $J$  = 6,3 Hz, 3H). CLEM: anal. calculado para C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>4</sub>: 145; encontrado: 146 (M+H) $^+$ .

**Cap-125**

A una suspensión de Pd(OH)<sub>2</sub> (20%, 100 mg), formaldehído acuoso (37% en peso, 4 ml), ácido acético (0, 5 ml) en metanol (15 ml) se añadió ácido (S)-4-amino-2-(terc-butoxicarbonilamino)butanoico (1 g, 4,48 mmol). La reacción se purgó varias veces con hidrógeno y se agitó durante la noche en un balón de hidrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas (Celite®) y se eliminó el compuesto volátil al vacío. La materia prima resultante se usó como tal para la etapa siguiente. CLEM: anal. calculado para C<sub>11</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 246; encontrado: 247 (M+H) $^+$ .

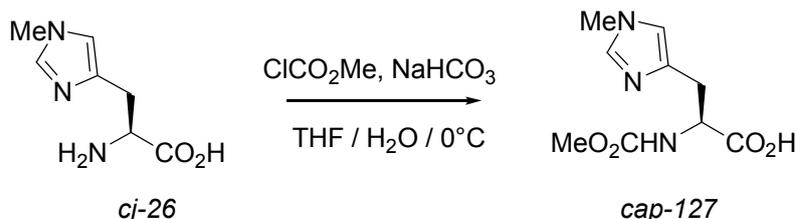
**Cap-126**

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

Los disolventes se eliminaron al vacío y el residuo se suspendió en 20 ml de MeOH al 20% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La mezcla se filtró y se concentró dando una espuma amarillo claro (1,21 g.). La CLEM y RMN de  $^1\text{H}$  mostraron que el

material era una mezcla 9:1 del éster metílico y el producto deseado. Este material se suspendió en THF (10 ml) y H<sub>2</sub>O (10 ml), se enfrió hasta 0°C y se añadió LiOH (249,1 mg, 10,4 mmol). Después de agitar aproximadamente 1 h la CLEM mostró que no quedaba éster. Seguidamente la mezcla se acidificó con HCl 6N y los disolventes se eliminaron al vacío. La CLEM y RMN de <sup>1</sup>H confirmaron la ausencia del éster. El compuesto del epígrafe se obtuvo como su sal HCl contaminada con sales inorgánicas (1,91 g, >100%). El compuesto se usó como tal en posteriores etapas sin purificación adicional. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,84, (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,52 (dd, J = 5,0, 9,1 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,35 (dd, J = 4,5, 15,6 Hz, 1H, parcialmente oscurecido por disolvente), 3,12 (dd, J = 9,0, 15,6 Hz, 1H). CLEM: análisis calculado para C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 227,09; encontrado: 228,09 (M+H)<sup>+</sup>.

10 **Cap-127**

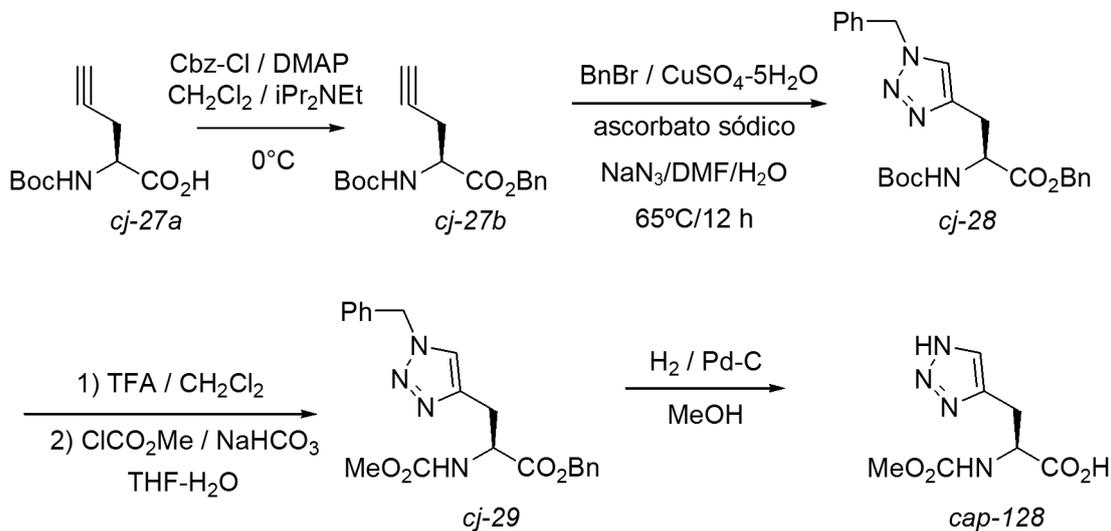


Se preparó *Cap-127* de acuerdo con el procedimiento para *Cap-126* anterior partiendo de ácido (S)-2-amino-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)propanoico (1,11 g, 6,56 mmol), NaHCO<sub>3</sub> (1,21 g, 14,4 mmol) y ClCO<sub>2</sub>Me (0,56 ml, 7,28 mmol). El compuesto del epígrafe se obtuvo como su sal de HCl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

15

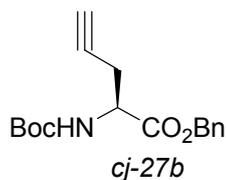
CLEM: anal. calculado para C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 227,09; encontrado: 228 (M+H)<sup>+</sup>.

**Preparación de Cap-128**



20

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

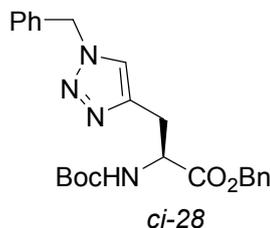


A una solución de *cj-27a* (1,01 g, 4,74 mmol), DMAP (58 mg, 0,475 mmol) y iPr<sub>2</sub>NEt (1,7 ml, 9,8 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) a 0 °C se añadió Cbz-Cl (0,68 ml, 4,83 mmol). La solución se dejó agitando durante 4 h a 0 °C, se lavó (KHSO<sub>4</sub> 1N, salmuera), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía

25

en columna ultrarrápida (TLC 6:1 hex:EtOAc) dando el compuesto del epígrafe (1,30 g, 91%) como un aceite incoloro. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,35 (s, 5H), 5,35 (d ancho,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 5,23 (d,  $J = 12,2$  Hz, 1H), 5,17 (d,  $J = 12,2$  Hz, 1H), 4,48 – 4,53 (m, 1H), 2,68 – 2,81 (m, 2H), 2,00 (t,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 1,44 (s, 9H). CLEM: anal. calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ : 303; encontrado: 304 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

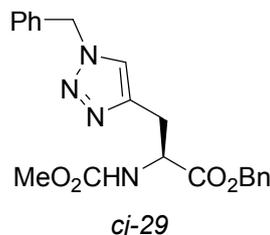
5 **Etap 2. Preparación de 3-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoato de (S)-bencilo (cj-28).**



10 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  $\text{NaN}_3$  (0,13 g, 2,1 mmol) en  $\text{DMF-H}_2\text{O}$  (5 ml, 4:1) a se añadió  $\text{BnBr}$  (0,24 ml, 2,02 mmol) y la mezcla se calentó hasta  $65^\circ\text{C}$ . Después de 5 horas la CLEM indicó baja conversión. Se añadió una porción adicional de  $\text{NaN}_3$  (100 mg) y se continuó calentando durante 12 horas. La reacción se vertió en  $\text{EtOAc}$  y  $\text{H}_2\text{O}$  y se agitó. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo tres veces con  $\text{EtOAc}$  y las fases orgánicas reunidas se lavaron ( $\text{H}_2\text{O}$  x3, salmuera), se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage, 40+M  $\text{MeOH}$  al 0-5% en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; TLC 3% de  $\text{MeOH}$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) proporcionando un aceite amarillo claro que solidificó en reposo (748,3 mg, 104%). La RMN fue consistente con el producto deseado pero sugirió la presencia de  $\text{DMF}$ . El material se usó como tal sin purificación adicional. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  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).

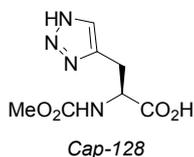
15 CLEM: anal. calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4$ : 436; encontrado: 437 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

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



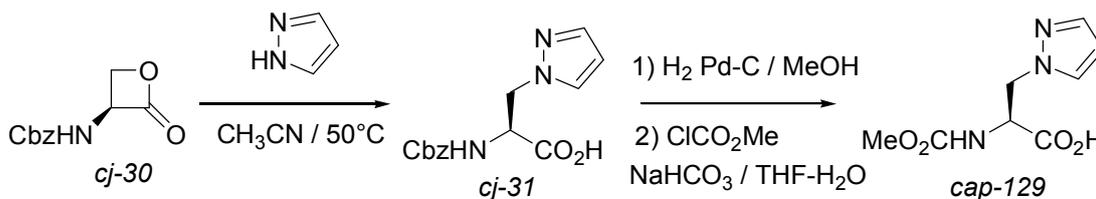
25 Se añadió TFA (4 ml) a una solución de 3-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoato de (S)-bencilo (0,52 g, 1,15 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró al vacío dando un aceite incoloro que solidificó en reposo. Este material se disolvió en  $\text{THF-H}_2\text{O}$  y se enfrió hasta  $0^\circ\text{C}$ . Se añadió  $\text{NaHCO}_3$  sólido (0,25 g, 3,00 mmol) seguido por  $\text{ClCO}_2\text{Me}$  (0,25 ml, 3,25 mmol). Después de agitar durante 1,5 h la mezcla se acidificó hasta  $\text{pH} \sim 2$  con  $\text{HCl}$  6N y luego se vertió en  $\text{H}_2\text{O-EtOAc}$ . Las capas orgánicas se separaron y se extrajo la capa acuosa 2x con  $\text{EtOAc}$ . Las capas orgánicas reunidas se lavaron ( $\text{H}_2\text{O}$ , salmuera), se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron al vacío dando un aceite incoloro (505,8 mg, 111%, la RMN sugirió la presencia de una impureza no identificada) que solidificó en reposo en la bomba. El material se usó como tal sin purificación posterior. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  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. calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4$ : 394; encontrado: 395 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

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

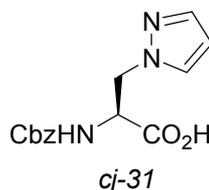


Se sometió 3-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(metoxicarbonilamino)propanoato de (S)-bencilo (502 mg, 1,11 mmol) a hidrogenación en presencia de Pd-C (82 mg) en MeOH (5 ml) a presión atmosférica durante 12h. La mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y se concentró al vacío. Se obtuvo ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propanoico como una goma incolora (266 mg, 111%) que estaba contaminada con aproximadamente 10% del éster metílico. El material se usó sin purificación adicional. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,78 (s ancho, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,19 – 4,24 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,12 (dd, J = 4,8 Hz, 14,9 Hz, 1H), 2,96 (dd, J = 9,9, 15,0 Hz, 1H). CLEM: anal. calculado para C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: 214; encontrado: 215 (M+H)<sup>+</sup>.

### Preparación de Cap-129

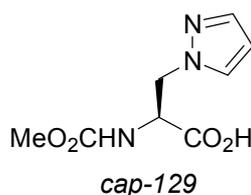


#### Etap 1. Preparación de ácido (S)-2-(benciloxicarbonilamino)-3-(1H-pirazol-1-il)propanoico(cj-31).

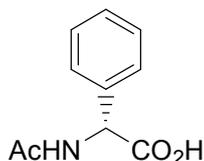


Se calentó una suspensión de 2-oxooxetan-3-ilcarbamato de (S)-bencilo (0,67 g, 3,03 mmol) y pirazol (0,22 g, 3,29 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (12 ml) a 50°C durante 24 h. La mezcla se enfrió hasta TA durante la noche y el sólido se filtró proporcionando ácido (S)-2-(benciloxicarbonilamino)-3-(1H-pirazol-1-il)propanoico (330,1 mg). El filtrado se concentró al vacío y luego se trituró con una pequeña cantidad de CH<sub>3</sub>CN (aproximadamente 4 ml) proporcionando una segunda recogida (43,5 mg). Rendimiento total 370,4 mg (al 44%). P.f. 165,5 – 168°C. p.f. lit 168,5 – 169,5 [Vederas et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 7105]. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,51 (d, J = 2,0, 1H), 7,48 (s, J = 1,5 Hz, 1H), 7,24 – 7,34 (m, 5H), 6,23 (m, 1H), 5,05 (d, 12,7 Hz, 1H), 5,03 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 4,59 – 4,66 (m, 2H), 4,42 – 4,49 (m, 1H). CLEM: anal. calculado para C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 289; encontrado: 290 (M+H)<sup>+</sup>.

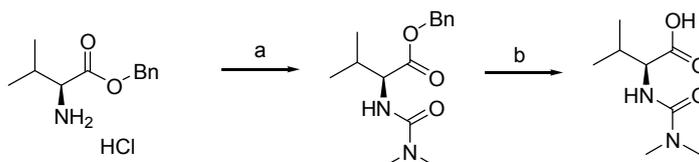
#### Etap 2. Preparación de ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-(1H-pirazol-1-il)propanoico (Cap-129).



Se sometió ácido (S)-2-(benciloxicarbonilamino)-3-(1H-pirazol-1-il)propanoico (0,20 g, 0,70 mmol) a hidrogenación en presencia de Pd-C (45 mg) en MeOH (5 ml) a presión atmosférica durante 2 h. El producto parecía ser insoluble en MeOH, por tanto se diluyó la mezcla de reacción con 5 ml de H<sub>2</sub>O y unas pocas gotas de HCl 6N. La solución homogénea se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el MeOH se eliminó al vacío. La solución que queda se congeló y se liofilizó dando una espuma amarilla (188,9 mg). Este material se suspendió en THF-H<sub>2</sub>O (1:1, 10 ml) y luego se enfrió hasta 0 °C. A la mezcla fría se añadió NaHCO<sub>3</sub> (146,0 mg, 1,74 mmol) cuidadosamente (evolución de CO<sub>2</sub>). Después de cesar la evolución de gas (aproximadamente 15 min) se añadió ClCO<sub>2</sub>Me (0,06 ml, 0,78 mmol) gota a gota. La mezcla se dejó agitando durante 2 horas y se acidificó hasta pH~2 con HCl 6N y se vertió en EtOAc. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (x5). Las fases orgánicas reunidas se lavaron (salmuera), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y concentraron dando el compuesto del epígrafe como un sólido incoloro (117,8 mg, 79%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,04 (s, 1H), 7,63 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,19 (t aparente, J = 2,0 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 3,0, 12,9 Hz, 1H), 4,29 – 4,41 (m, 2H), 3,48 (s, 3H). CLEM: anal. calculado para C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 213; encontrado: 214 (M+H)<sup>+</sup>.

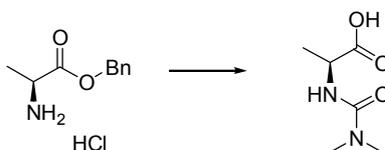
**Cap-130**

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

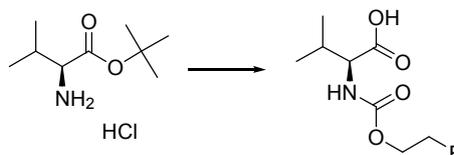
**5 Cap-131**

Etapa a: se añadió cloruro de dimetilcarbamóilo (0,92 ml, 10 mmol) lentamente a una solución de clorhidrato de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-bencilo (2,44 g; 10 mmol) y base de Hunig (3,67 ml, 21 mmol) en THF (50 ml). La suspensión blanca resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche (16 horas) y se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. El aceite amarillo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con acetato de etilo:hexanos (1:1). Las fracciones recogidas se concentraron al vacío proporcionando 2,35 g (al 85%) de aceite transparente. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,84 (d, J=6,95 Hz, 3H), 0,89 (d, J=6,59 Hz, 3H), 1,98-2,15 (m, 1H), 2,80 (s, 6H), 5,01-5,09 (m, J=12,44 Hz, 1H), 5,13 (d, J=12,44 Hz, 1H), 6,22 (d, J=8,05 Hz, 1H), 7,26-7,42 (m, 5H). CL (Cond. 1): T<sub>R</sub> = 1,76 min; EM: análisis calculado para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 279,17; encontrado 279,03.

Etapa b: a una solución en MeOH (50 ml) del intermedio preparado antes (2,35 g; 8,45 mmol) se añadió Pd/C (10%; 200 mg) y la suspensión negra resultante se llenó con N<sub>2</sub> (3x) y se colocó en 10,13 kPa (1 atm de H<sub>2</sub>). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se filtró a través de un filtro de microfibra para retirar el catalizador. La solución transparente resultante se concentró después a presión reducida obteniendo 1,43 g (89%) de *Cap-131* como espuma blanca, que se usó sin purificación posterior. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,87 (d, J=4,27 Hz, 3H), 0,88 (d, J=3,97 Hz, 3H), 1,93-2,11 (m, 1H), 2,80 (s, 6H), 3,90 (dd, J=8,39, 6,87 Hz, 1H), 5,93 (d, J=8,54 Hz, 1H), 12,36 (s, 1H). CL (Cond. 1): T<sub>R</sub> = 0,33 min; EM: análisis calculado para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 189,12; encontrado 189,04.

**25 Cap-132**

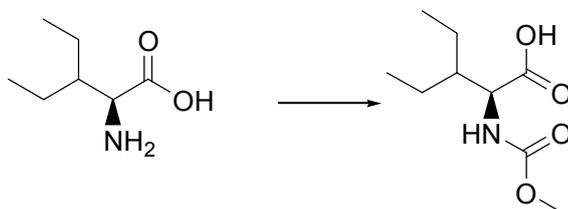
*Cap-132* se preparó a partir de clorhidrato de 2-aminopropanoato de (S)-bencilo de acuerdo con el procedimiento descrito para *Cap-131*. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,27 (d, J=7,32 Hz, 3H), 2,80 (s, 6H), 4,06 (ct, 1H), 6,36 (d, J=7,32 Hz, 1H), 12,27 (s, 1H). CL (Cond. 1): T<sub>R</sub> = 0,15 min; EM: análisis calculado para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 161,09; encontrado 161,00.

**Cap-133**

*Cap-133* se preparó a partir de clorhidrato de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-terc-butilo y cloroformiato de 2-fluoroetilo de acuerdo con el procedimiento descrito para *Cap-47*. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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-

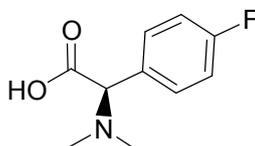
4,54 (m, 1H), 4,59-4,65 (m, 1H), 7,51 (d,  $J = 8,54$  Hz, 1H), 12,54 (s, 1H).

**Cap-134**



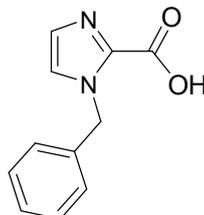
- 5 *Cap-134* se preparó a partir de (S)-diethyl alanina y cloroformiato de metilo de acuerdo con el procedimiento descrito para *Cap-51*. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,72-0,89 (m, 6H), 1,15-1,38 (m, 4H), 1,54-1,66 (m, 1H), 3,46-3,63 (m, 3H), 4,09 (dd,  $J = 8,85, 5,19$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

**Cap-135**



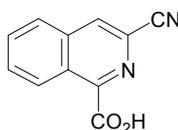
- 10 Una solución de ácido D-2-amino-(4-fluorofenil)acético (338 mg, 2,00 mmol), HCl 1N en éter dietílico (2,0 ml, 2,0 mmol) y formalina (37%, 1 ml) en metanol (5 ml) se sometió a hidrogenación en un balón en paladio al 10% sobre carbón (60 mg) durante 16 h a 25 °C. La mezcla se filtró a través de Celite proporcionando la sal HCl de *Cap-135* como una espuma blanca (316 mg, 80%). RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  7,59 (dd,  $J = 8,80, 5,10$  Hz, 2H), 7,29 (t,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 5,17 (s, 1H), 3,05 (s muy ancho, 3H), 2,63 (s muy ancho, 3H);  $T_R = 0,19$  min (Condiciones de EM-W5); índice de homogeneidad del 95%; EMBR: análisis calculado para  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{FNO}_2$ : 198,09; encontrado: 198,10.

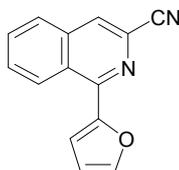
**Cap-136**



- 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 nitrógeno se añadió n-butil-litio (2,5 M en hexanos, 4,0 ml, 10,0 mmol) gota a gota. Después de agitar durante 20 minutos a -50 °C, se hizo burbujear dióxido de carbono (pasado a través de Drierite) en la mezcla de reacción durante 10 minutos antes de dejar calentar hasta 25 °C. El precipitado pesado que se formó al añadir dióxido de carbono a la mezcla de reacción se filtró proporcionando un sólido blanco, higroscópico que se recogió en agua (7 ml), se acidificó hasta pH = 3, se enfrió y se indujo a cristalizar con raspado. La filtración de este precipitado dio un sólido blanco que se suspendió en metanol, se trató con HCl 1N/éter dietílico (4 ml) y se concentró al vacío. La liofilización del residuo en agua (5 ml) proporcionó la sal HCl de *Cap-136*, como un sólido blanco (817 mg, 40%). RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,94 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 7,71 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 7,50-7,31 (m, 5H), 5,77 (s, 2H);  $T_R = 0,51$  min (Condiciones de EM-W5); índice de homogeneidad del 95%; EMBR: análisis calculado para  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ : 203,08; encontrado: 203,11.

30 **Cap-137**



**Cap-137, etapa a**

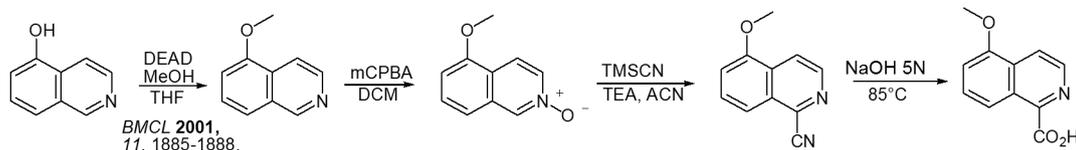
Una suspensión de 1-cloro-3-cianoisoquinolina (188 mg, 1,00 mmol; preparada de acuerdo con el procedimiento del documento WO 2003/ 099274) (188 mg, 1,00 mmol), fluoruro de cesio (303,8 mg, 2,00 mmol), dicloruro de bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio (10 mg, 0,02 mmol) y 2-(tributylestannil)furano (378  $\mu$ l, 1,20 mmol) en dioxano anhidro (10 ml) en nitrógeno se calentó a 80 °C durante 16 horas de enfriar hasta 25 °C y se trató con solución acuosa saturada de fluoruro potásico con agitación vigorosa durante 1 h. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. La purificación del residuo sobre gel de sílice (elución con acetato de etilo de 0% a 30%/hexanos) proporcionó *Cap-137, etapa a* (230 mg, 105%) como un sólido blanco que se usó directamente a continuación. T<sub>R</sub> = 1,95 min (Condiciones de EM-W2); índice de homogeneidad del 90%; EMBR: análisis calculado para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O: 221,07; encontrado: 221,12.

**Cap-137**

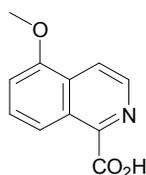
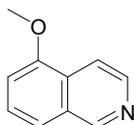
A una suspensión de *Cap 137, etapa a*, (110 mg, 0,50 mmol) y peryodato sódico (438 mg, 2,05 mmol) en tetracloruro de carbono (1 ml), acetonitrilo (1 ml) y agua (1,5 ml) se añadió tricloruro de rutenio hidratado (2 mg, 0,011 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h y luego se repartió entre diclorometano y agua. La fase acuosa se separó, se extrajo dos veces más con diclorometano y se secaron los extractos reunidos sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron. La trituración del residuo con hexanos proporcionó *Cap-137* (55 mg, 55%) como un sólido de color grisáceo. T<sub>R</sub> = 1,10 min (Condiciones de EM-W2); índice de homogeneidad del 90%; CLEM: análisis calculado para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 200,08; encontrado: 200,08.

**Caps 138 a 158**

Estrategia de síntesis. Procedimiento A.

**Cap-138**

25

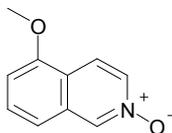
**Cap-138, etapa a**

A una suspensión agitada de 5-hidroxiisoquinolina (preparada de acuerdo con el procedimiento del documento WO 2003/ 099274) (2,0 g, 13,8 mmol) y trifetilfosfina (4,3 g, 16,5 mmol) en tetrahidrofurano seco (20 ml) se añadió metanol seco (0,8 ml) y azodicarboxilato de dietilo (3,0 ml, 16,5 mmol) en varias porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h antes de diluir con acetato de etilo y se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se preabsorbió sobre gel de sílice y se sometió a cromatografía (elución con acetato de etilo al 40%/hexanos) proporcionando *Cap-138, etapa a* (1,00 g, 45%) como un sólido amarillo claro. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  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<sub>R</sub> = 0,66 min (Cond. D2); índice de homogeneidad del 95%; CLEM:

35

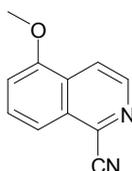
análisis calculado para  $[M+H]^+$   $C_{10}H_{10}NO$ : 160,08; encontrado 160,1.

### Cap-138, etapa b



5 A una solución agitada de *Cap 138, etapa a* (2,34 g, 14,7 mmol) en diclorometano anhidro (50 ml) a temperatura ambiente se añadió ácido *meta*-cloroperbenzoico (77%, 3,42 g, 19,8 mmol) en una porción. Después de agitar durante 20 horas, se añadió carbonato potásico en polvo (2,0 g) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente antes de que se filtrara y concentrara al vacío proporcionando *Cap-138, etapa b* (2,15 g, 83%) como un sólido amarillo pálido que era suficientemente puro para usarse posteriormente directamente. RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8,73 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 8,11 (dd,  $J = 7,3, 1,7$  Hz, 1H), 8,04 (d,  $J = 7,1$  Hz, 1H), 7,52 (t,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,28 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 6,91 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 4,00 (s, 3H);  $T_R = 0,92$  min, (Condiciones-D1); índice de homogeneidad del 90%; CLEM: análisis calculado para  $[M+H]^+$   $C_{10}H_{10}NO_2$ : 176,07; encontrado: 176,0.

### Cap-138, etapa c

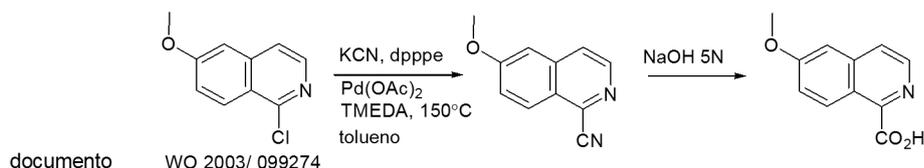


15 A una solución agitada de *Cap 138, etapa b* (0,70 g, 4,00 mmol) y trietilamina (1,1 ml, 8,00 mmol) en acetonitrilo seco (20 ml) a temperatura ambiente en nitrógeno se añadió cianuro de trimetilsililo (1,60 ml, 12,00 mmol). La mezcla se calentó a 75 °C durante 20 h antes de enfriar hasta temperatura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

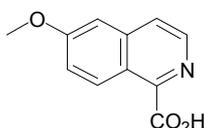
### Cap-138

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

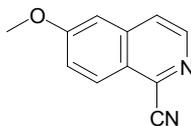
Estrategia de síntesis. Procedimiento B (derivado de *Tetrahedron Letters*, **2001**, 42, 6707).



### Cap-139



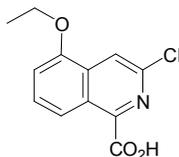
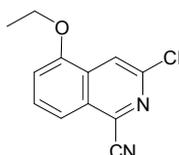
35

**Cap-139, etapa a**

5 A un vial a rosca, de pared gruesa que contenía una suspensión desgasificada en argón de 1-cloro-6-metoxiisquinolina (1,2 g, 6,2 mmol; preparado de acuerdo con el procedimiento del documento WO 2003/099274), cianuro potásico (0,40 g, 6,2 mmol), 1,5-bis(difenilfosfino)pentano (0,27 g, 0,62 mmol) y acetato de paladio (II) (70 mg, 0,31 mmol) en tolueno anhidro (6 ml) se añadió *N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina (0,29 ml, 2,48 mmol). El vial se selló, se calentó hasta 150 °C durante 22 h y luego se dejó enfriar hasta 25 °C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (elución con gradiente de acetato de etilo al 5%/hexanos hasta acetato de etilo al 25%/hexanos) proporcionando *Cap-139, etapa a* (669,7 mg, 59%) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 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<sub>R</sub> = 1,66 min (Condiciones-D1); índice de homogeneidad del 90%; CLEM: análisis calculado para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>O: 185,07; encontrado: 185,2.

**Cap-139**

15 *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 de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13,63 (s muy ancho, 1H), 8,60 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 8,45 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 9,3, 2,5 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H); T<sub>R</sub> = 0,64 min (Condiciones-D1); índice de homogeneidad del 90%; CLEM: análisis calculado para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>3</sub>: 204,07; encontrado: 204,05.

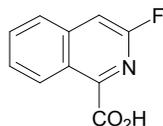
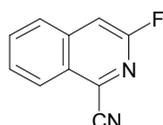
**Cap-140****Cap-140, etapa a**

25 A una mezcla agitada vigorosamente de 1,3-dicloro-5-etoxiisquinolina (482 mg, 2,00 mmol; preparada de acuerdo con el procedimiento del documento WO 2005/ 051410), acetato de paladio (II) (9 mg, 0,04 mmol), carbonato sódico (223 mg, 2,10 mmol) y 1,5-bis(difenilfosfino)pentano (35 mg, 0,08 mmol) en dimetilacetamida seca (2 ml) a 25 °C en nitrógeno se añadió *N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina (60 ml, 0,40 mmol). Después de 10 min, la mezcla se calentó hasta 150 °C y luego se añadió una solución patrón de acetona cianohidrina (preparada a partir de 457 µl de acetona cianohidrina en 4,34 ml de DMA) en porciones de 1 ml durante 18 h usando una bomba de jeringa. La mezcla se repartió después entre acetato de etilo y agua y se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (elución con gradiente de acetato de etilo al 10% en hexanos hasta acetato de etilo al 40% en hexanos) proporcionando *Cap-140, etapa a* (160 mg, 34%) como un sólido amarillo. T<sub>R</sub> = 2,46 min (Condiciones de EM-W2); índice de homogeneidad del 90%; CLEM: análisis calculado para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>2</sub>O: 233,05; encontrado: 233,08.

**Cap-140**

35 *Cap-140* se preparó por la hidrólisis ácida de *Cap-140, etapa a* con HCl 12*N* como se describe en el procedimiento para la preparación de *Cap 141*, descrito más adelante. T<sub>R</sub> = 2,24 min (Condiciones de EM-W2); índice de homogeneidad del 90%; CLEM: análisis calculado para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>ClNO<sub>3</sub>: 252,04; encontrado: 252,02.

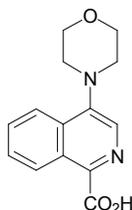
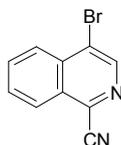
40

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

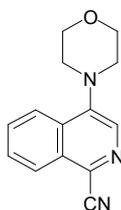
- 5 *Cap-141, etapa a* se preparó a partir de 1-bromo-3-fluoroisoquinolina (preparada a partir de 3-amino-1-bromoisoquinolina usando el procedimiento esbozado en *J. Med. Chem.* **1970**, *13*, 613) como se describe en el procedimiento para la preparación de *Cap-140, etapa a* (*vide supra*). RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,35 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 1H), 7,93 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 1H), 7,83 (t,  $J$  = 7,63 Hz, 1H), 7,77-7,73 (m, 1H), 7,55 (s, 1H);  $T_R$  = 1,60 min (Condiciones-D1); índice de homogeneidad del 90%; CLEM: análisis calculado para  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{FN}_2$ : 173,05; encontrado: 172,99.

**Cap-141**

- 15 Se trató *Cap-141, etapa a* (83 mg, 0,48 mmol) con HCl 12N (3 ml) y la suspensión resultante se calentó a 80 °C durante 16 h antes de enfriar hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua (3 ml). La mezcla se agitó durante 10 min y luego se filtró proporcionando *Cap-141* (44,1 mg, 48%) como un sólido blanquecino. El filtrado se diluyó con diclorometano y se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró proporcionando más *Cap-141* (29,30 mg, 32%) que era suficientemente puro para usarlo posteriormente. RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  14,0 (s ancho, 1H), 8,59-8,57 (m, 1H), 8,10 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 1H), 7,88-7,85 (m, 2H), 7,74-7,71 (m, 1H);  $T_R$  = 1,33 min (Condiciones-D1); índice de homogeneidad del 90%; CLEM: análisis calculado para  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{FNO}_2$ : 192,05; encontrado: 191,97.

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

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

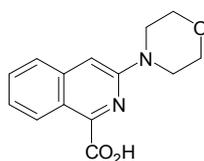
**Cap-142, etapa b**

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

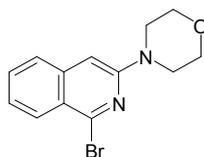
#### Cap-142

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

#### Cap-143



15 **Cap-143, etapa a**

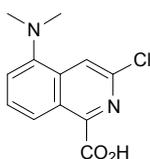


20 A una solución agitada de 3-amino-1-bromoisoquinolina (444 mg, 2,00 mmol) en dimetilformamida anhidra (10 ml) se añadió hidruro sódico (al 60%, sin lavar, 96 mg, 2,4 mmol) en una porción. Esta mezcla se agitó a 25 °C durante 5 min antes de añadir éter 2-bromoetilico (al 90%, 250  $\mu$ l, 2,00 mmol). La mezcla se agitó otra vez a 25 °C durante 5 h y a 75 °C durante 72 h antes de enfriar hasta 25 °C, se inactivó con solución saturada de cloruro amónico y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró. La purificación del residuo sobre gel de sílice (elución con gradiente de acetato de etilo al 0% a 70% en hexanos) proporcionó *Cap-143, etapa a* (180 mg, 31%) como un sólido amarillo.  $T_R = 1,75$  min (Condiciones de EM-W1); índice de homogeneidad del 90%; CLEM: análisis calculado para  $[M+H]^+$   $C_{13}H_{14}BrN_2O$ : 293,03; encontrado: 293,04.

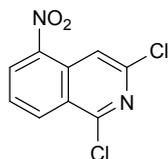
#### Cap-143

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

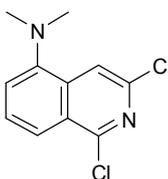
#### Cap-144



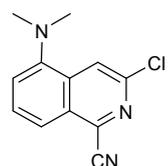
35

**Cap-144, etapa a**

- 5 Se añadió 1,3-dicloroisoquinolina (2,75 g, 13,89 mmol) en pequeñas porciones 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 horas antes de que se calentara gradualmente hasta 25 °C a la que se agitó durante 16 horas. La mezcla se vertió después en un vaso de precipitados que contenía hielo triturado y agua y la suspensión resultante se agitó durante 1 hora a 0 °C antes de que se filtrara proporcionando *Cap-144, etapa a* (2,73 g, 81%) como un sólido amarillo que se usó directamente.  $T_R = 2,01$  min. (Condiciones-D1); índice de homogeneidad del 95%; CLEM: análisis calculado para  $[M+H]^+$   $C_9H_5Cl_2N_2O_2$ : 242,97; encontrado: 242,92.

10 **Cap-144, etapa b**

- 15 Se aceptó *Cap-144, etapa a* (0,30 g, 1,23 mmol) en metanol (60 ml) y se trató con óxido de platino (30 mg) y la suspensión se sometió a hidrogenación de Parr a 48,26 kPa de  $H_2$  durante 1,5 h. Antes se añadieron formalina (5 ml) y más óxido de platino (30 mg). La suspensión se volvió a someter a hidrogenación de Parr a 310,26 kPa (45 psi) de  $H_2$  durante 13 h antes de someter a filtración por succión a través de tierra de diatomeas (Celite®) y de concentrarse hasta  $\frac{1}{4}$  de su volumen. La filtración por succión del precipitado proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo que se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (elución con gradiente de acetato de etilo al 5% en hexanos hasta acetato de etilo al 25% en hexanos) proporcionando *Cap-144, etapa b* (231 mg, 78%) como un sólido amarillo pálido.  $T_R = 2,36$  min (Condiciones-D1); índice de homogeneidad del 95%;  
 20 RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,02 (s, 1H), 7,95 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,57-7,53 (m, 1H), 7,30 (d,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 2,88 (s, 6H); CLEM: análisis calculado para  $[M+H]^+$   $C_{11}H_{11}Cl_2N_2$ : 241,03; encontrado: 241,02. EMAR: análisis calculado para  $[M+H]^+$   $C_{11}H_{11}Cl_2N_2$ : 241,0299; encontrado: 241,0296.

**Cap-144, etapa c**

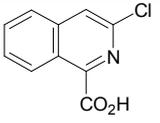
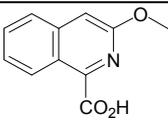
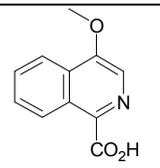
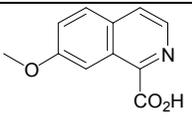
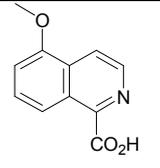
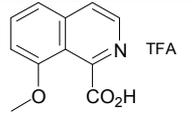
- 25 *Cap-144, etapa c* se preparó a partir de *Cap-144, etapa b* de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de *Cap-139, etapa a*.  $T_R = 2,19$  min (Condiciones-D1); índice de homogeneidad del 95%; CLEM: análisis calculado para  $[M+H]^+$   $C_{12}H_{11}ClN_3$ : 232,06; encontrado: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

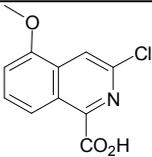
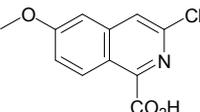
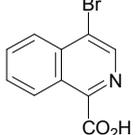
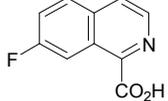
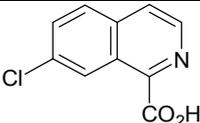
**Cap-144**

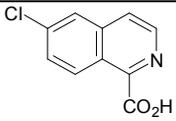
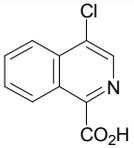
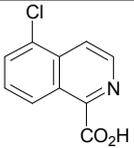
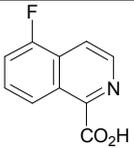
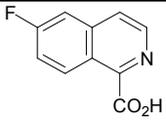
- 30 *Cap-144* se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para *Cap-141*.  $T_R = 2,36$  min (Condiciones-D1); 90%; CLEM: análisis calculado para  $[M+H]^+$   $C_{12}H_{12}ClN_2O_2$ : 238,01; encontrado: 238,09.

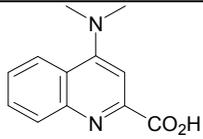
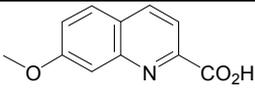
**Caps-145 a 162**

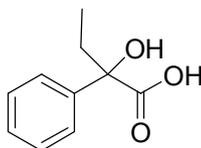
- 35 Se prepararon *Caps-145 a 162* a partir de las 1-cloroisoquinolinas apropiadas de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de *Cap-138* (Procedimiento A) o *Cap-139* (Procedimiento B) a no ser que se describa de otro modo más adelante.

Cap n.º	Cap	Procedimiento	Hidrólisis	T <sub>r</sub> (Condición de CL); índice de homogeneidad, %; datos EM
Cap-145	 <p>Preparado a partir de 1,3-dicloroisoquinolina disponible comercialmente</p>	B	HCl 12N	1,14 min (Condiciones de EM-W1); 90%; CLEM: análisis calculado para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> ClNO <sub>2</sub> : 208,02; encontrado: 208,00.
Cap-146	 <p>Preparado a partir de 3-hidroxiiisoquinolina disponible comercialmente</p>	A	NaOH 5N	1,40 min (Condiciones-D1); 95%; CLEM: análisis calculado para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> NO <sub>3</sub> : 204,07; encontrado: 204,06.
Cap-147	 <p>Preparado a partir de 1-cloro-4-hidroxiiisoquinolina disponible comercialmente</p>	B	NaOH 5N	0,87 min (Condiciones-D1); 95%; CLEM: análisis calculado para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> NO <sub>3</sub> : 204,07; encontrado: 204,05.
Cap-148	 <p>Preparado a partir de 7-hidroxiiisoquinolina disponible comercialmente</p>	A	NaOH 5N	0,70 min (Condiciones-D1); 95%; CLEM: análisis calculado para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> NO <sub>3</sub> : 204,07; encontrado: 204,05.
Cap-149	 <p>Preparado a partir de 5-hidroxiiisoquinolina disponible comercialmente</p>	A	NaOH 5N	0,70 min (Condiciones-D1); 95%; CLEM: análisis calculado para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> NO <sub>3</sub> : 204,07; encontrado: 204,05.
Cap-150	 <p>Preparado a partir de 8-metoxi-1-cloroisoquinolina, que se puede sintetizar siguiendo el procedimiento del documento WO 2003/ 099274</p>	A	HCl 12N	0,26 min (Condiciones-D1); 95%; CLEM: análisis calculado para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> NO <sub>3</sub> : 204,07; encontrado: 204,04.

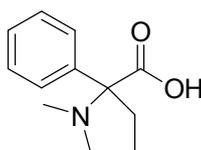
Cap-151	 <p>Preparado a partir de 5-metoxi-1,3-dicloroisoquinolina, que se puede sintetizar siguiendo el procedimiento del documento WO 2005 / 051410.</p>	B	HCl 12N	1,78 min (Condiciones-D1); 90%; CLEM: análisis calculado para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> ClNO <sub>3</sub> : 238,03; encontrado: 238,09.
Cap-152	 <p>Preparado a partir de 6-metoxi-1,3-dicloroisoquinolina disponible comercialmente</p>	B	HCl 12N	1,65 min (Condiciones-D1); 95%; CLEM: análisis calculado para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> ClNO <sub>3</sub> : 238,00; encontrado: 238,09.
Cap-153	 <p>Preparado a partir de 4-bromoisoquinolina, que se puede sintetizar siguiendo el procedimiento del documento WO 2003/ 062241</p>	A	HCl 6N	1,18 min (Condiciones de EM-W1); 95%; CLEM: análisis calculado para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> BrNO <sub>2</sub> : 251,97; encontrado: 251,95.
Cap-154	 <p>Preparado a partir de 7-fluoro-1,3-dicloroisoquinolina, que se puede sintetizar siguiendo el procedimiento del documento WO 2003/ 099274</p>	B	NaOH 5N	0,28 min (Condiciones de EM-W1); 90%; CLEM: análisis calculado para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> FNO <sub>2</sub> : 192,05; encontrado: 192,03.
Cap-155	 <p>Preparado a partir de 1,7-dicloroisoquinolina, que se puede sintetizar siguiendo el procedimiento del documento WO 2003/ 099274</p>	B	NaOH 5N	0,59 min (Condiciones de EM-W1); 90%; CLEM: análisis calculado para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> ClNO <sub>2</sub> : 208,02; encontrado: 208,00.

Cap-156	 <p>Preparado a partir de 1,6-dicloroisoquinolina, que se puede sintetizar siguiendo el procedimiento del documento WO 2003/ 099274</p>	B	NaOH 5N	0,60 min (Condiciones de EM-W1); 90%; CLEM: análisis calculado para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> ClNO <sub>2</sub> : 208,02; encontrado: 208,03.
Cap-157	 <p>Preparado a partir de 1,4-dicloroisoquinolina, que se puede sintetizar siguiendo el procedimiento del documento WO 2003/ 062241</p>	B	HCl 12N	1,49 min (Condiciones-D1); 95%; CLEM: análisis calculado para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> ClNO: 208,02; encontrado: 208,00.
Cap-158	 <p>Preparado a partir de 1,5-dicloroisoquinolina, que se puede sintetizar siguiendo el procedimiento del documento WO 2003/ 099274</p>	B	NaOH 5N	0,69 min (Condiciones de EM-W1); 90%; CLEM: análisis calculado para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> ClNO <sub>2</sub> : 208,02; encontrado: 208,01.
Cap-159	 <p>Preparado a partir de 5-fluoro-1-cloroisoquinolina, que se puede sintetizar siguiendo el procedimiento del documento WO 2003/ 099274</p>	B	NaOH 5N	0,41 min (Condiciones de EM-W1); 90%; CLEM: análisis calculado para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> FNO <sub>2</sub> : 192,05; encontrado: 192,03.
Cap-160	 <p>Preparado a partir de 6-fluoro-1-cloroisoquinolina, que se puede sintetizar siguiendo el procedimiento del documento WO 2003/ 099274</p>	B	NaOH 5N	0,30 min (Condiciones de EM-W1); 90%; CLEM: análisis calculado para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> FNO <sub>2</sub> : 192,05; encontrado: 192,03.

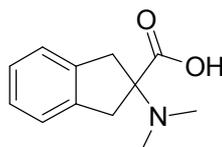
Cap-161	 <p>Preparado a partir de ácido 4-bromoquinolin-2-carboxílico y dimetilamina (DMSO, 100 °C)</p>	--	--	0,70 min (Cond. D1); 95%; CLEM: análisis calculado para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> : 217,10; encontrado: 217,06.
Cap-162	 <p>Preparado a partir de <i>m</i>-anisidina siguiendo el procedimiento descrito en <i>J. Hetero. Chem.</i> <b>1993</b>, 17 y <i>Heterocycles</i>, <b>2003</b>, 60, 953.</p>	--	--	0,65 min (Condiciones-M3); 95%; CLEM: análisis calculado para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> NO <sub>3</sub> : 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 añadió gota a gota bromuro de fenilmagnesio (22 ml, 1M en THF). La reacción se agitó a ~25 °C en nitrógeno durante 17,5 h. La reacción se acidificó con HCl 1N y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua seguida por salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Después de concentrar al vacío, se obtuvo un sólido blanco. El sólido se recrystalizó en hexanos/acetato de etilo proporcionando *Cap-163* como agujas blancas (883,5 mg). RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): 12,71 (s ancho, 1 H), 7,54-7,52 (m, 2H), 7,34-7,31 (m, 2H), 7,26-7,23 (m, 1H), 5,52-5,39 (s ancho, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 0,79 (t ap, J = 7,4 Hz, 3H).

**Cap-164**

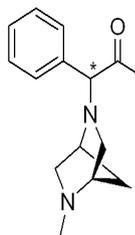
15 Se expuso a H<sub>2</sub> a 344,74 kPa (50 psi) en un frasco de Parr durante 42 horas una mezcla de ácido 2-amino-2-fenilbutírico (1,5 g, 8,4 mmol), formaldehído (14 ml, 37% en agua), HCl 1N (10 ml) y Pd al 10%/C (0,5 mg) en MeOH (40 ml). La reacción se filtró sobre Celite y se concentró al vacío, el residuo se aceptó en MeOH (36 ml) y el producto se purificó con una HPLC de fase inversa (MeOH/H<sub>2</sub>O/TFA) proporcionando la sal TFA de *Cap-164* como un sólido blanco (1,7 g). RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm, 500 MHz) 7,54-7,47 (m, 5H), 2,63 (m, 1H), 2,55 (s, 6H), 2,31 (m, 1H), 0,95 (t ap, J = 7,3 Hz, 3H).

**Cap-165**

20 A una mezcla de ácido 2-amino-2-indanocarboxílico (258,6 mg, 1,46 mmol) y ácido fórmico (0,6 ml, 15,9 mmol) en 1,2-dicloroetano (7 ml) se añadió formaldehído (0,6 ml, 37% en agua). La mezcla se agitó a ~25 °C durante 15 min luego se calentó a 70 °C durante 8 h. El componente volátil se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en DMF (14 ml) y se purificó por una HPLC de fase inversa (MeOH/H<sub>2</sub>O/TFA) proporcionando la sal TFA de *Cap-165* como un

aceite viscoso (120,2 mg). RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  = 2,5 ppm, 500 MHz): 7,29-7,21 (m, 4 H), 3,61 (d, J = 17,4 Hz, 2H), 3,50 (d, J = 17,4 Hz, 2H), 2,75 (s, 6H). CL/EM: análisis calculado para  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_2$ : 206,12; encontrado: 206,07.

#### Cap-166a y -166b



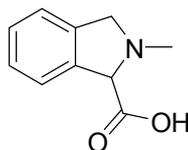
Cap-166a: Diastereómero-1  
Cap-166b: Diastereómero-2

5

*Caps-166a* y *-166b* se prepararon a partir de (1S, 4S)-(+)-2-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano (2HBr) de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de *Cap-7a* y *Cap-7b*, con la salvedad de que se separó el éster bencílico intermedio usando una columna semipreparativa Chiralcel OJ, 20 x 250 mm, 10  $\mu\text{m}$  eluyendo con una mezcla 85:15 de heptano/etanol a 10 ml/min de caudal de elución durante 25 min. *Cap-166b*: RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  = 2,5 ppm, 500 MHz): 7,45 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,27-7,19 (m, 3H), 4,09 (s, 1H), 3,34 (s ancho ap, 1H), 3,16 (s ancho ap, 1H), 2,83 (d, J=10,1 Hz, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,46 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,77 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 1,63 (d, J = 9,8 Hz, 1H). CL/EM: análisis calculado para  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$ : 247,14; encontrado: 247,11.

10

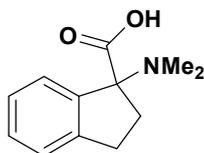
#### Cap-167



15 Se agitó una solución de ácido Boc-1,3-dihidro-2H-isoindol carboxílico racémico (1,0 g, 3,8 mmol) en TFA al 20%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a ~25 °C durante 4 h. Se eliminó todo el componente volátil al vacío. Se expuso una mezcla de la materia prima resultante, formaldehído (15 ml, 37% en agua), HCl 1N (10 ml) y Pd al 10%/C (10 mg) en MeOH a H<sub>2</sub> (275,71 kPa (40 psi)) en un frasco de Parr durante 23 h. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y se concentró al vacío proporcionando *Cap-167* como una espuma amarilla (873,5 mg). RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  = 2,5 ppm, 500 MHz) 7,59-7,38 (m, 4H), 5,59 (s, 1H), 4,84 (d, J = 14 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,07 (s, 3H). CL/EM: análisis calculado para  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NO}_2$ : 178,09; encontrado: 178,65.

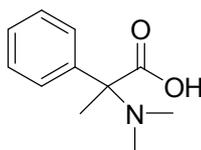
20

#### Cap-168



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

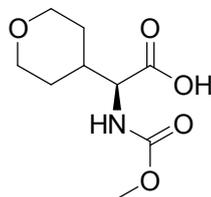
#### Cap-169



30 Se colocó una mezcla de clorhidrato de ácido 2-amino-2-fenilpropanoico (5,0 g, 2,5 mmol), formaldehído (15 ml, 37% en agua), HCl 1N (15 ml) y Pd al 10%/C (1,32 g) en MeOH (60 ml) en un frasco de Parr y se agitó en hidrógeno (379,11 kPa (55 psi)) durante 4 días. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y se concentró al vacío. El residuo se aceptó en MeOH y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (MeOH/agua/TFA) proporcionando la sal TFA de *Cap-169* como un semisólido viscoso (2,1 g). RMN de  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  = 7,26 ppm, 500

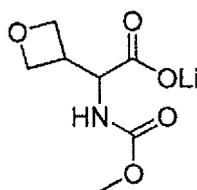
MHz): 7,58-7,52 (m, 2 H), 7,39-7,33 (m, 3H), 2,86 (s ancho, 3H), 2,47 (s ancho, 3H), 1,93 (s, 3H). CL/EM: análisis calculado para  $[M+H]^+$   $C_{11}H_{16}NO_2$ : 194,12; encontrado: 194,12.

### Cap-170



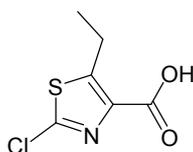
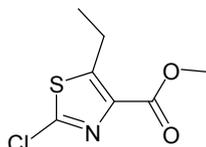
- 5 A ácido (S)-2-amino-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acético (505 mg; 3,18 mmol; obtenido de Astatech) en agua (15 ml) se añadió carbonato sódico (673 mg; 6,35 mmol) y la mezcla resultante se enfrió hasta 0 °C momento en el que se añadió cloroformiato de metilo (0,26 ml; 3,33 mmol) gota a gota durante 5 minutos. Se dejó agitando la reacción durante 18 horas llegando lentamente a temperatura ambiente a medida que se fundía el baño de hielo. La mezcla de reacción se repartió después entre HCl 1N y acetato de etilo. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo de nuevo con dos porciones más de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío proporcionando Cap-170 un residuo incoloro. RMN de  $^1H$  (500 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 12,65 (1 H, s ancho), 7,44 (1 H, d,  $J=8,24$  Hz), 3,77 - 3,95 (3 H, m), 3,54 (3 H, s), 3,11 - 3,26 (2 H, m), 1,82 - 1,95 (1 H, m), 1,41 - 1,55 (2 H, m), 1,21 - 1,39 (2 H, m); CL/EM: análisis calculado para  $[M+H]^+$   $C_9H_{16}NO_5$ : 218,1; encontrado 218,1.

### 15 Cap-171



- Una solución de 2-(benciloxycarbonylamino)-2-(oxetan-3-ilidene)acetato de metilo (200 mg, 0,721 mmol; Il Farmaco (2001), 56, 609-613) en acetato de etilo (7 ml) y  $CH_2Cl_2$  (4,00 ml) se desgasificó haciendo burbujear nitrógeno durante 10 min. Se añadieron después dicarbonato de dimetilo (0,116 ml, 1,082 mmol) y Pd/C (20 mg, 0,019 mmol), la mezcla de reacción se ajustó en un balón de hidrógeno y se dejó agitando a temperatura ambiente durante la noche momento en el que la TLC ( $CH_2Cl_2$  / MeOH 95:5: visualizada con tinción realizada en 1 g de  $Ce(NH_4)_2SO_4$ , 6 g de molibdato amónico, 6 ml de ácido sulfúrico y 100 ml de agua) indicó la conversión completa. La reacción se filtró a través de Celite y se concentró. El residuo se purificó por Biotage® (carga con diclorometano en 25 de muestra; elución en columna 25S con diclorometano para 3CV luego 0 al 5% de MeOH / diclorometano sobre 250 ml luego mantenido a MeOH al 5% / diclorometano para 250 ml; fracciones de 9 ml). Las fracciones obtenidas que contenían material deseado y se concentraron hasta 120 mg (81%) de 2-(metoxicarbonylamino)-2-(oxetan-3-il)acetato de metilo como un aceite incoloro. RMN de  $^1H$  (500 MHz, CLOROFORMO-D)  $\delta$  ppm 3,29 - 3,40 (m,  $J=6,71$  Hz, 1 H) 3,70 (s, 3 H) 3,74 (s, 3 H) 4,55 (t,  $J=6,41$  Hz, 1 H) 4,58 - 4,68 (m, 2 H) 4,67 - 4,78 (m, 2 H) 5,31 (s ancho, 1 H). CL/EM: análisis calculado para  $[M+H]^+$   $C_8H_{14}NO_5$ : 204,2; encontrado 204,0.
- 30 Se añadió a 2-(metoxicarbonylamino)-2-(oxetan-3-il)acetato de metilo (50 mg, 0,246 mmol) en THF (2 ml) y agua (0,5 ml) hidróxido de litio monohidratado (10,33 mg, 0,246 mmol). La solución resultante se dejó agitando durante la noche a temperatura ambiente. La TLC (1:1 EA / Hex; tinción de Hanessian [1g de  $Ce(NH_4)_2SO_4$ , 6 g de molibdato amónico, 6 ml de ácido sulfúrico y 100 ml de agua]) indicó que quedaba ~10% de material de partida. Se añadieron otros 3 mg de LiOH y se dejó agitando durante la noche momento en el que la TLC mostró que no quedaba material de partida. Se concentró al vacío y se colocó en alto vacío durante la noche proporcionando 55 mg de 2-(metoxicarbonylamino)-2-(oxetan-3-il)acetato de litio como un sólido incoloro. RMN de  $^1H$  (500 MHz, MeOD)  $\delta$  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).

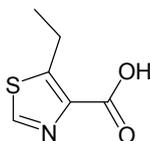
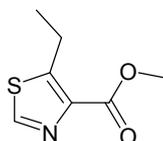
### Cap-172

**Cap-172, etapa a**

5 La siguiente etapa de diazotación se adaptó de Barton, A.; Breukelman, S. P.; Kaye, P. T.; Meakins, G. D.; Morgan, D. J. J. C. S. *Perkin Trans I* 1982, 159-164: se añadió una solución de NaNO<sub>2</sub> (166 mg, 2,4 mmol) en agua (0,6 ml) a una solución agitada, fría (0 °C) de 2-amino-5-etil-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo (186 mg, 1,0 mmol), CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (330 mg, 1,32 mmol), NaCl (260 mg, 4,45 mmol) y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (5,5 ml) en agua (7,5 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 45 min y se dejó calentar hasta temperatura ambiente donde se agitó durante 1 h antes de añadir CuCl (118 mg). Esta mezcla se agitó de nuevo a temperatura ambiente durante 16 h antes de diluirse con salmuera y extraerse con éter dos veces. Las fases orgánicas se reunieron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron dando 2-cloro-5-etiltiazol-4-carboxilato de metilo (es decir, *Cap-172, etapa a*) (175 mg, 85%) como un aceite naranja (80% de pureza) que se usó directamente en la siguiente reacción. T<sub>R</sub> = 1,99 min (Condición-MD1); CL/EM: análisis calculado para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>ClNO<sub>2</sub>S: 206,01; encontrado: 206,05.

**Cap-172**

15 A una solución de 2-cloro-5-etiltiazol-4-carboxilato de metilo (175 mg) en THF/H<sub>2</sub>O/MeOH (20 ml/ 3 ml/ 12 ml) se añadió LiOH (305 mg, 12,76 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de concentrar y neutralizar con HCl 1N en éter (25 ml). El residuo se extrajo dos veces con acetato de etilo y las fases orgánicas se reunieron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporaron proporcionando *Cap-172* (60 mg, 74%) como un sólido rojo que se usó sin purificación posterior. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 13,03-13,42 (1 H, m), 3,16 (2 H, c, J = 7,4 Hz), 1,23 (3 H, t, J = 7,5 Hz). T<sub>R</sub> = 1,78 min (Condición-MD1); CL/EM: análisis calculado para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>ClNO<sub>2</sub>S: 191,99; encontrado: 191,99.

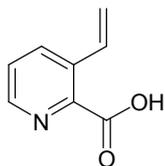
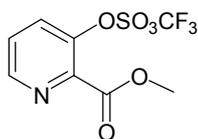
**Cap-173****Cap-173, etapa a**

25 La siguiente etapa de diazotación se adaptó de Barton, A.; Breukelman, S. P.; Kaye, P. T.; Meakins, G. D.; Morgan, D. J. J. C. S. *Perkin Trans I* 1982, 159-164: Se añadió una solución de NaNO<sub>2</sub> (150 mg, 2,17 mmol) en agua (1,0 ml) gota a gota a una solución agitada, fría (0 °C) de 2-amino-5-etil-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo (186 mg, 1,0 mmol) en H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub> al 50% (3,2 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y se dejó calentar hasta temperatura ambiente donde se agitó durante otras 2 h. Después de volver a enfriar hasta 0 °C, la mezcla se trató lentamente con una solución de NaOH (85 mg) en agua (10 ml). La mezcla se diluyó después con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo dos veces con éter. Las fases orgánicas se reunieron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron dando 5-etiltiazol-4-carboxilato de metilo (es decir, *Cap-173, etapa a*) (134 mg, 78%) como un aceite naranja (al 85% de pureza) que se usó directamente en la siguiente reacción. T<sub>R</sub> = 1,58 min (Condición-MD1); CL/EM: análisis calculado para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>2</sub>S: 172,05; encontrado: 172,05.

**Cap-173**

A una solución de 5-etiltiazol-4-carboxilato de metilo (134 mg) en THF/H<sub>2</sub>O/MeOH (18 ml/ 2,7 ml/ 11 ml) se añadió

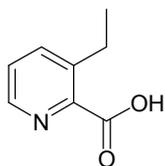
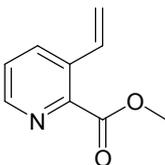
LiOH (281 mg, 11,74 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de concentrar y neutralizar con HCl 1N en éter (25 ml). El residuo se extrajo dos veces con acetato de etilo y las fases orgánicas se reunieron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporaron proporcionando *Cap-173* (90 mg, 73%) como un sólido naranja que se usó sin purificación posterior. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,74-13,04 (1 H, m), 3,20 (2 H, c, *J* = 7,3 Hz), 1,25 (3 H, t, *J* = 7,5 Hz). T<sub>R</sub> = 1,27 min (Condición-MD1); CL/EM: análisis calculado para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>2</sub>S: 158,03; encontrado: 158,04.

**Cap-174****Cap-174, etapa a**

Se añadió anhídrido trifílico (5,0 g, 18,0 mmol) gota a gota a una solución fría (0 °C) de 3-hidroxipicolinato de metilo (2,5 g, 16,3 mmol) y TEA (2,5 ml, 18,0 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h antes de dejar calentar hasta temperatura ambiente momento en el que se agitó durante una hora más. La mezcla se inactivó después con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (40 ml) y la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró dando 3-(trifluorometilsulfonilo)picolinato de metilo (*es decir, Cap-174, etapa a*) (3,38 g, 73%) como un aceite marrón oscuro (>95% de pureza) que se usó directamente sin purificación posterior. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,72-8,79 (1 H, m), 7,71 (1 H, d, *J* = 1,5 Hz), 7,58-7,65 (1 H, m), 4,04 (3 H, s). T<sub>R</sub> = 1,93 min (Condición-MD1); CL/EM: análisis calculado para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>5</sub>S: 286,00; encontrado: 286,08.

**Cap-174**

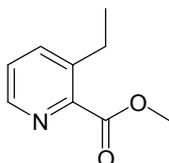
A una solución de 3-(trifluorometilsulfonilo)picolinato de metilo (570 mg, 2,0 mmol) en DMF (20 ml) se añadió LiCl (254 mg, 6,0 mmol), tributil(vinil)estannano (761 mg, 2,4 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (42 mg, 0,06 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante la noche antes de añadir una solución saturada de KF (20 ml) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Esta mezcla se agitó durante 4 h antes de filtrar a través de Celite y el lecho de Celite se lavó con acetato de etilo. La fase acuosa del filtrado se separó después y se concentró al vacío. El residuo se trató con HCl 4N en dioxanos (5 ml) y la mezcla resultante se extrajo con metanol, se filtró y se evaporó proporcionando *Cap-174* (260 mg) como un sólido verde que estaba ligeramente contaminado con sales inorgánicas pero que se usó sin purificación posterior. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,21 (1 H, d, *J* = 3,7 Hz), 7,81-7,90 (1 H, m), 7,09 (1 H, dd, *J* = 7,7, 4,8 Hz), 6,98 (1 H, dd, *J* = 17,9, 11,3 Hz), 5,74 (1 H, dd, *J* = 17,9, 1,5 Hz), 5,20 (1 H, d, *J* = 11,0 Hz). T<sub>R</sub> = 0,39 min (Condición-MD1); CL/EM: análisis calculado para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>2</sub>: 150,06; encontrado: 150,07.

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

35

5 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 añadió LiCl (254 mg, 6,0 mmol), tributil(vinil)estannano (761 mg, 2,4 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (42 mg, 0,06 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 4 h antes de eliminar el disolvente al vacío. El residuo se suspendió en acetonitrilo (50 ml) y hexanos (50 ml) y la mezcla resultante se lavó dos veces con hexanos. Se separó después la fase de acetonitrilo, se filtró a través de Celite y se evaporó. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida en un aparato Horizon (elución con gradiente de acetato de etilo al 25% en hexanos hasta acetato de etilo al 65% en hexanos) proporcionó 3-vinilpicolinato de metilo (es decir, *Cap-175, etapa a*) (130 mg, 40%) como un aceite amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,60 (1 H, dd, *J* = 4,6, 1,7 Hz), 7,94 (1 H, d, *J* = 7,7 Hz), 7,33-7,51 (2 H, m), 5,72 (1 H, d, *J* = 17,2 Hz), 5,47 (1 H, d, *J* = 11,0 Hz), 3,99 (3 H, s). T<sub>R</sub> = 1,29 min (Condición-MD1); CL/EM: análisis calculado para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>2</sub>: 164,07; encontrado: 164,06.

### Cap-175, etapa b

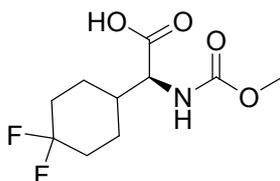


15 Se añadió paladio sobre carbón (al 10 %, 25 mg) a una solución de 3-vinilpicolinato de metilo (120 mg, 0,74 mmol) en etanol (10 ml). La suspensión se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 1 h antes de filtrar a través de Celite y se lavó el lecho de Celite con metanol. El filtrado se concentró hasta sequedad proporcionando 3-etilpicolinato de metilo (es decir, *Cap-175, etapa b*) que se llevó directamente a la siguiente reacción. T<sub>R</sub> = 1,15 min (Condición-MD1); CL/EM: análisis calculado para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>2</sub>: 166,09; encontrado: 166,09.

### 20 Cap-175

A una solución de 3-etilpicolinato de metilo en THF/H<sub>2</sub>O/MeOH (5 ml/ 0,75 ml/ 3 ml) se añadió LiOH (35 mg, 1,47 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días antes de añadir más LiOH (80 mg). Después de 24 horas adicionales a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se trató después con HCl 4N en dioxanos (5 ml) y la suspensión resultante se concentró hasta sequedad proporcionando *Cap-175* como un sólido amarillo que se usó sin purificación posterior. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,47 (1 H, dd, *J* = 4,8, 1,5 Hz), 7,82-7,89 (1 H, m), 7,53 (1 H, dd, *J* = 7,7, 4,8 Hz), 2,82 (2 H, c, *J* = 7,3 Hz), 1,17 (3 H, t, *J* = 7,5 Hz). T<sub>R</sub> = 0,36 min (Condición-MD1); CL/EM: análisis calculado para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>2</sub>: 152,07; encontrado: 152,10.

### Cap-176



30

### Cap-176, etapa a



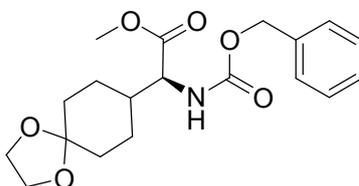
35

Se añadió una solución de 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ona (15 g, 96 mmol) en EtOAc (150 ml) a una solución de 2-(benciloxicarbonilamino)-2-(dimetoxifosforil)acetato de metilo (21,21 g, 64,0 mmol) en 1,1,3,3-tetrametilguanidina (10,45 ml, 83 mmol) y EtOAc (150 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 72 h y luego se diluyó con EtOAc (25 ml). La fase orgánica se lavó con HCl 1N (75 ml), H<sub>2</sub>O (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por medio de Biotage (EtOAc al 5% hasta el 25 %/Hexanos; 300 g columna). Las fracciones reunidas que contenían el producto se concentraron después al vacío y el residuo se volvió a cristalizar en hexanos/EtOAc dando cristales blancos que corresponden a 2-(benciloxicarbonilamino)-2-(1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-iliden)acetato de metilo (6,2 g) RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz,

40

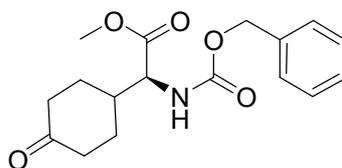
CDCl<sub>3</sub>-d) δ ppm 7,30 - 7,44 (5 H, m), 6,02 (1 H, s ancho), 5,15 (2 H, s), 3,97 (4 H, s), 3,76 (3 H, s ancho), 2,84 - 2,92 (2 H, m), 2,47 (2 H, t, *J*=6,40 Hz), 1,74 - 1,83 (4 H, m). CL (Cond. OL1): T<sub>R</sub> = 2,89 min. CL/EM: análisis calculado para [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NNaO<sub>6</sub>: 745,21; encontrado: 745,47

#### Cap 176, etapa b



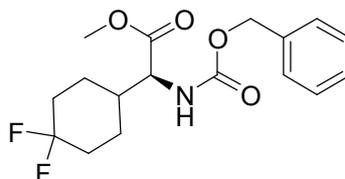
5 Se preparó el éster *Cap 176, etapa b* a partir del alqueno *Cap 176, etapa a* de acuerdo con el procedimiento de Burk, M. J.; Gross, M. F. y Martínez J. P. (*J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 9375-9376 y referencias en el mismo): se cargó una botella a alta presión de 500 ml con el alqueno *Cap 176, etapa a* (3,5 g, 9,68 mmol) en MeOH desgasificado (200 ml) en una capa de N<sub>2</sub>. La solución se cargó después con tetrafluoroborato de (-)-1,2-bis((2*S*,5*S*)-2,5-dimetilfosfolano)etano(ciclooctadieno)rodio (I) (0,108 g, 0,194 mmol) y la mezcla resultante se cubrió con N<sub>2</sub> (3x) y se cargó con H<sub>2</sub> (3x). La solución se agitó vigorosamente a 482 kPa (70 psi) de H<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 72 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo que quedó se aceptó en EtOAc. La solución pardusca se filtró después a través de un lecho corto de gel de sílice y se eluyó con EtOAc. El disolvente se concentró al vacío proporcionando un aceite transparente que correspondía al éster *Cap 176, etapa b* (3,4 g), RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d) δ ppm 7,28 - 7,43 (5 H, m), 5,32 (1 H, d, *J*=9,16 Hz), 5,06 - 5,16 (2 H, m), 4,37 (1 H, dd, *J*=9,00, 5,04 Hz), 3,92 (4 H, t, *J*=3,05 Hz), 3,75 (3 H, s), 1,64 - 1,92 (4 H, m), 1,37 - 1,60 (5 H, m). CL (Cond. OL1): T<sub>R</sub> = 1,95 min. CL/EM: análisis calculado para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>6</sub>: 364,18; encontrado: 364,27.

#### Cap 176, etapa c



20 Se disolvió el éster *Cap 176, etapa b* (4,78 g, 13,15 mmol) en THF (15 ml) seguido por la adición secuencial de agua (10 ml), ácido acético glacial (26,4 ml, 460 mmol) y ácido dicloroacético (5,44 ml, 65,8 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 72 h a temperatura ambiente y la reacción se inactivó mediante la adición lenta de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido con agitación vigorosa hasta que no fue visible la generación de gas. El producto en bruto se extrajo en acetato de etilo al 10%-diclorometano y las fases orgánicas se reunieron, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y concentraron. El residuo resultante se purificó por Biotage (EtOAc al 0 hasta 30%/Hex; 25 g de columna) proporcionando la cetona *Cap 176, etapa c* (3,86g) como un aceite transparente. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>-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<sub>R</sub> = 1,66 min. CL/EM: análisis calculado para [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NNaO<sub>5</sub>: 342,13; encontrado: 342,10.

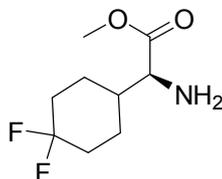
#### Cap 176, etapa d



35 Se añadió Deoxo-Fluor® (3,13 ml, 16,97 mmol) a una solución de la cetona *Cap 176, etapa c* (2,71 g, 8,49 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) seguido por la adición de una cantidad catalítica de EtOH (0,149 ml, 2,55 mmol). La solución amarillenta resultante se agitó a ta durante la noche. La reacción se inactivó mediante la adición de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (25 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3X75 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se secaron dando un aceite amarillento. El residuo se purificó por cromatografía en Biotage (EtOAc al 2% hasta 15%/Hex; 90 g de columna) y se recuperó un sólido blanco correspondiente al difluoruro de difluoro aminoácido *Cap 176, etapa d* (1,5 g). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d) δ ppm 7,29 - 7,46 (5 H, m), 5,34 (1

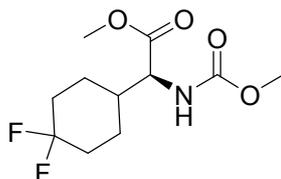
H, d,  $J=8,28$  Hz), 5,12 (2 H, s), 4,41 (1 H, dd,  $J=8,66, 4,89$  Hz), 3,77 (3 H, s), 2,06 - 2,20 (2 H, m), 1,83 - 1,98 (1 H, m), 1,60 - 1,81 (4 H, m), 1,38 - 1,55 (2 H, m). RMN de  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3\text{-}d$ )  $\delta$  ppm -92,15 (1 F, d,  $J=237,55$  Hz), -102,44 (1 F, d,  $J=235,82$  Hz). CL (Cond. OL1):  $T_R = 1,66$  min. CL/EM: análisis calculado para  $[\text{2M}+\text{Na}]^+$   $\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{F}_4\text{N}_2\text{NaO}_8$ : 705,28; encontrado: 705,18.

#### 5 Cap 176, etapa e



Se disolvió el difluoruro *Cap 176, etapa d* (4 g, 11,72 mmol) en MeOH (120 ml) y se cargó con Pd/C (1,247 g, 1,172 mmol). Se inyectó en la suspensión  $\text{N}_2$  (3x) y la mezcla de reacción se colocó a una presión de 101 kPa (1 atmósfera) de  $\text{H}_2$  (balón). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La suspensión se filtró después a través de un lecho corto de Celite y se concentró al vacío dando un aceite que corresponde al aminoácido *Cap 176, etapa e* (2,04 g) y que se usó sin purificación posterior. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 3,62 (3 H, s), 3,20 (1 H, d,  $J=5,77$  Hz), 1,91 - 2,09 (2 H, m), 1,50 - 1,88 (7 H, m), 1,20 - 1,45 (2 H, m). RMN de  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm -89,39 (1 F, d,  $J=232,35$  Hz), -100,07 (1 F, d,  $J=232,35$  Hz). RMN de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 175,51 (1 C, s), 124,10 (1 C, t,  $J=241,21, 238,90$  Hz), 57,74 (1 C, s), 51,39 (1 C, s), 39,23 (1 C, s ancho), 32,02 - 33,83 (2 C, m), 25,36 (1 C, d,  $J=10,02$  Hz), 23,74 (1 C, d,  $J=9,25$  Hz). CL (Cond. OL2):  $T_R = 0,95$  min. CL/EM: análisis calculado para  $[\text{2M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2$ : 415,22; encontrado: 415,40.

#### Cap 176, etapa f



Se añadió cloroformiato de metilo (1,495 ml, 19,30 mmol) a una solución de aminoácido *Cap 176, etapa e* (2 g, 9,65 mmol) y DIEA (6,74 ml, 38,6 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml). La solución resultante se agitó a ta durante 3 h y se eliminaron los volátiles a presión reducida. El residuo se purificó por Biotage (EtOAc al 0% hasta el 20%/Hex; 90 g de columna). Se recuperó un aceite transparente que solidificó en reposo al vacío y que correspondía al carbamato *Cap-176, etapa f* (2,22 g). RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3\text{-}d$ )  $\delta$  ppm 5,27 (1 H, d,  $J=8,55$  Hz), 4,39 (1 H, dd,  $J=8,85, 4,88$  Hz), 3,77 (3 H, s), 3,70 (3 H, s), 2,07 - 2,20 (2 H, m), 1,84 - 1,96 (1 H, m), 1,64 - 1,82 (4 H, m), 1,39 - 1,51 (2 H, m). RMN de  $^{19}\text{F}$  (471 MHz,  $\text{CDCl}_3\text{-}d$ )  $\delta$  ppm -92,55 (1 F, d,  $J=237,13$  Hz), -102,93 (1 F, d,  $J=237,12$  Hz). RMN de  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3\text{-}d$ )  $\delta$  ppm 171,97 (1 C, s), 156,69 (1 C, s), 119,77 - 125,59 (1 C, m), 57,24 (1 C, s ancho), 52,48 (1 C, s ancho), 52,43 (1 C, s), 39,15 (1 C, s), 32,50 - 33,48 (2 C, m), 25,30 (1 C, d,  $J=9,60$  Hz), 24,03 (1 C, d,  $J=9,60$  Hz). CL (Cond. OL1):  $T_R = 1,49$  min. CL/EM: análisis calculado para  $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{NNaO}_4$ : 288,10; encontrado: 288,03.

#### 30 Cap-176

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

#### 40 Ejemplos

La presente divulgación se describirá ahora en relación con ciertas realizaciones, que no se pretende que limiten su ámbito. Al contrario, la presente divulgación abarca todas las alternativas, modificaciones y equivalentes que puedan ser incluidos dentro del alcance de las reivindicaciones. Así, los siguientes ejemplos, que incluyen realizaciones específicas, ilustrarán una práctica de la presente divulgación, entendiéndose que los ejemplos se

dan con fines ilustrativos de ciertas realizaciones y se presentan para proporcionar lo que se cree que es la descripción más útil y fácilmente comprensible de sus procedimientos y aspectos conceptuales.

5 Salvo que se indique de otro modo, los porcentajes de las soluciones expresan una relación peso a volumen y las relaciones de las soluciones expresan una relación volumen a volumen. Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) se registraron bien en un espectrómetro Bruker a 300, 400 o 500 MHz; los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se expresan en partes por millón.

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

**Condición 1**

% Inicial de B = 0

% Final de B = 100

Tiempo de gradiente = 3 min

15 Tiempo de parada = 4 min

Caudal = 4 ml/min

Longitud de onda = 220 nm

Disolvente A = TFA al 0,1% en metanol al 10%/agua al 90%

Disolvente B = TFA al 0,1% en metanol al 90%/agua al 10%

20 Columna = PHENOMENEX® 10u C18 3,0X50 mm

**Condición 2**

% Inicial de B = 0

% Final de B = 100

Tiempo de gradiente = 2 min

25 Tiempo de parada = 3 min

Caudal = 4 ml/min

Longitud de onda = 220 nm

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

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

30 Columna 2 = PHENOMENEX®-Luna 3,0 x 50 mm S10

**Condición 2a**

% Inicial de B = 0

% Final de B = 100

Tiempo de gradiente = 3 min

35 Tiempo de parada = 4 min

Caudal = 4 ml/min

Longitud de onda = 220 nm

Disolvente A = TFA al 0,1% en metanol al 10%/agua al 90%

Disolvente B = TFA al 0,1% en metanol al 90%/agua al 10%

Columna = PHENOMENEX®-Luna 3,0X 50 mm S10

**Condición 3**

% Inicial de B = 0

% Final de B = 100

5 Tiempo de gradiente = 3 min

Tiempo de parada = 4 min

Caudal = 4 ml/min

Longitud de onda = 220 nm

Disolvente A = TFA al 0,1% en metanol al 10%/agua al 90%

10 Disolvente B = TFA al 0,1% en metanol al 90%/agua al 10%

Columna = PHENOMENEX®-Luna C18 10u 3,0X 50 mm

**Condición 4**

% Inicial de B = 0

% Final de B = 100

15 Tiempo de gradiente = 3 min

Tiempo de parada = 4 min

Caudal = 0.8 ml/min

Longitud de onda = 220 nm

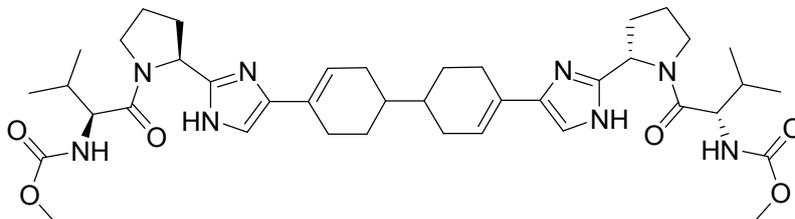
Disolvente A = TFA al 0,1% en metanol al 10%/agua al 90%

20 Disolvente B = TFA al 0,1% en metanol al 90%/agua al 10%

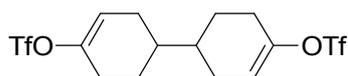
Columna = PHENOMENEX®-Luna 2,0X 50 mm, 3 μm

Temperatura del horno = 40 °C

**Ejemplo QC-1**



25 **Ejemplo QC-1A**

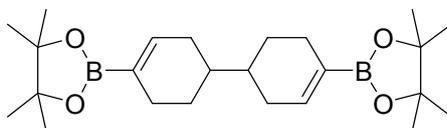


A una solución de biciclohexanona (5,05 g, 26,0 mmol) y 2,6-ditercbutil fenol (11,75 g, 57,2 mmol) en 200 ml de diclorometano seco se añadió anhídrido trifílico (9,10 ml, 54,6 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo se suspendió en hexanos y se filtró. El filtrado se lavó con HCl 1 N y salmuera. La fase orgánica se secó con carbonato potásico y se concentró. El producto en bruto se purificó por una cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo al 5%/hexanos) dando el Ejemplo QC-1a como un sólido blanco (8,22 g, 69,0%, mezcla de diastereómeros). RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,35 - 1,64 (m, 4 H) 1,81 - 2,07 (m, 4 H) 2,10 - 2,53 (m, 6 H) 5,66 - 5,80 (m, 2 H). CL/EM: análisis calculado para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>F<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>: 459,37; encontrado (la molécula no se ionizó bien en la cámara de

30

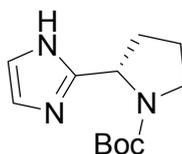
espectrografía de masas).

### Ejemplo QC-1b



5 A un matraz con bis(pinacolato)diboro (2,79 g, 11,0 mmol), fenolato potásico (1,98 g, 15,0 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0,21 g, 0,3 mmol) y trifetilfosfina (0,16 g, 0,6 mmol) se añadieron 50 ml de tolueno seco y (1a) (2,29 g, 5,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 3 h. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con tolueno. Las fase orgánicas se reunieron, se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo al 5-80%/hexanos) dando el Ejemplo QC-1b como un sólido blanco (1,14 g, 55%, mezcla de diastereómeros). RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,10 - 1,19 (m, 2 H) 1,24 (s, 24 H) 1,31 - 1,43 (m, 2 H) 1,73 - 1,90 (m, 4 H) 1,97 - 2,29 (m, 6 H) 6,52 - 6,58 (m, 2 H).

### Ejemplo QC-1c



15 Se añadió Glyoxal gota a gota (11 ml de 40% en agua) durante 11 min a una solución en metanol (32 ml) de hidróxido amónico (32 ml) y (S)-Boc-prolinal (8,564 g, 42,98 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 19 h. El componente volátil se eliminó al vacío y el residuo se purificó por una cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo) seguido por una recristalización (acetato de etilo, temperatura ambiente) proporcionando el imidazol Ejemplo QC-1c como un sólido blanco apelmusado (4,43 g). RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-D<sub>6</sub>, δ = 2,50, 400 MHz): 11,68/11,59 (s ancho, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,76 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,35-3,29 (m, 1H), 2,23-1,73 (m, 4H), 1,39/1,15 (dos s, 9H). CL (Cond. 2): T<sub>R</sub> = 0,87 min; índice de homogeneidad >95%. CL/EM: análisis calculado para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 238,16; encontrado 238,22.

El Imidazol Ejemplo QC-1c tenía un ee de 98,9% cuando se analizó en las condiciones de HPLC indicadas a continuación:

Columna: Chiralpak AD, 10 μm, 4,6 x 50 mm

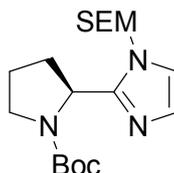
25 Disolvente: etanol al 1,7%/heptano (isocrático)

Caudal: 1 ml/min

Longitud de onda: 220 o 256 nm

Tiempo de retención relativo: 3,25 min (R), 5,78 min (S)

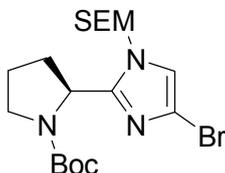
### Ejemplo QC-1d



30 A una solución del Ejemplo QC-1c (4,98 g, 21,0 mmol) en 35 ml de dimetilformamida seca se añadió hidruro sódico (0,88 g de 60% en aceite mineral, 22,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. Se añadió después gota a gota durante 5 min cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (3,75 ml, 21,0 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se reunieron, se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 35-50% acetato de etilo/hexanos) dando el Ejemplo QC-1d como un aceite incoloro (6,30 g, 81,6%). RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm -0,03 (s, 9 H) 0,76 - 0,99 (m, 2 H) 1,20/1,38 (rotómeros s/s, 9 H) 1,76 - 2,50 (m, 4 H) 3,37 - 3,77 (m, 4 H)

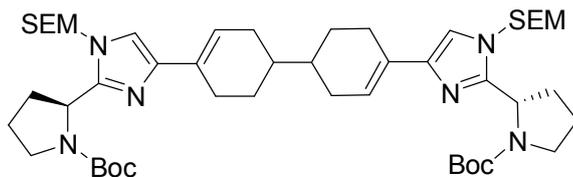
4,80 - 5,03 (m, 1 H) 5,07 - 5,16 (m, Hz, 1 H) 5,40/5,78 (rotómeros d/d, J = 10,68/10,99 Hz, 1H) 6,85 (s, 1 H) 6,96 (s, 1 H). CL/EM: análisis calculado para  $C_{18}H_{34}N_3O_3Si$   $[M+H]^+$  368,24; encontrado 368,43.

#### Ejemplo QC-1e



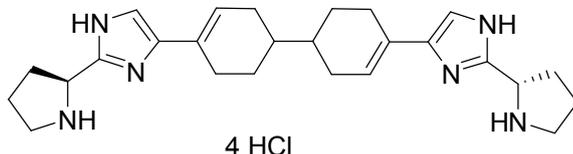
- 5 A una solución del Ejemplo QC-1d (2,00 g, 5,45 mmol) en 30 ml de acetonitrilo seco a 0 °C se añadió N-bromosuccinimida (0,97 g, 5,45 mmol) en 30 ml de acetonitrilo seco gota a gota durante 10 min. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 2 h. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo se suspendió en diclorometano y se lavó con agua. La fase acuosa se volvió a extraer con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con  $MgSO_4$  y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo al 15-40%/hexanos) dando el Ejemplo QC-1e como un aceite amarillo claro (1,66, 68,3%).
- 10 RMN de  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm -0,02 (s, 9 H) 0,79 - 1,00 (m, 2 H) 1,21/1,39 (rotómeros s/s, 9 H) 1,81 - 2,08 (m, 2 H) 2,10 - 2,41 (m, 2 H) 3,36 - 3,74 (m, 4 H) 4,85/4,99 (rotómeros m/m, 1 H) 5,26 (m, 1 H) 5,39/5,75 (rotómeros d/d, J=11,29/11,60 Hz, 1 H) 6,93/6,95 (rotómeros s/s, 1 H). CL/EM: análisis calculado para  $C_{18}H_{33}^{79}BrN_3O_3Si$   $[M]^+$  446,15; encontrado 446,39.

#### 15 Ejemplo QC-1f



- A una solución del Ejemplo QC-1b (456 mg, 1,1 mmol), Ejemplo QC-1e (982 mg, 2,2 mmol), bicarbonato sódico (554 mg, 6,6 mmol) en 21 ml de dimetilformamida y 7 ml de agua se añadió  $Pd(PPh_3)_4$  (127 mg, 0,11 mmol). La solución resultante se llevó a reflujo a 85 °C durante la noche. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo se suspendió en metanol al 20%/cloroformo y se lavó con agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con  $MgSO_4$  y se concentró. El producto en bruto se purificó por un sistema HPLC de fase inversa (metanol/agua/TFA) dando el Ejemplo QC-1f como un sólido blanco (560 mg, 57%, mezcla de diastereómeros). RMN de  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm -0,02 (s, 18 H) 0,74 - 1,03 (m, 4 H) 1,19 (s, 9H) 1,38 (s, 9H) 1,43 - 1,59 (m, 2 H) 1,76 - 2,54 (m, 20 H) 3,32 - 3,58 (m, 6 H) 3,58 - 3,77 (m, 2 H) 4,81 (s, 1 H) 4,97 (s, 1 H) 5,07 - 5,21 (m, 2 H) 5,21 - 5,32 (m, 1 H) 5,60 (t, J=11,29 Hz, 1 H) 5,71 - 5,96 (m, 2 H) 6,79 (s, 2 H). CL/EM: análisis calculado para  $C_{48}H_{81}N_6O_6Si_2$   $[M+H]^+$  893,58; encontrado 893,42.
- 25

#### Ejemplo QC-1g



- A una solución del Ejemplo QC-1f (164 mg, 0,18 mmol) en 2 ml de diclorometano se añadió HCl (4 N en 1,4-dioxano, 2 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en el mínimo de etanol y se trituró con éter dietílico. El sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con éter dietílico dando la sal HCl del Ejemplo QC-1g como un sólido amarillo claro (88,7 mg, 85,2%, mezcla de diastereómeros). CL/EM: análisis calculado para  $C_{26}H_{37}N_6$   $[M+H]^+$  433,31; encontrado 433,56.
- 30

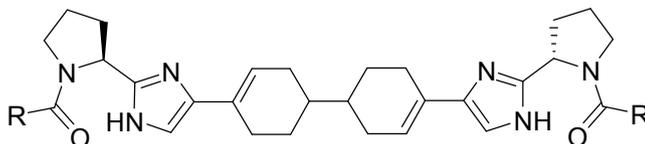
#### Ejemplo QC-1

- 35 A una solución del Ejemplo QC-1g (43,0 mg, 0,074 mmol) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (Cap-51) (26,0 mg, 0,148 mmol) en 2 ml de dimetilformamida seca se añadió diisopropiletilamina (78  $\mu$ l, 0,446 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Se añadió después HATU (59 mg, 0,156 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se eliminó al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (metanol/agua/TFA). Las fracciones semejanter se

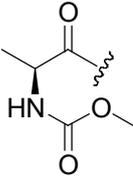
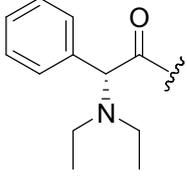
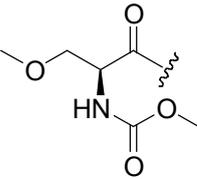
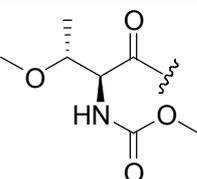
reunieron, se neutralizaron con solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secaron con  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron dando el Ejemplo QC-1 (base libre, mezcla de diastereómeros) como un sólido blanco (29,5 mg, 53,4%). CL/EM:  $T_R = 2,36$  minutos (*Cond. 1*); CL/EM: análisis calculado para  $\text{C}_{40}\text{H}_{58}\text{N}_8\text{O}_6$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  747,46; encontrado 747,72; EMAR: análisis calculado para  $\text{C}_{40}\text{H}_{58}\text{N}_8\text{O}_6$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  747,4558; encontrado 747,4587.

5

## Ejemplos QC-2 a QC-5

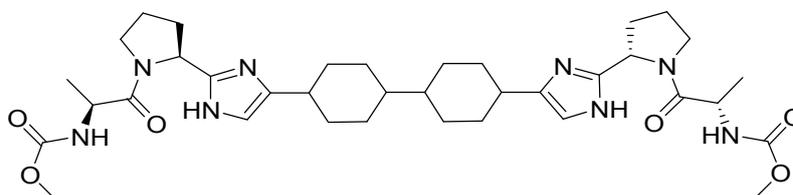


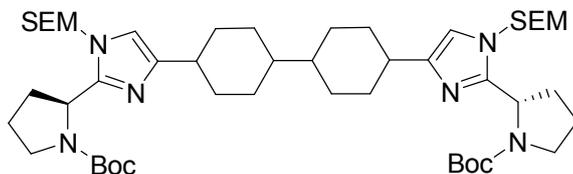
Los Ejemplos QC-2 a QC-5 se prepararon como mezclas diastereoméricas de bases libres sustituyendo Cap-51 por los ácidos respectivos y usando el mismo procedimiento descrito para el Ejemplo QC-1.

Ejemplo		$T_R$ (CL, Condición); índice de homogeneidad, %; datos de EM
QC-2		$T_R = 2,08$ minutos ( <i>Cond. 1</i> ); CL/EM: análisis calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{50}\text{N}_8\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 691,39; encontrado 691,58; EMAR: análisis calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{50}\text{N}_8\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 691,3932; encontrado 691,3965
QC-3		$T_R = 2,10$ minutos ( <i>Cond. 1</i> ); CL/EM: análisis calculado para $\text{C}_{50}\text{H}_{66}\text{N}_8\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 811,54; encontrado 811,63; EMAR: análisis calculado para $\text{C}_{50}\text{H}_{66}\text{N}_8\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 811,5387; encontrado 811,5426
QC-4		$T_R = 1,54$ minutos ( <i>Cond. 2</i> ); CL/EM: análisis calculado para $\text{C}_{38}\text{H}_{54}\text{N}_8\text{O}_8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 751,41; encontrado 751,34; EMAR: análisis calculado para $\text{C}_{38}\text{H}_{54}\text{N}_8\text{O}_8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 751,4143; encontrado 751,4175
QC-5		$T_R = 1,61$ minutos ( <i>Cond. 3</i> ); CL/EM: análisis calculado para $\text{C}_{40}\text{H}_{58}\text{N}_8\text{O}_8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 779,45; encontrado 779,26

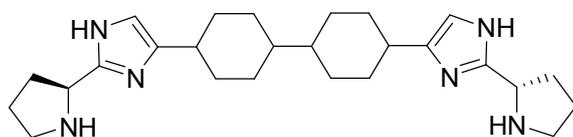
10

## Ejemplo QC-6



**Ejemplo QC-6a**

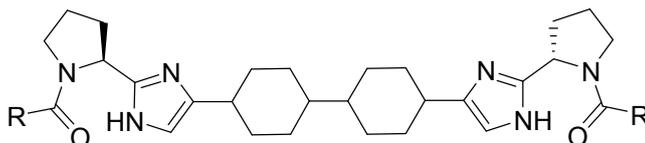
5 A una solución del Ejemplo QC-1f (554 mg, 0,62 mmol) en 25 ml de metanol en un matraz de hidrogenación se añadió paladio (10% sobre carbón) (125 mg) en nitrógeno. Se mezcló después el matraz en el agitador de Parr a 4053 kPa durante la noche. Después de completarse la reacción, se filtró la mezcla y el disolvente se eliminó al vacío dando el Ejemplo QC-6a como una mezcla diastereomérica vítrea incolora (506 mg, 90,9%). CL/EM: análisis calculado para  $C_{48}H_{85}N_6O_6Si_2$   $[M+H]^+$  897,61; encontrado 897,25.

**Ejemplo QC-6b**

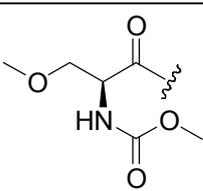
10 A una solución del Ejemplo QC-6a (506 mg, 0,56 mmol) en 10 ml de diclorometano se añadió HCl 4N en dioxano (5 ml). La solución resultante se agitó después a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en el mínimo de etanol y se trituró con éter dietílico. El sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con éter dietílico dando la mezcla diastereomérica como sal HCl del Ejemplo QC-6b como un sólido marrón claro (300 mg, 92%). CL/EM: análisis calculado para  $C_{26}H_{41}N_6$   $[M+H]^+$  437,34; encontrado 437,41.

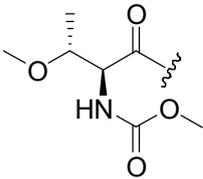
**Ejemplo QC-6**

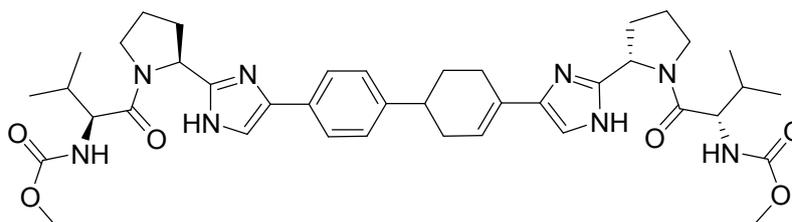
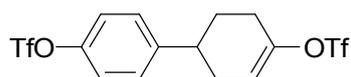
20 El Ejemplo QC-6 se sintetizó como base libre a partir del Ejemplo QC-6b y Cap-52 de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo QC-1. CL/EM:  $T_R = 2,09$  minutos (*Cond. 1*); CL/EM: análisis calculado para  $C_{36}H_{54}N_8O_6$   $[M+H]^+$  695,42; encontrado 695,70; CL/EM: análisis calculado para  $C_{36}H_{54}N_8O_6$   $[M+H]^+$  695,4245; encontrado 695,4275.

**Ejemplos QC-7 y QC-8**

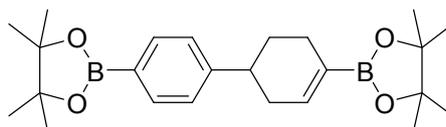
Los Ejemplos QC-7 a QC-8 se prepararon como mezclas diastereoméricas de bases libres sustituyendo Cap-52 por los ácidos respectivos usando el mismo procedimiento descrito para el Ejemplo QC-6.

Ejemplo		$T_R$ (CL, Condición); índice de homogeneidad, %; datos de EM
QC-7		$T_R = 2,09$ minutos ( <i>Cond. 1</i> ); CL/EM: análisis calculado para $C_{38}H_{58}N_8O_8$ $[M+H]^+$ 755,45; encontrado 755,73; EMAR: análisis calculado para $C_{38}H_{58}N_8O_8$ $[M+H]^+$ 755,4456; encontrado 755,4488

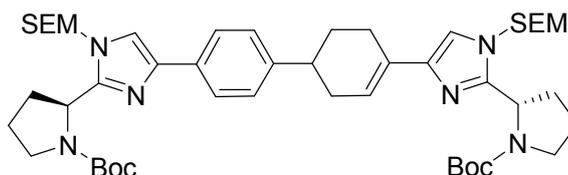
Ejemplo		T <sub>R</sub> (CL, Condición); índice de homogeneidad, %; datos de EM
QC-8		T <sub>R</sub> = 1,64 minutos (Cond. 3); CL/EM: análisis calculado para C <sub>40</sub> H <sub>62</sub> N <sub>8</sub> O <sub>8</sub> [M+H] <sup>+</sup> 783,48; encontrado 783,29; EMAR: análisis calculado para C <sub>40</sub> H <sub>62</sub> N <sub>8</sub> O <sub>8</sub> [M+H] <sup>+</sup> 783,4769; encontrado 783,4807

**Ejemplo QC-9****Ejemplo QC-9a**

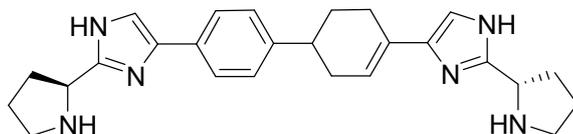
- 5 El Ejemplo QC-9a se sintetizó como una mezcla diastereomérica a partir de 4-(4-hidroxifenil)ciclohexanona de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo QC-1a. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,89 - 1,99 (m, 1 H) 2,04 - 2,12 (m, 1 H) 2,25 - 2,61 (m, 4 H) 2,85 - 2,95 (m, 1 H) 5,83 - 5,87 (m, 1 H) 7,20 - 7,24 (m, 2 H) 7,26 - 7,31 (m, 2 H). CL/EM: análisis calculado para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>F<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>: 453,99; encontrado (la molécula no se ionizó bien en la cámara de espectrografía de masas).

**10 Ejemplo QC-9b**

- 15 El Ejemplo QC-9b se sintetizó como una mezcla diastereomérica a partir del Ejemplo QC-9a de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo QC-1b. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,27 (s, 12 H) 1,32 (s, 12 H) 1,62 - 1,75 (m, 1 H) 1,88 - 1,98 (m, 1 H) 2,14 - 2,46 (m, 4 H) 2,73 - 2,85 (m, 1 H) 6,60 - 6,67 (m, J=3,05 Hz, 1 H) 7,22 (d, J=8,24 Hz, 2 H) 7,74 (d, J=7,93 Hz, 2 H). CL/EM: análisis calculado para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>B<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 410,28; encontrado (la molécula no se ionizó bien en la cámara de espectrografía de masas).

**Ejemplo QC-9c**

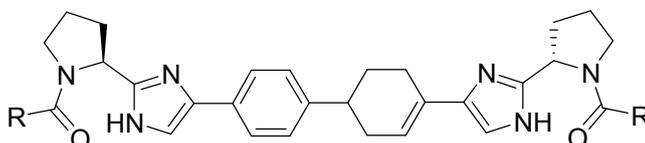
- 20 El Ejemplo QC-9c se sintetizó como una mezcla diastereomérica a partir del Ejemplo QC-1e y el Ejemplo QC-9b de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo QC-1f. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm -0,01 (s, 18 H) 0,82 - 1,00 (m, 4 H) 1,24 (s, 9 H) 1,39 (s, 9 H) 1,72 - 2,68 (m, 14 H) 2,73 - 2,96 (m, 1 H) 3,29 - 3,81 (m, 8 H) 4,81 - 5,05 (m, 2 H) 5,06 - 5,23 (m, 2 H) 5,31 - 5,43 (m, 1 H) 5,76 - 5,90 (m, 1 H) 6,48 - 6,67 (m, 1 H) 6,74 (s, 1 H) 7,10 (s, 1 H) 7,22 (d, J=6,71 Hz, 2 H) 7,67 (d, J=7,63 Hz, 2 H); CL/EM: análisis calculado para C<sub>48</sub>H<sub>77</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>Si<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 889,55; encontrado 889,83.

**Ejemplo QC-9d**

El Ejemplo QC-9d se sintetizó a partir del Ejemplo QC-9c de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo QC-1g. CL/EM: análisis calculado para  $C_{26}H_{33}N_6$   $[M+H]^+$  429,28; encontrado 429,31.

**5 Ejemplo QC-9**

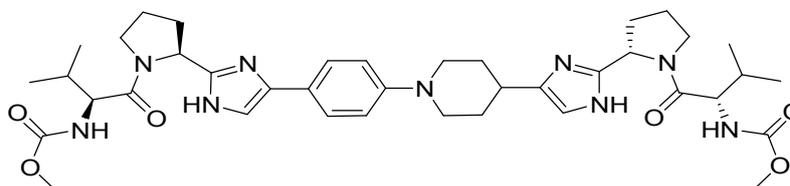
Ejemplo QC-9 se sintetizó como una mezcla diastereomérica de bases libres a partir del Ejemplo QC-9d y Cap-51 de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo QC-1. CL/EM:  $T_R = 2,20$  minutos (*Cond. 1*); CL/EM: análisis calculado para  $C_{40}H_{54}N_8O_6$   $[M+H]^+$  743,42; encontrado 743,31.

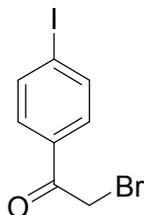
**Ejemplos QC-10 a QC-12**

10

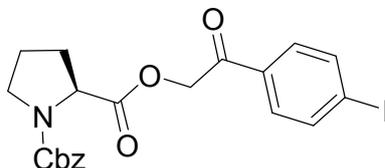
Los Ejemplos QC-10 a QC-12 se prepararon como mezclas diastereoméricas de bases libres sustituyendo Cap-51 por los ácidos respectivos usando el mismo procedimiento descrito para el Ejemplo QC-9.

Ejemplo		$T_R$ (CL, Condición); índice de homogeneidad, %; datos de EM
QC-10		$T_R = 1,94$ minutos ( <i>Cond. 1</i> ); CL/EM: análisis calculado para $C_{36}H_{46}N_8O_6$ $[M+H]^+$ 687,36; encontrado 687,13.
QC-11		$T_R = 1,98$ minutos ( <i>Cond. 1</i> ); CL/EM: análisis calculado para $C_{38}H_{50}N_8O_8$ $[M+H]^+$ 747,38; encontrado 747,46.
QC-12		$T_R = 2,09$ minutos ( <i>Cond. 1</i> ); CL/EM: análisis calculado para $C_{40}H_{54}N_8O_8$ $[M+H]^+$ 775,41; encontrado 775,33.

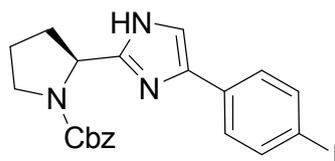
**Ejemplo QC-13**

**Ejemplo QC-13a**

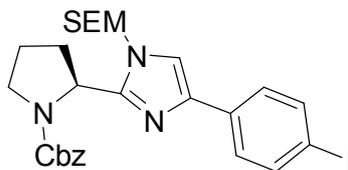
5 A una solución de 4-yodofenil etanona (14,76 g, 60,0 mmol) en 150 ml de diclorometano se añadió bromo (9,5 g, 59,5 mmol) gota a gota. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó al vacío. El producto en bruto se recrystalizó con diclorometano/hexanos dando el Ejemplo QC-13a (11,8 g, 60,5%) como un sólido gris. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 4,38 (s, 2 H) 7,68 (d,  $J=8,55$  Hz, 2 H) 7,86 (d,  $J=8,85$  Hz, 2 H); CL/EM: análisis calculado para  $\text{C}_8\text{H}_7^{71}\text{BrIO}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  325,86; encontrado 325,11.

**Ejemplo QC-13b**

10 A una solución de ácido (S)-1-(benciloxicarbonil)pirrolidin-2-carboxílico (6,5 g, 26,1 mmol) en 150 ml de acetato de etilo se añadió trietilamina (4,0 ml, 28,7 mmol) y el Ejemplo QC-13a (8,5 g, 26,1 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró la mezcla de reacción. El filtrado se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera. La fase orgánica se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El producto en bruto se purificó por una cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo al 10-40%/hexanos) dando el Ejemplo QC-13b producto como un sólido blanco (15,3 g, 85,4%). RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,87 - 2,01 (m, 1 H) 2,01 - 2,16 (m, 1 H) 2,22 - 2,42 (m, 2 H) 3,44 - 3,58 (m, 1 H) 3,59 - 3,71 (m, 1 H) 4,45 - 4,58 (m, 1 H) 5,04 - 5,50 (m, 4 H) 7,27 - 7,38 (m, 5 H) 7,53 (d,  $J=8,24$  Hz, 1 H) 7,59 (d,  $J=8,24$  Hz, 1 H) 7,85 (dd,  $J=8,39, 3,81$  Hz, 2 H). CL/EM: análisis calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{INO}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  494,05; encontrado 494,32.

**Ejemplo QC-13c**

20 Se agitó a 110 °C durante la noche una solución del Ejemplo QC-13b (15,3 g, 31 mmol) y acetato amónico (18,0 g, 233 mmol) en 250 ml de xileno. La mezcla de reacción se lavó con salmuera, se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo al 25%-65%/hexanos) dando el Ejemplo QC-13c producto como un sólido amarillo (14,1 g, 96,1%). RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,88 - 2,03 (m, 1 H) 2,08 - 2,33 (m, 2 H) 2,82 - 3,16 (m, 1 H) 3,33 - 3,67 (m, 2 H) 4,87 - 5,31 (m, 3 H) 7,20 (s, 1 H) 7,27 - 7,41 (m, 5 H) 7,42 - 7,73 (m, 4 H) 10,38/10,76 (s/s, 1 H). CL/EM: análisis calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{IN}_3\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  474,07; encontrado 474,20.

**Ejemplo QC-13d**

30 A una solución del Ejemplo QC-13c (7,6 g, 16,06 mmol) en 30 ml de dimetilformamida se añadió hidruro sódico (0,706 g, 17,66 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. Se añadió después cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (2,84 ml, 16,06 mmol) gota a gota durante 5 min. Después de agitar a

temperatura ambiente durante 2 h, la reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron con  $MgSO_4$  y se concentraron. El producto en bruto se purificó por una cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo al 25%-50%/hexanos) dando el Ejemplo QC-13d (8,5 g, 88%) como un aceite amarillo [Nota: no se determinó la composición regioquímica del producto por SEM.] RMN de  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm -0,02/- 0,05 (rotómeros s/s, 9 H) 0,73 - 0,99 (m, 2 H) 1,87 - 2,02 (m, 1 H) 2,09 - 2,34 (m, 2 H) 2,34 - 2,48 / 2,50 - 2,68 (rotómeros m/m, 1 H) 3,26 - 3,44 (m, 1 H) 3,45 - 3,84 (m, 3 H) 4,59/4,85 (rotómeros d/d,  $J=11,29$  Hz/12,21 Hz, 1 H) 4,89 - 5,13 (m, 3 H) 5,16/5,90 (rotómeros d/d,  $J=10,99$  Hz/10,99 Hz, 1 H) 6,94 - 7,04 (m, 1 H) 7,13 - 7,37 (m, 5 H) 7,50 (d,  $J=8,55$  Hz, 2 H) 7,61 - 7,71 (m, 2 H). Análisis calculado para  $C_{27}H_{35}IN_3O_3Si$   $[M+H]^+$  604,15; encontrado 604,44.

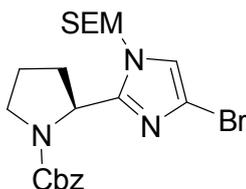
#### 10 Ejemplo QC-13e



A una solución del Ejemplo QC-1d (8,5 g, 23,13 mmol) en 150 ml de metanol se añadieron 9 ml de HCl 4M en dioxano. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la solución de reacción se concentró al vacío dando un aceite amarillo. El aceite amarillo se colocó al vacío durante la noche dando la sal HCl de (S)-4-yodo-2-(pirrolidin-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol como un sólido amarillo.

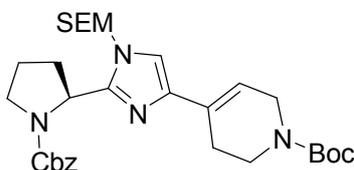
A una mezcla de sal HCl de (S)-2-(pirrolidin-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol (7,03 g, 23,13 mmol) en solución acuosa de hidróxido sódico (25,4 ml, 50,9 mmol) a 0 °C se añadió cloroforniato de bencilo (3,63 ml, 25,4 mmol) y solución acuosa de hidróxido sódico (2M, 12,72 ml, 25,4 mmol) gota a gota al mismo tiempo durante 1 h. Después de agitar a 0 °C durante otra hora más, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron con  $MgSO_4$  y se concentraron. El producto en bruto se purificó por una cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo al 25%-65%/hexanos) dando el Ejemplo QC-13e (8,8 g, 21,9 mmol, 95%). RMN de  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm -0,07/-0,03 (rotómeros s/s, 9 H) 0,69 - 0,97 (m, 2 H) 1,84 - 2,00 (m, 1 H) 2,05 - 2,50 (m, 3 H) 3,23 - 3,38 (m, 1 H) 3,42 - 3,85 (m, 3 H) 4,52/4,87 (rotómeros d/d,  $J=11,29$  Hz, 1 H) 4,89 - 5,14 (m, 3 H) 5,13/5,85 (rotómeros d/d,  $J=10,99$  Hz, 1 H) 6,70/6,87 (rotómeros s/s, 1 H) 6,94 - 6,99 (m, 1 H) 6,99 - 7,05 (m, 1 H) 7,25 - 7,33 (m, 4 H). CL/EM: análisis calculado para  $C_{21}H_{32}N_3O_3Si$   $[M+H]^+$  402,22; encontrado 402,26.

#### Ejemplo QC-13f



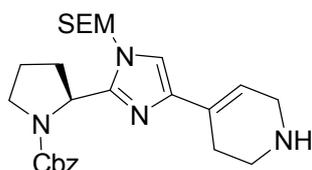
A una solución del Ejemplo QC-13e (8,8 g, 21,91 mmol) en 100 ml de acetonitrilo a 0 °C se añadió NBS (3,90 g, 21,91 mmol) en 60 ml de acetonitrilo gota a gota durante 10 min. Después de agitar a 0 °C durante 2 h, se eliminó el disolvente al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. La fase orgánica se secó con  $MgSO_4$  y se concentró. El producto en bruto se purificó por una cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo al 20%-30%/hexanos) dando el Ejemplo QC-13f (7,5 g, 15,61 mmol, 71,2%) como un aceite amarillo. RMN de  $^1H$  (500 MHz, Cloroformo-D)  $\delta$  ppm -0,06/-0,02 (rotómeros s/s, 9 H) 0,67 - 1,00 (m, 2 H) 1,85 - 1,99 (m, 1 H) 2,03 - 2,16 (m, 1 H) 2,16 - 2,43 (m, 2 H) 3,36 (t,  $J=8,24$  Hz, 1 H) 3,48 - 3,79 (m, 3 H) 4,68/4,82 (rotómeros d/d,  $J=11,60$  Hz, 1 H) 4,85 - 5,15 (m, 3 H) 5,27/5,81 (rotómeros d/d,  $J=11,29$  Hz, 1 H) 6,93/6,94 (s/s, 1 H) 6,95 - 7,02 (m, 1 H) 7,25 - 7,36 (m, 4 H). CL/EM: análisis calculado para  $C_{21}H_{30}^{79}BrN_3O_3Si$   $[M]^+$  479,12; encontrado 479,26.

#### Ejemplo QC-13g



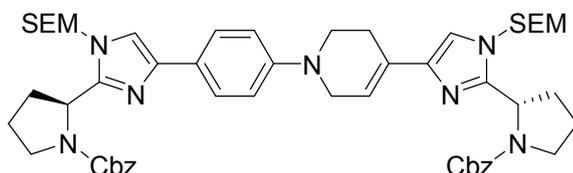
5 A una mezcla de Ejemplo QC-13f (4,08 g, 8,49 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (2,63 g, 8,49 mmol) y bicarbonato sódico (2,140 g, 25,5 mmol) en DME (180 ml) y agua (60,0 ml) se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,491 g, 0,425 mmol). La mezcla resultante se agitó a 85 °C durante la noche. El disolvente se eliminó al vacío. La mezcla acuosa se extrajo con metanol al 20%/cloroformo. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El producto en bruto se purificó por una cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo al 25%-50%/hexanos) dando el Ejemplo QC-13g (3,8 g, 6,52 mmol, 76,8%) como un aceite amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm -0,06/-0,04 (rotómeros s/s, 9 H) 0,69 - 0,97 (m, 2 H) 1,45/1,47 (rotómeros s/s, 9 H) 1,85 - 1,99 (m, 1 H) 2,05 - 2,28 (m, 2 H) 2,29 - 2,63 (m, 3 H) 3,20 - 3,80 (m, 6 H) 4,05 (s, 2 H) 4,51/4,85 (rotómeros d/d, J=11,29 Hz, 1 H) 4,81 - 5,13 (m, 3 H) 5,11/5,86 (rotómeros d/d, J=10,99 Hz, 1 H) 6,37 (s, 1 H) 6,57/6,76 (rotómeros s/s, 1 H) 7,01 (d, J=5,49 Hz, 1 H) 7,19 - 7,37 (m, 4 H). CL/EM: análisis calculado para C<sub>31</sub>H<sub>47</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>Si [M+H]<sup>+</sup> 583,33; encontrado 583,65.

### Ejemplo QC-13h



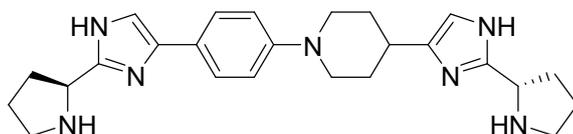
15 A una solución del Ejemplo QC-13g (3,8g, 6,52 mmol) en 40 ml de metanol se añadió HCl (4N en dioxano, 10 ml, 40,00 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó al vacío. Al residuo se añadió bicarbonato sódico saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, metanol al 5%/diclorometano) dando el Ejemplo QC-13h (1,90 g, 3,94 mmol, 60,4%) como un sólido amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, Cloroformo-D) δ ppm -0,06/-0,02 (rotómeros s/s, 9 H) 0,69 - 1,05 (m, 2 H) 1,78 - 2,00 (m, 1 H) 2,01 - 2,52 (m, 3 H) 2,63 (s, 2 H) 3,23 - 3,76 (m, 6 H) 3,81 (s, 2 H) 4,45 - 5,87 (m, 5 H) 6,28 (s, 1 H) 6,65/6,84 (rotómeros s/s, 1 H) 6,93 - 7,09 (m, 1 H) 7,17 - 7,42 (m, 4 H). CL/EM: análisis calculado para C<sub>26</sub>H<sub>39</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Si [M+H]<sup>+</sup> 483,28; encontrado 483,55.

### Ejemplo QC-13i



25 Una mezcla del Ejemplo QC-13d (3,19 g, 5,28 mmol), Ejemplo QC-13h (1,7 g, 3,52 mmol) yoduro de cobre(I) (0,134 g, 0,704 mmol), L-prolina (0,162 g, 1,409 mmol) y carbonato potásico (0,973 g, 7,04 mmol) en DMSO (30 ml) se hizo burbujear con nitrógeno durante 10 min. La mezcla se agitó después a 90 °C durante la noche. Se añadió agua en la reacción. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo al 10%-40%/hexanos luego acetato de etilo al 40%-75%/hexanos) dando el Ejemplo QC-13i (1,30 g, 38,6%) como un aceite amarillo. [Nota: no se determinó la composición regioquímica exacta del producto por SEM]. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm -0,19 - 0,10 (m, 18 H) 0,65 - 1,06 (m, 4 H) 1,69 - 2,01 (m, 2 H) 2,07 - 2,75 (m, 8 H) 3,22 - 3,99 (m, 12 H) 4,60 (t, J=10,61 Hz, 1 H) 4,77 - 5,29 (m, 9 H) 5,72 (d, J=10,61 Hz, 0,5 H) 5,80 - 5,97 (m, 1 H) 6,06 (s, 0,5 H) 6,84 - 7,11 (m, 5 H) 7,17 - 7,24 (m, 2 H) 7,26 - 7,39 (m, 6 H) 7,62 - 7,73 (m, 2 H); CL (Cond. 1): T<sub>R</sub> = 3,28 min; CL/EM: análisis calculado para C<sub>53</sub>H<sub>72</sub>N<sub>7</sub>O<sub>6</sub>Si<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 958,51; encontrado 958,84.

### Ejemplo QC-13j



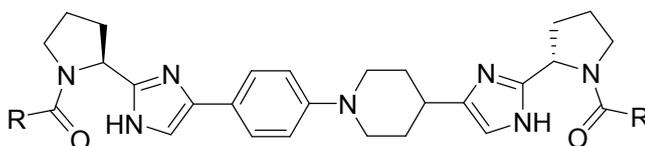
40 Una mezcla del Ejemplo QC-13i (600 mg, 0,626 mmol) y paladio sobre carbón (666 mg, 0,626 mmol) en metanol (10 ml) y acetato de etilo (10,00 ml) en un matraz de hidrogenación y se colocó en hidrógeno (5066 kPa) durante 16 h. El catalizador se filtró. Se añadieron al filtrado 6 ml de HCl 4 N en 1,4-dioxano y la solución resultante se

5 agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo se trituró con éter dietílico. El sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con éter dietílico dando la sal HCl del Ejemplo QC-13j (232 mg, 86%) como un sólido aceitoso marrón. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 1,79 - 2,05 (m, 6 H) 2,12 - 2,23 (m, 2 H) 2,29 - 2,48 (m, 8 H) 2,80 - 2,96 (m, 2 H) 3,29 - 3,52 (m, 3 H) 4,96 - 5,10 (m, 2 H) 6,93/7,10 (s/s, 2H) 7,20 - 7,49 (m, 4 H); CL (Cond. 2): T<sub>R</sub> = 0,69 min; CL/EM: análisis calculado para C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>N<sub>7</sub> [M+H]<sup>+</sup> 432,29; encontrado 432,30.

**Ejemplo QC-13**

10 El Ejemplo QC-13 se sintetizó a partir del Ejemplo QC-14j y Cap-51 de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo QC-1, con la excepción de que no se neutralizó el material purificado final y se obtuvo el Ejemplo QC13 como sal TFA. CL/EM: T<sub>R</sub> = 1,95 min. (Cond. 1); CL/EM: análisis calculado para C<sub>39</sub>H<sub>56</sub>N<sub>9</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> 746,44; encontrado 746,97.

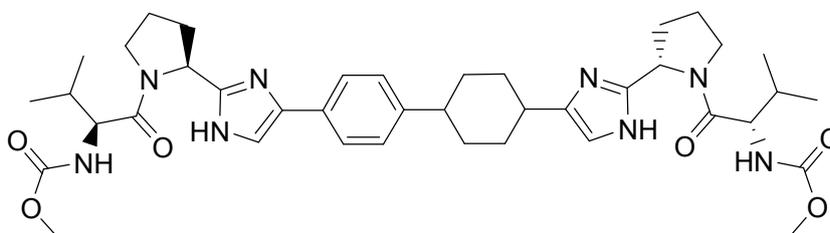
**Ejemplos QC-14 y QC-15**



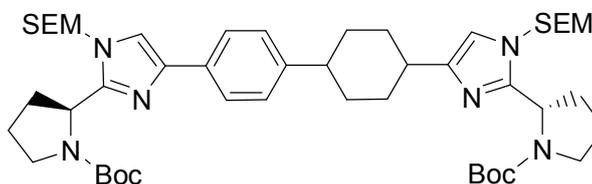
15 Los Ejemplos QC-14 a QC-15 se prepararon como sales TFA sustituyendo Cap-51 por los ácidos respectivos usando el mismo procedimiento descrito para el Ejemplo QC-13.

Ejemplo		T <sub>R</sub> (CL, Condición); índice de homogeneidad, %; datos de EM
QC-14		T <sub>R</sub> = 1,64 minutos (Cond. 1); CL/EM: análisis calculado para C <sub>37</sub> H <sub>52</sub> N <sub>9</sub> O <sub>8</sub> [M+H] <sup>+</sup> 750,39; encontrado 750,92;
QC-15		RT =1,93 minutos (Cond. 1); CL/EM: análisis calculado para C <sub>41</sub> H <sub>60</sub> N <sub>9</sub> O <sub>6</sub> [M+H] <sup>+</sup> 774,47; encontrado 774,76;

**Ejemplo QC-16 y QC-17**

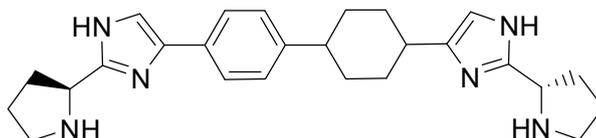


**Ejemplo QC-16a**



5 A una solución del Ejemplo QC-9c (260 mg, 0,3 mmol) en 10 ml de metanol se añadió paladio (10% sobre carbón) (100 mg) en nitrógeno. Se hizo vacío en el matraz y se llenó con N<sub>2</sub> tres veces. Después de haber hecho vacío de nuevo, la mezcla se sometió a hidrogenación en un balón de H<sub>2</sub> durante la noche. Después de completarse la reacción, se filtró la mezcla y el disolvente se eliminó al vacío dando el Ejemplo QC-16a como una mezcla diastereomérica sólida grasienta. CL/EM: T<sub>R</sub> = 3,28 minutos (*Cond. 1*); CL/EM: análisis calculado para C<sub>48</sub>H<sub>87</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>Si<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 891,56; encontrado 891,64.

#### Ejemplo QC-16b

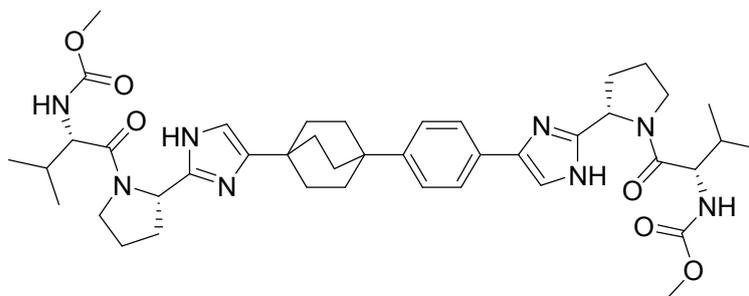


10 El Ejemplo QC-16b se sintetizó como una mezcla diastereomérica a partir del Ejemplo QC-16a de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo QC-1g. CL/EM: T<sub>R</sub> = 1,53 minutos y 1,64 minutos (*Cond. 1*); CL/EM: análisis calculado para C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>N<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> 431,29; encontrado 431,25 y 431,26.

#### Ejemplo QC-16 y QC-17

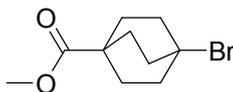
15 El Ejemplo QC-16 y QC-17 se sintetizaron como bases libres a partir del Ejemplo QC-13b y Cap-51 de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo QC-1. El residuo puro se purificó por HPLC de fase inversa (Acetonitrilo/Agua/NH<sub>4</sub>OAc) dando dos diastereómeros QC-16 y QC-17. QC-16: RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,73-0,93 (m, 12H), 1,45-2,30 (m, 18H), 2,40-2,65 (m, solapado con el pico de disolvente DMSO), 3,15-3,45 (m, solapado con el pico de agua), 3,52 (s, 6H), 3,75 (m, 3H), 4,01 (m, 2H), 5,03 (m, 2H), 7,00-7,70 (m, 6H), 11,23 (d, 1H), 11,66 (ancho, 1 H); CL/EM: T<sub>R</sub> = 2,20 minutos (*Cond. 1*); CL/EM: análisis calculado para C<sub>40</sub>H<sub>56</sub>N<sub>8</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> 745,44; encontrado 745,31; QC-17: RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,75-0,93 (m, 12H), 1,30-1,62 (m, 4H), 1,75-2,22 (m, 14H), 2,40-2,65 (m, solapado con el pico de disolvente DMSO), 3,15-3,45 (m, solapado con el pico de agua), 3,53 (s, 6H), 3,78 (m, 3H), 4,04 (m, 2H), 5,03 (m, 2H), 7,10-7,70 (m, 6H), 11,25 (d, 1H), 11,68 (ancho, 1 H); CL/EM: T<sub>R</sub> = 2,20 minutos (*Cond. 1*); CL/EM: análisis calculado para C<sub>40</sub>H<sub>56</sub>N<sub>8</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> 745,44; encontrado 745,37.

#### Ejemplo M-1



25

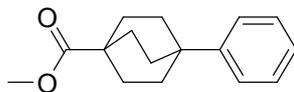
#### Ejemplo M-1a



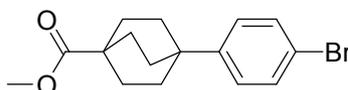
30

35

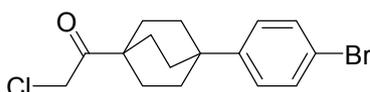
Se añadió una solución en diclorometano (13 ml) de bromo (2,25 g, 14,1 mmol) gota a gota durante 10 min a una mezcla heterogénea a reflujo de ácido 4-(metoxicarbonil)biciclo [2,2,2]octano-1-carboxílico (2,02 g, 9,52 mmol) y óxido mercúrico (3,5 g, 16,16 mmol) en diclorometano (40 ml) y se continuó calentando durante 3,3 h. Después se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se filtró y el filtrado naranja claro resultante se trató con MgSO<sub>4</sub> y se filtró de nuevo. El componente volátil del filtrado se eliminó al vacío y el residuo resultante se purificó con un sistema BIOTAGE® (acetato de etilo al 5-10% /hexanos) proporcionando Ejemplo M-1a como un sólido blanco (1,37 g). RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,50, 400 MHz): 3,56 (s, 3H), 2,22-2,18 (m, 6H), 1,91-1,87 (m, 6H). CL (*Cond. 2*): T<sub>R</sub> = 1,79 min. CL/EM: análisis calculado para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>BrO<sub>2</sub>: 247,03, encontrado 247,33.

**Ejemplo M-1b**

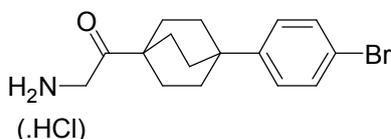
5 Se añadió gota a gota una solución en benceno (65 ml) del Ejemplo M-1a (3,758 g, 15,21 mmol) a una mezcla enfriada (~-12 °C) de benceno (200 ml) y tricloruro de aluminio (8,93 g, 67 mmol) durante 15 min. La mezcla heterogénea se agitó durante 1 h mientras se dejaba que el baño de enfriamiento se descongelara gradualmente hasta ~3 °C y luego se retiró el baño de enfriamiento y se continuó agitando durante ~14 h. La mezcla de reacción se calentó después durante ~4 horas y a continuación se enfrió la mezcla hasta condiciones ambientales y se eliminó al vacío la mayoría del componente volátil. El residuo se suspendió en diclorometano (100 ml), se vertió en 10 150 ml de hielo-agua y se separaron las fases. La fase acuosa se lavó con diclorometano (50 ml) y la fase orgánica reunida se lavó con bicarbonato sódico saturado, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó al vacío. Se preparó una malla de gel de sílice a partir de la materia prima resultante y se sometió a cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 3-4,5%/hexanos) proporcionando el Ejemplo M-1b como un sólido blanquecino (2,739 g). RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,50, 400 MHz): 7,34-7,26 (m, 4H), 7,18-7,13 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 1,86-1,76 (m, 12H). CL (Cond. 2): T<sub>R</sub> = 2,04 min. CL/EM: análisis calculado para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>O<sub>2</sub>: 245,15, encontrado 245,24.

**Ejemplo M-1c**

20 Se añadió una solución en cloroformo (16 ml) de bromo (2,07 g, 12,95 mmol) gota a gota, mediante un embudo de adición, durante 13 minutos a una mezcla intensamente agitada del Ejemplo M-1b (3,01 g, 12,33 mmol) y trifluoroacetato de plata (3,15 g, 14,26 mmol) en cloroformo (45 ml). Después de agitar durante 105 min, se filtró el precipitado y se lavó con cloroformo y el filtrado se evaporó al vacío. La materia prima resultante se purificó con cromatografía ultrarrápida (la muestra se cargó como una malla de gel de sílice; acetato de etilo al 4-6%/hexanos) proporcionando el Ejemplo M-1c como un sólido blanco (3,495 g). RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,50, 400 MHz): 7,46 (d, J = 8,5, 2H), 7,28 (d, J = 8,8, 2H), 3,59 (s, 3H), 1,82-1,76 (m, 12H). CL (Cond. 2): T<sub>R</sub> = 2,16 min. CL/EM: análisis calculado para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>BrO<sub>2</sub>: 323,06, encontrado 323,18.

**Ejemplo M-1d**

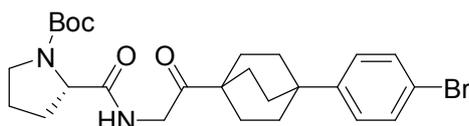
30 Se añadió butil litio (1,6 M/hexanos) (19,5 ml, 31,2 mmol) gota a gota durante 15 min a una solución en tetrahidrofurano (10 ml) enfriada (en agua helada) de *i*-Pr<sub>2</sub>NH (4,5 ml, 31,6 mmol) y se agitó durante 25 min. La solución de LDA resultante se añadió gota a gota durante 15 min a una solución en tetrahidrofurano enfriado (-78 °C) (30 ml) del Ejemplo M-1c (2,48g, 7,68 mmol) y cloroyodometano (5,57 g, 31,6 mmol) y se agitó durante 130 min. Se añadió una solución en tetrahidrofurano (30 ml) de ácido acético (12 ml) gota a gota durante 10 min a la mezcla de reacción anterior y 20 min más tarde se retiró el baño de enfriamiento y se continuó agitando durante 30 min. A continuación se eliminó el componente volátil al vacío y el residuo se suspendió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con solución de bicarbonato sódico saturada (20 ml, 4x) y solución de tiosulfato sódico (3,3 g en 30 ml 35 agua), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó al vacío. Se preparó una malla de gel de sílice a partir de la materia prima resultante y se sometió a cromatografía ultrarrápida (diclorometano al 30-50%/hexanos) proporcionando el Ejemplo M-1d como un sólido blanquecino (2,02 g). RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,50, 400 MHz): 7,46 (d, J = 8,6, 2H), 7,29 (d, J = 8,6, 2H), 4,78 (s, 2H), 1,82-1,76 (m, 12H). EMAR: análisis calculado para [M] C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>BrClO: 340,0230, encontrado 340,0234.

**Ejemplo M-1e**

Se añadieron sal sódica de diformilimida (0,7187 g, 7,18 mmol) y yoduro potásico (0,148 g, 0,892 mmol) a una

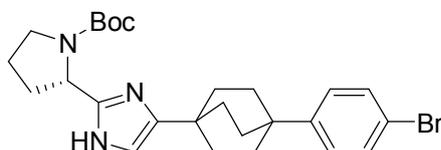
solución en tetrahidrofurano (12,5 ml) del Ejemplo M-1d (1,01 g, 2,96 mmol) y la mezcla heterogénea se sometió a ultrasonidos durante unos pocos minutos y luego se agitó en condiciones ambientales durante ~23 h. Se filtró la mezcla de reacción, se lavó el sólido filtrado con diclorometano y el filtrado se evaporó al vacío. El sólido en bruto resultante se transfirió a un tubo de presión de 350 ml que contenía metanol (40 ml), agua (20 ml) y HCl concentrado (2,5 ml) y la mezcla heterogénea se calentó a 60 °C durante 23 h. La eliminación del componente volátil al vacío proporcionó el Ejemplo M-1e como un sólido amarillo claro (1,078 g), que se usó en la etapa siguiente sin purificación. RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  = 2,50, 400 MHz): 8,01 (s ancho, ~3H), 7,48 (d, J = 8,6, 2H), 7,30 (d, J = 8,6, 2H), 4,06 (s, 2H), 1,80 (s aparente, 12H). CL (Cond. 2):  $T_R$  = 1,58 min. CL/EM: análisis calculado para  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{BrNO}$ : 322,08, encontrado 322,21.

#### 10 Ejemplo M-1f



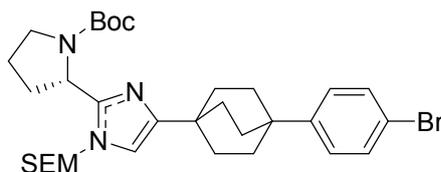
Se añadió *i*-Pr $_2$ EtN (1,02 ml, 2,5 mmol) gota a gota durante unos pocos minutos a una mezcla del Ejemplo M-1e (0,84 g, 2,35 mmol), Boc-*L*-Prolina (0,657 g, 3,05 mmol) y HATU (1,07 g, 2,82 mmol) en dimetilformamida (15 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 50 min. El componente volátil se eliminó al vacío y el residuo se suspendió en diclorometano (80 ml) y se lavó con agua (25 ml, 2x) y bicarbonato sódico saturado (25 ml, 2x). La fase orgánica se secó (MgSO $_4$ ) y se evaporó al vacío. La materia prima resultante se sometió a una purificación en BIOTAGE® (100 g de gel de sílice; acetato de etilo al 40-70%/hexanos) proporcionando el Ejemplo M-1f como un sólido blanco denso (938 mg); se obtuvo también una muestra ligeramente impura del Ejemplo M-1f (118 mg). RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  = 2,50, 400 MHz): 7,92-7,85 (m, 1H), 7,47 (d, J = 8,8, 2H), 7,29 (d, J = 8,8, 2H), 4,16-4,01 (m, 3H), 3,40-3,24 (m, 2H; parcialmente solapado con la señal de agua), 2,15-2,00 (m, 1H), 1,89-1,70 (m, 15H), 1,39/1,33 (dos s solapados, 9H). CL (Cond. 2):  $T_R$  = 2,10 min. CL/EM: análisis calculado para  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{BrN}_2\text{O}_4$ : 519,19, encontrado 519,18.

#### Ejemplo M-1g



Una mezcla del Ejemplo M-1f (1,044 g, 2,01 mmol) y acetato amónico (1,260 g, 16,35 mmol) en xilenos (12 ml) se calentó con un microondas a 140 °C durante 2 h. Se añadió más acetato amónico (240 mg, 3,11 mmol) y la mezcla se calentó igualmente durante 30 min. A continuación se eliminó el componente volátil al vacío y el residuo se trató con diclorometano (80 ml), agua (20 ml) y solución de bicarbonato sódico saturada (4 ml) y se agitó intensamente y se separaron las fases. La fase orgánica se secó (MgSO $_4$ ) y se evaporó al vacío. La materia prima se purificó con un sistema BIOTAGE® (acetato de etilo al 60-100%/hexanos) recuperando el Ejemplo M-1g como una espuma blanca (716 mg). RMN de  $^1\text{H}$  (MeOH- $d_4$ ,  $\delta$  = 3,29, 400 MHz): 7,39 (d, J = 8,6, 2H), 7,26 (d, J = 8,8, 2H), 6,57/6,54 (s ancho solapante, 1H), 4,78-4,72 (m, 1H), 3,66-3,57 (m, 1H), 3,48-3,41 (m, 1H), 2,32-1,86 (solapado de m ancho y s aparente, 16H), 1,43 (s aparente, 2,61H), 1,20 (s, 6,39H). CL (Cond. 2):  $T_R$  = 1,80 min. CL/EM: análisis calculado para  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{BrN}_3\text{O}_2$ : 500,19, encontrado 500,11.

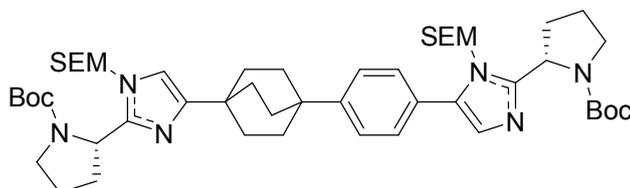
#### 35 Ejemplo M-1h



Se añadió hidruro sódico (60%; 57 mg, 1,43 mmol) en un lote a solución en dimetilformamida (6 ml) del imidazol Ejemplo M-1g (503 mg, 1,005 mmol) y la mezcla se agitó durante 70 min. A continuación, se añadió gota a gota durante 30 segundos a la mezcla de reacción anterior SEM-Cl (0,21 ml, 1,187 mmol) y la mezcla heterogénea se agitó durante 4,3 h. El componente volátil se eliminó al vacío y el residuo se repartió entre diclorometano y agua. La fase orgánica se secó (MgSO $_4$ ) y se evaporó al vacío. La materia prima resultante se purificó con un sistema BIOTAGE® (acetato de etilo al 20-35%/hexanos) proporcionando el Ejemplo M-1h como una espuma blanca (417

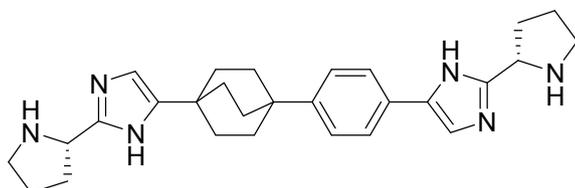
mg). RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  = 2,50, 400 MHz): 7,46 (d, J = 8,6, 2H), 7,31 (d, J = 8,8, 2H), 6,78/6,75 (dos s solapantes, 1H), 5,54 (d ancho, J = 10,5, 0,32H), 5,28 (d ancho, J = 11,1, 0,68H), 5,17 (d ancho aparente, J = 10,8, 1H), 4,88 (m ancho, 0,32H), 4,78 (m ancho, 0,68H), 3,5-3,3 (m, 4H), 2,28-1,73 (solapado de m ancho y s aparente, 16H), 1,35 (s, 2,9H), 1,11 (s, 6,1H), 0,89-0,75 (m, 2H), -0,04 (s, 9H). CL/MS (*Cond. 2*): análisis calculado para  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{32}\text{H}_{49}\text{BrN}_3\text{O}_3\text{Si}$ : 630,27, encontrado 630,33.

### Ejemplo M-1i



Se añadió acetato de paladio(II) (15,7 mg, 0,070 mmol) en un lote a un tubo de presión de 75 ml que contenía el Ejemplo M-1h (539 mg, 0,855 mmol), Ejemplo QC-1d (409,3 mg, 1,14 mmol), trifenilfosfina (35,5 mg, 0,135 mmol) y carbonato potásico (132 mg, 0,958 mmol) en dioxano (8 ml) y la mezcla de reacción se cubrió con nitrógeno durante 5 min y se calentó con un baño de aceite a 120 °C durante 16 h. Después de dejar enfriar hasta condiciones ambientales, se filtró la mezcla y el filtrado se sometió a evaporación rotatoria. La materia prima resultante se purificó con una combinación de BIOTAGE® (100 g de gel de sílice; acetato de etilo al 40-80%/hexanos) y una HPLC de fase inversa (agua/metanol/TFA). Las fracciones de HPLC reunidas se neutralizaron con  $\text{NH}_3$ /metanol en exceso, se sometieron a evaporación rotatoria y el material resultante se repartió entre diclorometano (50 ml), agua (30 ml) y solución saturada de bicarbonato sódico (1 ml). La fase orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se evaporó al vacío proporcionando el Ejemplo M-1i como una espuma blanca (352 mg). No se determinó la composición regioquímica exacta por SEM ya que no era consistente con el actual objetivo. RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $D_6$ ,  $\delta$  = 2,50, 400 MHz): 7,45-7,35 (m, 4H), 6,93/6,91 (s solapante, 1H), 6,79/6,76 (s solapante, 1H), 5,56-5,52 (m, 0,7H), 5,37-5,16 (m, 3,3H), 5,05-4,78 (m, 2H), 3,56-3,33 (m, 8H), 2,29-1,76 (m, 20H), 1,37 (s, 6,53), 1,13/1,12 (s solapante, 11,47 H), 0,90-0,76 (m, 4H), -0,03/-0,06/-0,07 (s solapante, 18H). CL/MS (*Cond. 2*): análisis calculado para  $[\text{M}-\text{SEM}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{44}\text{H}_{44}\text{N}_6\text{O}_5\text{Si}$ : 786,49; encontrado 787,50.

### Ejemplo M-1j

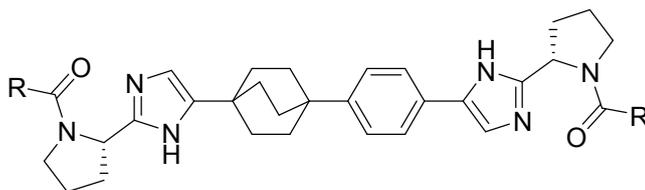


Se añadió una mezcla de agua (2 ml) y HCl concentrado (1 ml) a una mezcla de HCl/dioxanos (4,0 N, 7 ml) y el Ejemplo M-1i (348 mg, 0,379 mmol) y la solución resultante se agitó en condiciones ambientales hasta que el análisis por CL/MS indicó la finalización de la reacción (~48 h). El componente volátil se eliminó al vacío proporcionando el Ejemplo M-1j (.4HCl) como un sólido blanquecino, que pesaba 244,6 mg (~16 mg más del rendimiento teórico). La muestra contenía impurezas sin identificar y se usó en la etapa siguiente sin purificación. CL (*Cond. 2*):  $T_R$  = 0,86 min. CL/EM: análisis calculado para  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_6$ : 457,31; encontrado 457,36.

### Ejemplo M1

Se añadió HATU (106,2 mg, 0,279 mmol) a una solución en dimetilformamida (2 ml) del Ejemplo M-1j (sal 4 HCl) (78 mg, 0,129 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (57,7 mg, 0,329 mmol) e *i*- $\text{Pr}_2\text{EtN}$  (0,15 ml, 0,859 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. El componente volátil se eliminó al vacío y la materia prima se hizo pasar primero a través de MCX (2g; lavado con metanol; elución con amoníaco 2,0 M/metanol) y luego se sometió a una purificación por HPLC de fase inversa (agua/metanol/TFA) proporcionando un material higroscópico. El material purificado se desbasificó (MCX; lavado con metanol; elución con amoníaco 2,0 M/metanol) y se secó al vacío proporcionando el Ejemplo M-1 como una espuma blanquecina (43 mg). RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $D_6$ ,  $\delta$  = 2,50, 400 MHz): 12,16-11,18 (colecciones de s, ~2H), 7,65-6,37 (m, 8H), 5,30-4,99 (m, 2H), 4,06-3,99 (m, 2H), 3,83-3,65 y 3,55-3,49 (m, 4H), 3,525/3,53/3,41 (tres s, 6H), 2,18-1,75 (m, 22H), 0,89-0,81 (m, 12H). CL (*Cond. 2*):  $T_R$  = 1,33 min. CL/EM: análisis calculado para  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{42}\text{H}_{59}\text{N}_8\text{O}_6$ : 771,46; encontrado 771,47.

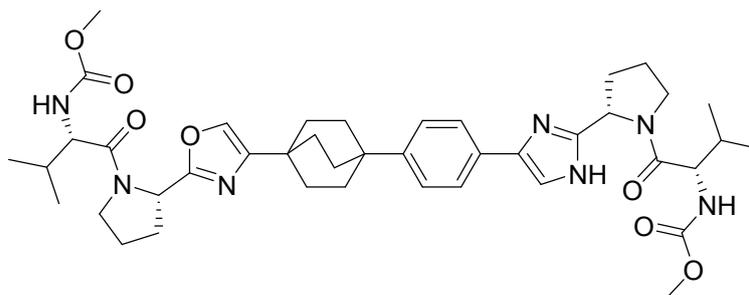
### Ejemplos M-2 y M-3



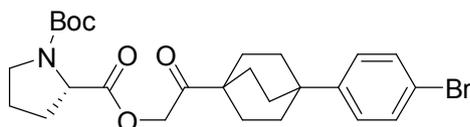
- 5 Los Ejemplos M2 y M3 se prepararon como sales TFA a partir del Ejemplo M-1j y ácidos apropiados empleando el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo M-1, con la excepción de que se llevó a cabo una purificación adicional con un segundo sistema de HPLC de fase inversa (agua/acetonitrilo/TFA) y que el material final purificado no se desbasificó.

Ejemplo		T <sub>R</sub> (CL-Cond.); índice de homogeneidad, %; datos de EM
M-2		1,13 min ( <i>Cond. 2</i> ); >95%; CL/EM: análisis calculado para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>38</sub> H <sub>51</sub> N <sub>8</sub> O <sub>6</sub> : 715,39; encontrado 715,45
M-3		1,36 min ( <i>Cond. 2</i> ); >95%; CL/EM: análisis calculado para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>48</sub> H <sub>55</sub> N <sub>8</sub> O <sub>6</sub> : 839,42; encontrado 839,32

#### Ejemplo M-4



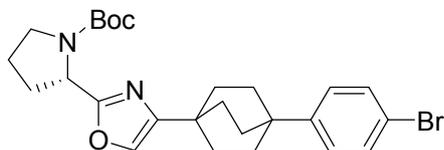
#### Ejemplo M-4a



- 10 Se añadió base de Hunig (500  $\mu$ l, 2,87 mmol) gota a gota durante  $\sim$ 1 min a una semisolución en acetonitrilo (5 ml)/diclorometano (5 ml) de ácido (*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-carboxílico (645 mg, 3,00 mmol), Ejemplo M-1d (405 mg, 1,185 mmol) y yoduro potásico (60,5 mg, 0,364 mmol) y la mezcla de reacción se agitó en condiciones ambientales durante  $\sim$ 18 h. El componente volátil se eliminó al vacío y el residuo se repartió entre diclorometano y agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó al vacío. La materia prima resultante se sometió a una
- 15 purificación en BIOTAGE® (acetato de etilo al 15-30%/hexanos) proporcionando el Ejemplo M-4a como una espuma blanca (559 mg). RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-D<sub>6</sub>,  $\delta$  = 2,50, 400 MHz): 7,47 (d, J = 8,5, 2H), 7,29 (d, J = 8,8, 2H), 5,13-4,91 (m, 2H), 4,29-4,23 (m, 1H), 3,39-3,26 (m, 2H), 2,30-2,16 (m, 1H), 2,11-2,03 (m, 1H), 1,89-1,73 (m, 14H),

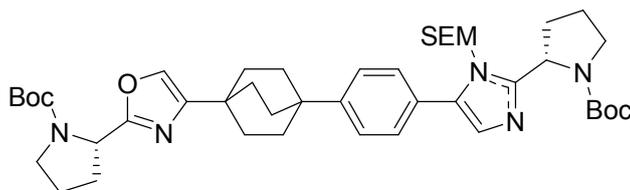
1,39 (s, 3,59H), 1,34 (s, 5,41H). CL (*Cond.* 2):  $T_R = 2,20$  min. CL/EM: análisis calculado para  $[M-Boc+H]^+$   $C_{21}H_{27}BrNO_3$ : 420,12; encontrado 420,13.

#### Ejemplo M-4b



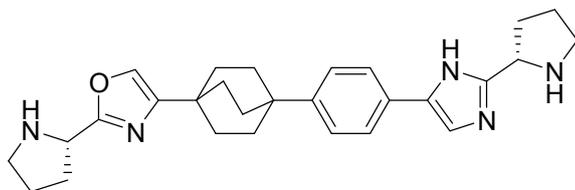
- 5 Se añadió acetato amónico (825 mg, 10,70 mmol) en una solución en tolueno (10 ml) del Ejemplo M-4a (556 mg, 1,068 mmol) y la mezcla se calentó en un aparato de Dean-Stark con un baño de aceite a  $\sim 120$  °C durante  $\sim 5,7$  h. Después se dejó enfriar hasta condiciones ambientales, se eliminó el componente volátil al vacío y el residuo se repartió cuidadosamente entre diclorometano (50 ml) y solución saturada al 50% de bicarbonato sódico (20 ml). La fase orgánica se secó ( $MgSO_4$ ) y se evaporó al vacío. La materia prima resultante se purificó con un sistema BIOTAGE® (acetato de etilo al 0-20%/diclorometano) proporcionando el Ejemplo M-4b (430 mg) como un sólido denso y el Ejemplo M-1g (12 mg) como una película blanca. Ejemplo M-4b: RMN de  $^1H$  (DMSO- $D_6$ ,  $\delta = 2,50$ , 400 MHz): 7,67/7,63 (s solapado, 1H), 7,47 (d,  $J = 8,5$ , 2H), 7,31 (d,  $J = 8,8$ , 2H), 4,85-4,73 (m, 1H), 3,48-3,42 (m, 1H), 3,38-3,32 (m, 1H), 2,29-2,15 (m, 1H), 1,95-1,75 (15H), 1,38 (s, 2,21H), 1,18 (s, 6,79H). CL (*Cond.* 2):  $T_R = 2,28$  min. CL/EM: análisis calculado para  $[M+H]^+$   $C_{26}H_{34}BrN_2O_3$ : 501,18; encontrado 501,15.

#### 15 Ejemplo M-4c



- Se añadió acetato de paladio (*II*) (11,1 mg, 0,049 mmol) en un lote a un tubo de presión de 75 ml que contenía el Ejemplo M-4b (412 mg, 0,822 mmol), Ejemplo QC-1d (323 mg, 0,879 mmol), trifenilfosfina (25,1 mg, 0,096 mmol) y carbonato potásico (139 mg, 1,004 mmol) en dioxano (7 ml) y la mezcla de reacción se cubrió con nitrógeno durante unos pocos minutos y se calentó con un baño de aceite a 122 °C durante  $\sim 17$  h. Después de que este se dejara enfriar hasta condiciones ambientales, se filtró la mezcla y el filtrado se sometió a evaporación rotatoria. La materia prima resultante se purificó con una combinación de BIOTAGE® (100 g de gel de sílice; acetato de etilo al 40-100%/hexanos) y HPLC de fase inversa (agua/metanol/TFA). La fracción de HPLC reunida se neutralizó con amoníaco/metanol en exceso, se concentró al vacío y el material resultante se repartió entre diclorometano (50 ml) y solución acuosa diluida de bicarbonato sódico ( $\sim 6\%$ , 32 ml). La fase orgánica se secó ( $MgSO_4$ ) y se evaporó al vacío proporcionando el producto Ejemplo M-4c acoplado como una espuma blanca (162 mg). No se determinó la composición regioisomérica exacta del grupo protector por SEM puesto que no era consistente con el actual objetivo. RMN de  $^1H$  (DMSO- $D_6$ ,  $\delta = 2,50$ , 400 MHz): 7,67/7,64 (s solapado, 1H), 7,45-7,35 (m, 4H), 6,93/6,91 (s solapado, 1H), 5,54-4,74 (m, 4H), 3,57-3,33 (m, 6H), 2,29-1,77 (m, 20H), 1,38/1,37 (s solapado, 5,85H), 1,19/1,13 (s solapado, 12,15H), 0,83-0,76 (2H), -0,06/-0,07 (s solapado, 9H). CL (*Cond.* 2):  $T_R = 2,09$  min. CL/EM: análisis calculado para  $[M+H]^+$   $C_{44}H_{66}N_5O_6Si$ : 788,48; encontrado 788,54.

#### Ejemplo M-4d



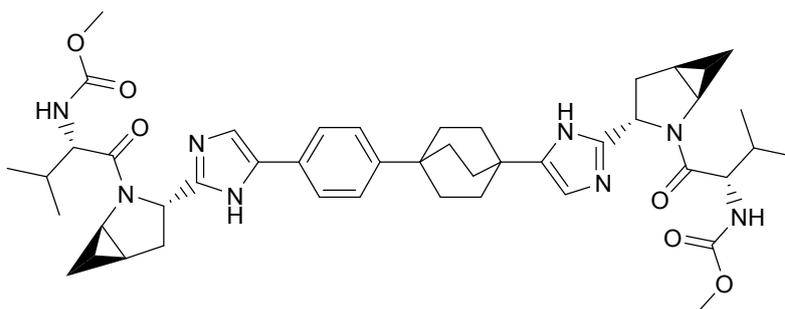
- Se añadió HCl (6 ml de HCl 4,0 N/dioxano) al Ejemplo M-4c (158,1 mg, 0,201 mmol) y la mezcla se agitó en condiciones ambientales durante 15 h, dando lugar a la formación de una suspensión pesada. Se añadió a la mezcla anterior una solución acuosa de HCl (1 ml de una solución preparada a partir de 2 ml de agua y 1 ml de HCl concentrado) y se continuó agitando durante 23,5 h. La eliminación del componente volátil al vacío proporcionó la sal HCl del Ejemplo M-4d, que contenía impurezas sin identificar, como sólido blanquecino apelmusado (118 mg). CL (*Cond.* 2):  $T_R = 1,06$  min. CL/EM: análisis calculado para  $[M+H]^+$   $C_{28}H_{36}N_5O$ : 458,29;

encontrado 458,32.

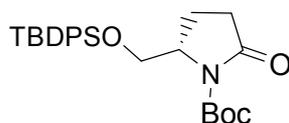
#### Ejemplo M-4

El Ejemplo M-4 (sal TFA) se preparó a partir del Ejemplo M-4d de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo M-1. RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $\text{D}_6$ ,  $\delta = 2,50$ , 400 MHz): 14,50 (s ancho aparente, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,67 (d,  $J = 8,3$ , 2H), 7,63 (s, 1H), 7,52 (d,  $J = 8,6$ , 2H), 7,35 (d,  $J = 8,3$ , 2H), 5,13-5,09 (m, 1H), 5,03 (dd,  $J = 3,9$ , 1H), 4,12-4,08 (m, 1H), 4,06-4,02 (m, 1H), 3,89-3,70 (m, 4H), 3,54/3,52 (s solapante, 6H), 2,43-2,36 (m, 1H), 2,23-1,77 (m, 21H), 0,91-0,76 (12H). [Nota: parecía haber presente un componente minoritario que se suponía era un rotómero y no se incluyeron sus desplazamientos químicos]. CL (Cond. 2):  $T_R = 1,68$  min. CL/EM: análisis calculado para  $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{42}\text{H}_{58}\text{N}_7\text{O}_7$ : 772,44; encontrado 772,51.

#### 10 Ejemplo M-5



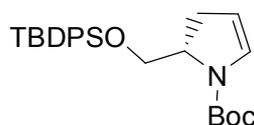
#### Ejemplo M-5a



A una solución de (S)-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona (10 g, 87 mmol) en diclorometano (50 ml) se añadieron *tert*-butilclorodifenilsilano (25,6 g, 93 mmol), trietilamina (12,1 ml, 87 mmol) y DMAP (1,06 g, 8,7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se consumió totalmente la pirrolidinona de partida y luego se diluyó con diclorometano (50 ml) y se lavó con agua (50 ml). La fase orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se evaporó al vacío y la materia prima se sometió a cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; acetato de etilo al 30 a 100%/hexanos) proporcionando el éter de sililo como un aceite incoloro (22,7 g, 74% de rendimiento). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ,  $\delta = 2,5$  ppm) 7,69 (s ancho, 1H), 7,64-7,61 (m, 4H), 7,50-7,42 (m, 6H), 3,67-3,62 (m, 1H), 3,58-3,51 (m, 2H), 2,24-2,04 (m, 3H), 1,87-1,81 (m, 1H), 1,00 (s, 9H).

Se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (38,5 g, 177 mmol) en porciones como un sólido durante 10 min a una solución en diclorometano (200 ml) del éter de sililo preparado antes (31,2 g, 88,3 mmol), trietilamina (8,93 g, 88 mmol) y DMAP (1,08 g, 8,83 mmol) y se agitó durante 18 h a 24 °C. Se eliminó al vacío la mayoría del material volátil y la materia prima se suspendió en acetato de etilo al 20%/hexanos y se aplicó a un embudo de 2 litros que contenía 1,3 l de gel de sílice y eluyó después con 3 l de acetato de etilo al 20%/hexano y 2 l de acetato de etilo al 50%). Tras concentrar las fracciones deseadas en un evaporador rotatorio, se lavó con hexanos una suspensión blanca de sólido formado que se filtró y se secó al vacío proporcionando el carbamato Ejemplo M-5a como un sólido blanco (32,65 g, 82% de rendimiento). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ,  $\delta = 2,5$  ppm) 7,61-7,59 (m, 2H), 7,56-7,54 (m, 2H), 7,50-7,38 (m, 6H), 4,18 (m, 1H), 3,90 (dd,  $J = 10,4$ , 3,6, 1H), 3,68 (dd,  $J = 10,4$ , 2,1, 1H), 2,68-2,58 (m, 1H), 2,40-2,33 (m, 1H), 2,22-2,12 (m, 1H), 2,01-1,96 (m, 1H), 1,35 (s, 9H), 0,97 (s, 9H). CL (Cond. 2):  $T_R = 2,18$  min. CL/EM: análisis calculado para  $[\text{M}+\text{Na}]^+ \text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{NNaO}_4\text{Si}$ : 476,22; encontrado 476,14.

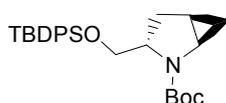
#### Ejemplo M-5b



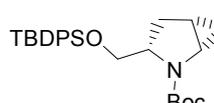
Se cargó un matraz de tres bocas equipado con un termómetro y una entrada de nitrógeno con el Ejemplo M-5a (10,05 g, 22,16 mmol) y tolueno (36 ml) y se colocó en un baño de enfriamiento a -55 °C. Cuando la temperatura

interna de la mezcla alcanzó  $-50^{\circ}\text{C}$ , se añadió gota a gota durante 30 min trietilborohidruro de litio (23 ml de 1,0 M/tetrahidrofurano, 23 mmol) y la mezcla se agitó durante 35 min, manteniendo la temperatura interna entre  $-50^{\circ}\text{C}$  y  $-45^{\circ}\text{C}$ . Se añadió gota a gota durante 10 min base de Hunig (16,5 ml, 94 mmol). A continuación, se añadió DMAP (34 mg, 0,278 mmol) en un lote, seguido por la adición de anhídrido trifluoroacético (3,6 ml, 25,5 mmol) durante 15 min, manteniendo la temperatura interna entre  $-50^{\circ}\text{C}$  y  $-45^{\circ}\text{C}$ . Se retiró el baño de enfriamiento 10 minutos después y la mezcla de reacción se agitó durante 14 h dejando elevarse hasta temperatura ambiente. Se diluyó con tolueno (15 ml), se enfrió con un baño de hielo-agua y se trató lentamente con agua (55 ml) durante 5 min. Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con agua (50 ml, 2x) y se concentró al vacío. La materia prima se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; acetato de etilo al 5%/hexanos) proporcionando el Ejemplo M-5b como un aceite viscoso incoloro (7,947 g, 82% de rendimiento). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  = 2,5 ppm) 7,62-7,58 (m, 4H), 7,49-7,40 (m, 6H), 6,47 (s ancho, 1H), 5,07/5,01 (d ancho solapante 1H), 4,18 (s ancho, 1H), 3,89 (s ancho, 0,49H), 3,69 (s ancho, 1,51H), 2,90-2,58 (m ancho, 2H), 1,40/1,26 (s ancho solapante, 9H), 0,98 (s, 9H). CL (Cond. 2):  $T_R$  = 2,41 min. CL/EM: análisis calculado para  $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{NNaO}_3\text{Si}$ : 460,23; encontrado 460,19.

### 15 Ejemplos M-5c-1 y M-5c-2



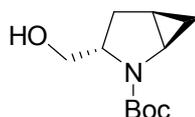
M-5c-1



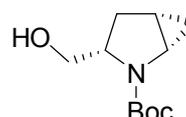
M-5c-2

Se añadió gota a gota durante 15 min dietil cinc (19 ml de  $\sim 1$  M en tolueno, 20,9 mmol) a una solución enfriada ( $-30^{\circ}\text{C}$ ) en tolueno (27 ml) del dihidropirrol Ejemplo M-5b (3,94 g, 9,0 mmol). Se añadió gota a gota durante 10 min cloroyodometano (estabilizado sobre cobre; 3,0 ml, 41,2 mmol) y se agitó manteniendo la temperatura del baño a  $-25^{\circ}\text{C}$  durante 1 h y entre  $-25^{\circ}\text{C}$  y  $-21^{\circ}\text{C}$  durante 18,5 h. La mezcla de reacción se abrió al aire y se inactivó mediante la adición lenta de solución saturada al 50% de bicarbonato sódico (40 ml) y luego se retiró del baño de enfriamiento y se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se filtró a través de un papel de filtro y la torta del filtro se lavó con 50 ml de tolueno. La fase orgánica del filtrado se separó y se lavó con agua (40 ml, 2x), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y concentró al vacío. La materia prima se purificó usando un sistema BIOTAGE® (350 g de gel de sílice; la muestra se cargó con acetato de etilo al 7%/hexanos; eluyó con acetato de etilo al 7-20%/hexanos) proporcionando los Ejemplos M-5c-1 / 5c-2 como un aceite viscoso incoloro, fundamentalmente como el isómero trans (3,691 g, 90,7%). [Nota: no se determinó en esta etapa la relación exacta trans/cis]. RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  = 2,50, 400 MHz) del Ejemplo M-5c-1: 7,62-7,60 (m, 4H), 7,49-7,40 (m, 6H), 3,76 (m ancho, 1H), 3,67 (m ancho, 2H), 3,11-3,07 (m, 1H), 2,23 (m ancho, 1H), 2,03 (m ancho, 1H), 1,56-1,50 (m, 1H), 1,33 (s ancho, 9H), 1,00 (s, 9H), 0,80-0,75 (m, 1H), 0,30 (m ancho, 1H). CL (Cond. 2):  $T_R$  = 2,39 min. CL/EM: análisis calculado para  $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{NNaO}_3\text{Si}$ : 474,24; encontrado 474,14.

### Ejemplos M-5d-1 y M-5d-2



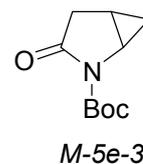
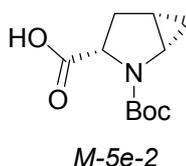
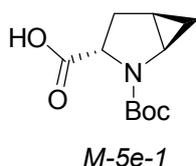
M-5d-1



M-5d-2

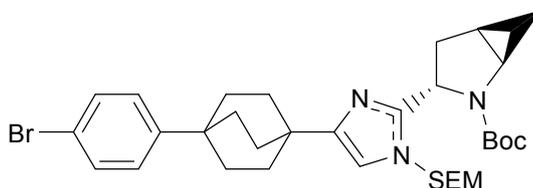
Se añadió gota a gota durante 5 min TBAF (7,27 ml de 1,0 M en THF, 7,27 mmol) a una solución en THF (30 ml) de los Ejemplos M-5c-1 / -5c-2 (3,13 g, 6,93 mmol) y la mezcla se agitó en condiciones ambientales durante 4,75 horas. Después, esta se trató con solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5 ml), se eliminó al vacío la mayoría del componente volátil y el residuo se repartió entre  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (70 ml) y solución saturada al 50% de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (30 ml). La fase acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 ml) y la fase orgánica reunida se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró, se concentró al vacío y luego se expuso a alto vacío durante la noche. La materia prima resultante se purificó con un sistema BIOTAGE® (EtOAc al 40-50%/hexanos) proporcionando los Ejemplos M-5d-1 / 5d-2 como aceite incoloro, fundamentalmente el isómero transo, contaminado con trazas de impurezas de menor  $R_f$  (1,39 g,  $\sim 94\%$ ). [Nota: no se determinó en esta etapa la relación exacta trans/cis]. RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  = 2,50, 400 MHz) del Ejemplo M-5d-1: 4,70 (t aparente,  $J$  = 5,7, 1H), 3,62-3,56 (m, 1H), 3,49-3,44 (m, 1H), 3,33-3,27 (m, 1H), 3,08-3,04 (m, 1H), 2,07 (m ancho, 1H), 1,93-1,87 (m, 1H), 1,51-1,44 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 0,76-0,71 (m, 1H), 0,26 (m ancho, 1H).

### 45 Ejemplo M-5e



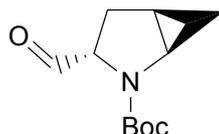
Se añadió una semisolución de NaIO<sub>4</sub> (6,46 g, 30,2 mmol) en H<sub>2</sub>O (31 ml) a una solución de los Ejemplos M-5d-1 / -5d-2 (2,15 g, 10,08 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (20 ml) y CCl<sub>4</sub> (20 ml). Se añadió inmediatamente RuCl<sub>3</sub> (0,044 g, 0,212 mmol) y la mezcla de reacción heterogénea se agitó intensamente durante 75 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O (60 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml, 3x). La fase orgánica reunida se trató con 1 ml de CH<sub>3</sub>OH, se dejó reposar durante aproximadamente 5 minutos y luego se filtró a través de un lecho corto de tierra de diatomeas (CELITE®). Se lavó el CELITE® con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) y el filtrado se sometió a evaporación rotatoria proporcionando un sólido color carbón claro. La RMN de <sup>1</sup>H de la materia prima indicó una relación molar 1,00 : 0,04 : 0,18 entre el ácido *trans* M-5e-1: el ácido que se supone *cis* M-5e-2: el subproducto M-5e-3. La materia prima se disolvió en EtOAc (~10 ml) con calentamiento y se dejó reposar en condiciones ambientales con iniciación cristalina. Después de aproximadamente 15 minutos en la fase de enfriamiento, se observó una formación de cristales. Aproximadamente 1 hora después, se añadieron hexanos (~6 ml) y la mezcla se refrigeró durante la noche (no parecía que precipitara más compuesto). La mezcla se filtró y se lavó con hexanos/EtOAc enfriado con hielo/agua (relación 2:1; 20 ml) y se secó a alto vacío proporcionando la primera recogida del Ejemplo M-5e-1 (cristales blanquecinos, 1,222 g). Las aguas madres se sometieron a evaporación rotatoria y el residuo se disolvió en ~3 ml de EtOAc (con calentamiento), se dejó reposar en condiciones ambientales durante 1 hora y luego se añadieron 3 ml de hexanos y se almacenó en un frigorífico durante ~15 horas. Se obtuvo de una forma similar una segunda recogida del Ejemplo M-5e-1 (cristales grises, 0,133 g). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm) 12,46 (s, 1H), 3,88 (s ancho aparente, 1H), 3,27 (s ancho aparente, 1H; solapado con la señal de agua), 2,28 (m ancho, 1H), 2,07 (s ancho aparente, 1H), 1,56 (s aparente, 1H), 1,40/1,34 (dos s solapados, 9H), 0,71 (m, 1H), 0,45 (m, 1H). RMN de <sup>13</sup>C (100,6 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 39,21 ppm) 172,96, 172,60, 154,45, 153,68, 78,74, 59,88, 59,58, 36,91, 31,97, 31,17, 27,77, 27,52, 14,86, 14,53, 13,69. P.f. (desc.) para la primera recogida: 147,5-149,5 °C. CL/EM: [M+Na]<sup>+</sup> = 250,22. Análisis calculado para C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>: C, 58,13; H, 7,54; N, 6,16. Encontrado (para la primera recogida): C, 58,24; H, 7,84; N, 6,07. Rotación óptica (10 mg/ml en CHCl<sub>3</sub>): [α]<sub>D</sub> = -216 y -212 para la primera y segunda recogida, respectivamente.

### Ejemplo M-5f



El Ejemplo M-5f se preparó en tres etapas a partir del Ejemplo M-5e-1 de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo M-1h a partir de (S)-Boc-prolina. [Nota: no se determinó la composición regioquímica por SEM]. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm) 7,46 (d, J = 8,6, 2H), 7,31 (d, J = 8,8, 2H), 6,76 (s, 1H), 5,27 (s ancho aparente, 1H), 5,14 (d, J = 10,9, 1H), 4,60 (s ancho aparente, 1H), 3,50-3,37 (m, 3H), 2,24 (m, 2H), 1,80 (s aparente, 12H), 1,61 (m ancho, 1H), 1,12 (s ancho, 9H), 0,89-0,73 (m, 2H), 0,70 (m ancho, 1H), 0,56 (m ancho, 1H), -0,04 (s, 9H). CL/MS (Cond. 2): T<sub>R</sub> = 2,05 min. CL/EM: análisis calculado para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>33</sub>H<sub>49</sub><sup>79</sup>BrN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Si: 642,27; encontrado 642,25.

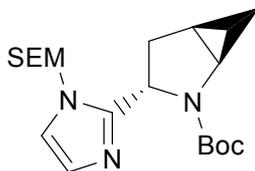
### Ejemplo M-5g



Se añadió gota a gota durante 6 min dimetilsulfóxido (1 ml, 14,09 mmol) a una solución en diclorometano (14 ml) enfriada (-78 °C) de cloruro de oxalilo (0,62 ml, 7,08 mmol) y se agitó durante 23 min. Se añadió gota a gota a la mezcla anterior durante 8 minutos una solución en diclorometano (11 ml) del Ejemplo M-5d (1,0 g, 4,69 mmol; relación *trans/cis* = ~25/1) y se continuó la agitación de la mezcla heterogénea a temperatura similar durante 80 min. Se añadió trietilamina (2,5 ml, 17,94 mmol) y la reacción se agitó a -78 °C durante 3 horas, luego a 0 °C durante 1 hora y luego se retiró el baño y se continuó agitando durante 10 min. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (25 ml) y se lavó con agua (15 ml, 2x), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó al vacío proporcionando

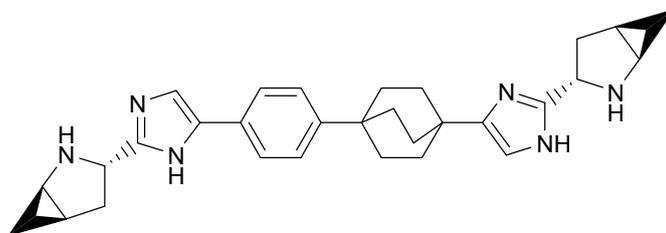
el Ejemplo M-5g como un aceite marrón claro (1,07 g). No se determinó la composición estereoquímica trans/cis del producto y se usó en la etapa siguiente sin purificación.

#### Ejemplo M-5h



- 5 El Ejemplo M-5h se preparó en dos etapas a partir del Ejemplo M-5g de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo QC-1d a partir de (S)-Boc-prolinal. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta = 2,5$  ppm) 7,14 (s aparente, 1H), 6,81 (d, J = 0,8, 1H), 5,57-5,31 (s ancho aparente, 1H), 5,22 (d, J = 5,22, 1H), 4,73 (s ancho aparente, 1H), 3,47-3,27 (m ancho, 3H), 2,24 (s ancho aparente, 2H), 1,63 (s ancho aparente, 1H), 1,45-1,02 (m ancho aparente, 9H), 0,89-0,69 (m, 3H), 0,55 (m, 1H), -0,04 (s, 9H). CL/MS (Cond. 2):  $T_R = 1,60$  min. CL/EM: análisis calculado para  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_3\text{Si}$ : 380,24; encontrado 380,21.

#### Ejemplo M-5i

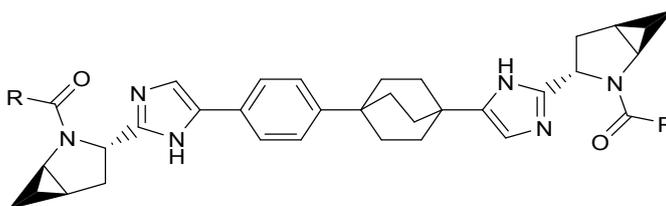


- 15 El Ejemplo M-5i (sal TFA) se preparó en dos etapas a partir del Ejemplo M-5f y Ejemplo M-5h de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo M-1j a partir del Ejemplo M-1h y el Ejemplo QC-1d, con la excepción de que se purificó la materia prima con una HPLC de fase inversa (metanol/agua/TFA) y luego se desbasificó con MCX (6 g; lavado con MeOH; elución con  $\text{NH}_3$  2,0 M/MeOH). El Ejemplo M-5i se obtuvo como una espuma blanquecina (162 mg). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta = 2,5$  ppm) 11,75 (s ancho aparente, ~1H; solo se observó uno de los NH del imidazol), 7,61 (d, J = 8,3, 2H), 7,33 (s ancho aparente, 1H), 7,29 (d, J = 8,5, 2H), 6,50 (s, 1H), 3,97 (dd, J = 9,8, 7,3, 1H), 3,88 (dd, J = 10,0, 7,2, 1H), 2,83-2,77 (m, 2H), 2,14-2,03 (m, 2H), 1,94-1,76 (m, 14H), 1,44-1,36 (m, 2H), 0,67-0,64 (m, 1H), 0,63-0,60 (m, 1H), 0,34-0,27 (m, 2H). CL/MS (Cond. 2):  $T_R = 0,94$  min. CL/EM: análisis calculado para  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_6$ : 481,31; encontrado 481,27.

#### Ejemplo M-5

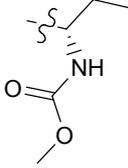
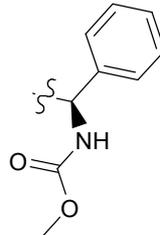
- 25 El Ejemplo M-5 (sal TFA) se preparó a partir del Ejemplo M-5i de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo M-1. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta = 2,5$  ppm): 14,13/13,98 (dos s anchos, 2H), 7,99 (s ancho, 1H), 7,69 (d, J = 8,3, 2H), 7,51 (d, J = 8,3, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,25/7,23 (dos d solapantes, J = 8,5/9,4, 1,82H), 6,99-6,93 (m ancho, 0,18H), 4,98 (m, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,40 (m, 1,77H), 4,33-4,27 (m ancho, 0,23H), 3,72 (m ancho, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 2,38-2,07 (m, 4H), 1,96-1,83 (m, 14H), 0,98-0,72 (m, 16H), (Nota: la señal de 2H parece estar solapada con la de la señal del disolvente). CL/MS (Cond. 2):  $T_R = 1,35$  min. CL/EM: análisis calculado para  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{44}\text{H}_{59}\text{N}_8\text{O}_6$ : 795,46; encontrado 795,44.

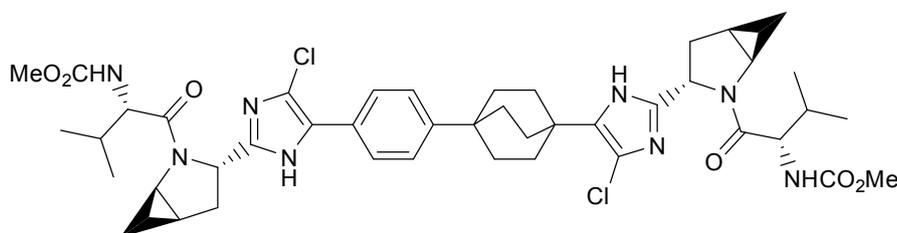
#### 30 Ejemplos M-6 y M-7



Los Ejemplos M-6 y M-7 se prepararon como sales TFA a partir del Ejemplo M-5i y los ácidos apropiados empleando el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo M-5, con la excepción de que se llevó a cabo una purificación adicional con un segundo sistema de HPLC de fase inversa (agua/acetronitrilo/TFA) para el Ejemplo M-7.

35

Ejemplo	R	T <sub>R</sub> (CL-Cond.); índice de homogeneidad, %; datos de EM
M-6		1,20 min (Cond. 2); >98%; CL/EM: análisis calculado para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>42</sub> H <sub>55</sub> N <sub>8</sub> O <sub>6</sub> : 767,42; encontrado 767,47
M-7		1,93 min (Cond. 2a); >95%; CL/EM: análisis calculado para [M+H] <sup>+</sup> C <sub>50</sub> H <sub>55</sub> N <sub>8</sub> O <sub>6</sub> : 863,42; encontrado 863,41

**Ejemplo M-8**

Se desbasificó la sal TFA del Ejemplo 5 (41 mg) con columna MCX (lavado con MeOH; NH<sub>3</sub> 2 N/MeOH) y el aceite vítreo incoloro resultante (29 mg) se disolvió en DMF (2 ml), se trató con NCS (10,7 mg, 0,080 mmol) y se calentó a 50 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta condiciones ambientales, se diluyó con MeOH y se sometió a purificación por HPCL de fase inversa (XTERRA 30x100 mm S5; agua/MeOH/TFA) proporcionando la sal TFA del Ejemplo 8 como una espuma blanca (27,4 mg). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ = 2,5 ppm) 7,61 (d, J = 8,6, 2H), 7,46 (d, J = 8,5, 2H), 7,15 (t aparente, 2H), 4,98-4,92 (m, 2H), 4,43-4,38 (m, 2H), 3,62-3,55 (un solapamiento de 'm' y 's', 8H), 2,35-2,21 (m, 4H), 2,10-1,80 (m, 16H), 1,04-0,86 (m, 14H), 0,71 (m, 2H). CL/MS (Cond. 4): T<sub>R</sub> = 3,97 min. CL/EM: análisis calculado para [M+H]<sup>+</sup> C<sub>44</sub>H<sub>58</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>8</sub>O<sub>6</sub>: 863,28; encontrado 863,40.

**Actividad biológica**

Se utilizó un ensayo de replicón VHC en la presente divulgación y se preparó, realizó y validó como se describe en la patente de propiedad conjunta PCT/US2006/022197 y por O'Boyle et al. Antimicrob Agents Chemother. 2005 Abril;49(4):1346-53. También se han usado procedimientos de ensayo que incorporan informadores de luciferasa como se describe (Apath.com).

Se usaron células con el replicón VHC-neo y células con replicón que contenían mutaciones en la región NS5A para ensayar la familia de compuestos descritos en este documento. Se determinó que los compuestos tenían una actividad de inhibición 10 veces menor en las células que contenían mutaciones que en las células de tipo silvestre. Por lo tanto, los compuestos de la presente divulgación pueden ser eficaces para inhibir la función de la proteína NS5A de VHC y se entiende que son tan eficaces en combinaciones como se ha descrito anteriormente en la solicitud de patente PCT/US2006/022197 y en la patente del presente solicitante WO/O4014852. Además, los compuestos de la presente divulgación pueden ser eficaces contra el genotipo VHC 1b. Debería entenderse además que los compuestos de la presente divulgación pueden inhibir múltiples genotipos de VHC. La Tabla 2 muestra los valores de CE<sub>50</sub> (Concentración eficaz inhibitoria al 50%) de compuestos representativos de la presente divulgación contra el genotipo 1b de HCV. En una realización, los compuestos de la presente divulgación son inhibidores de los genotipos 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a y 5a. Los valores de CE<sub>50</sub> contra 1b de HCV son como sigue: A (1-10 μM); B (100-999 nM); C (4,57-99 nM); D (2pM-4,57 nM).

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

Tabla 2

Ejemplo	CE <sub>50</sub> contra 1b (en nM o intervalo)	Intervalo	Nombre
QC-1		D	((1S)-1-((2S)-2-(4-(4'-(2-(2S)-1-(2S)-2-(metoxycarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-1,1'-bi(3-ciclohexen-1-il)-4-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbarnato de metilo
QC-2		C	((1S)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-(2S)-1-(N-(metoxycarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-1,1'-bi(3-ciclohexen-1-il)-4-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbarnato de metilo
QC-3		D	(1R,1'R)-2,2'-(1,1'-bi(3-ciclohexen-1-il)-4,4'-diilbis(1H-imidazol-4,2-dil(2S)-2,1-pirrolidindil))bis(N,N-dietil-2-oxo-1-feniletanamina)
QC-4		C	((1S)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-(2S)-1-(N-(metoxycarbonil)-O-metil-L-seril)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-1,1'-bi(3-ciclohexen-1-il)-4-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-(metoximetil)-2-oxoetil)carbarnato de metilo
QC-5		D	((1S,2R)-2-metoxi-1-((2S)-2-(4-(4'-(2-(2S)-1-(N-(metoxycarbonil)-O-metil-L-treonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-1,1'-bi(3-ciclohexen-1-il)-4-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbarnato de metilo
QC-6		B	((1S)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-(2S)-1-(N-(metoxycarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-1,1'-bi(ciclohexil)-4-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbarnato de metilo
QC-7	17,11	A	((1S)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-(2S)-1-(N-(metoxycarbonil)-O-metil-L-seril)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-1,1'-bi(ciclohexil)-4-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-(metoximetil)-2-oxoetil)carbarnato de metilo
QC-8	2,40	B	((1S,2R)-2-metoxi-1-((2S)-2-(4-(4'-(2-(2S)-1-(N-(metoxycarbonil)-O-metil-L-treonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-1,1'-bi(ciclohexil)-4-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbarnato de metilo
QC-9	0,011	D	((1S)-1-((2S)-2-(4-(4'-(2-(2S)-1-(2S)-2-(metoxycarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)fenil)-1-ciclohexen-1-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbarnato de metilo
QC-10		C	((1S)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-(2S)-1-(N-(metoxycarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-3-ciclohexen-1-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbarnato de metilo

(continuación)

Ejemplo	CE <sub>50</sub> contra 1b (en nM o intervalo)	Intervalo	Nombre
QC-11		C	((1S)-2-((2S)-2-(4-(4-(2-((2S)-1-(N-(metoxycarbonil)-O-metil-L-seril)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-3-ciclohexen-1-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-(metoximetil)-2-oxoetil)carbamato de metilo
QC-12		C	((1S,2R)-2-metoxi-1-(((2S)-2-(4-(4-(2-((2S)-1-(N-(metoxycarbonil)-O-metil-L-treonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-3-ciclohexen-1-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metilo
QC-13		C	((1S)-1-(((2S)-2-(4-(1-(4-(2-((2S)-1-(2S)-2-((metoxycarbonil)amino)-3-metilbutanol)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)fenil)-4-piperidinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo
QC-14		B	((1S)-2-((2S)-2-(4-(4-(2-((2S)-1-(N-(metoxycarbonil)-O-metil-L-seril)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-1-piperidinil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-(metoximetil)-2-oxoetil)carbamato de metilo
QC-15		C	((1S)-1-(((2S)-2-(4-(1-(4-(2-((2S)-1-(2S)-2-((metoxycarbonil)amino)-3,3-dimetilbutanol)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)fenil)-4-piperidinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2,2-dimetilpropil)carbamato de metilo
QC-16		D	((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4-(2-((2S)-1-(2S)-2-((metoxycarbonil)amino)-3-metilbutanol)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)ciclohexil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo (isómero I)
QC-17		D	((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4-(2-((2S)-1-(2S)-2-((metoxycarbonil)amino)-3-metilbutanol)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)ciclohexil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo (isómero II)
M-1	0,009	D	((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4-(2-((2S)-1-(2S)-2-((metoxycarbonil)amino)-3-metilbutanol)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)fenil)biciclo[2.2.2]oct-1-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo
M-2		C	((1S)-2-((2S)-2-(4-(4-(2-((2S)-1-(N-(metoxycarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)biciclo[2.2.2]oct-1-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metilo

(continuación)

Ejemplo	CE <sub>50</sub> contra 1b (en nM o intervalo)	Intervalo	Nombre
M-3		D	((1R)-2-((2S)-2-(4-(4-(2-(2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)biciclo[2.2.2]oct-1-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbarnato de metilo
M-4		A	((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4-(2-(2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)fenil)biciclo[2.2.2]oct-1-il)-1,3-oxazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbarnil)-2-metilpropil)carbarnato de metilo
M-5		D	((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(5-(4-(4-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabaciclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-5-il)biciclo[2.2.2]oct-1-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabaciclo[3.1.0]hex-2-il)carbarnil)-2-metilpropil)carbarnato de metilo
M-6		D	((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(5-(4-(4-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)butanoil)-2-azabaciclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-5-il)biciclo[2.2.2]oct-1-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabaciclo[3.1.0]hex-2-il)carbarnil)propil)carbarnato de metilo
M-7		D	((1R)-2-((1R,3S,5R)-3-(5-(4-(4-(2-((1R,3S,5R)-2-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-azabaciclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-5-il)biciclo[2.2.2]oct-1-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabaciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-feniletil)carbarnato de metilo
M-8		D	((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-chloro-5-(4-(4-(4-chloro-2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabaciclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-5-il)biciclo[2.2.2]oct-1-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabaciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-azabaciclo[3.1.0]hex-2-il)carbarnil)-2-metilpropil)carbarnato de metilo

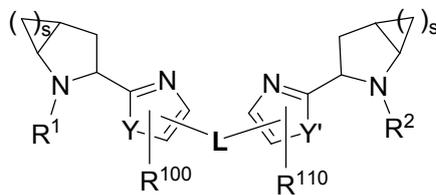
Los compuestos de la presente divulgación pueden inhibir VHC mediante mecanismos además de o distintos a la inhibición de NS5A. En una realización los compuestos de la presente divulgación inhiben el replicón de VHC y en otra realización los compuestos de la presente divulgación inhiben NS5A.

- 5 Será evidente para el experto en la técnica que la presente divulgación no está limitada a los anteriores ejemplos ilustrativos y que puede realizarse en otras formas específicas sin separarse de sus atributos esenciales. Por lo tanto, se desea que los ejemplos se consideren a todos los efectos ilustrativos y no restrictivos, haciéndose referencia a las reivindicaciones anexas, en lugar de a los ejemplos anteriores y, por lo tanto, se pretende que todos los cambios que entren dentro del significado y del alcance de equivalencia de las reivindicaciones estén incluidos en las mismas.

10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):

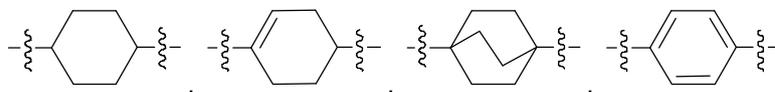


(I),

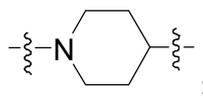
5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

s es 0 o 1;

L es  $-L^1-L^2-$ , en el que  $L^1$  y  $L^2$  son seleccionados independientemente de:

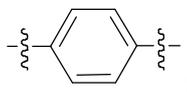


y



10

con la condición de que al menos uno de  $L^1$  y  $L^2$  sea distinto de



Y e Y' son independientemente oxígeno (O) o NH;

R<sup>1</sup> es hidrógeno o  $-C(O)R^x$ ;

15 R<sup>2</sup> es hidrógeno o  $-C(O)R^y$ ;

R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> son seleccionados independientemente de cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, alcoxi y alquilo sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de arilo, alquenilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo,  $-OR^3$ ,  $-C(O)OR^4$ ,  $-NR^aR^b$  y  $-C(O)NR^cR^d$ ,

20 en los que arilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, haloalquilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, halógeno, ciano, nitro,  $-C(O)OR^4$ ,  $OR^5$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $(NR^aR^b)$ alquilo y  $(MeO)(HO)P(O)O-$  y

en los que cicloalquilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente condensados con un anillo aromático y pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, hidroxilo, halógeno, arilo,  $-NR^aR^b$ , oxo y  $-C(O)OR^4$ ;

25 R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo o arilalquilo;

R<sup>4</sup> es alquilo o arilalquilo;

R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo o arilalquilo;

30 R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilalquilo, heteroarilo,  $-C(O)R^6$ ,  $-C(O)OR^7$ ,  $-C(O)NR^cR^d$  y  $(NR^cR^d)$ alquilo, o como alternativa, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de cinco o seis miembros o una estructura de anillo bicíclica con puente,

en el que dicho anillo de cinco o seis miembros o dicha estructura de anillo bicíclica con puente pueden contener opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre y pueden contener uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, arilo, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> y halógeno;

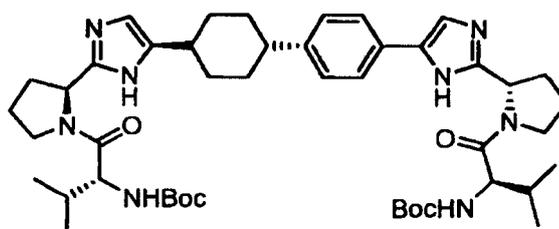
R<sup>6</sup> es alquilo;

R<sup>7</sup> es alquilo, arilalquilo, cicloalquilo o haloalquilo;

R<sup>100</sup> y R<sup>110</sup> son seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, cianoalquilo y halo;

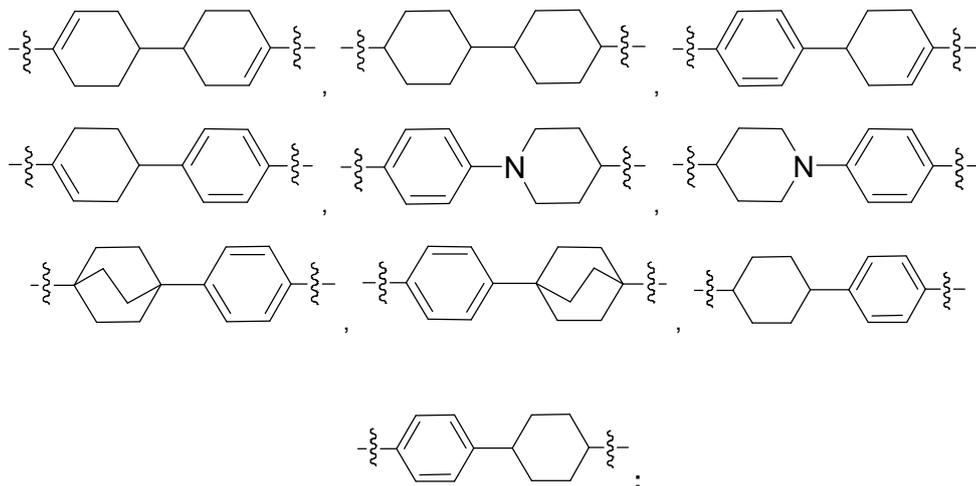
R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> son seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, arilalquilo y cicloalquilo,

5 con la condición de que el siguiente compuesto esté excluido



2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que L se selecciona de:

10



y

15

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en el que cada uno de Y e Y' es NH.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en el que Y es oxígeno (O), e Y' es NH.

5. El compuesto de la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en el que:

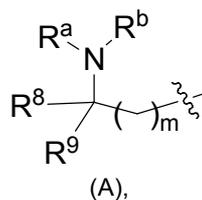
20

R<sup>1</sup> es -C(O)R<sup>x</sup>;

R<sup>2</sup> es -C(O)R<sup>y</sup>;

R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> son independientemente alquilo sustituido con al menos un -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,

caracterizado por la Fórmula (A):



25 en la que:

m es 0 o 1;

R<sup>8</sup> es hidrógeno o alquilo;

R<sup>9</sup> se selecciona de hidrógeno, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo y

5 alquilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de arilo, alqueno, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, heterobiciclilo, -OR<sup>3</sup>, -C(O)OR<sup>4</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> y -C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>,

en los que arilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, haloalquilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, halógeno, ciano, nitro, -C(O)OR<sup>4</sup>, OR<sup>5</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, (NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)alquilo y (MeO)(HO)P(O)O- y

10 en los que cicloalquilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente condensados con un anillo aromático y pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, hidroxilo, halógeno, arilo, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, oxo y -C(O)OR<sup>4</sup>;

R<sup>100</sup> y R<sup>110</sup> son seleccionados independientemente de hidrógeno y halo; y

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> son según se definen en la reivindicación 1.

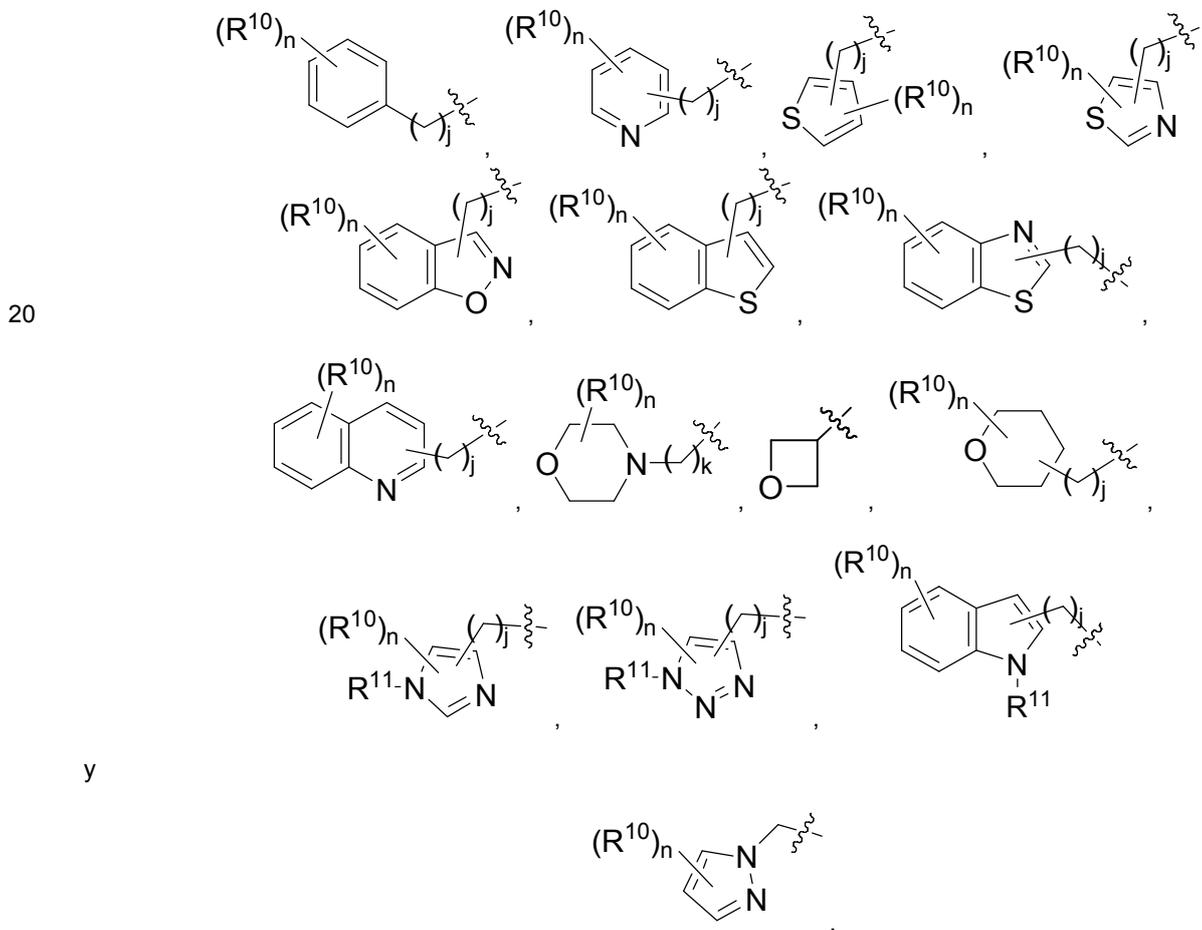
6. El compuesto de la reivindicación 5, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en el que:

15 m es 0;

R<sup>8</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>;

R<sup>9</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con -OR<sup>12</sup>,

cicloalquilo C<sub>3</sub> a C<sub>6</sub>, alilo, -CH<sub>2</sub>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, (NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>)alquilo,



25 en las que j es 0 o 1;

k es 1, 2 o 3;

n es 0 o un número entero seleccionado de 1 a 4;

cada R<sup>10</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, halógeno, nitro, -OBn o (MeO)(OH)P(O)O-;

5 R<sup>11</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> o bencilo;

R<sup>12</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> o bencilo;

R<sup>a</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>;

R<sup>b</sup> es alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub> a C<sub>6</sub>, bencilo, 3-piridilo, pirimidin-5-ilo, acetilo, -C(O)OR<sup>7</sup> o -C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;

R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>;

10 R<sup>c</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>; y

R<sup>d</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub> a C<sub>6</sub>.

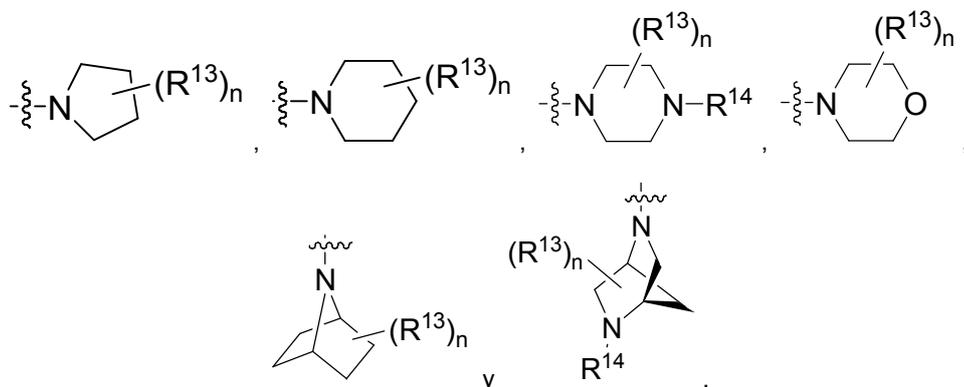
7. El compuesto de la reivindicación 5, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en el que:

m es 0;

R<sup>8</sup> es hidrógeno.

15 R<sup>9</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con uno hasta cinco sustituyentes seleccionados de alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, halógeno, alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, hidroxilo, ciano y nitro; y

NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> es un grupo heterociclilo o heterobiciclilo seleccionado de:



20 en las que n es 0, 1 o 2;

cada R<sup>13</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, fenilo, trifluorometilo, halógeno, hidroxilo, metoxi y oxo; y

R<sup>14</sup> es alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, fenilo, bencilo o un grupo C(O)OR<sup>15</sup>, en el que R<sup>15</sup> es alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, fenilo o bencilo.

8. El compuesto de la reivindicación 5, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en el que:

25 m es 1;

R<sup>8</sup> es hidrógeno.

R<sup>9</sup> es alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, arilalquilo o heteroarilalquilo;

R<sup>8</sup> es hidrógeno; y

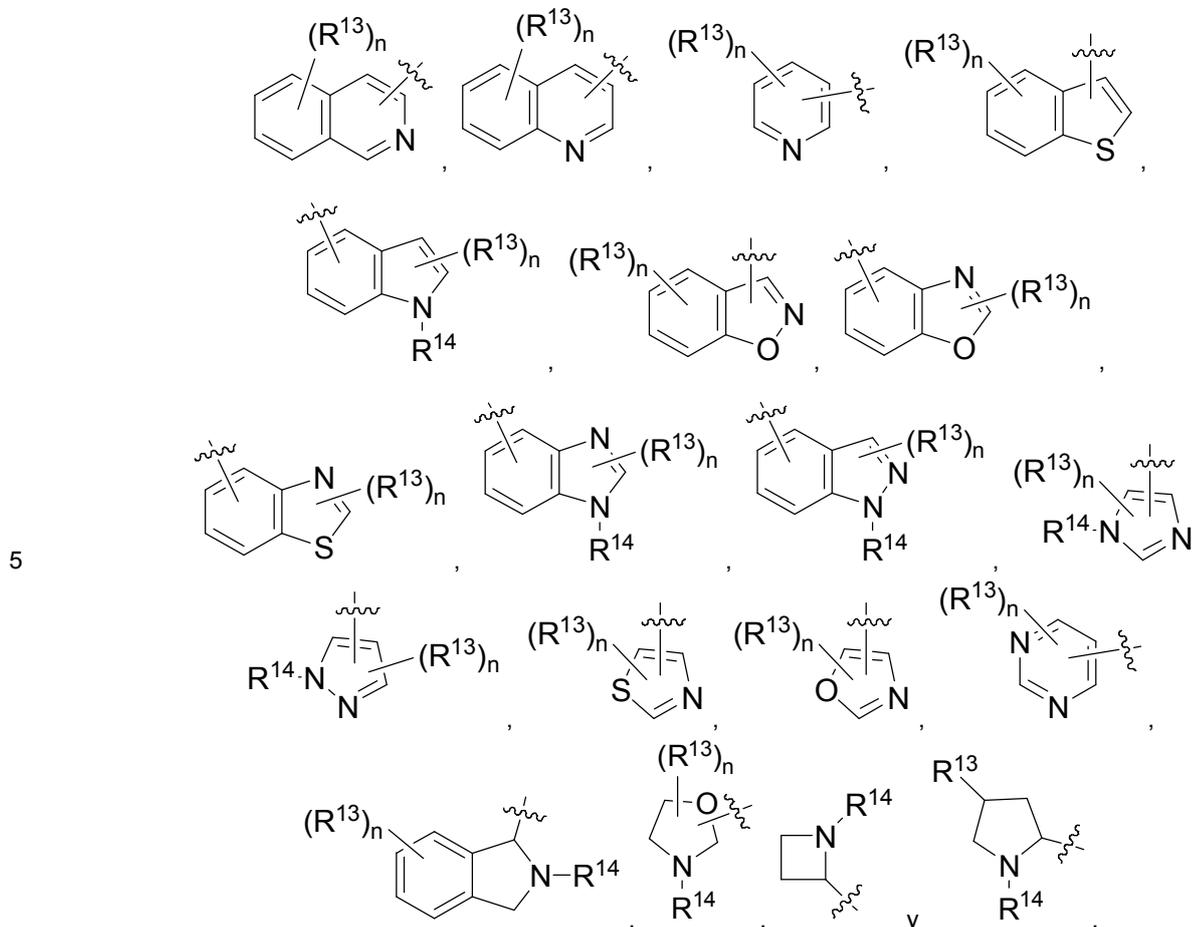
R<sup>b</sup> es -C(O)OR<sup>4</sup>, en el que R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>.

30 9. El compuesto de la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en el que:

R<sup>1</sup> es -C(O)R<sup>x</sup>;

R<sup>2</sup> es -C(O)R<sup>y</sup>; y

R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> son heteroarilo o heterociclilo seleccionados independientemente de:



en las que n es 0 o un número entero seleccionado de 1 a 4;

10 cada R<sup>13</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, fenilo, bencilo, alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, heterociclilo, halógeno, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, hidroxilo, ciano y oxo, en la que R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> son independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>; y

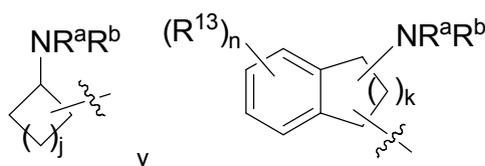
R<sup>14</sup> es hidrógeno (H), alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, bencilo o -C(O)OR<sup>4</sup>, en la que R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>.

10. El compuesto de la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en el que:

R<sup>1</sup> es hidrógeno o -C(O)R<sup>x</sup>;

15 R<sup>2</sup> es hidrógeno o -C(O)R<sup>y</sup>;

R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> son cicloalquilo seleccionado independientemente de:



en las que j es 0, 1, 2 o 3;

k es 0, 1 o 2;

20 n es 0 o un número entero seleccionado de 1 a 4;

cada R<sup>13</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, halógeno, hidroxilo, ciano y nitro; y

R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, o C(O)OR<sup>4</sup>, en la que R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>.

11. El compuesto de la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en el que:

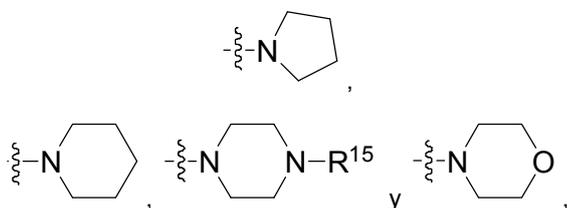
5 R<sup>1</sup> es -C(O)R<sup>x</sup>;

R<sup>2</sup> es -C(O)R<sup>y</sup>;

R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> son independientemente arilalquilo, en el que la parte arilo de dicho arilalquilo puede estar opcionalmente sustituida con (NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)alquilo; y

R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, o bencilo o

10 como alternativa, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de cinco o seis miembros seleccionado de



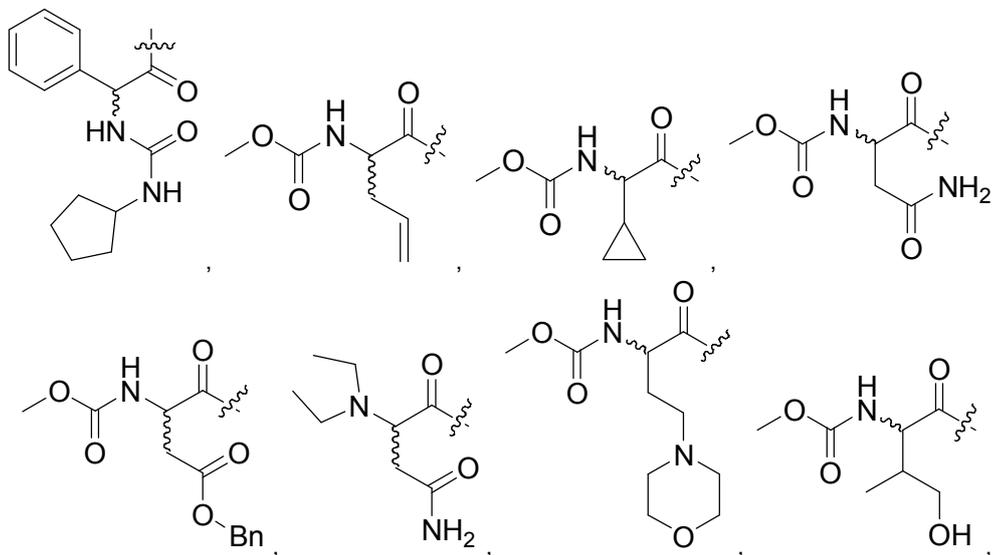
en las que R<sup>15</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> o bencilo.

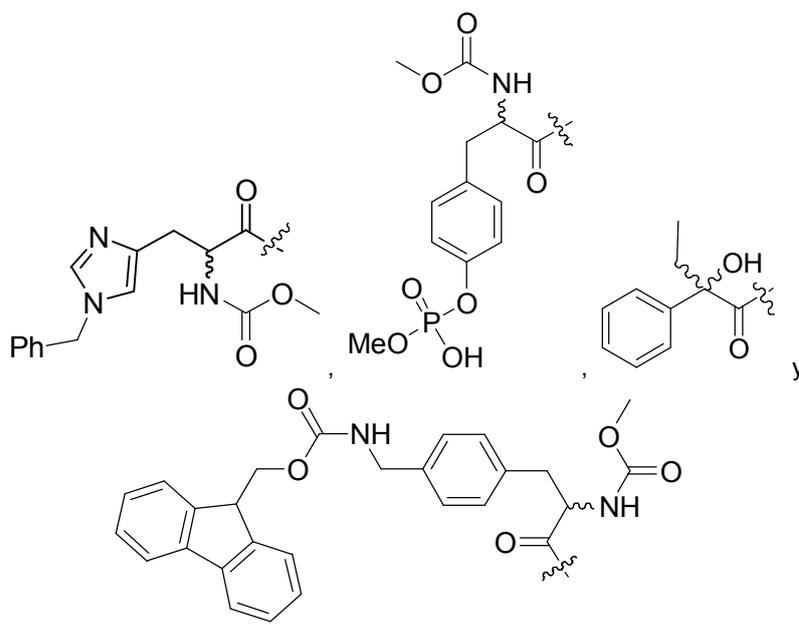
15 12. El compuesto de la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en el que:

R<sup>1</sup> es -C(O)R<sup>x</sup>;

R<sup>2</sup> es -C(O)R<sup>y</sup>; y

R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> son iguales y son seleccionados del grupo que consiste en:





en las que un enlace ondulado ( ~ ) en la estructura indica que un centro estereogénico al que está unido el enlace puede tomar bien la configuración (R) o bien la configuración (S) en tanto en cuanto no se violen los principios del enlace químico.

5

13. El compuesto de la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en el que:

$R^1$  es  $-C(O)R^x$ ;

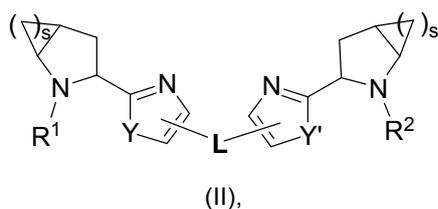
$R^2$  es  $-C(O)R^y$ ; y

$R^x$  y  $R^y$  son ambos t-butoxi.

10

14. El compuesto de la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en el que  $R^1$  y  $R^2$  son ambos hidrógeno.

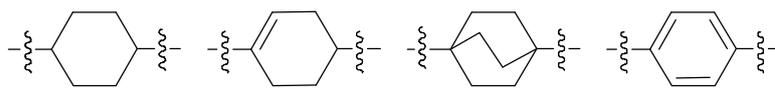
15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de Fórmula (II):



15 o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en la que:

s es 0 o 1;

L es  $-L^1-L^2-$ , en el que  $L^1$  y  $L^2$  son seleccionados independientemente de:



y



20

con la condición de que al menos uno de  $L^1$  y  $L^2$  sea distinto de



Y e Y' son independientemente oxígeno (O) o NH;

R<sup>1</sup> es hidrógeno o -C(O)R<sup>x</sup>;

R<sup>2</sup> es hidrógeno o -C(O)R<sup>y</sup>;

- 5 R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> son seleccionados independientemente de cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, alcoxi y alquilo sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de arilo, alqueno, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, -OR<sup>3</sup>, -C(O)OR<sup>4</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> y -C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>,

10 en los que arilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, haloalquilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, halógeno, ciano, nitro, -C(O)OR<sup>4</sup>, OR<sup>5</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, (NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)alquilo y (MeO)(HO)P(O)O- y

en los que cicloalquilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente condensados con un anillo aromático y pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, hidroxilo, halógeno, arilo, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, oxo y -C(O)OR<sup>4</sup>;

R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo o arilalquilo;

- 15 R<sup>4</sup> es alquilo o arilalquilo;

R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo o arilalquilo;

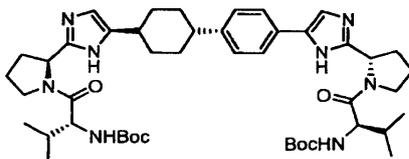
20 R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilalquilo, heteroarilo, -C(O)R<sup>6</sup>, -C(O)OR<sup>7</sup>, -C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> y (NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>)alquilo, o como alternativa, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de cinco o seis miembros o una estructura de anillo bicíclica con puente, en el que dicho anillo de cinco o seis miembros o dicha estructura de anillo bicíclica con puente opcionalmente puede contener uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre y pueden contener uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, arilo, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> y halógeno;

R<sup>6</sup> es alquilo;

- 25 R<sup>7</sup> es alquilo, arilalquilo o haloalquilo; y

R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> son seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, arilalquilo y cicloalquilo,

con la condición de que el siguiente compuesto esté excluido



- 30 16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, seleccionado del grupo que consiste en:

((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-1,1'-bi(3-ciclohexen-1-il)-4-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;

((1S)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-1,1'-bi(3-ciclohexen-1-il)-4-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metilo;

- 35 (1R,1'R)-2,2'-(1,1'-bi(3-ciclohexen-1-il)-4,4'-diilbis(1H-imidazol-4,2-diil(2S)-2,1-pirrolidindil))bis(N,N-dietyl-2-oxo-1-feniletanamina);

((1S)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-seril)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-1,1'-bi(3-ciclohexen-1-il)-4-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-(metoximetil)-2-oxoetil)carbamato de metilo;

- 40 ((1S,2R)-2-metoxi-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-treonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-1,1'-bi(3-ciclohexen-1-il)-4-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metilo;

- ((1S)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-1,1'-bi(ciclohexil)-4-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metilo;
- ((1S)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-seril)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-1,1'-bi(ciclohexil)-4-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-(metoximetil)-2-oxoetil)carbamato de metilo;
- 5 ((1S,2R)-2-metoxi-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-treonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-1,1'-bi(ciclohexil)-4-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metilo;
- ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4-(4-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)fenil)-1-ciclohexen-1-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- 10 ((1S)-2-((2S)-2-(4-(4-(4-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-3-ciclohexen-1-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metilo;
- ((1S)-2-((2S)-2-(4-(4-(4-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-seril)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-3-ciclohexen-1-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-(metoximetil)-2-oxoetil)carbamato de metilo;
- ((1S,2R)-2-metoxi-1-(((2S)-2-(4-(4-(4-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-treonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-3-ciclohexen-1-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metilo;
- 15 ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(1-((4-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)fenil)4-piperidinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- ((1S)-2-((2S)-2-(4-(4-(4-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-seril)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-1-piperidinil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-(metoximetil)-2-oxoetil)carbamato de metilo;
- 20 ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(1-(4-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)fenil)-4-piperidinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2,2-dimetilpropil)carbamato de metilo;
- ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4-(4-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)fenil)biciclo[2.2.2]oct-1-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- ((1S)-2-((2S)-2-(4-(4-(4-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)biciclo[2.2.2]oct-1-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metilo;
- 25 ((1R)-2-((2S)-2-(4-(4-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)biciclo[2.2.2]oct-1-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo;
- ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4-(4-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)fenil)biciclo[2.2.2]oct-1-il)-1,3-oxazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- 30 ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(5-(4-(4-(4-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-5-il)biciclo[2.2.2]oct-1-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(5-(4-(4-(4-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)butanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-5-il)biciclo[2.2.2]oct-1-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)propil)carbamato de metilo;
- 35 ((1R)-2-((1R,3S,5R)-3-(5-(4-(4-(4-(2-((1R,3S,5R)-2-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-5-il)biciclo[2.2.2]oct-1-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo;
- ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4-(4-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)ciclohexil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- 40 ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-cloro-5-(4-(4-(4-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-5-il)biciclo[2.2.2]oct-1-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo; y

sus estereoisómeros correspondientes.

17. Una composición que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

18. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una infección por VHC en un paciente.