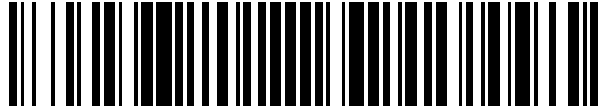


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 553 573**

51 Int. Cl.:

**C07C 271/22** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.03.2001 E 10178907 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.11.2015 EP 2272825**

54 Título: **Ácido (amino protegido)-hidroxi-adamantano-carboxílico y procedimiento para su preparación**

30 Prioridad:

**10.03.2000 US 188555 P**

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

**10.12.2015**

73 Titular/es:

**ASTRAZENECA AB (100.0%)  
151 85 Södertälje, SE**

72 Inventor/es:

**ROBL, JEFFREY A.;  
SULSKY, RICHARD B.;  
AUGERI, DAVID J.;  
MAGNIN, DAVID R.;  
HAMANN, LAWRENCE G. y  
BETEBENNER, DAVID A.**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 553 573 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

Ácido (amino protegido)-hidroxi-adamantano-carboxílico y procedimiento para su preparación

La presente invención se refiere a un ácido (amino protegido)-hidroxi-adamantano-carboxílico, un método para preparar el ácido (amino protegido)-hidroxi-adamantano-carboxílico a partir del ácido (amino protegido)-adamantano-carboxílico y a un método para preparar el ácido amino-adamantano-carboxílico.

El ácido (amino protegido)-hidroxi-adamantano-carboxílico y los métodos de la presente invención, se pueden usar para preparar inhibidores basados en pirrolidina condensada con ciclopropilo de dipeptidil peptidasa IV (DP-4), que se puede usar para tratar la diabetes, en especial la diabetes de tipo II, así como la hiperglucemia, síndrome X, complicaciones diabéticas, hiperinsulinemia, obesidad, aterosclerosis y enfermedades relacionadas, así como diferentes enfermedades inmunomoduladoras y enfermedad intestinal inflamatoria crónica, usando dichas pirrolidinas condensadas con ciclopropilo solas o en combinación con otro tipo de agentes antidiabético y/o otro tipo de agente terapéutico.

La dipeptidil peptidasa IV (DP-4) es una serina aminodipeptidasa no clásica unida a membrana, que está localizada en una variedad de tejidos (intestino, hígado, pulmón, riñón) así como en linfocitos T de la circulación (donde la enzima se conoce como CD-26). Es responsable de la escisión metabólica de determinados péptidos endógenos (GLP-1(7-36), glucagón) in vivo, y ha demostrado actividad proteolítica contra una variedad de otros péptidos (GHRH, NPY, GLP-2, VIP) in vitro.

GLP-1(7-36) es un péptido de 29 aminoácidos derivado del procesamiento postraduccional del proglucagón en el intestino delgado. GLP-1(7-36) tiene múltiples acciones in vivo, incluyendo la estimulación de la secreción de insulina, inhibición de la secreción de glucagón, la promoción de saciedad y la ralentización del vaciado gástrico. Basándose en su perfil fisiológico, se espera que las acciones de GLP-1(7-36) sean beneficiosas en la prevención y el tratamiento de la diabetes de tipo II y potencialmente la obesidad. Para apoyar esta reivindicación, la administración exógena de GLP-1(7-36) (infusión continua) en pacientes diabéticos, ha demostrado eficacia en esta población de pacientes. Desgraciadamente, el GLP-1(7-36) es degradado rápidamente in vivo y se ha mostrado que tiene una semivida in vivo corta ( $t_{1/2} \approx 1,5$  min). Basándose en un estudio de ratones que no expresan DP-4 genéticamente reproducidos y en estudios in vivo/in vitro con inhibidores selectivos de DP-4, se ha mostrado que DP-4 es la enzima degradante principal de GLP-1(7-36) in vivo. GLP-1(7-36) es degradado eficazmente por la DP-4 a GLP-1(9-36), que se ha especulado que actúa como un antagonista fisiológico de GLP-1(7-36). Por lo tanto, la inhibición de DP-4 in vivo, debería potenciar los niveles endógenos de GLP-1(7-36) y atenuar la formación de su antagonista GLP-1(9-36) y por lo tanto servir para mejorar la afección diabética.

El documento DE 25 21 895 se refiere al compuesto ácido  $\alpha$ -amino-2-adamantil-acético, un procedimiento para la producción del compuesto y al uso del compuesto para producir  $\alpha$ -amino-2-adamantil-penicilina.

El documento US 3.325.478 se refiere a penicilinas sintéticas que tienen una cadena lateral de  $\alpha$ -amino-1-adamantilmetilo.

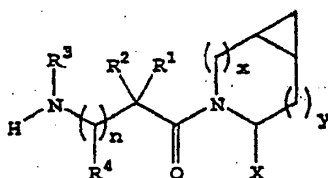
El documento DE 24 49 840 se refiere a adamantilamidinas y a un procedimiento para su producción. Se dice que dichos compuestos presentan propiedades antivíricas.

Stetter et al. estudiaron reacciones del ácido adamantano-carboxílico (*Chemische Berichte*, vol. 93, no. 5, páginas 1161-116).

La presente invención es como se define en las reivindicaciones.

Se describen en la presente memoria compuestos basados en pirrolidina condensada con ciclopropilo que inhiben la DP-4 y tienen la estructura

I



en donde x es 0 o 1, e y es 0 o 1 (con la condición de que

x = 1 cuando y = 0 y

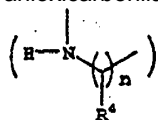
x = 0 cuando y = 1);

n es 0 o 1;

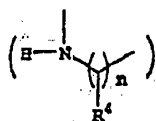
X es H o CN (es decir, ciano);

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, bicicloalquilo, tricicloalquilo, alquilcicloalquilo, hidroxialquilo, hidroxialquilcicloalquilo, hidroxicicloalquilo, hidroxibicicloalquilo, hidroxitricicloalquilo, bicicloalquilalquilo, alquiltioalquilo, arilalquiltioalquilo, cicloalquenilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloheteroalquilo y cicloheteroalquilalquilo, todos opcionalmente sustituidos a través de átomos de carbono disponibles con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos seleccionados de hidrógeno, halógeno, alquilo, polihalogenoalquilo, alcoxi, halogenoalcoxi, polihalogenoalcoxi, alcoxycarbonilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, policicloalquilo, heteroarilamino, arilamino, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro, ciano, amino, amino sustituido, alquilamino, dialquilamino, tiol, alquiltio, alquilcarbonilo, acilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquenilaminocarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, alquilsulfonilamino, alquilaminocarbonilamino, alcoxycarbonilamino, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilsulfinilo, sulfonamido o sulfonilo;

y R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> opcionalmente se pueden considerar juntos para formar -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>m</sub>- donde m es de 2 a 6, y R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de hidroxilo, alcoxi, ciano, H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloheteroalquilo, halógeno, amino, amino sustituido, cicloheteroalquilalquilo, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, alcoxycarbonilamino, ariloxycarbonilamino, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, o alquilaminocarbonilamino, o R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> opcionalmente se pueden considerar juntos para formar -(CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>)<sub>p</sub>- donde p es de 2 a 6, y R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de hidroxilo, alcoxi, ciano, H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloheteroalquilo, halógeno, amino, amino sustituido, cicloheteroalquilalquilo, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, alcoxycarbonilamino, ariloxycarbonilamino, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, o alquilaminocarbonilamino, u opcionalmente R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> junto con



forman un anillo de 5 a 7 miembros que contiene un total de 2 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O, S, SO, o SO<sub>2</sub>;

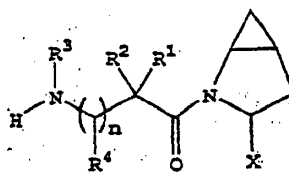


u opcionalmente R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> junto con forman un anillo de cicloheteroalquilo de 4 a 8 miembros, en donde el anillo de cicloheteroalquilo tiene un anillo de arilo opcional condensado con el mismo o un anillo de cicloalquilo de 3 a 7 miembros opcional condensado con el mismo;

e incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables, y sus profármacos ésteres y todos sus estereoisómeros.

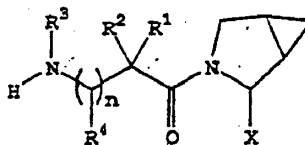
Por lo tanto, los compuestos de fórmula I incluyen las siguientes estructuras

IA



30

IB



Además, se describe en la presente memoria un método para tratar la diabetes, en especial la diabetes de tipo II, así como la homeostasis alterada de la glucosa, tolerancia alterada a la glucosa, infertilidad, síndrome del ovario poliquístico, trastornos del crecimiento, debilidad, artritis, rechazo de aloinjertos en trasplantes, enfermedades autoinmunitarias (tales como esclerodermia y esclerosis múltiple), diversas enfermedades inmunomoduladoras (tales como lupus eritematoso o psoriasis), SIDA, enfermedades intestinales (tales como enteritis necrotizante, enfermedad de inclusión de microvellosidades o enfermedad celíaca), síndrome inflamatorio del intestino, atrofia o lesión de la mucosa intestinal inducida por quimioterapia, anorexia nerviosa, osteoporosis, síndrome X, síndrome dismetabólico, complicaciones diabéticas, hiperinsulinemia, obesidad, aterosclerosis y enfermedades relacionadas, así como enfermedad inflamatoria del intestino (como la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), en donde se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de estructura I (que inhibe la DP 4) a un paciente

35

40

humano que necesita tratamiento.

Las afecciones, enfermedades y dolencias denominadas colectivamente "Síndrome X" o Síndrome metabólico se detallan en Johannsson *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 82, 727-734 (1997).

5 Además, se describe en la presente memoria un método para tratar la diabetes y enfermedades relacionadas como se han definido antes y en lo sucesivo, así como cualquiera de las otras enfermedades mencionadas antes, en donde se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de un compuesto de estructura I y uno, dos, tres o más de otros tipos de agentes antidiabéticos (que se pueden usar para tratar la diabetes y enfermedades relacionadas) y/o uno, dos o tres o más de otros tipos de agentes terapéuticos, a un paciente humano que necesite tratamiento.

10 La expresión "diabetes y enfermedades relacionadas" se refiere a diabetes de tipo II, diabetes de tipo I, tolerancia alterada a la glucosa, obesidad, hiperglucemia, síndrome X, síndrome dismetabólico, complicaciones diabéticas, síndrome dismetabólico e hiperinsulinemia.

Las afecciones, enfermedades y dolencias denominadas colectivamente "complicaciones diabéticas" incluyen retinopatía, neuropatía y nefropatía, y otras complicaciones de la diabetes conocidas.


15 La expresión "otro tipo o tipos de agentes terapéuticos" como se usa en la presente memoria, se refiere a uno o más agentes antidiabéticos (distintos de los inhibidores de DP4 de fórmula I), uno o más agentes antiobesidad, y/o uno o más agentes moduladores de lípidos (incluyendo agentes antiaterosclerosis), y/o uno o más agentes de infertilidad, uno o más agentes para tratar el síndrome del ovario poliquístico, uno o más agentes para tratar trastornos de crecimiento, uno o más agentes para tratar la debilidad, uno o más agentes para tratar la artritis, uno o más agentes para prevenir el rechazo de aloinjerto en trasplante, uno o más agentes para tratar enfermedades autoinmunitarias, uno o más agentes anti-SIDA, uno o más agentes antiosteoporosis, uno o más agentes para tratar enfermedades inmunomoduladoras, uno o más agentes para tratar la enfermedad o síndrome intestinal inflamatorio crónico y/o uno o más agentes para tratar la anorexia nerviosa.

25 La expresión agente "modulador de lípidos" como se usa en la presente memoria, se refiere a agentes que disminuyen los LDL y/o elevan los HDL y/o disminuyen los triglicéridos y/o disminuyen el colesterol total y/o otros mecanismos conocidos para el tratamiento terapéutico de trastornos lipídicos.

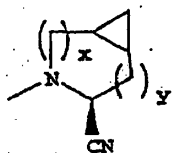
30 En los métodos anteriores, el compuesto de estructura I se usará con una relación en peso respecto al agente antidiabético u otro tipo de agente terapéutico (dependiendo de su modo de operación) en el intervalo de aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 500:1, preferiblemente de aproximadamente 0,1:1 a aproximadamente 100:1, más preferiblemente de aproximadamente 0,2:1 a aproximadamente 10:1.

Se prefieren los compuestos de fórmula I en donde R<sup>3</sup> es H o alquilo, R<sup>1</sup> es H, alquilo, cicloalquilo, bicicloalquilo, tricicloalquilo, alquilcicloalquilo, hidroxialquilo, hidroxitricicloalquilo, hidroxicicloalquilo, hidroxibicicloalquilo, o hidroxialquilcicloalquilo, R<sup>2</sup> es H o alquilo, n es 0, X es CN, x es 0 o 1 e y es 0 o 1.

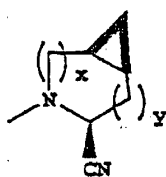
Son más preferidos compuestos de fórmula I como se han descrito antes donde X es CN o CN, y/o en donde el

35 grupo ciclopropilo condensado se identifica como .

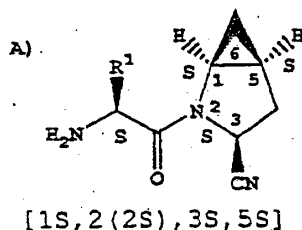
Por lo tanto, los compuestos de fórmula I preferidos incluirán el resto:



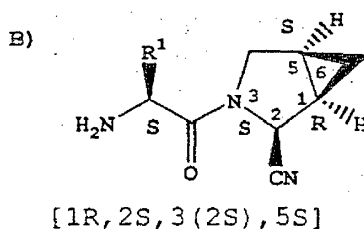
o



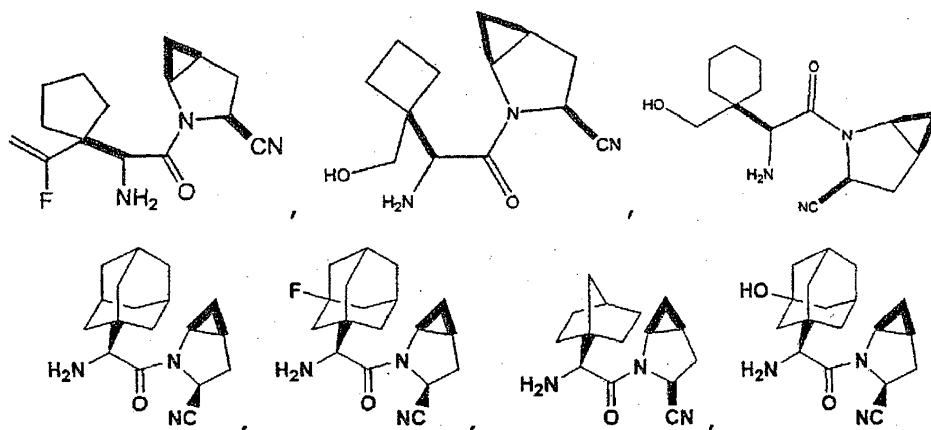
Son particularmente preferidos los siguientes compuestos:



5 en donde R<sup>1</sup> es alquilo, cicloalquilo, bicicloalquilo, tricicloalquilo, alquilcicloalquilo, hidroxialquilo, hidroxicicloalquilo, hidroxialquilcicloalquilo, hidroxibicicloalquilo o hidroxitricicloalquilo;

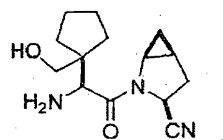


en donde R<sup>1</sup> es alquilo, cicloalquilo, bicicloalquilo, tricicloalquilo, hidroxibicicloalquilo, hidroxitricicloalquilo, alquilcicloalquilo, hidroxialquilo, hidroxicicloalquilo o hidroxialquilcicloalquilo, así como los siguientes:



10

y



Los compuestos de estructura I se pueden generar por los métodos que se muestran en los siguientes esquemas de reacción y la descripción de los mismos.

15 En relación con el esquema de reacción 1, el compuesto 1, donde PG<sub>1</sub> es un grupo protector de amina común tal como Boc, Cbz, o FMOC y X<sup>1</sup> es H o CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup> como se expone a continuación, se puede generar por métodos descritos en la presente memoria o en la bibliografía (por ejemplo, véase Sagnard et al, *Tet-Lett.*, 1995, 36, pág. 3148-3152, Tverezovsky et al, *Tetrahedron*, 1997, 53, pág. 14773-14792, Hanessian et al, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1998, 8, pág. 2123-2128). La eliminación del grupo PG<sub>1</sub> por métodos convencionales (p. ej., (1) TFA o HCl cuando PG<sub>1</sub> es Boc, o (2) H<sub>2</sub>/Pd/C, TMSI cuando PG<sub>1</sub> es Cbz, o (3) Et<sub>2</sub>NH cuando PG<sub>1</sub> es (FMOC) da la amina libre 2. La

20 amina 2 se puede acoplar con diferentes aminoácidos protegidos tales como 3 (donde PG<sub>2</sub> puede ser cualquiera de

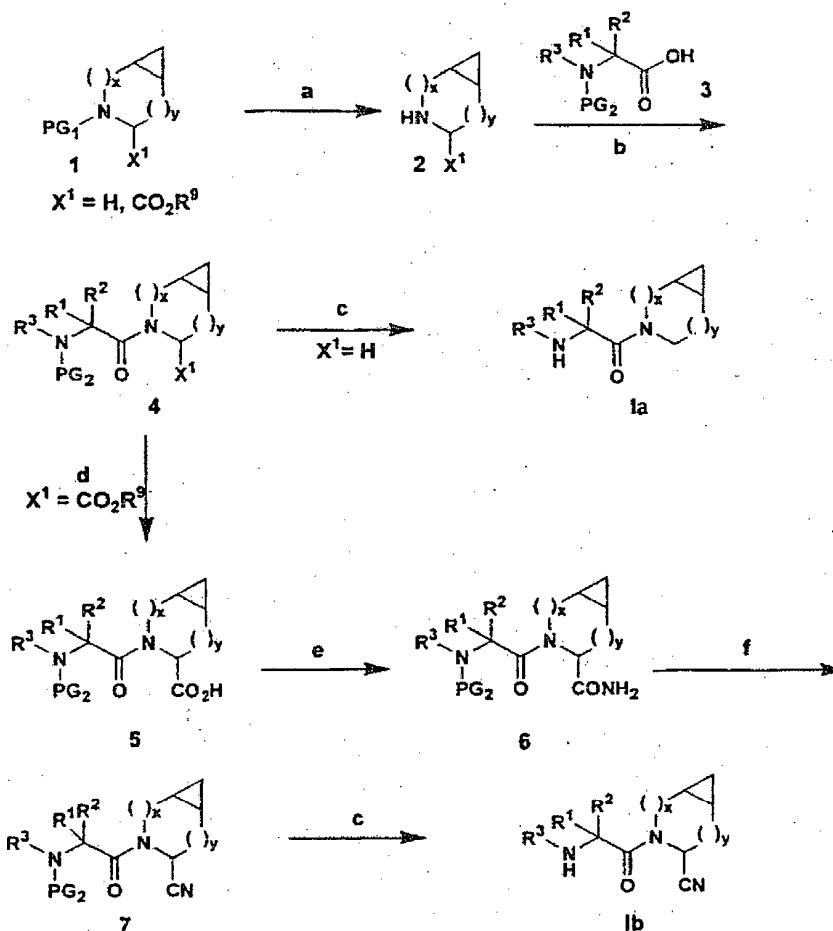
los grupos protectores PG<sub>1</sub>) usando condiciones de acoplamiento peptídico convencionales (p. ej. EDAC/HOAT, *i*-BuOCOCi/TEA, PyBop/NMM) para dar el correspondiente dipéptido 4. La eliminación del grupo protector de amina PG<sub>2</sub> proporciona el compuesto 5 donde X=H.

En el caso donde X<sup>1</sup>=CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup> (donde R<sup>9</sup> es grupo alquilo o aralquilo, tal como metilo, etilo, *t*-butilo o bencilo), el éster se puede hidrolizar en una variedad de condiciones, por ejemplo con NaOH acuoso en un disolvente adecuado tal como metanol, THF o dioxano, para proporcionar el ácido 5. La conversión del grupo ácido en la carboxamida primaria, que da el compuesto 6, se puede realizar por activación del grupo ácido (p. ej., usando *i*-BuOCOCi/TEA o EDAC) seguido de tratamiento con NH<sub>3</sub> o un equivalente de amoníaco en un disolvente tal como dioxano, éter o metanol. El grupo funcional amida se puede convertir en el grupo nitrilo por una variedad de condiciones convencionales (p. ej., POCl<sub>3</sub>/piridina/imidazol o cloruro cianúrico/DMF o anhídrido trifluoroacético, THF, piridina) para dar el compuesto 7. Finalmente, la eliminación del grupo protector PG<sub>2</sub> de forma similar a la anterior, proporciona el compuesto 1b.

En una secuencia diferente (esquema 2), el compuesto 1 donde X<sup>1</sup> es CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup> se puede saponificar al ácido y posteriormente amidar como se ha descrito antes para dar la amida 8. La eliminación del grupo PG<sub>1</sub> seguido del acoplamiento peptídico con el compuesto 3 da el compuesto 6, un compuesto intermedio en la síntesis de 1b.

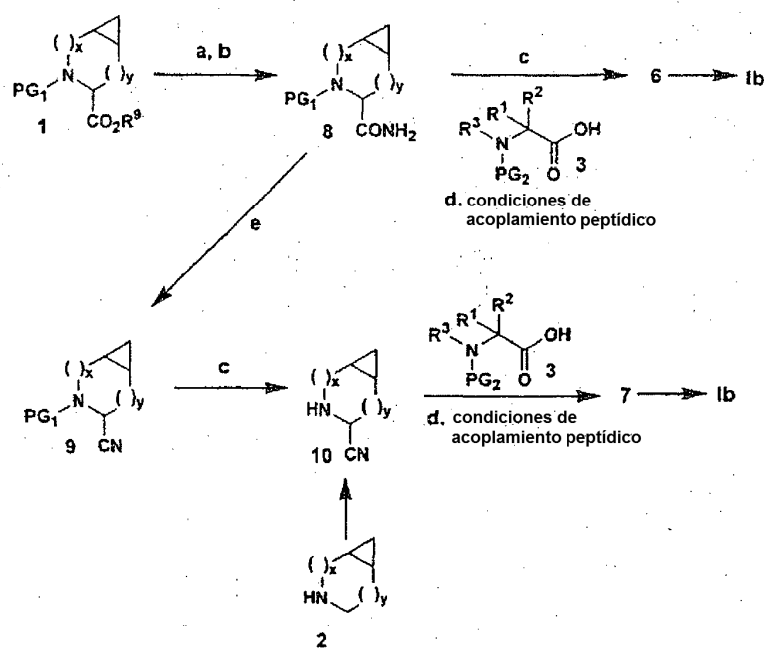
Alternativamente, el grupo carboxamida en el compuesto 8 se puede convertir en el nitrilo como se ha descrito antes, para dar el compuesto 9. La desprotección de PG<sub>1</sub> da el compuesto 10 que se puede someter a condiciones de acoplamiento peptídico convencionales para dar el compuesto 7, un compuesto intermedio en la síntesis de 1b. El compuesto 10 también se puede generar por oxidación de la amina 2 (p. ej., NCS) seguido de hidrólisis y posterior tratamiento con cianuro. El compuesto 10 se puede obtener como una mezcla de estereoisómeros o un solo isómero/diastereoisómero que puede ser epimerizado (usando procedimientos convencionales) para dar una mezcla de estereoisómeros.

Esquema 1



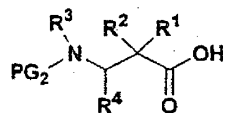
a. PG<sub>1</sub> = Boc, TFA o HCl; PG<sub>1</sub> = Cbz, H<sub>2</sub>/Pd/C o TMSi; PG<sub>1</sub> = Fmoc, Et<sub>3</sub>NH b. EDAC, HOBT, DMF o *i*-BuOCOCi/TEA o PyBop, NMM c. PG<sub>2</sub> = PG<sub>1</sub>, (véase condiciones para a) d. LiOH o NaOH MeOH o THF/H<sub>2</sub>O o dioxano e. *i*-BuOCOCi/ NMM o *i*-BuOCOCi/TEA o EDAC, después NH<sub>3</sub> en dioxano o Et<sub>2</sub>O f. POCl<sub>3</sub>, piridina, imidazol o cloruro cianúrico, DMF o TFAA, THF, piridina.

Esquema 2



a. LiOH o NaOH en MeOH o THF/H<sub>2</sub>O o dioxano b. *i*-BuOCOC/NMM o *i*-BuOCOC/TEA o EDAC, después NH<sub>3</sub> en dioxano o Et<sub>2</sub>O c. PG<sub>1</sub> = Boc, TFA o HCl; PG<sub>1</sub> = Cbz, H<sub>2</sub>/Pd/C o TMSi; PG<sub>1</sub> = Fmoc, Et<sub>3</sub>NH d. EDAC, HOBT, DMF o *i*-BuOCOC/TEA o PyBop, NMM e. POCl<sub>3</sub>, piridina, imidazol o cloruro cianurico, DMF.

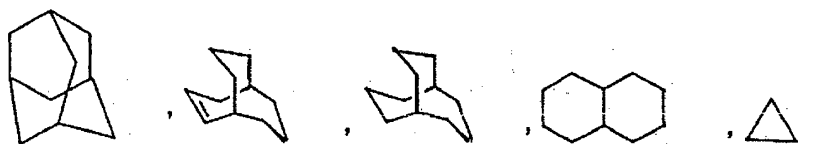
De una forma similar, β-aminoácidos tales como

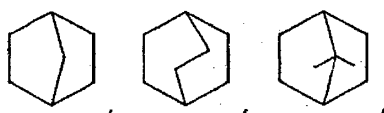


5 se pueden acoplar con el compuesto 2, la amina libre de 8 o 10, para dar las correspondientes amidas que se pueden convertir en derivados de β-aminoácidos del compuesto la o Ib siguiendo los mismos procedimientos químicos.

10 Salvo que se indique otra cosa, los términos "alquilo inferior", "alquilo" o "alc-" como se usan en la presente memoria solos o como parte de otro grupo, incluyen hidrocarburos tanto de cadena lineal como ramificada, que contienen de 1 a 20 carbonos, preferiblemente de 1 a 10 carbonos, más preferiblemente de 1 a 8 carbonos, en la cadena normal, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *t*-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, 2,2,4-trimetil-pentilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, los diferentes isómeros de cadena ramificada de los mismos, y similares, así como los grupos que incluyen de 1 a 4 sustituyentes tales como halógeno, por ejemplo, F, Br, Cl o I o CF<sub>3</sub>, alquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, aril(arilo) o diarilo, arilalquilo, arilalquiloxi, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquiloxi, amino, hidroxilo, hidroxialquilo, acilo, heteroarilo, heteroariloxi, 15 heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, alquiltio, arilalquiltio, ariloxiarilo, alquilamido, alcanoilamino, arilcarbonilamino, nitro, ciano, tiol, halogenoalquilo, trihalogenoalquilo y/o alquiltio.

20 Salvo que se indique otra cosa, el término "cicloalquilo" como se usa en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo, incluye grupos hidrocarbonados cíclicos saturados o parcialmente insaturados (que contienen 1 o 2 dobles enlaces), que contienen de 1 a 3 anillos, incluyendo alquilo monocíclico (o bicicloalquilo) y alquilo tricíclico (tricicloalquilo) que contienen un total de 3 a 20 carbonos que forman el anillo, preferiblemente de 3 a 10 carbonos, que forman el anillo y que pueden estar condensados con 1 o 2 anillos aromáticos como se describe para arilo, que incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo y ciclododecilo, ciclohexenilo, adamantilo,

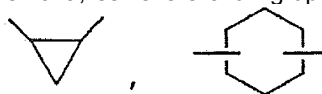


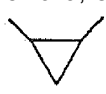


cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes tales como halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, arilo, ariloxi, arilalquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, alquilamido, alcanoilamino, oxo, acilo, arilcarbonilamino, amino, nitro, ciano, tiol y/o alquiltio y/o cualquiera de los sustituyentes para alquilo.

- 5 El término "cicloalqueno" como se usa en la presente memoria solo o como parte de otro grupo se refiere a hidrocarburos cíclicos que contienen de 3 a 12 carbonos, preferiblemente de 5 a 10 carbonos y 1 o 2 dobles enlaces. Los ejemplos de grupos cicloalqueno incluyen ciclohexeno, ciclohexeno, ciclohepteno, cicloocteno, ciclohexadieno, y cicloheptadieno, que pueden estar opcionalmente sustituidos como se define para cicloalquilo.

El término "cicloalquilo" como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo "cicloalquilo" que incluye



- 10 enlaces libres y por lo tanto es un grupo conector tal como  y similares, y puede estar opcionalmente sustituido como se ha definido antes para "cicloalquilo".

El término "alcanoilo" como se usa en la presente memoria solo o como parte de otro grupo se refiere a alquilo unido a un grupo carbonilo.

- 15 Salvo que se indique otra cosa, las expresiones "alqueno inferior" o "alqueno" como se usan en la presente memoria, por sí mismas o como parte de otro grupo, se refieren a radicales de cadena lineal o ramificada de 2 a 20 carbonos, preferiblemente de 2 a 12 carbonos, y más preferiblemente de 1 a 8 carbonos en la cadena normal, que incluyen de 1 a 6 dobles enlaces en la cadena normal, tales como vinilo, 2-propeno, 3-butenilo, 2-butenilo, 4-pentenilo, 3-pentenilo, 2-hexeno, 3-hexeno, 2-hepteno, 3-hepteno, 4-hepteno, 3-octeno, 3-nonenilo, 4-deceno, 3-undeceno, 4-dodeceno, 4,8,12-tetradecatrieno, y similares, y que pueden estar opcionalmente
- 20 sustituidos con 1 a 4 sustituyentes, en particular, halógeno, halogenoalquilo, alquilo, alcoxi, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, amino, hidroxilo, heteroarilo, cicloheteroalquilo, alcanoilamino, alquilamido, arilcarbonil-amino, nitro, ciano, tiol, alquiltio y/o cualquiera de los sustituyentes de alquilo expuestos en la presente memoria.

- 25 Salvo que se indique otra cosa, las expresiones "alquino inferior" o "alquino" como se usan en la presente memoria, por sí mismos o como parte de otro grupo, se refieren a radicales de cadena lineal o ramificada de 2 a 20 carbonos, preferiblemente de 2 a 12 carbonos, y más preferiblemente de 2 a 8 carbonos en la cadena normal, que incluyen un triple enlace en la cadena normal, tal como 2-propino, 3-butino, 2-butino, 4-pentino, 3-pentino, 2-hexino, 3-hexino, 2-heptino, 3-heptino, 4-heptino, 3-octino, 3-nonino, 4-decino, 3-undecino, 4-dodecino y similares, y que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 4 sustituyentes, en concreto, halógeno, halogenoalquilo, alquilo, alcoxi, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, amino, heteroarilo,
- 30 cicloheteroalquilo, hidroxilo, alcanoilamino, alquilamido, arilcarbonilamino, nitro, ciano, tiol, y/o alquiltio, y/o cualquiera de los sustituyentes de alquilo expuestos en la presente memoria.

Los términos "arilalqueno" y "arilalquino" usados solos o como parte de otro grupo, se refieren a grupos alqueno y alquino como se han descrito antes que tienen un sustituyente arilo.

- 35 Cuando los grupos alquilo, como se han definido antes, tienen enlaces sencillos para la unión a otros grupos en dos átomos de carbono diferentes, se denominan grupos "alquilo" y pueden estar opcionalmente sustituidos como se ha definido antes para "alquilo".

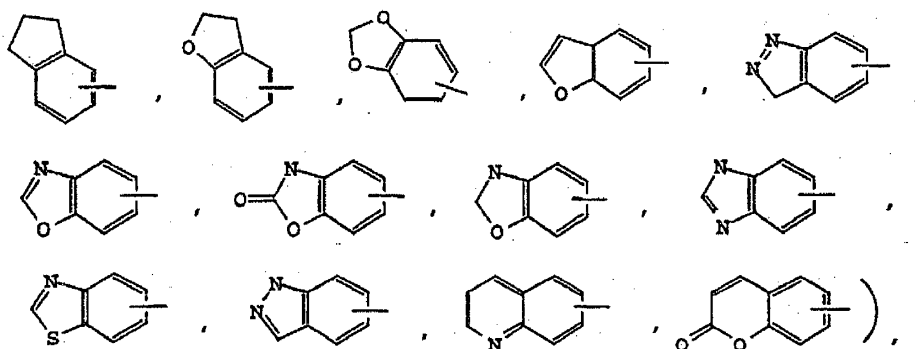
- 40 Cuando los grupos alqueno como se han definido antes y los grupos alquino como se han definido antes, respectivamente, tienen enlaces sencillos para la unión a dos átomos de carbono diferentes, se denominan "grupos alqueno" y "grupos alquino", respectivamente, y pueden estar opcionalmente sustituidos como se ha definido antes para "alqueno" y "alquino".

El término "halógeno" o "halogeno-" como se usa en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo, se refiere a cloro, bromo, flúor y yodo, así como a  $CF_3$ , siendo preferidos el cloro y el flúor.

La expresión "ion metálico" se refiere a iones de metales alcalinos tales como de sodio, potasio o litio e iones de metales alcalinotérreos tales como magnesio y calcio, así como zinc y aluminio.

- 45 Salvo que se indique otra cosa, el término "arilo" como se usa en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo, se refiere a grupos aromáticos monocíclicos y bicíclicos, que contienen de 6 a 10 carbonos en la parte de anillo (tal como fenilo o naftilo, incluyendo 1-naftilo y 2-naftilo) y opcionalmente pueden incluir de 1 a 3 anillos adicionales condensados a un anillo carbocíclico o un anillo heterocíclico (tal como anillos de arilo, cicloalquilo, heteroarilo o cicloheteroalquilo, por ejemplo





5 y pueden estar opcionalmente sustituidos a través de átomos de carbono disponibles con 1, 2 o 3 grupos seleccionados de hidrógeno, halógeno, halogenoalquilo, alquilo, halogenoalquilo, alcoxi, halogenoalcoxi, alquenoilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquinilo, cicloalquilalquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, arilalcoxi, ariltio, arilazo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenoilo, heteroarilheteroarilo, heteroariloxi, hidroxilo, nitro, ciano, amino, amino sustituido, en donde el amino incluye 1 o 2 sustituyentes (que son alquilo, arilo o cualquiera de los otros compuestos arilo mencionados en las definiciones), tiol, alquiltio, ariltio, heteroariltio, ariltioalquilo, alcoxiariltio, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, arilsulfino, arilsulfinalquilo, arilsulfonilamino o arilsulfonaminocarbonilo y/o cualquiera de los sustituyente de alquilo expuestos en la presente memoria.

15 Salvo que se indique otra cosa, las expresiones "alcoxi inferior", "alcoxi", "ariloxi" o "aralcoxi" como se usan en la presente memoria, solos o como parte de otro grupo, incluyen cualquiera de los grupos alquilo, aralquilo o arilo anteriores, unidos a un átomo de oxígeno.

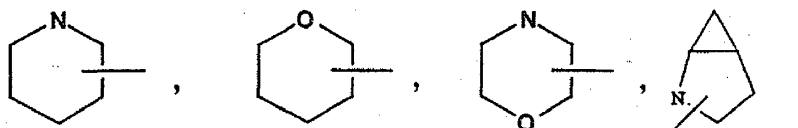
20 Salvo que se indique otra cosa, la expresión "amino sustituido" como se usa en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo, se refiere a amino sustituido con uno o dos sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, tales como alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, cicloalquilo; cicloalquilalquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo o tioalquilo. Estos sustituyentes pueden estar sustituidos además con cualquiera de los grupos R<sup>1</sup> o sustituyentes para R<sup>1</sup> como se ha expuesto antes. Además, los sustituyentes amino se pueden considerar junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-azepinilo, 4-morfolinilo, 4-tiamorfolinilo, 1-piperazinilo, 4-alquil-1-piperazinilo, 4-arilalquil-1-piperazinilo, 4-diarilalquil-1-piperazinilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, o 1-azepinilo, opcionalmente sustituido con alquilo, alcoxi, alquiltio, halógeno, trifluorometilo o hidroxilo.

Salvo que se indique otra cosa, las expresiones "alquiltio inferior", "alquiltio", "ariltio" o "aralquiltio" como se usan en la presente memoria, solas o como parte de otro grupo, incluyen cualquiera de los grupos alquilo, aralquilo o arilo anteriores unidos a un átomo de azufre.

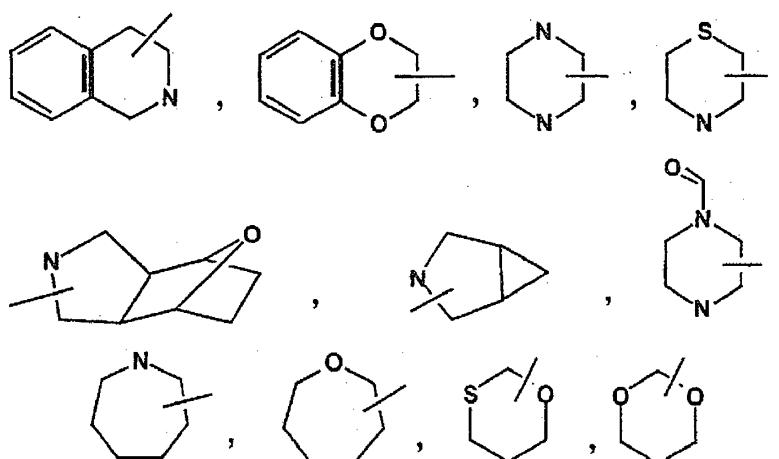
30 Salvo que se indique otra cosa, las expresiones "alquilamino inferior", "alquilamino", "arilamino", o "arilalquilamino" como se usan en la presente memoria, solas o como parte de otro grupo, incluyen cualquiera de los grupos alquilo, arilo o aralquilo anteriores unidos a un átomo de nitrógeno.

35 Salvo que se indique otra cosa, el término "acilo" como se usa en la presente memoria, por sí mismo o como parte de otro grupo, como se define en la presente memoria, se refiere a un radical orgánico unido a un grupo carbonilo  $\left( \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array} \right)$ ; los ejemplos de grupos acilo incluyen cualquiera de los grupos R<sup>1</sup> unidos a un carbonilo, tales como alcanilo, alquenoilo, aroilo, aralcanilo, heteroarilo, cicloalcanilo, cicloheteroalcanilo y similares.

Salvo que se indique otra cosa, el término "cicloheteroalquilo" como se usa en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo, se refiere a un anillo de 5, 6 o 7 miembros, saturado o parcialmente insaturado, que incluye 1 o 2 heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno y/o azufre, unido por un átomo de carbono o heteroátomo, cuando sea posible, opcionalmente mediante un conector (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub> (donde r es 1, 2 o 3), tal como:

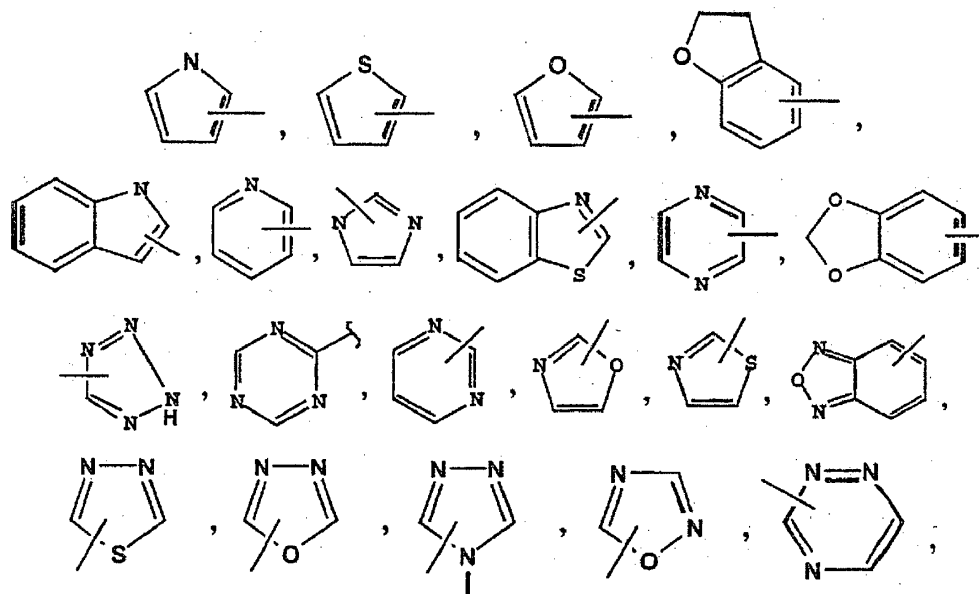


40



5 y similares. Los grupos anteriores pueden incluir de 1 a 4 sustituyentes tales como alquilo, halógeno, oxo y/o cualquiera de los sustituyentes de alquilo expuestos en la presente memoria. Además, cualquiera de los anillos de cicloheteroalquilo puede estar condensado con un anillo de cicloalquilo, arilo, heteroarilo o cicloheteroalquilo.

10 Salvo que se indique otra cosa, el término "heteroarilo" como se usa en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo, se refiere a un anillo aromático de 5 o 6 miembros que incluye 1, 2, 3 o 4 heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno o azufre, y dichos anillos condensados con un anillo de arilo, cicloalquilo, heteroarilo o cicloheteroalquilo (p. ej., benzotiofenilo, indolilo), e incluye posibles N-óxidos. El grupo heteroarilo puede incluir opcionalmente de 1 a 4 sustituyentes tales como cualquiera de los sustituyentes expuestos antes para alquilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen los siguientes:



15 y similares.

20 El término "cicloheteroalquilalquil" como se usa en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo, se refiere a grupos cicloheteroalquilo como se han definido antes, unidos por un átomo de C o heteroátomo a un cadena  $(CH_2)_r$ .

El término "heteroarilalquilo" o "heteroarilalqueno" como se usa en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo heteroarilo como se ha definido antes, unido por un átomo de C o heteroátomos a una cadena  $-(CH_2)_r-$ , alqueno o alquenoileno como se ha definido antes.

25 El término "polihalogenoalquilo" como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo "alquilo" como se ha definido antes que incluye de 2 a 9, preferiblemente de 2 a 5 sustituyentes halógeno, tales como F o Cl, preferiblemente F, tales como  $CF_3CH_2$ ,  $CF_3$  o  $CF_3CF_2CH_2$ .

El término "polihalogenoalcoxi" como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo "alcoxi" o "alquiloxi" como se ha definido antes, que incluye de 2 a 9, preferiblemente de 2 a 5 sustituyentes halógeno, tales como F o Cl,

preferiblemente F, tales como  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$ ,  $\text{CF}_3\text{O}$ , o  $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CH}_2\text{O}$ .

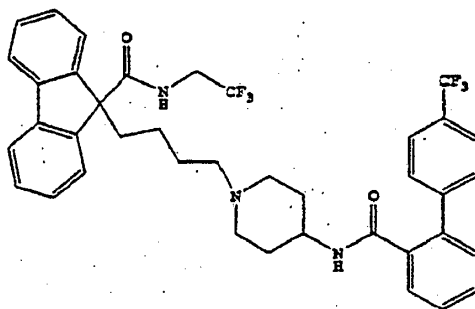
- Están contemplados todos los estereoisómeros de los compuestos descritos en la presente memoria, sea en mezcla o en forma pura o sustancialmente pura. Los compuestos pueden tener centros asimétricos en cualquiera de los átomos de carbono, incluyendo uno cualquiera de los sustituyentes R. Por consiguiente, los compuestos de fórmula I pueden existir en formas enantiómeras o diastereoisómeras o en mezclas de los mismos. Los procedimientos de preparación pueden usar racematos, enantiómeros o diastereoisómeros como materiales de partida. Cuando se preparan productos diastereoisómeros o enantiómeros, se pueden separar por métodos convencionales, por ejemplo, cromatográficos o cristalización fraccionada.
- 5 Cuando se desee, los compuestos de estructura I se pueden usar en combinación con uno o más de otros tipos de agentes antidiabéticos (usados para tratar la diabetes y enfermedades relacionadas) y/o uno o más de otros tipos de agentes terapéuticos, que se pueden administrar por vía oral en la misma forma farmacéutica, en una forma farmacéutica oral separada o por inyección.
- 10 El otro tipo de agente antidiabético que se puede usar opcionalmente en combinación con el inhibidor de DP4 de fórmula I, puede ser 1, 2, 3 o más agentes antidiabéticos o antihiper glucémicos incluyendo secretagogos de insulina o sensibilizadores de insulina, u otros agentes antidiabéticos que preferiblemente tienen un mecanismo de acción diferente de la inhibición de la DP4, y pueden incluir biguanidas, sulfonilureas, inhibidores de glucosidasa, agonistas de PPAR  $\gamma$ , tales como tiazolidinadionas, inhibidores de SGLT2, agonistas dobles de PPAR  $\alpha/\gamma$ , inhibidores de  $\alpha\text{P}2$ , inhibidores de glucógeno fosforilasa, inhibidores de productos finales de glicación avanzada (AGE), y/o meglitinidas, así como insulina, y/o péptido similar a glucagón de tipo 1 (GLP-1) o miméticos de los mismos.
- 15 Se cree que el uso de los compuestos de estructura I en combinación con 1, 2, 3 o más de otros agentes antidiabéticos produce resultados antihiper glucémicos mayores de lo que es posible a partir de cada uno de estos medicamentos solos y mayor que los efectos antihiper glucémicos aditivos combinados producidos por estos medicamentos.
- 20 El otro agente antidiabético puede ser un agente antihiper glucémico oral, preferiblemente una biguanida tal como metformina o fenformina o sales de las mismas, preferiblemente metformina HCl.
- 25 Cuando el otro agente antidiabético es una biguanida, los compuestos de estructura I se usarán en una relación en peso respecto a la biguanida, dentro del intervalo de aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 100:1, preferiblemente de aproximadamente 0,1:1 a aproximadamente 5:1.
- 30 El otro agente antidiabético también puede ser preferiblemente una sulfonilurea tal como gliburida (también conocida como glibenclamida), glimepirida (descrita en la patente de EE.UU. n° 4.379.785), glipizida, gliclazida o clorpropamida, otras sulfonilureas conocidas u otros agentes antihiper glucémicos que actúan en el canal dependiente de ATP de las células  $\beta$ , siendo preferidas la gliburida y glipizida, que se puede administrar en la misma forma farmacéutica o en formas separadas.
- 35 Los compuestos de la estructura I se usarán en una relación en peso con la sulfonilurea en el intervalo de aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 100:1, preferiblemente de aproximadamente 0,05:1 a aproximadamente 5:1.
- 40 El agente antidiabético oral también puede ser un inhibidor de glucosidasa tal como acarbosa (descrita en la patente de EE.UU. n° 4.904.769) o miglitol (descrita en la patente de EE.UU. n° 4.639.436), que se puede administrar en la misma forma farmacéutica o en formas separadas.
- 45 Los compuestos de la estructura I se usarán en una relación en peso con respecto al inhibidor de glucosidasa en el intervalo de aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 100:1, preferiblemente de aproximadamente 0,2:1 a aproximadamente 50:1.
- Los compuestos de estructura I se pueden usar en combinación con un agonista de PPAR y tal como un agente antidiabético oral de tiazolidinadiona u otro sensibilizados de insulina (que tiene un efecto de sensibilización de insulina en pacientes con NIDDM) tales como troglitazona (Warner-Lambert's Rezulin<sup>®</sup>, descrita en la patente de EE.UU. n° 4.572.912), rosiglitazona (SKB), pioglitazona (Takeda), MCC-555 de Mitsubishi (descrito en la patente de EE.UU. n° 5.594.016), GL-262570 de Glaxo-Wellcome, englitazona (CP-68722, Pfizer) o darglitazona (CP-86325, Pfizer, isaglitazona (MIT/J&J), JTT-501 (JPNT/P&U), L-895645 (Merck), R-119702 (Sankyo/WL), NN-2344 (Dr. Reddy/NN), o YM-440 (Yamanouchi), preferiblemente rosiglitazona y pioglitazona.
- 50 Los compuestos de la estructura I se usarán en una relación en peso con respecto a la tiazolidinadiona en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 100:1, preferiblemente de aproximadamente 0,1:1 a aproximadamente 10:1.
- La sulfonilurea y tiazolidinadiona en cantidades menores de aproximadamente 150 mg de agente antidiabético oral, se pueden incorporar en un solo comprimido con los compuestos de estructura I.

- Los compuestos de estructura I también se pueden usar en combinación con un agente antihiper glucémico, tal como insulina, o con un péptido similar a glucagón de tipo-1 (GLP-1) tal como GLP-1(1-36)amida, GLP-1(7-36)amida, GLP-1(7-37) (como se describe en la patente de EE.UU. n° 5.614.492 de Habener), o un mimético de GLP-1 tal como AC2993 o Exendina-4 (Amlina) y LY-315902 o LY-307167 (Lilly) y NN2211 (Novo-Nordisk), que se pueden administrar por inyección, vía intranasal o mediante dispositivos transdérmicos o bucales.
- 5 Cuando están presentes, la metformina, las sulfonilureas, tales como gliburida, glimepirida, glipirida, glipizida, clorpropamida y gliclazida, y los inhibidores de glucosidasa acarbosa o miglitol o insulina (inyectable, vía pulmonar, bucal u oral) se pueden usar en formulaciones como se ha descrito antes y en cantidades y dosis indicadas en el Physician's Desk Reference (PDR).
- 10 Cuando está presente, la metformina o su sal, se puede usar en cantidades dentro del intervalo de aproximadamente 500 a aproximadamente 2000 mg por día que se pueden administrar en una sola dosis o dosis divididas, de 1 a 4 veces al día.
- Cuando está presente, el agente antidiabético tiazolidinadiona se puede usar en cantidades dentro del intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2000 mg/día, que se pueden administrar en una sola dosis o dosis divididas, de 1 a 4 veces al día.
- 15 Cuando está presente la insulina, se puede usar en formulaciones, cantidades y dosis indicadas en el *Physician's Desk Reference*.
- Cuando están presentes péptidos GLP-1, se pueden administrar en formulaciones bucales orales, por administración nasal (por ejemplo por pulverizador de inhalación) o por vía parenteral como se describe en las patentes de EE.UU. n° 5.346.701 (TheraTech), 5.614.492 y 5.631.224.
- 20 El otro agente antidiabético también puede ser un agonista doble de PPAR  $\alpha/\gamma$  tal como AR-HO39242 (Astra/Zeneca), GW-409544 (Glaxo-Wellcome), KRP297 (Kyorin Merck) así como los descritos por Murakami et al, "A Novel Insulin Sensitizer Acts As a Coligand for Peroxisome Proliferation - Activated Receptor Alpha (PPAR alpha) and PPAR gamma. Effect on PPAR alpha Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker Fatty Rats", *Diabetes* 47, 1841-1847 (1998), y en la solicitud de EE.UU. n° de serie 09/664.598, presentada el 18 de septiembre, 2000, (expediente del apoderado LA29NP), usando dosis como se expone en los mismos, cuyos compuestos designados como preferidos son preferidos para usar en la presente memoria.
- 25 El otro agente antidiabético puede ser un inhibidor de SGLT2 tal como se describe en la solicitud de EE.UU. n° de serie 09/679.027, presentado el 4 de octubre, 2000 (expediente del apoderado LA49NP), usando dosis como se expone en la presente memoria. Son preferidos los compuestos designados como preferidos en la solicitud anterior.
- 30 El otro agente antidiabético que se puede usar opcionalmente en combinación con el inhibidor de DP4 de fórmula I, puede ser un inhibidor de  $\alpha P2$ , tal como se describe en la solicitud de EE.UU. n° de serie 09/391.053, presentada el 7 de septiembre, 1999, solicitud de EE.UU. n° de serie 09/519.079, presentada el 6 de marzo, 2000 (expediente del apoderado LA27NP), usando dosis expuestas en la presente memoria. Son preferidos los compuestos designados como preferidos en la solicitud anterior.
- 35 El otro agente antidiabético que se puede usar opcionalmente en combinación con el inhibidor de DP4 de fórmula I, puede ser un inhibidor de glicógeno fosforilasa, tal como se describe en los documentos WO 96/39384, WO 96/39385, EP 978279, WO 2000/47206, WO 99/43663, y patentes de EE.UU. n° 5.952.322 y 5.998.463, WO 99/26659 y EP 1041068.
- 40 La meglitinida que se puede usar opcionalmente en combinación con el compuesto de fórmula I, puede ser repaglinida, nateglinida (Novartis) o KAD1229 (PF/Kissei), siendo preferida la repaglinida.
- El inhibidor de DP4 de fórmula I se usará en una relación en peso con respecto a la meglitinida, agonista de PPAR, agonista doble de PPAR  $\alpha/\gamma$ , inhibidor de SGLT2, inhibidor de  $\alpha P2$ , o inhibidor de glicógeno fosforilasa, en el intervalo de aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 100:1, preferiblemente de aproximadamente 0,1:1 a aproximadamente 10:1.
- 45 El agente hipolipidémico o agente modulador de lípidos que se puede usar opcionalmente en combinación con los compuestos de fórmula I, puede incluir 1, 2, 3 o más inhibidores de MTP, inhibidores de HMG CoA reductasa, inhibidores de escualeno sintetasa, derivados de ácido fíbrico, inhibidores de ACAT, inhibidores de lipoxigenasa, inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores del cotransportador ileal de  $\text{Na}^+$ /ácido biliar, reguladores por aumento de la actividad del receptor de LDL, inhibidores de la ATP citrato liasa, inhibidores de la proteína de transferencia de éster de colesterol, secuestradores de ácidos biliares, y/o ácido nicotónico y derivados del mismo.
- 50 Los inhibidores de MTP usados en la presente memoria incluyen inhibidores de MTP descritos en la patente de EE.UU. n° 5.595.872, patente de EE.UU. n° 5.739.135, patente de EE.UU. n° 5.712.279, patente de EE.UU. n° 5.760.246, patente de EE.UU. n° 5.827.875, patente de EE.UU. n° 5.885.983 y solicitud de EE.UU. n° de serie 09/175.180 presentada el 20 de octubre, 1998, ahora patente de EE.UU. n° 5.962.440. Se prefieren cada uno de los
- 55

inhibidores de MTP preferidos descritos en cada una de las patentes y solicitudes anteriores.

Los inhibidores de MTP más preferidos incluyen inhibidores de MTP preferidos como se expone en las patentes de EE.UU. n° 5.739.135 y 5.712.279, y patente de EE.UU. n° 5.760.246, así como implitapida (Bayer).

5 El inhibidor de MTP más preferido es la 9-[4-[4-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoil]amino]-1-piperidinil] butil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-fluoreno-9-carboxamida



10 El agente hipolipidémico puede ser un inhibidor de la HMG CoA reductasa que incluye mevastatina y compuestos relacionados como se describe en la patente de EE.UU. n° 3.983.140, lovastatina (mevinolina) y compuestos relacionados como se describen en la patente de EE.UU. n° 4.231.938, pravastatina y compuestos relacionados, tales como los que se describen en la patente de EE.UU. n° 4.346.227, simvastatina y compuestos relacionados como se describen en las patentes de EE.UU. n° 4.448.784 y 4.450.171. Otros inhibidores de la HMG CoA reductasa que se pueden usar en la presente memoria incluyen fluvastatina, descrita en la patente de EE.UU. n° 5.354.772, cerivastatina descrita en las patentes de EE.UU. n° 5.006.530 y 5.177.080, atorvastatina descrita en las patentes de EE.UU. n° 4.681.893, 5.273.995, 5.385.929 y 5.686.104, atavastatina (nisvastatina de Nissan/Sankyo (NK-104)) descrita en la patente de EE.UU. n° 5.011.930, visastatina de Shionogi-Astra/Zeneca (ZD-4522) descrita en la patente de EE.UU. n° 5.260.440.

20 Los inhibidores de la escualeno sintetasa adecuados para usar en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a  $\alpha$ -fosfono-sulfonatos descritos en la patente de EE.UU. n° 5.712.396, los descritos por Biller et al., *J. Med. Chem.*, 1988, Vol. 31, No. 10, pág. 1869-1871, incluyendo (fosfinil-metil)fosfonatos de isoprenoide, así como otros inhibidores de escualeno sintetasa conocidos, por ejemplo, como se describe en la patente de EE.UU. n° 4.871.721 y 4.924.024 y en Biller, S.A., Neuenschwander, K., Ponpipom, M.M., y Poulter, C.D., *Current Pharmaceutical Design*, 2, 1-40 (1996).

25 Además, otros inhibidores de la escualeno sintetasa adecuados para usar en la presente memoria incluyen los terpenoide-fosfonatos descritos por P. Ortiz de Montellano et al, *J. Med. Chem.*, 1977, 20, 243-249, el análogo A de difosfato de farnesilo y análogos de pirofosfato de preescualeno (PSQ-PP) como describen Corey y Volante, *J. Am. Chem. Soc.*, 1976, 98, 1291-1293, fosfinilfosfonatos descritos por McClard, R.W. et al, *J.A.C.S.*, 1987, 109, 5544 y ciclopropanos descritos por Capson, T.L., tesis doctoral, Junio, 1987, Dept. Med. Chem. U of Utah, Resumen, Índice, pág. 16, 17, 40-43, 48-51, Sumario.

30 Otros agentes hipolipidémicos adecuados para usar en la presente memoria incluyen derivados de ácido fibríco, tales como fenofibrato, gemfibrozilo, clofibrato, bezafibrato, ciprofibrato, clinofibrato y similares, probucol, y compuestos relacionados como se describe en la patente de EE.UU. n° 3.674.836, siendo preferidos el probucol y gemfibrozilo, secuestrantes de ácidos biliares tales como la colestiramina, colestipol y DEAE-Sephadex (Secholex<sup>®</sup>, Policexide<sup>®</sup>), así como lipostabil (Rhone-Poulenc), Eisai E-5050 (un derivado de etanolamina N-sustituido), imanixilo (HOE-402), tetrahidrolipstatina (THL), istigmastanilfosforilcolina (SPC, Roche), aminociclodextrina (Tanabe Seiyoku), Ajinomoto AJ-814 (derivado de azuleno), melinamida (Sumitomo), Sandoz 58-035, American Cyanamid CL-277,082 y CL-283,546 (derivados de urea disustituidos), ácido nicotínico, acipimox, acifran, neomicina, ácido p-aminosalicílico, aspirina, derivados de poli(dialilmetilamina) tales como los descritos en la patente de EE.UU. n° 4.759.923, amina cuaternaria poli(cloruro de dialildimetilamonio) y ionenos tales como los descritos en la patente de EE.UU. n° 4.027.009, y otros agentes reductores del colesterol en el suero.

40 El otro agente hipolipidémico puede ser un inhibidor de ACAT como se describe en, *Drugs of the Future* 24, 9-15 (1999), (Avasimibe); "The ACAT inhibitor, CI-1011 is effective in the prevention and regression of aortic fatty streak area in hamsters", Nicolosi et al, *Atherosclerosis* (Shannon, Ire). (1998), 137(1), 77-85; "The pharmacological profile of FCE 27677: a novel ACAT inhibitor with potent hypolipidemic activity mediated by selective suppression of the hepatic secretion of ApoB100-containing lipoprotein", Ghiselli, Giancarlo, *Cardiovasc. Drug Rev.* (1998), 16(1), 16-30; "RP 73163: a bioavailable alkylsulfanyl-diphenylimidazole ACAT inhibitor". Smith, C., et al, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (1996), 6(1), 47-50; "ACAT inhibitors: physiologic mechanisms for hypolipidemic and anti-atherosclerotic activities in experimental animals", Krause et al., Editor(s): Ruffolo, Robert R., Jr.; Hollinger, Manfred A., *Inflammation: Mediators Pathways* (1995), 173-98, Publisher: CRC, Boca Raton, Fla.; "ACAT inhibitors: potential anti-atherosclerotic agents", Sliskovic et al, *Curr. Med. Chem.* (1994), 1(3), 204-25; "Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol O-

acyl transferase (ACAT) as hypocholesterolemic agents. 6. The first water-soluble ACAT inhibitor with lipid-regulating activity. Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT). 7. Development of a series of substituted N-phenyl-N'-[(1-phenylcyclopentyl)methyl]ureas with enhanced hypocholesterolemic activity", Stout et al, *Chemtracts: Org. Chem.* (1995), 8(6), 359-62, o TS-962 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd).

5 El agente hipolipidémico puede ser un regulador por aumento de la actividad del receptor de LD2 tales como MD-700 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd) y LY295427 (Eli Lilly).

El agente hipolipidémico puede ser un inhibidor de la absorción de colesterol, preferiblemente Schering-Plough's SCH48461, así como los descritos en *Atherosclerosis* 115, 45-63 (1995) y *J. Med. Chem.* 41, 973 (1998).

10 El agente hipolipidémico puede ser un inhibidor del cotransportador ileal de Na<sup>+</sup>/ácidos biliares, como se describe en *Drugs of the Future*, 24, 425-430 (1999).

El agente modulador de lípidos puede ser un inhibidor de la proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP) tal como CP 529.414 de Pfizer (documentos WO/0038722 y EP 818448) y SC-744 y SC-795 de Pharmacia.

El inhibidor de la ATP citrato liasa, que se puede usar en la combinación descrita en la presente memoria puede incluir, por ejemplo, los descritos en la patente de EE.UU. n° 5.447.954.

15 Los agentes hipolipidémicos preferidos son pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina, cerivastatina, atavastatina y ZD-4522.

Las cantidades y dosis usadas serán como se indican en el *Physician's Desk Reference* y/o en las patentes expuestas anteriormente.

20 Los compuestos de fórmula I se usarán en una relación en peso con respecto al agente hipolipidémico (cuando está presente) en el intervalo de aproximadamente 500:1 a aproximadamente 1:500, preferiblemente de aproximadamente 100:1 a aproximadamente 1:100.

La dosis administrada se puede ajustar con cuidado de acuerdo con la edad, peso y afección del paciente, así como con la vía de administración, forma farmacéutica y pauta posológica y el resultado deseado.

25 Las dosis y formulaciones para el agente hipolipidémico serán como se describe en las diferentes patentes y solicitudes descritas anteriormente.

Las dosis y formulaciones para el otro agente hipolipidémico que se use, cuando se aplique, serán como se expone en la última edición del *Physicians' Desk Reference*.

30 Para la administración oral, se puede obtener un resultado satisfactorio usando el inhibidor de MTP en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 500 mg y preferiblemente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 100 mg, de una a cuatro veces al día.

Una forma farmacéutica oral preferida, tal como comprimidos o cápsulas, contendrá el inhibidor de MTP en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg, preferiblemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 400 mg, y más preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 250 mg, de una a cuatro veces al día.

35 Para administración oral, se puede obtener un resultado satisfactorio usando un inhibidor de la HMG CoA reductasa, por ejemplo, pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina o cerivastatina, usando dosis como las indicadas en el *Physician's Desk Reference*, tal como en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a 2000 mg, y preferiblemente de aproximadamente 4 a aproximadamente 200 mg.

40 El inhibidor de la escualeno sintetasa se puede usar en dosis en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 2000 mg y preferiblemente de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 200 mg.

Una forma farmacéutica oral preferida, tal como comprimidos o cápsulas, contendrá el inhibidor de la HMG CoA reductasa en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg, preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 80 mg, y más preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 40 mg.

45 Una forma farmacéutica oral preferida, tal como comprimidos o cápsulas, contendrá el inhibidor de la escualeno sintasa en una cantidad de aproximadamente 10 a aproximadamente 500 mg, preferiblemente de aproximadamente 25 a aproximadamente 200 mg.

50 El otro agente hipolipidémico también puede ser un inhibidor de lipoxigenasa incluyendo un inhibidor de 15-lipoxigenasa (15-LO) tal como derivados de bencimidazol como se describe en el documento WO 97/12615, inhibidores de 15-LO como se describe en el documento WO 97/12613, isotiazolonas como se describe en el documento WO 96/38144, e inhibidores de 15-LO como describen Sendobry et al "Attenuation of diet-induced

atherosclerosis in rabbits with a highly selective 15-lipoxygenase inhibitor lacking significant antioxidant properties", *Brit. J. Pharmacology* (1997) 120, 1199-1206, y Cornicelli et al, "15-Lipoxygenase and its Inhibition: A Novel Therapeutic Target for Vascular Disease", *Current Pharmaceutical Design*, 1999, 5, 11-20.

5 Los compuestos de fórmula I y el agente hipolipidémico se pueden usar juntos en la misma forma farmacéutica oral o en formas farmacéuticas orales separadas tomadas al mismo tiempo.

Las composiciones descritas antes se pueden administrar en las formas farmacéuticas descritas antes, en una sola dosis o en dosis divididas de una a cuatro veces al día. Puede ser aconsejable que el paciente empiece con una combinación de dosis baja y aumentar gradualmente a una combinación de dosis alta.

10 El agente hipolipidémico preferido es pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina o cerivastatina.

El otro tipo de agente terapéutico que se puede usar opcionalmente con el inhibidor de DP4 de fórmula I puede ser 1, 2, 3 o más de un agente antiobesidad incluyendo un agente agonista beta 3 adrenérgico, un inhibidor de lipasa, un inhibidor de la recaptación de serotonina (y dopamina), un fármaco de receptor de hormona tiroidea beta, un agente anoréxico y/o un regulador por aumento de la oxidación de ácidos grasos.

15 El agonista beta 3 adrenérgico que se puede usar opcionalmente en combinación con un compuesto de fórmula I puede ser AJ9677 (Takeda/Dainippon), L750355 (Merck), o CP331648 (Pfizer) u otros agonistas beta 3 conocidos, como se describe en las patentes de EE.UU. nº 5.541.204, 5.770.615, 5.491.134, 5.776.983 y 5.488.064, siendo preferidos AJ9677, L750.355 y CP331648.

20 El inhibidor de lipasa que se puede usar opcionalmente en combinación con un compuesto de fórmula I puede ser orlistat o ATL-962 (Alizyme), siendo preferido orlistat.

El inhibidor de la recaptación de serotonina (y dopamina) que se puede usar opcionalmente en combinación con un compuesto de fórmula I, puede ser sibutramina, topiramato (Johnson & Johnson) o axokina (Regeneron), siendo preferidos la sibutramina y topiramato.

25 El compuesto receptor de la hormona tiroidea beta que se puede usar opcionalmente en combinación con un compuesto de fórmula I, puede ser un ligando del receptor tiroideo como se describe en los documentos WO97/21993 (U. Cal SF), WO99/00353 (KaroBio) y GB98/284425 (KaroBio), siendo preferidos los compuestos de las solicitudes de KaroBio.

El agente anoréxico que se puede usar opcionalmente en combinación con un compuesto de fórmula I puede ser dexamfetamina, fentermina, fenilpropanolamina o mazindol, siendo preferida la dexamfetamina.

30 El agente regulador por aumento de la oxidación de ácidos grasos que se puede usar opcionalmente en combinación con el compuesto de fórmula I, puede ser la famoxina (Genset).

Los diferentes agentes antiobesidad descritos antes se pueden usar en la misma forma farmacéutica con el compuesto de fórmula I, o en diferentes formas farmacéuticas, en dosis y pautas posológicas conocidas en general en la técnica o en el PDR.

35 El agente de infertilidad que se puede usar opcionalmente en combinación con el inhibidor de DP4 descrito en la presente memoria puede ser 1, 2 o más de citrato de clomifeno (Clomid®, Aventis), mesilato de bromocriptina (Parlodel®, Novartis), análogos de LHRH, Lupron (TAP Pharm.), danazol, Danocrina (Sanofi), progestágenos o glucocorticoides, que se pueden usar en cantidades especificadas en el PDR.

40 El agente para el síndrome del ovario poliquístico que se puede usar opcionalmente en combinación con el inhibidor de DP4 descrito en la presente memoria puede ser 1, 2 o más de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), leuprolida (Lupron®), Clomid®, Parlodel®, anticonceptivos orales o sensibilizadores de insulina tales como agonistas de PPAR, u otros agentes convencionales para dicho uso, que se pueden usar en cantidades especificadas en el PDR.

45 El agente para tratar trastornos de crecimiento y/o debilidad que se puede usar opcionalmente en combinación con el inhibidor de DP4 descrito en la presente memoria puede ser 1, 2 o más de una hormona del crecimiento o un secretagogo de hormona del crecimiento tal como MK-677 (Merck), CP-424.391 (Pfizer), y compuestos descritos en el documento de EE.UU. nº de serie 09/506.749 presentado el 18 de febrero, 2000 (expediente del apoderado LA26), así como moduladores selectivos del receptor de andrógenos (SARM), que se pueden usar en cantidades especificadas en el PDR, cuando se aplique.

50 El agente para tratar la artritis que se puede usar opcionalmente en combinación con el inhibidor de DP4 descrito en la presente memoria puede ser 1, 2 o más de aspirina, indometacina, ibuprofeno, diclofenaco sódico, naproxeno, nabumetona (Relafen®, SmithKline Beecham), tolmetina sódica (Tolectin®, Ortho-McNeil), piroxicam (Feldene®, Pfizer), trometamina ketorolaco (Toradol®, Roche), celecoxib (Celebrex®, Searle), rofecoxib (Vioxx®, Merck) y similares, que se pueden usar en las cantidades especificadas en el PDR.

Se pueden usar opcionalmente agentes convencionales para prevenir el rechazo de aloinjerto en el trasplante, tales como ciclosporina, Sandimmune (Novartis), azatioprina, Immuran (Faro) o metotrexato, en combinación con el inhibidor de DP4 descrito en la presente memoria, que se pueden usar en las cantidades especificadas en el PDR.

5 Se pueden usar opcionalmente agentes convencionales para tratar enfermedades autoinmunitarias tales como la esclerosis y enfermedades inmunomoduladoras tales como el lupus eritematoso, psoriasis, por ejemplo, azatioprina, Immuran, ciclofosfamida, AINE tales como ibuprofeno, inhibidores de cox 2 tales como Vioxx y Celebrex, glucocorticoides e hidroxiclороquina, en combinación con el inhibidor de DP4 descrito en la presente memoria, que se pueden usar en las cantidades especificadas en el PDR.

10 El agente para el SIDA que se puede usar opcionalmente en combinación con el inhibidor de DP4 puede ser un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleosídico, un inhibidor de la transcriptasa inversa nucleosídico, un inhibidor de proteasa y/o un antiinfeccioso adyuvante para el SIDA, y puede ser 1, 2 o más de dronabinol (Marinol®, Roxane Labs), didanosina (Videx®, Bristol-Myers Squibb), acetato de megestrol (Megace®, Bristol-Myers Squibb), stavudina (Zerit®, Bristol-Myers Squibb), mesilato de delavirdina (Rescriptor®, Pharmacia), lamivudina/zidovudina (Combivir™, Glaxo), lamivudina (EpiVir™, Glaxo), zalcitabina (Hivid®, Roche), zidovudina (Retrovir®, Glaxo), sulfato de indinavir (Crixivan®, Merck), saquinavir (Fortovase™, Roche), mesilato de saquinovir (Invirase®, Roche), ritonavir (Norcir®, Abbott), nelfinavir (Viracept®, Agouron).

Los agentes anti-SIDA anteriores se pueden usar en cantidades especificadas en el PDR.

20 El agente para tratar la enfermedad o síndrome inflamatorio del intestino que se puede usar opcionalmente en combinación con el inhibidor de DP4 descrito en la presente memoria puede ser 1, 2 o más de sulfasalazina, salicilatos, mesalamina (Asacol®, P&G) o Zelmec®, (Bristol-Myers Squibb), que se pueden usar en las cantidades especificadas en el PDR o de otra forma conocidas en la técnica.

25 El agente para tratar la osteoporosis que se puede usar opcionalmente en combinación con el inhibidor de DP4 descrito en la presente memoria puede ser 1, 2 o más de alendronato sódico (Fosamax®, Merck), tiludronato (Skelid®, Sanofi), etidronato disódico (Didronel®, P&G), raloxifeno HCl (Evista®, Lilly), que se pueden usar en las cantidades especificadas en el PDR.

30 Cuando se lleva a cabo el método descrito en la presente memoria, se usará una composición farmacéutica que contiene los compuestos de estructura I, con o sin otro agente antidiabético y/u otro tipo de agente terapéutico, en asociación con un vehículo o diluyente farmacéutico. La composición farmacéutica se puede formular usando vehículos o diluyentes sólidos o líquidos convencionales y aditivos farmacéuticos de un tipo adecuado para el modo de administración deseado. Los compuestos se pueden administrar a especies de mamíferos incluyendo seres humanos, monos, perros, etc., por vía oral, por ejemplo, en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos o polvos, o se pueden administrar mediante una vía parenteral en forma de preparaciones inyectables. La dosis para adultos preferiblemente es entre 10 y 1000 mg al día, que se pueden administrar en una sola dosis o en forma de dosis individuales 1-4 veces al día.

35 Una cápsula típica para la administración oral contiene compuestos de estructura I (250 mg), lactosa (75 mg) y estearato magnésico (15 mg). La mezcla se pasa a través de un tamiz de nº de malla 60 y se empaqueta en una cápsula de gelatina nº 1.

40 Una preparación inyectable típica se produce poniendo de forma aséptica 250 mg de compuestos de estructura I en un vial, liofilizando asépticamente y sellando. Para usar, el contenido del vial se mezcla con 2 ml de solución salina fisiológica, para producir una preparación inyectable.

La actividad inhibidora de DP4 de los compuestos descritos en la presente memoria se puede determinar usando un sistema de ensayo in vitro que mide la potenciación de la inhibición de DP4. Las constantes de inhibición (valores de Ki) para los inhibidores de DP4 se pueden determinar por el método descrito más adelante.

#### Purificación de la dipeptidil peptidasa IV porcina

45 La enzima porcina se purificó como se ha descrito previamente (1), con varias modificaciones. Se obtuvieron riñones de 15-20 animales, y se separó por disección la corteza y se congeló a -80°C. El tejido congelado (2000 -2500 g) se homogeneizó en 12 litros de sacarosa 0,25 M en una mezcladora Waring. Después, el homogeneizado se dejó a 37°C durante 18 horas para facilitar la escisión de la DP-4 de las membranas celulares. Después de la etapa de escisión, el homogeneizado se clarificó por centrifugación a 7000 X durante 20 min a 4 °C, y se recogió el líquido sobrenadante. Se añadió sulfato amónico sólido al 60% de saturación, y el precipitado se recogió por centrifugación a 10.000 X g y se descartó. Se añadió sulfato amónico adicional al líquido sobrenadante hasta 80% de saturación, y se recogió el sedimento del 80% y se disolvió en Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 20 mM, pH 7,4.

55 Después de diálisis contra Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 20 mM, pH 7,4, la preparación se clarificó por centrifugación a 10.000 X g. Después, la preparación clarificada se aplicó a 300 ml de ConA Sepharose que se había equilibrado en el mismo tampón. Después de lavar con tampón a una A<sub>280</sub> constante, la columna se eluyó con metil-α-D-manopiranosido al 5% (p/v). Las fracciones activas se juntaron, concentraron y dializaron contra acetato sódico 5 mM, pH 5,0. Después,



el material dializado se hizo pasar por una columna Pharmacia Resource S de 100 ml equilibrada en el mismo tampón. Se recogió el flujo a través del material, y contenía la mayor parte de la actividad enzimática. El material activo se volvió a concentrar y se dializó en Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 20 mM, pH 7,4. Finalmente, la enzima concentrada se cromatografió en una columna de filtración de gel Pharmacia S-200 para separar los contaminantes de bajo peso molecular. La pureza de las fracciones de la columna se analizó por SDS-PAGE reductora, y las fracciones más puras se juntaron y concentraron. La enzima purificada se almacenó en glicerol al 20% a -80°C.

#### Ensayo de la dipeptidil peptidasa IV porcina

La enzima se ensayó en condiciones de equilibrio como se ha descrito previamente (2) con gly-pro-p-nitroanilida como sustrato, con las siguientes modificaciones. Las reacciones contenían, en un volumen final de 100 µl, Aces 100 mM, TRIS 52 mM, etanolamina 52 mM, gly-pro-p-nitroanilida 500 µM, DMSO al 0,2%, y enzima 4,5 nM a 25°C, pH 7,4. Para ensayos individuales con compuesto de ensayo 10 µM, se añadieron tampón, compuesto y enzima a pocillos de una placa de microvaloración de 96 pocillos y se incubaron a temperatura ambiente durante 5 min. Las reacciones se iniciaron por la adición de sustrato. La producción continua de p-nitroanilina se midió a 405 nM durante 15 min usando un lector de placa de Molecular Devices T<sub>max</sub>, con una lectura cada 9 segundos. Se obtuvo la velocidad lineal de la producción de p-nitroanilina a lo largo de la parte lineal de cada curva de progreso. Se obtuvo una curva patrón para la absorbancia de la p-nitroanilina al principio de cada experimento, y la producción de p-nitroanilina catalizada por enzimas se cuantificó a partir de la curva patrón. Los compuestos que daban más de 50% de inhibición se seleccionaron para el posterior análisis.

Para el análisis de compuestos positivos, se determinaron constantes de inhibición cinética en estado de equilibrio, en función de la concentración tanto del sustrato como del inhibidor. Se obtuvieron curvas de saturación de sustrato con concentraciones de gly-pro-p-nitroanilida de 60 µM a 3600 µM. También se obtuvieron curvas de saturación adicionales en presencia de inhibidor. Los experimentos de inhibición completos contenían 11 concentraciones de sustrato y 7 de inhibidor, con determinaciones por triplicado a lo largo de las placas. Para los inhibidores de unión fuerte con K<sub>i</sub> menores de 20 nM, la concentración enzimática se redujo a 0,5 nM y los tiempos de reacción se aumentaron a 120 min. Los conjuntos de datos reunidos de las tres placas se ajustaron a la ecuación adecuada para la inhibición competitiva, no competitiva o acompetitiva.

(1) Rahfeld, J. Schutkowski, M., Faust, J., Neubert., Barth, A., y Heins, J. (1991) *Biol. Chem. Hoppe-Seyler*, 372, 313-318.

(2) Nagatsu, T., Hino, M., Fuyamada, H., Hayakawa, T., Sakakibara, S., Nakagawa, Y., y Takemoto, T. (1976) *Anal. Biochem.*, 74, 466-476.

Se usan las siguientes abreviaturas en los ejemplos y en otras partes de la presente memoria:

Ph = fenilo

Bn = bencilo

i-Bu = iso-butilo

35 Me = metilo

Et = etilo

Pr = propilo

Bu = butilo

TMS = trimetilsililo

40 Fmoc = fluorenilmetoxicarbonilo

Boc o BOC = *terc*-butoxicarbonilo

Cbz = carbobenciloxi o carbobenzoxi o benciloxicarbonilo

HOAc o AcOH = ácido acético

DMF = N,N-dimetilformamida

45 EtOAc = acetato de etilo

THF = tetrahidrofurano

TFA = ácido trifluoroacético

Et<sub>2</sub>NH = dietilamina

NMM = N-metil-morfolina

n-BuLi = *n*-butil-litio

Pd/C = paladio sobre carbono

5 PtO<sub>2</sub> = óxido de platino

TEA = trietilamina

EDAC = hidrocloreto de 3-etil-3'-(dimetilamino)propil-carbodiimida (o hidrocloreto de 1-[(3-(dimetil)amino)propil]-3-etilcarbodiimida)

HOBT o HOBT•H<sub>2</sub>O = 1-hidroxibenzotriazol hidrato

10 HOAT = 1-hidroxí-7-azabenzotriazol

reactivo PyBOP = hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tripirrolidino-fosfonio

min = minuto(s)

h = hora(s)

l = litros

15 ml = mililitros

μl = microlitros

g = gramo(s)

mg = miligramo(s)

mol = mol(es)

20 mmol = milimol(es)

meq = miliequivalentes

t.a. = temperatura ambiente

sat = saturado

ac. = acuoso

25 TLC = cromatografía en capa fina

HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento

LC/MS = cromatografía líquida de alto rendimiento/espectrometría de masas

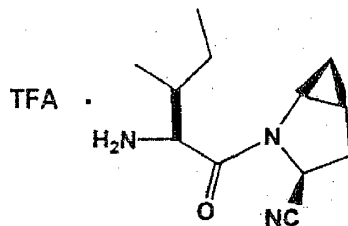
MS o Espec. Masas = espectrometría de masas

RMN = resonancia magnética nuclear

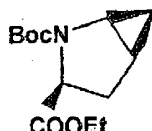
30 p.f. = punto de fusión

Los siguientes ejemplos, salvo que se indique otra cosa, son ejemplos de referencia que representan aspectos preferidos de los compuestos basados en pirrolidina condensada con ciclopropilo, descritos en la presente memoria.

## Ejemplo 1



## Etapa 1

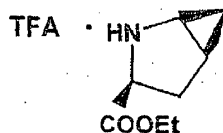


- 5 El compuesto del título de la etapa 1 se sintetizó siguiendo el procedimiento de la bibliografía [Stephen Hanessian, Ulrich Reinhold, Michel Saulnier, y Stephen Claridge; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 8 (1998) 2123-2128] o con las siguientes modificaciones. El éster etílico del ácido L-piroglutámico se N-protegió con carbamato de t-butilo (Boc<sub>2</sub>O, DMAP o NaH) y después se deshidrató al éster etílico de la 4,5-deshidroprolina en un solo matraz por reducción de carbonilo (triethylborohidruro, tolueno, -78°C) seguido de deshidratación (TFAA, lutidina). El compuesto del título se obtuvo por ciclopropanación del éster etílico de la 4,5-deshidroprolina (Et<sub>2</sub>Zn, ClCH<sub>2</sub>I, 1,2-dicloroetano, -15°C). Un protocolo más detallado es como sigue:

Síntesis del éster etílico de la 4,5-deshidro-L-prolina: Se disolvió éster etílico del ácido L-piroglutámico (200 g, 1,27 mol) en 1,2 litros de cloruro de metileno y se trató secuencialmente con dicarbonato de di-terc-butilo (297 g, 1,36 mol) y una cantidad catalítica de DMAP (1,55 g, 0,013 mol) a temperatura ambiente. Después de 6 h, la mezcla se inactivó con salmuera saturada y la fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se filtró a través de una columna corta de gel de sílice para dar 323 g (100%) del éster etílico del ácido N-Boc- L-piroglutámico. El éster etílico del ácido N-Boc-L-piroglutámico (160 g, 0,62 mol) se disolvió en 1 litro de tolueno, se enfrió a -78°C y se trató con triethylborohidruro de litio (666 ml de una solución 1,0 M en THF) y se añadió gota a gota a lo largo de 90 minutos. Después de 3 h, se añadió gota a gota 2,6-lutidina (423 ml, 3,73 mol) seguido de DMAP (0,2 g, 0,0016 mol). A esta mezcla se añadió TFAA (157 g, 0,74 mol) y la mezcla de reacción se dejó que llegara a temperatura ambiente a lo largo de 2 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y la fase orgánica se lavó con HCl 3 N, agua, solución acuosa de bicarbonato y salmuera, y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se filtró a través de un tapón de gel de sílice para dar 165 g del éster etílico del ácido 4,5-deshidroprolina que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice con acetato de etilo:hexanos 1:5 para dar 120 g, 75% de la olefina.

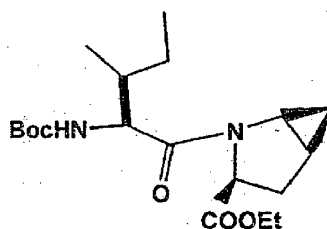
25 Ciclopropanación del éster etílico de la 4,5-deshidro-L-prolina: Se añadió éster etílico de la 4,5-deshidro-L-prolina (35,0 g, 0,145 mol) a una solución de Et<sub>2</sub>Zn puro (35,8 g, 0,209 mol) en 1 litro de 1,2-dicloroetano a -15°C. A esta mezcla se añadió gota a gota ClCH<sub>2</sub>I (102 g, 0,58 mol) a lo largo de 1 h, y la mezcla se agitó a -15°C durante 18 h. La reacción se inactivó con solución acuosa saturada de bicarbonato y el disolvente se evaporó y la reacción se recogió en EtOAc, se lavó con salmuera y se purificó por cromatografía en gel de sílice usando un gradiente progresivo de EtOAc/hexanos al 20% a EtOAc/hexanos al 50% para dar 17,5 g (50%) del compuesto del título de la etapa 1 diastereoméricamente puro.

## Etapa 2



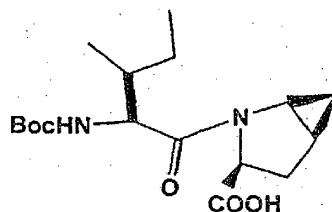
35 A una solución agitada del compuesto de la etapa 1 (411 mg, 1,61 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,5 ml) a t.a. se añadió TFA (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h y se evaporó. El residuo se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y después se evaporó y se volvió a evaporar tres veces para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro, 433 mg, 100% de rendimiento.

## Etapa 3



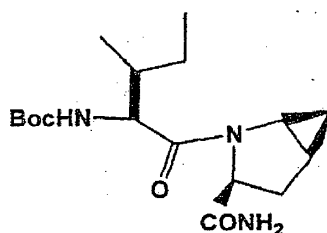
5 A una solución agitada de (S)-N-terc-butoxicarbonilisoleucina (372,6 mg, 1,61 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio (1,25 g, 2,42 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 ml) en atmósfera de nitrógeno a t.a. se añadió 4-metilmorfolina (NMM) (0,36 ml, 3,2 mmol). Después de 5 min, se añadieron el compuesto de la etapa 2 (433 mg, 1,61 mmol) y NMM (0,27 ml, 2,4 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 ml). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 ml) y se lavó con  $\text{KHSO}_4$  al 4% (10 ml), solución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporó. La purificación por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexano 1:4) dio el compuesto del título en forma de un aceite incoloro, 530 mg, 89% de rendimiento.

## Etapa 4



15 A una solución agitada del compuesto de la etapa 3 (530 mg, 1,44 mmol) en MeOH (4 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (4 ml) a t.a. se añadió LiOH- $\text{H}_2\text{O}$  (91 mg, 2,16 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante la noche y se evaporó. Se añadió agua (10 ml) al residuo y se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 x 10 ml). La capa acuosa se acidificó a ~pH 4 por adición gota a gota de  $\text{KHSO}_4$  al 4%. La solución lechosa se extrajo con EtOAc (15 ml x 3). Las capas de EtOAc combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporaron para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 440 mg, 90% de rendimiento.

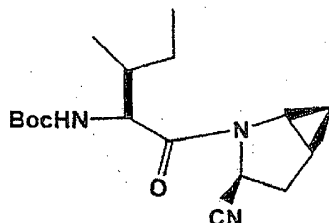
## Etapa 5



20 A una solución agitada del compuesto de la etapa 4 (300 mg, 0,88 mmol) en THF (6 ml) a  $-15^\circ\text{C}$  en atmósfera de nitrógeno, se añadieron 4-metilmorfolina (0,12 ml, 1,06 mmol) y después cloroformiato de isobutilo (0,13 ml, 0,97 mmol) a lo largo de 2 min. Se formó un precipitado blanco. La mezcla de reacción se agitó a  $-15^\circ\text{C}$  en atmósfera de nitrógeno durante 25 min y se añadió una solución de  $\text{NH}_3$  en dioxano (8,8 ml, 4,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a  $-15^\circ\text{C}$  durante 30 min, se calentó a t.a. y se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó mediante  $\text{KHSO}_4$  al 4% hasta ~pH 4 y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporaron. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc/hexano 1:1) dio el compuesto del título en forma de una espuma blanca, 268 mg, 90% de rendimiento.

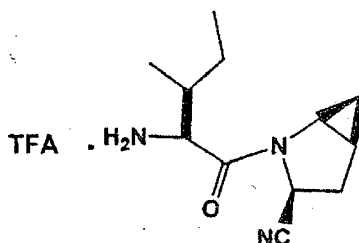
30

## Etapa 6



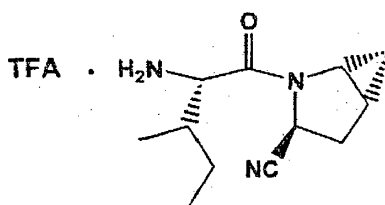
- 5 A una solución agitada del compuesto de la etapa 5 (248 mg, 1,38 mmol) e imidazol (94 mg, 1,38 mmol) en piridina seca (12 ml) a  $-35^{\circ}\text{C}$  en atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota  $\text{POCl}_3$  (0,26 ml, 2,76 mmol). La mezcla de reacción se agitó entre  $-35^{\circ}\text{C}$  y  $-20^{\circ}\text{C}$  durante 1 h y se evaporó. Se añadió  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) y se formó un precipitado blanco. Después de filtrar, el filtrado se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexano 2:5) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro, 196 mg, 88% de rendimiento.

## Etapa 7

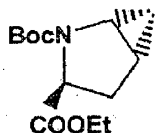


- 10 A una solución agitada del compuesto de la etapa 6 (130 mg, 0,4 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml) a t.a. se añadió TFA (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla de reacción se añadió lentamente a una suspensión previamente enfriada de  $\text{NaHCO}_3$  (3,8 g) en  $\text{H}_2\text{O}$  (3 ml). La mezcla se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 ml x 5), y las capas de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  combinadas se evaporaron y se purificaron por HPLC preparativa para dar el compuesto del título en forma de un polvo blanco, 77 mg, 57% de rendimiento, p.f. =  $141\text{-}143^{\circ}\text{C}$ . La LC/MS dio el ion molecular correcto  $[(\text{M}+\text{H})^+ = 222]$  para el compuesto deseado.
- 15

## Ejemplo 2

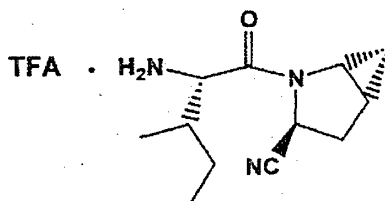


## Etapa 1



- 20 El compuesto del título de la etapa 1 se sintetizó siguiendo el procedimiento de la bibliografía. [Stephen Hanessian, Ulrich Reinhold, Michel Saulnier, y Stephen Claridge; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 8 (1998) 2123-2128.]

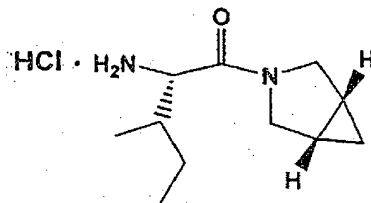
## Etapa 2



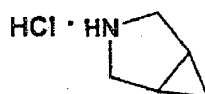
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la etapa 1, usando el mismo procedimiento que el

descrito para el ejemplo 1, etapas 2-6. La LC/MS dio el ion molecular correcto  $[(M+H)^+ = 222]$  para el compuesto deseado.

## Ejemplo 3

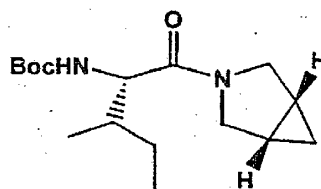


## 5 Etapa 1



El compuesto del título de la etapa 1 se preparó siguiendo el procedimiento de la bibliografía. [Willy D. Kollmeyer, patente de EE.UU. 4.183.857.].

## Etapa 2

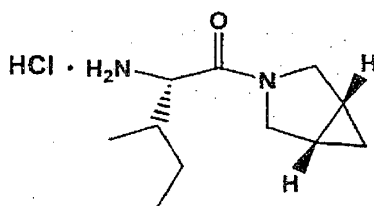


10

A una solución agitada de (*S*)-*N*-terc-butoxicarbonilisoleucina (231 mg, 1 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-ilotriptirrolidinofosfonio (780 mg, 1,5 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 ml) en atmósfera de nitrógeno a t.a. se añadió 4-metilmorfolina (0,33 ml, 3 mmol). Después de 5 min, se añadió el compuesto de la etapa 1 (120 mg, 1 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno a t.a. durante la noche y después se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 ml), se lavó con  $\text{KHSO}_4$  al 4,1% (10 ml), solución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  (10 ml), salmuera (10 ml), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporó. La purificación por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (columna de 2,4 x 20 cm, EtOAc/hexano 1:3) dio el compuesto del título en forma de un aceite incoloro, 290 mg, 90% de rendimiento. La LC/MS dio el ion molecular correcto  $[(M+H)^+ = 297]$  para el compuesto deseado.

15

## Etapa 3

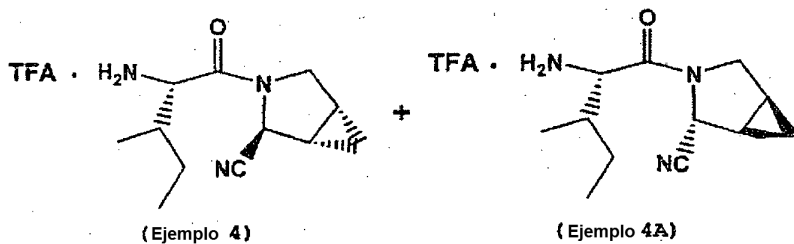


20

La mezcla de reacción del compuesto de la etapa 2 (220 mg, 0,74 mmol) y HCl 4 M en dioxano (1,5 ml, 6 mmol) se agitó a t.a. durante 2 h y se evaporó a presión reducida. Se añadió  $\text{Et}_2\text{O}$  al residuo y se formó un precipitado. Se decantó el  $\text{Et}_2\text{O}$ , y esto se hizo 3 veces. El precipitado se secó a vacío para dar el compuesto del título en forma de un polvo blanco, 130 mg (76% de rendimiento), p.f. 205-206°C.

25 La LC/MS dio el ion molecular correcto  $[(M+H)^+ = 197]$  para el compuesto deseado.

Ejemplos 4-4A

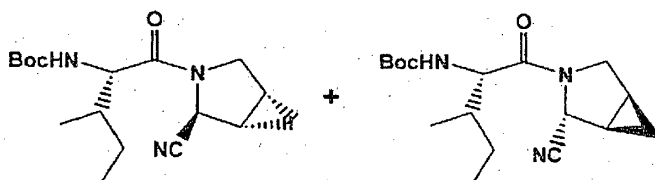


Etapa 1



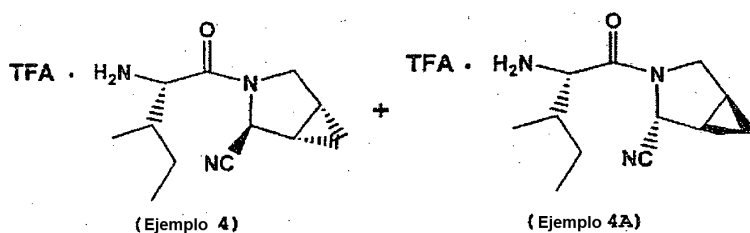
- 5 El compuesto del título de la etapa 1, en una relación de enantiómeros 1:1, se preparó por el siguiente procedimiento de la bibliografía. [Willy D. Kollmeyer, patente de EE.UU. 4.183.857].

Etapa 2



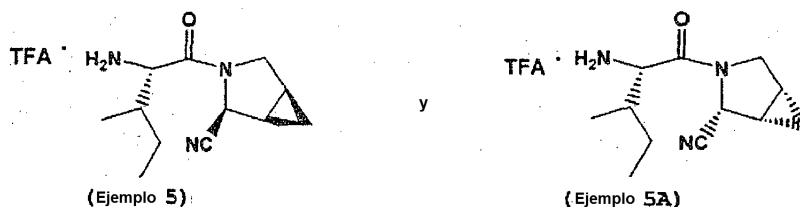
- 10 Una suspensión de (S)-N-*tert*-butoxicarbonil-isoleucina (92,5 mg, 0,4 mmol), 1-[(3-(dimetil)amino)propil]-3-etilcarbodiimida (77 mg, 0,4 mmol) y HOAT (54,4 mg, 0,4 mmol) en  $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$  (0,3 ml) se agitó en atmósfera de nitrógeno a t.a. durante 1 h, después se añadió el compuesto de la etapa 1 (22 mg, 0,2 mmol), seguido de  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,015 ml, 0,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno a t.a. durante la noche y después se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 ml), se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  (1 ml), solución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  (1 ml) y salmuera (1 ml), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporó. La purificación por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (columna de 2,4 x 12 cm, EtOAc/hexano 2:7) dio el compuesto del título en forma de un aceite incoloro, 33 mg, 51% de rendimiento. La LC/MS dio el ion molecular correcto  $[(\text{M}+\text{H})^+ = 322]$  para el compuesto deseado.

Etapa 3

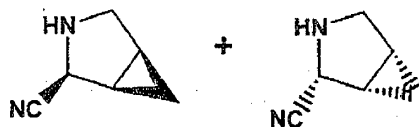


- 20 A una solución agitada del compuesto de la etapa 2 (30 mg, 0,4 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,5 ml) a t.a. se añadió TFA (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla de reacción se añadió lentamente a una suspensión previamente enfriada de  $\text{NaHCO}_3$  (0,8 g) en  $\text{H}_2\text{O}$  (1 ml). La mezcla se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml x 5), y las capas combinadas de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se evaporaron y se purificaron por HPLC preparativa para dar los compuestos del título en una relación 1:1 de diastereoisómeros, 22 mg, 73% de rendimiento. La LC/MS dio el ion molecular correcto  $[(\text{M}+\text{H})^+ = 222]$  para los compuestos deseados.

25 Ejemplos 5-5A

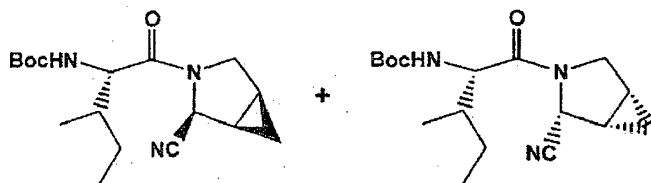


## Etapa 1



5 A una solución del compuesto de la etapa 1 del ejemplo 4 (150 mg, 1,39 mmol) en 2-propanol (0,8 ml), se añadió NaCN (40 mg, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 3 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla de reacción se evaporó y después se suspendió en Et<sub>2</sub>O (5 ml). Después de filtrar, el filtrado se evaporó para dar los compuestos de la etapa 1 del ejemplo 4 y los compuestos de la etapa 1 del ejemplo 5 (140 mg, 93%) como una mezcla de diastereoisómeros 2:1, cada uno como una mezcla racémica.

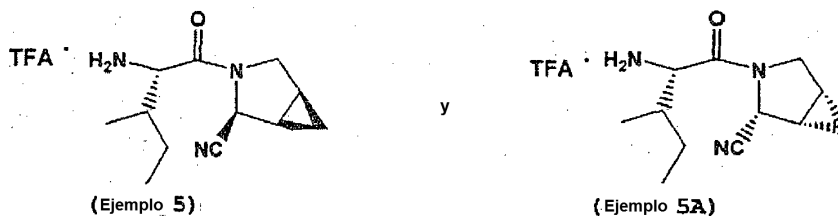
## Etapa 2



10 Una suspensión de (S)-N-terc-butoxicarbonil-isoleucina (595 mg, 2,57 mmol), 1-[(3-(dimetil)amino)propil]-3-etilcarbodiimida (493 mg, 2,57 mmol) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (350 mg, 2,57 mmol) en ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl (2 ml) se agitó en atmósfera de nitrógeno a t.a. durante 1 h, y después se añadió la mezcla de compuestos de la etapa 1 (139 mg, 1,28 mmol). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno a t.a. durante la noche y después se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml), se lavó con H<sub>2</sub>O (10 ml), solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó. La purificación por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (columna 2,4 x 20 cm, EtOAc/hexano 1:3) dio el compuesto de la etapa 2 del ejemplo 4 (260 mg), y los compuestos del título (105 mg)

15 como una mezcla de diastereoisómeros 1:1. La LC/MS dio el ion molecular correcto [(M+H)<sup>+</sup> = 322] para los compuestos deseados.

## Etapa 3



20 A una solución agitada de los compuestos de la etapa 2 (104 mg, 0,32 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml) a t.a. se añadió TFA (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla de reacción se añadió lentamente a una suspensión previamente enfriada de NaHCO<sub>3</sub> (2 g) en H<sub>2</sub>O (2 ml). La mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 ml x 4), y las capas combinadas de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se evaporaron y se purificaron por HPLC preparativa para dar el compuesto del título del ejemplo 5 (36 mg) y el ejemplo 5A (36 mg). La LC/MS dio el ion molecular correcto [(M+H)<sup>+</sup> = 222] para los compuestos deseados.

25

## Ejemplo 6

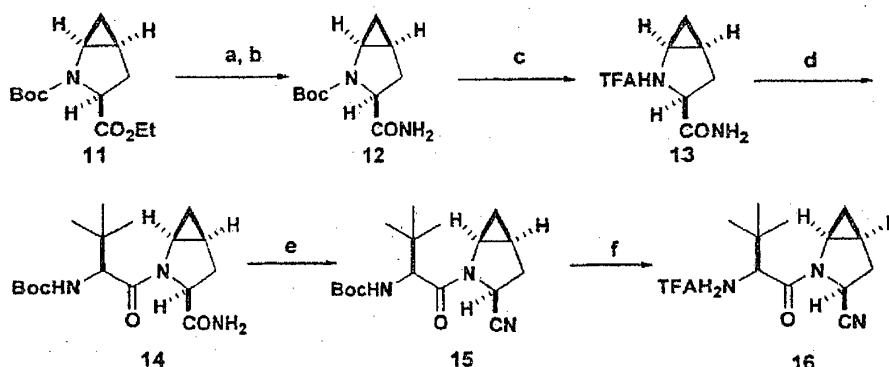
Método general A: Métodos de síntesis de matrices paralelas para preparar inhibidores de aminoácidos disponibles en el comercio. Como se muestra en el esquema 3, el éster 11, descrito en la etapa 1 del ejemplo 1, se saponificó al ácido con LiOH en THF/H<sub>2</sub>O y se convirtió en la amida 12 por tratamiento con cloroformiato de isobutilo/NMM seguido de amoniaco en dioxano. Se eliminó el grupo protector Boc en condiciones ácidas usando TFA en cloruro de metileno para dar el compuesto 13. La sal de TFA se acopló con Boc-t-butilglicina usando EDAC/HOBT/DMF o EDAC/DMAP/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para dar el compuesto 14. La amida se deshidrató al nitrilo 15 usando POCl<sub>3</sub>/imidazol en piridina a -20°C y finalmente se desprotegió con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente para dar el compuesto objetivo 16.

30

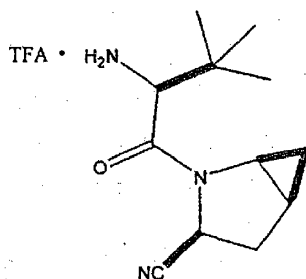
35



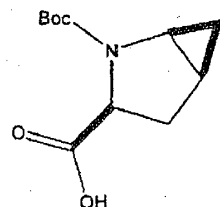
Esquema 3, Método general A (Ejemplos 6-27)



a. LiOH en THF/H<sub>2</sub>O o MeOH/H<sub>2</sub>O b. *i*-BuOCOCi/ NMM o *i*-BuOCOCi/TEA a -30°C o EDAC, después NH<sub>3</sub> en dioxano o Et<sub>2</sub>O a t.a. c. TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t.a. d. Boc-*t*-butilglicina y PyBop/ NMM o EDAC, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e. POCl<sub>3</sub>, piridina, imidazol, -20°C f. TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t.a.

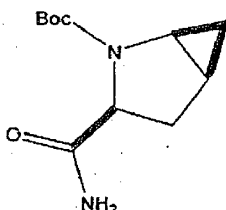


Etapa 1



- 5 A una solución agitada del compuesto de la etapa 1 del ejemplo 1 (1,40 g, 5,49 mmol) en 40 ml de una solución de metanol:agua 1:1 a t.a. se añadió hidróxido de litio (0,20 g, 8,30 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 18 h y después se calentó a 50°C durante 2 h. La mezcla se diluyó con volúmenes iguales de éter y agua (50 ml) y después se acidificó con KHSO<sub>4</sub> a pH 3. La solución lechosa se extrajo con éter (3 X 20 ml). Las capas de éter combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron. El residuo se extrajo del tolueno (2 X 10 ml) y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un jarabe espeso, 1,20 g, 96%.

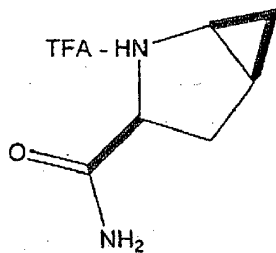
Etapa 2



- 15 A una solución agitada del compuesto de la etapa 1 (1,20 g, 5,28 mmol) en THF (20 ml) a -15°C en atmósfera de nitrógeno, se añadió 4-metilmorfolina (0,71 ml, 6,50 mmol) y después cloroformiato de isobutilo (0,78 ml, 6,00 mmol) a lo largo de 5 min. La reacción se agitó a -15°C durante 30 min, se enfrió a -30°C y se trató con una solución de NH<sub>3</sub> en dioxano (50 ml, 25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -30°C durante 30 min, se calentó a t.a. y se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con solución de ácido cítrico (pH 4) y se extrajo con éter (3 X 50 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice con EtOAc dio el compuesto de la etapa 2, 1,00 g, 84%.

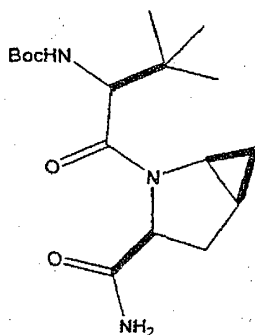
20

## Etapa 3



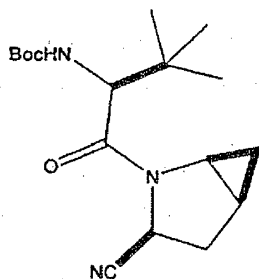
5 A una solución agitada del compuesto de la etapa 2 (0,90 g, 4,00 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) 0°C se añadió TFA (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un aceite espeso, 0,98 g, 100%. El aceite solidificó gradualmente tras reposo prolongado.

## Etapa 4



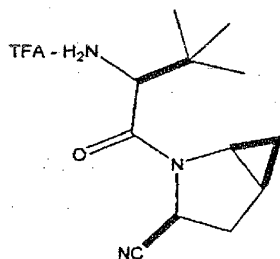
10 Un tubo de ensayo de 15 ml secado en horno se cargó con el compuesto de la etapa 3 (56 mg, 0,22 mmol), *N*-*tert*-butoxicarbonil-(*L*)-*tert*-leucina (53 mg, 0,23 mmol), dimetilaminopiridina (0,11 g, 0,88 mmol), y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 ml). El tubo se cerró herméticamente en atmósfera de nitrógeno y se trató con 1-[(3-(dimetil)amino)propil]-3-etilcarbodiimida (84 mg, 0,44 mmol). La mezcla se puso en un agitador y se agitó con vórtice durante la noche. El producto se purificó por extracción en fase sólida usando una columna de intercambio iónico SCX (2 g de sorbente en una columna de 6 ml) cargando el material en una columna de intercambio iónico SCX y lavando sucesivamente con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml), metanol en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 30% (5 ml), metanol en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 50% (5 ml) y metanol (10 ml). Las fracciones que contenían producto se concentraron a presión reducida para dar la amida deseada. La purificación adicional por cromatografía en columna preparativa de fase inversa en una columna YMC S5 ODS 20 X 250 mm dio el compuesto del título, 50 mg (68% de rendimiento). Condiciones de purificación: Elución con gradiente de metanol/agua/TFA 0,1 al 30% a metanol/agua/TFA 0,1 al 90% a lo largo de 15 min, 5 min mantenido a metanol/agua/TFA 0,1 al 90%. Caudal: 20 ml/min. Longitud de onda de detección: 220. Tiempo de retención: 14 min.

## Etapa 5



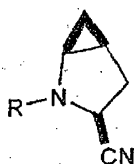
25 Un tubo de ensayo de 15 ml secado en horno se cargó con el compuesto de la etapa 4 (50 mg, 0,15 mmol), imidazol (31 mg, 0,46 mmol), y piridina (1 ml). El tubo se cerró herméticamente en atmósfera de nitrógeno y se enfrió a -30°C. La adición lenta de POCl<sub>3</sub> (141 mg, 88 ul, 0,92 mmol) dio, después de mezcla, una suspensión espesa. El tubo se mezcló a -30°C durante 3 h y se evaporaron los compuestos volátiles. El producto se purificó por extracción en fase sólida usando una columna de extracción de sílice de United Technology (2 g de sorbente en una columna de 6 ml) cargando el material en una columna de sílice y lavando sucesivamente con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml), metanol en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 5% (5 ml), metanol en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 7% (5 ml) y metanol en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 12% (10 ml). Las fracciones que contenían producto se juntaron y concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título, 46 mg, 96%.

## Etapa 6

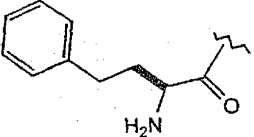
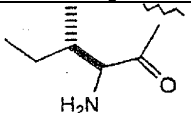
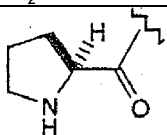
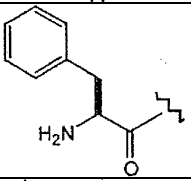
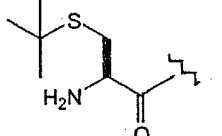
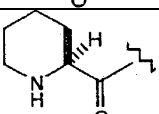
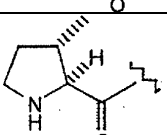
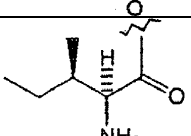
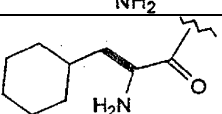
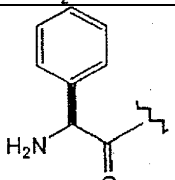
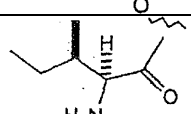
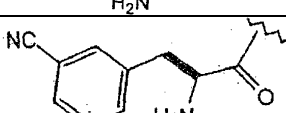
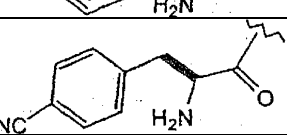


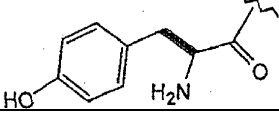
- 5 Un tubo de ensayo de 15 ml secado en horno se cargó con el compuesto de la etapa 5 (0,45 mg, 0,14 mmol), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml), y TFA (1 ml). La mezcla de reacción se agitó con vórtice durante 40 min a t.a., se diluyó con tolueno (4 ml) y se concentró a presión reducida para dar un aceite espeso. El producto se purificó por cromatografía en columna preparativa de fase inversa en una columna YMC S5 ODS 20 X 250 mm para dar el compuesto del ejemplo 6, 14 mg, 35%. Condiciones de purificación: elución con gradiente de metanol/agua/TFA 0,1 al 10% a metanol/agua/TFA 0,1 al 90% a lo largo de 18 min; 5 min mantenido a metanol/agua/TFA 0,1 al 90%. Caudal: 20 ml/min. Longitud de onda de detección: 220. Tiempo de retención: 10 min.
- 10 Los ejemplos 7-27 se prepararon a partir de aminoácidos disponibles en fuentes comerciales, según el procedimiento del ejemplo 6.

Tabla 1

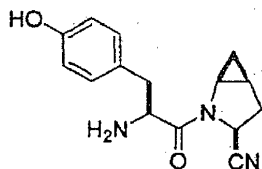


Ejemplo	R	[M + H]
7		302
8		295
9		240
10		222
11		222
12		222
13		208

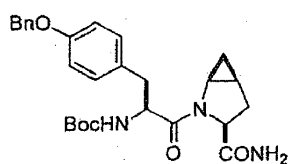
Ejemplo	R	[M + H]
14		270
15		222
16		206
17		256
18		268
19		220
20		220
21		210
22		262
23		242
24		210
25		281
26		281

Ejemplo	R	[M + H]
27		272

## Ejemplo 27



## Etapa 1

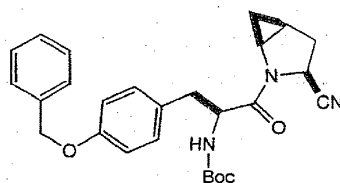


5

La carboxilamida de la (2S,4S,5S)-4,5-metano-L-prolina, sal de TFA (53 mg, 0,22 mmol) se acopló con la N-Boc-L-tirosina-éter bencílico (82 mg, 0,22 mmol) usando PyBop (172 mg, 0,33 mmol) y N-metilmorfolina (67 mg, 0,66 mmol) en 4 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La reacción se agitó durante 16 h, se recogió en EtOAc, se lavó con H<sub>2</sub>O, solución acuosa de HCl 1 N, salmuera, después se evaporó y se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice para dar el producto acoplado (FAB MH+ 480).

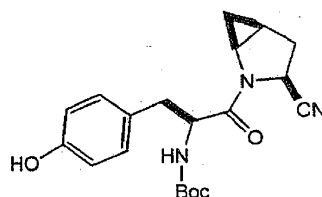
10

## Etapa 2



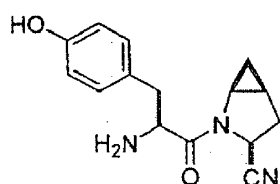
La amida de la etapa 1 se deshidrató al nitrilo usando el método general C (que sigue el ejemplo 29) (FAB MH+ 462).

15 Etapa 3



El éter bencílico de la etapa 2 se escindió por hidrogenolisis catalítica usando paladio sobre carbono al 10% y 1 atmósfera de hidrógeno gaseoso en MeOH a t.a. durante 1,5 h. La reacción se filtró a través de celite y se concentró hasta un aceite y se continuó sin más purificación (FAB MH+ 372).

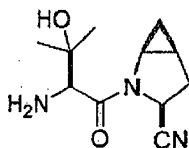
20 Etapa 4



La N-[N-Boc-L-tirosina-](2S,4S,5S)-2-ciano-4,5-metano-L-prolilamida de la etapa 3 se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se añadió TFA a t.a. La reacción se agitó durante 1 h y se evaporó y purificó por HPLC preparativa como se describe

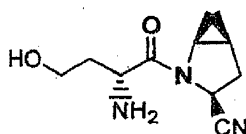
en el método general B (expuesto en el ejemplo 29) para dar el compuesto del título (FAB MH+ 272).

## Ejemplo 28



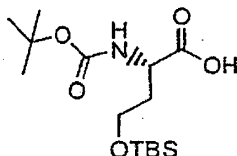
- 5 El compuesto del título se preparó por acoplamiento de la carboxilamida de la (2S,4S,5S)-4,5-metano-L-prolina, sal de TFA, descrita en el compuesto de la etapa 3 del ejemplo 6, con N-(*tert*-butiloxi-carbonil)hidroxivalina. Después de protección del hidroxilo con cloruro de trietilsililo y deshidratación de la amida con POCl<sub>3</sub>/imidazol en piridina y desprotección (nitrógeno N-terminal e hidroxilo de valina) con TFA usando el método general C (FAB MH+ 224), se obtuvo el compuesto del título.

## Ejemplo 29



10

## Etapa 1

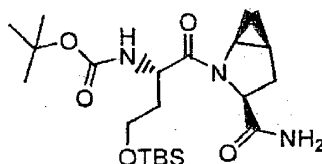


15

La N-Boc-L-homoserina (1,20 g, 5,47 mmol) tras tratamiento con cloruro de *tert*-butildimetilsililo (1,67 g, 11,04 mmol) e imidazol (938 mg, 13,8 mmol) en THF (17 ml) se agitó como suspensión espesa durante 48 h en atmósfera de N<sub>2</sub>. Se evaporó el disolvente, y el material bruto se disolvió en MeOH (10 ml). La solución resultante se agitó a t.a. durante 2 h. Se evaporó el disolvente, y el material bruto se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) y se trató con HCl 0,1 N (2x10 ml). La capa de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. La eliminación de los compuestos volátiles dio el compuesto del título en forma de un aceite (1,8 g), que se usó sin purificación adicional (LC/Masas, + ion): 334 (M+H).

20

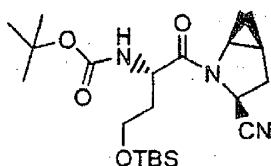
## Etapa 2



25

A una solución agitada del compuesto de la etapa 1 (333 mg, 1,0 mmol) en 6 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se añadió hidrocloruro de 1-[3-(dimetilamino)-propil]-3-etilcarbodiimida (256 mg, 1,32 mmol). La solución después se agitó a t.a. durante 30 min, seguido de la adición de la sal de TFA de la amina de la etapa 3 del ejemplo 6 (160 mg, 0,66 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (244 mg, 2,0 mmol). Después, la solución se agitó durante la noche a t.a. La mezcla se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) y se lavó secuencialmente con H<sub>2</sub>O, ácido cítrico al 10%, salmuera, después se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó para dar el compuesto del título (350 mg) que se usó sin más purificación (LC/Masas, + ion): 442 (M+H).

## Etapa 3

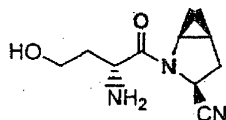


30

Un matraz de fondo redondo de 10 ml secado en horno se cargó con el compuesto de la etapa 2 (350 mg, 0,79 mmol), imidazol (108 mg, 1,58 mmol), piridina (3 ml). El matraz en atmósfera de argón se enfrió a -30°C. La adición

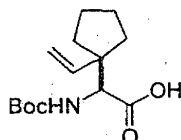
lenta de  $\text{POCl}_3$  (0,30 ml, 3,16 mmol) después de mezcla dio una suspensión espesa. La suspensión se mezcló a  $-30^\circ\text{C}$  durante 3 h y se evaporaron los compuestos volátiles. Después, se añadió diclorometano (5 ml) y se separó el sólido insoluble por filtración. La capa orgánica se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$ , ácido cítrico al 10%, salmuera y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . La separación del disolvente dio el nitrilo bruto deseado (330 mg) (LC/Masas, + ion): 424 (M+H).

5 Etapa 4



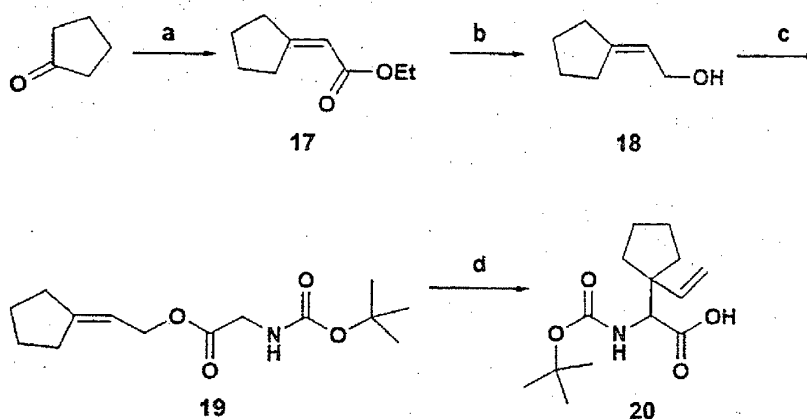
Se añadió ácido trifluoroacético (3,3 ml) a una solución agitada del compuesto de la etapa 3 (330 mg, 0,58 mmol) en 3,3 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Después la solución se agitó a t.a. durante 30 min, se añadieron unas gotas de agua y la mezcla se agitó durante 0,5 h. La mezcla se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) y se concentró a presión reducida hasta un aceite espeso. El producto se purificó por cromatografía en columna preparativa de fase inversa en una columna YMC S5 ODS 20X100 mm para dar el compuesto del título, 59 mg, 17%. Condiciones de purificación: elución con gradiente de metanol/agua/TFA 0,1 al 10% a metanol/agua/TFA 0,1 al 90% a lo largo de 15 min; 5 min mantenido a metanol/agua/TFA 0,1 al 90%. Caudal: 20 ml/min. Longitud de onda de detección: 220. Tiempo de retención 10 min. (LC/Masas, + ion): 210 (M+H).

15 Método general B: Secuencia de transposición de Claisen a aminoácidos protegidos con Boc



El método general B da los aminoácidos cuaternarios protegidos con Boc. Los ejemplos 30-47 contienen la cadena lateral de vinilo por acoplamiento de aminoácidos, de los cuales el esquema 4, compuesto 20, es representativo. La ciclopentanona se olefinó en condiciones de Horner-Emmons para dar el compuesto 17 que se redujo al alcohol alílico 18 usando DIBAL-H en tolueno de  $-78^\circ\text{C}$  a t.a. El alcohol alílico 18 se esterificó con N-Boc-glicina usando DCC/DMAP en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  para dar el compuesto 19. El éster de glicina 19 se sometió a una transposición de Claisen mediada por ácido de Lewis, por complejación con cloruro de cinc anhidro y desprotonación a  $-78^\circ\text{C}$  con diisopropilamido de litio, seguido de calentamiento a temperatura ambiente para dar el compuesto 20.

Esquema 4, Método general B, Ejemplos 30-47



a. Fosfonoacetato de trietilo, NaH, THF 0 C a t.a. b. DIBAL-H, tolueno,  $-78^\circ\text{C}$  a t.a. c. N-Boc-glicina, DCC, DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , t.a. d.  $\text{ZnCl}_2$ , THF, LDA,  $-78^\circ\text{C}$  a t.a.

25 Etapa 1

Éster etílico del ácido ciclopentilidenacético

A un matraz de fondo redondo de 500 ml secado con llama que contenía NaH (5,10 g de una dispersión en aceite mineral al 60%, 128 mmol, 1,10 equiv) en 120 ml de THF anhidro a  $0^\circ\text{C}$  en atmósfera de argón, se añadió gota a gota fosfonoacetato de trietilo (25,6 ml, 128 mmol, 1,10 equiv) mediante un embudo de adición. La mezcla se dejó calentar a t.a., agitando durante 1 h adicional. Se añadió gota a gota una solución de ciclopentanona (10,3 ml, 116

mmol) en 10 ml de THF anhidro a lo largo de 20 min mediante un embudo de adición, y la mezcla se dejó agitar a t.a. durante 2,5 h. Después se añadieron éter (200 ml) y agua (100 ml), y se separaron las capas. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), y se concentró a presión reducida, dando 17,5 g (98%) del éster deseado en forma de un aceite incoloro.

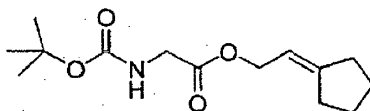
## 5 Etapa 2

## 2-Ciclopentilidenetanol

A un matraz de fondo redondo de 500 ml secado con llama que contenía éster etílico del ácido ciclopentilidenacético (17,5 g, 113 mmol) en 100 ml de tolueno anhidro a  $-78^\circ\text{C}$  en atmósfera de argón, se añadió gota a gota DIBAL-H (189 ml de una solución 1,5 M en tolueno, 284 mmol, 2,50 equiv) a lo largo de un periodo de 30 min con un embudo de adición, y después la mezcla se dejó calentar a t.a., agitando durante 18 h. Después la mezcla de reacción se volvió a enfriar a  $-78^\circ\text{C}$ , y se inactivó por adición cuidadosa de 30 ml de MeOH anhidro. Después de calentar a t.a., se añadió sal de la Rochelle 1N (100 ml), y la mezcla se agitó 90 min. La mezcla de reacción bifásica después se diluyó con  $\text{Et}_2\text{O}$  (200 ml) en un embudo de separación, y se separaron las capas. Después, la capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / EtOAc, 10:1) dio 11,6 g (92%) del alcohol alílico deseado en forma de un aceite incoloro.

## Etapa 3

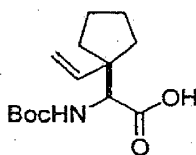
## N-(terc-Butiloxicarbonil)glicinato de (2-ciclopentilidenetilo)



A un matraz de fondo redondo de 500 ml secado con llama que contenía N-(terc-butiloxicarbonil)glicina (13,45 g, 76,75 mmol) en 100 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a t.a. se añadió el compuesto de la etapa 2 (8,61 g, 76,75 mmol, 1,00 equiv) en 20 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , seguido de diciclohexilcarbodiimida (16,63 g, mmol, 1,05 equiv) en 80 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . A esta mezcla de reacción se añadió después 4-dimetilaminopiridina (0,94 mg, mmol, 0,10 equiv), y la mezcla se dejó agitar durante la noche. La mezcla de reacción después se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado medio, aclarando con 100 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , y se concentró a presión reducida. Después, el producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, hexanos/EtOAc, gradiente de 20:1 a 1:1) para dar 19,43 g (94%) del éster de glicidinilo deseado en forma de un aceite incoloro.

## Etapa 4

## N-(terc-Butiloxicarbonil)(1'vinilciclopentil)-glicina

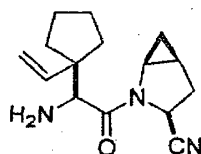


Un matraz de fondo redondo de 500 ml secado con llama en atmósfera de argón, se cargó con  $\text{ZnCl}_2$  (11,8 g, mmol, 1,20 equiv) y 20 ml de tolueno. La mezcla después se calentó con vacío con agitación enérgica separando por formación del azeótropo cualquier traza de humedad con el tolueno que destila, repitiendo este procedimiento (2 x). Después, el matraz se enfrió a t.a. en atmósfera de argón, se añadió N-(terc-butiloxicarbonil)glicinato de (2-ciclopentilidenetilo) (19,36 g, 71,88 mmol) mediante una cánula como una solución en 180 ml de THF, y después la mezcla se enfrió a  $-78^\circ\text{C}$ . En un matraz separado de fondo redondo, de 200 ml, secado con llama, que contenía diisopropilamina (26,3 ml, mmol, 2,60 equiv) en 90 ml de THF a  $-78^\circ\text{C}$  se añadió n-butil-litio (71,89 ml de una solución 2,5 M en hexanos, mmol, 2,5 equiv), y la mezcla se dejó calentar a  $0^\circ\text{C}$  durante 30 min antes de volver a enfriar a  $-78^\circ\text{C}$ . La diisopropilamina de litio así generada se añadió después mediante una cánula gota a gota a la mezcla de éster de  $\text{ZnCl}_2$  a una velocidad constante a lo largo de 40 min, y la mezcla de reacción resultante se dejó calentar lentamente a t.a. y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción amarilla después se vertió en un embudo de separación, se diluyó con 300 ml de  $\text{Et}_2\text{O}$ , y la solución orgánica resultante se lavó sucesivamente con 300 ml de HCl 1 N y 300 ml de salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, MeOH en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  al 3% con HOAc al 0,5%) dio 17,8 g (92%) del producto aminoácido deseado en forma de un sólido blanco. (FAB MH+ 270).



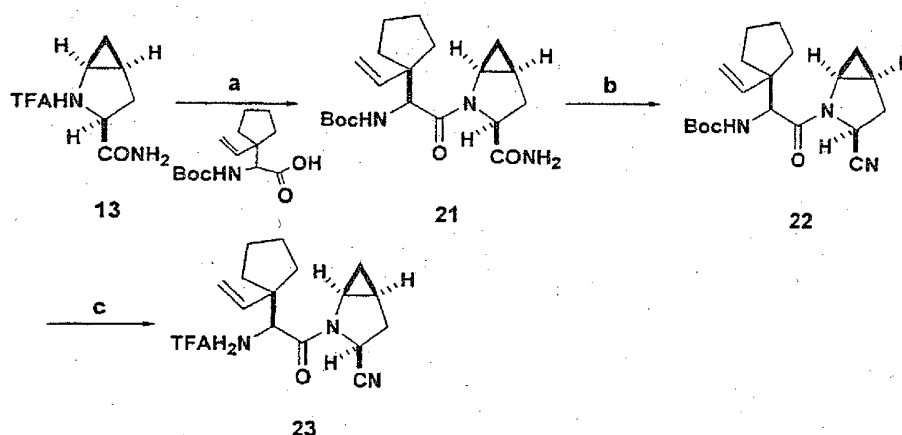
## Ejemplo 30

Método general C: Acoplamiento peptídico con 4,5-metano-prolinamida, deshidratación de amida y protección final.



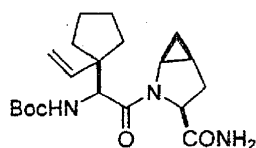
- 5 La sal de TFA de la amida **13** se acopló con una variedad de aminoácidos protegidos cuaternarios usando HOBT/EDC en DMF a t.a. para dar una mezcla D/L de diastereoisómeros en el aminoácido N-terminal. El diastereoisómero L deseado se aisló por cromatografía como la amida **21** o como el nitrilo **22**. El nitrilo **22** se obtuvo por tratamiento de la amida con  $\text{POCl}_3$ /imidazol en piridina a  $-20^\circ\text{C}$ . El objetivo final **23** se obtuvo por desprotección en condiciones ácidas usando TFA en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

## Esquema 5, Método general C



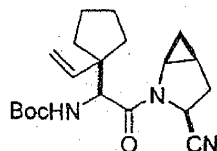
a. EDAC, HOBT, DMF b.  $\text{POCl}_3$ , piridina, imidazol,  $-20^\circ\text{C}$  c. TFA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , t.a.

## 10 Etapa 1



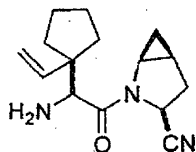
- 15 El compuesto de la etapa 3 del ejemplo 6 (877 mg, 3,65 mmol) y N-Boc-ciclopentilvinilaminoácido, descrito en la etapa 4 del método B (1,13 g, 4,20 mmol) se disolvieron en 20 ml de DMF anhidra, se enfriaron a  $0^\circ\text{C}$  y a esta mezcla se añadió EDAC (1,62 g, 8,4 mmol), HOBT hidrato (2,54 g, 12,6 mmol) y TEA (1,27 g, 12,6 mmol) y la reacción se dejó calentar a t.a. y se agitó durante 24 h. La mezcla de reacción se recogió en EtOAc (100 ml), se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  (3 x 20 ml), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (100% EtOAc) para dar 1,38 g (86%) del compuesto de la etapa 1 (MH+, 378).

## Etapa 2



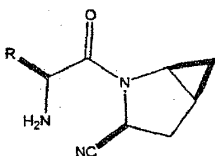
- 20 El compuesto de la etapa 1 (1,38 g, 3,65 mmol) e imidazol (497 mg, 7,30 mmol) se secaron por destilación azeotrópica con tolueno (5 ml x 2), se disolvieron en 10 ml de piridina anhidra, se enfriaron a  $-30^\circ\text{C}$  en nitrógeno gaseoso y se añadió  $\text{POCl}_3$  (2,23 g, 14,60 mmol) mediante jeringa. La reacción se había completado después de 1 h y se evaporó hasta sequedad y el resto se purificó mediante dos cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice secuenciales. La primera columna (EtOAc al 100%) se usó para aislar la mezcla de diastereoisómeros (1,15 g, 88%) de los subproductos de la reacción. La segunda columna (gradiente de EtOAc/hexanos al 25% a EtOAc/hexanos al 50%) se llevó a cabo para resolver la mezcla de diastereoisómeros y proporcionó 504 mg del nitrilo de la etapa 2 deseado (MH+360).
- 25

## Etapa 3



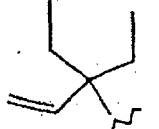


- 5 El compuesto de la etapa 2 (32 mg, 0,09 mmol) se disolvió en 1 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se añadió 1 ml de TFA y la reacción se agitó durante 30 min a t.a. y se evaporó hasta sequedad. El producto se purificó por cromatografía en columna preparativa de fase inversa YMC S5 ODS 20 X 250 mm para dar 12 mg de la sal de TFA (liofilizada del agua o aislada después de evaporación del eluyente y trituración con éter) del compuesto del título. Condiciones de purificación: elución con gradiente de metanol/agua/TFA 0,1 al 10% a metanol/agua/TFA 0,1 al 90% a lo largo de 18 min; 5 min mantenido a metanol/agua/ácido trifluoroacético 0,1 al 90%. Caudal: 20 ml/min. Longitud de onda de detección: 220.
- 10 Los ejemplos 30-39 se prepararon por los métodos indicados en el método general B y el método general C partiendo de ciclopentanona, ciclobutanona, ciclohexanona, cicloheptanona, ciclooctanona, cis-3,4-dimetilciclopentanona, y 4-piranona, ciclopropanoetilhemiacetal, acetona, y 3-pentanona respectivamente.

Tabla 2

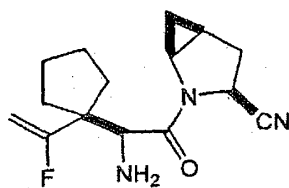


Ejemplo	R	MS [M + H]
30		260
31		246
32		274
33		288
34		302
35		288
36		276

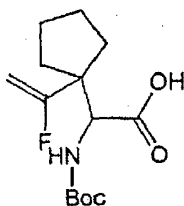
37 *		232
38		234
39		262

\* El compuesto de la etapa 3 se preparó por el método descrito en *Tetrahedron Letters* 1986, 1281-1284.

Ejemplo 40



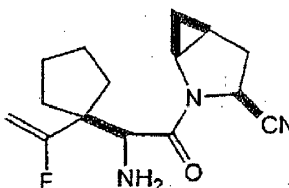
Etapa 1



5

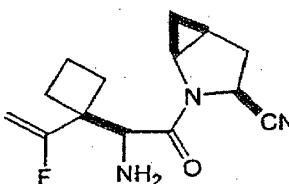
El compuesto de la etapa 1 se preparó usando el método general B partiendo de ciclopentanona y fosonoacetato de 2-fluoro-trietilo en lugar de fosonoacetato de trietilo.

Etapa 2

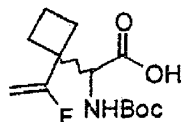


10 El compuesto del título se preparó por acoplamiento peptídico del ácido de la etapa 1, seguido de deshidratación y desprotección final como se describe en el método general C [MS (M+H) 278].

Ejemplo 41



Etapa 1

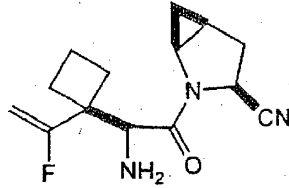


15

El compuesto de la etapa 1 se preparó usando el método general B partiendo de ciclobutanona y fosonoacetato de

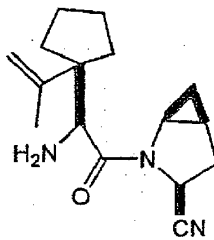
2-fluoro-trietilo en lugar de fosfonoacetato de trietilo.

Etapa 2

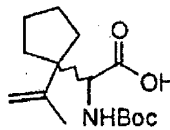


5 El compuesto del título se preparó por acoplamiento peptídico del ácido de la etapa 1, seguido de deshidratación y desprotección final como se describe en el método general C. MS (M+H) 264.

Ejemplo 42

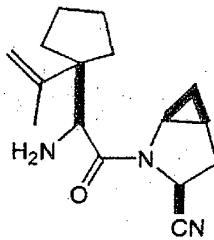


Etapa 1



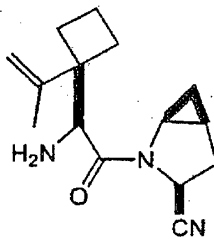
10 El compuesto de la etapa 1 se preparó usando el método general B partiendo de ciclopentanona y fosfonopropionato de trietilo en lugar de fosfonoacetato de trietilo.

Etapa 2

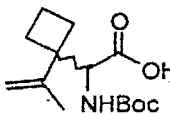


15 El compuesto del título se preparó por acoplamiento peptídico del ácido de la etapa 1, seguido de deshidratación y desprotección final como se describe en el método general C. MS (M+H) 274

Ejemplo 43

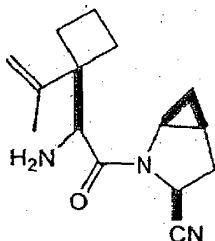


Etapa 1



El compuesto de la etapa 1 se preparó usando el método general B partiendo de ciclobutanona y fosfonopropionato de trietilo en lugar de fosfonoacetato de trietilo.

Etapa 2

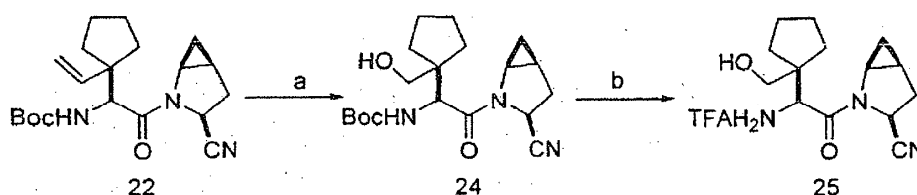


- 5 El compuesto del título se preparó por acoplamiento peptídico del ácido de la etapa 1, seguido de deshidratación y desprotección final como se describe en el método general C. MS (M+H) 260.

Ejemplo 44

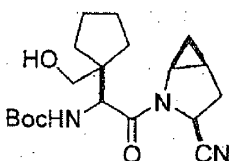
- 10 Método general D: Escisión oxidativa del sustituyente vinílico por ozonólisis. El ciclopentilvinil-nitrilo **22** se trató con ozono durante 6-8 min y se sometió a inactivación reductora con borohidruro sódico para proporcionar el análogo de hidroximetilo **24** directamente. Este compuesto se desprotegió en condiciones ácidas con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 0°C para dar el compuesto objetivo **25**.

Esquema 6, Método general D, Ejemplos 44, 46, 48



a. O<sub>3</sub>, MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 10:4, -78 C; después NaBH<sub>4</sub>, -78 C a 0 C, 79%  
b. TFA:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1:2, 0°C

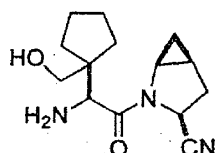
Etapa 1



- 15 El compuesto de ciclopentilvinilo preparado en la etapa 2 del método general C (1,28 g, 3,60 mmol) se disolvió en 56 ml de una mezcla 2:5 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:metanol, se enfrió a -78°C y se trató con una corriente de ozono hasta que la mezcla de reacción tomó un color azul, momento en el que se añadió NaBH<sub>4</sub> (566 mg, 15,0 mmol, 4,2 equiv) y la reacción se calentó a 0°C. Después de 30 min, la reacción se inactivó con 2 ml de solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y después se calentó a t.a. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y se recogió en EtOAc. Se añadió una pequeña cantidad de agua para disolver los compuestos inorgánicos y se separaron las capas. La capa de EtOAc se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó hasta un aceite que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice con EtOAc para dar 922 mg (71%) del compuesto de la etapa 1.
- 20

MS (M+H) 364.

Etapa 2



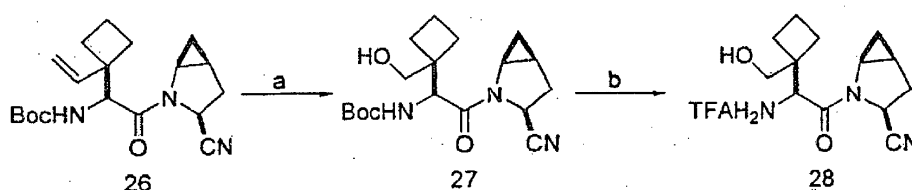
- 25 El compuesto de la etapa 1 (900 mg, 2,48 mmol) se disolvió en 60 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se enfrió a 0°C y se trató con 20 ml

de TFA recién destilado. La reacción se había completado en 80 min y la mezcla se evaporó hasta sequedad y se purificó por HPLC preparativa (YMC S5 ODS 30 x 100 mm, gradiente de 18 minutos de Disol A:Disol B al 80% a Disol B al 100%, Disolvente A = 10% de MeOH-90% de H<sub>2</sub>O-0,1% de TFA, Disolvente B = 90% de MeOH-10% de H<sub>2</sub>O -0,1% de TFA, producto recogido a partir de 5,1-6,5 min) para dar, después de liofilización del agua, 660 mg (71%) del compuesto del título, sal de TFA en forma de un liofilato blanco. (MH+264).

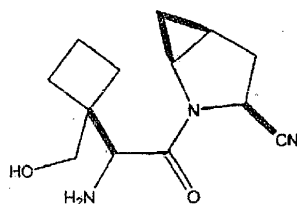
## Ejemplo 45

Método general E: Escisión oxidativa del sustituyente vinílico con tetraóxido de osmio-peryodato sódico, seguido de reducción con borohidruro sódico al alcohol. La ciclobutilolefina **26** se trató con tetraóxido de osmio y peryodato sódico en THF:agua, 1:1, y el aldehído intermedio se aisló bruto y se redujo inmediatamente con borohidruro sódico para dar el compuesto **27** con 56% de rendimiento. Las condiciones de desprotección convencionales usando TFA dieron el compuesto objetivo **28**.

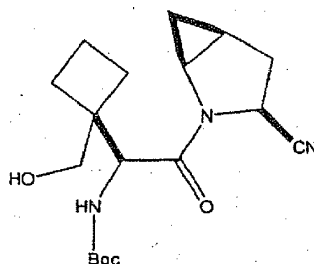
## Esquema 7, Método general E, Ejemplos 45, 47



a. OsO<sub>4</sub>, THF:H<sub>2</sub>O, 1:1; NaIO<sub>4</sub>; tratamiento, después NaBH<sub>4</sub>, MeOH, t.a. 56%  
b. TFA:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1:2, 0°C a t.a.

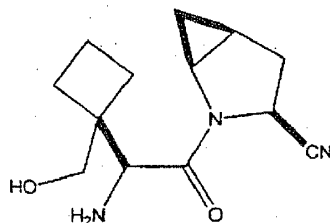


## Etapa 1



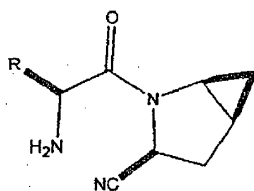
El compuesto de ciclobutilvinilo protegido con N-Boc (ejemplo 31, preparado por el método general C) (0,16 g, 0,46 mmol) se disolvió en 10 ml de una mezcla 1:1 de THF:agua y se trató con OsO<sub>4</sub> (12 mg, catalizador) y NaIO<sub>4</sub> (0,59 g, 2,76 mmol, 6 equiv). Después de 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de éter y 10 ml de agua. Las capas se equilibraron y la fracción orgánica se lavó una vez con solución de NaHCO<sub>3</sub>, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar un aceite oscuro. El aceite se diluyó con 10 ml de metanol y se trató con NaBH<sub>4</sub> (0,08 g, 2,0 mmol). La mezcla se volvió muy oscura y después de 30 min se diluyó con éter y la reacción se inactivó con solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub>. La mezcla se equilibró y se separaron las capas. La fracción orgánica se lavó con soluciones de NaHCO<sub>3</sub> y HCl 0,1 M. Las fracciones orgánicas se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron para dar 90 mg (56%) del compuesto de la etapa 1 en forma de un aceite oscuro.

## Etapa 2



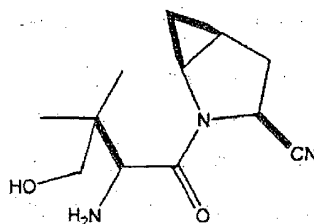
5 El compuesto de la etapa 1 (90 mg, 0,26 mmol) se disolvió en 3 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se enfrió a  $0^\circ\text{C}$  y se trató con 3 ml de TFA recién destilado. La reacción se completó en 80 min y se evaporó hasta sequedad y se purificó por HPLC preparativa (YMC S5 ODS 30 x 100 mm, gradiente de 10 minutos de 100% de A a 100% de B, Disolvente A = 10% de MeOH-90% de  $\text{H}_2\text{O}$ -TFA al 0,1%, Disolvente B = 90% de MeOH-10% de  $\text{H}_2\text{O}$  - TFA de 0,1%, para dar, después de eliminación del agua, 50 mg (60%) del compuesto del título. (MH+250).

Tabla 3

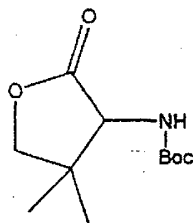


Ejemplo	R	Método de preparación	[M + H]
44		Ozonolisis/ borohidruro	264
45		Osmio/periyodato / borohidruro	250
46		Ozonolisis/ borohidruro	278
47		Osmio/periyodato / borohidruro	292
48		Ozonolisis/ borohidruro	292

## Ejemplo 49



## Etapa 1

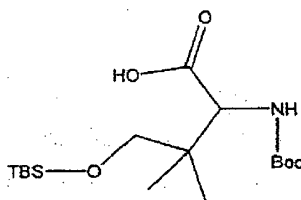


5 Parte A. Un matraz de 50 ml se cargó con dihidro-4,4-dimetil-2,3-furanodiona (5,0 g, 39,0 mmol), ácido acético (10 ml), acetato sódico (3,82 g, 39,0 mmol) e hidrocloreto de hidroxilamina (2,71 g, 39,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a t.a. y se concentró a presión reducida para separar la mayor parte del ácido acético. El resto se vertió en agua (100 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 40 ml). Las fracciones orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron hasta un aceite incoloro que solidificó al reposar.

10 Parte B. Un matraz de fondo redondo de 200 ml se cargó con el sólido de la parte A (aprox. 39 mmol) se diluyó con 80 ml de etanol y 39 ml de HCl 2 N (78 mmol). La mezcla se trató con 1,0 g de Pd/carbono al 5% y la mezcla se desgasificó. El matraz se puso en atmósfera de H<sub>2</sub> durante 8 h. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se concentró hasta un sólido blanquecino.

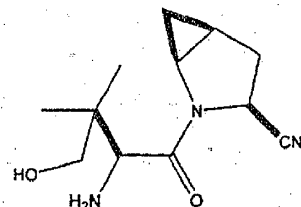
15 Parte C. Un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargó con el sólido de la parte B y se diluyó con THF (50 ml) y agua (15 ml). La mezcla se trató con dicarbonato de di-terc-butilo (12,7 g, 117 mmol) y bicarbonato sódico (10,0 g, 117 mmol). Después de 4 h de agitación, la mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de éter y 50 ml de agua. Las capas se separaron y la fracción orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida con EtOAc en hexanos al 30% para dar 2,00 g (22% en total) del compuesto de la etapa 1 en forma de un sólido blanco.

## Etapa 2



20 A una solución agitada del compuesto de la etapa 1 (1,00 g, 3,80 mmol) en THF (20 ml) a t.a. en atmósfera de nitrógeno se añadió LiOH hidrato (0,16 g, 3,80 mmol) y después agua (5 ml). La reacción se agitó a 40°C durante 0,5 h y después se enfrió a t.a. La mezcla se concentró hasta sequedad y el resto se extrajo de THF (2X), tolueno (2X) y THF (1X). El vidrio que quedaba se diluyó con 5 ml de THF se trató con imidazol (0,63 g, 9,19 mmol) seguido de cloruro de *t*-butil-dimetilsililo (1,26 g, 8,36 mmol). La reacción se agitó durante la noche y se inactivó con 10 ml de metanol. Después de 1 h de agitación, la mezcla se concentró. Se añadió una porción adicional de metanol y la mezcla se concentró. El aceite se diluyó con éter y HCl 0,1 N (pH 2). Las capas se equilibraron y se extrajo la acuosa. La fracción orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar 1,25 g (83%) del compuesto de la etapa 2 en forma de un vidrio incoloro.

## Etapa 3

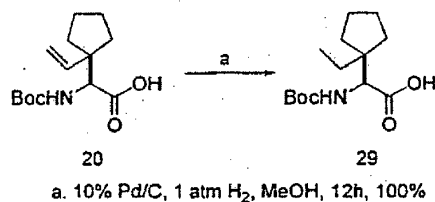


30 El compuesto del título se preparó por el acoplamiento peptídico del ácido carboxílico de la etapa 2 con la amina de la etapa 3 del ejemplo 6, seguido de deshidratación y desprotección como se ha indicado en el método general C. MS (M+H) 238.

35 Método general F: Hidrogenación catalítica del sustituyente vinílico. Como se muestra en el esquema 8, el aminoácido protegido sustituido con vinilo **20** se transformó en el correspondiente análogo saturado **29** por hidrogenación catalítica usando Pd/C al 10% e hidrógeno a presión atmosférica.



## Esquema 8, Método general F, Ejemplos 50,56

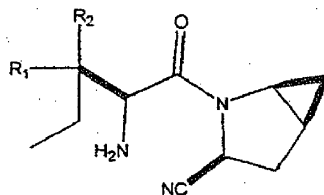


## Etapa 1

5 Se disolvió la N-(terc-butiloxicarbonil)(1'viniliciclopentil)glicina (2,23 g, 8,30 mmol) en 50 ml de MeOH y se puso en un recipiente de hidrogenación purgado con argón. A esta mezcla se añadió Pd-C 10% (224 mg, 10% p/p) y la reacción se agitó bajo 1 atm de H<sub>2</sub> a t.a. durante 12 h. La reacción se filtró a través de celite y se concentró y purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice con metanol:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:9 para dar el compuesto de la etapa 1 en forma de un vidrio. (FAB MH+ 272)

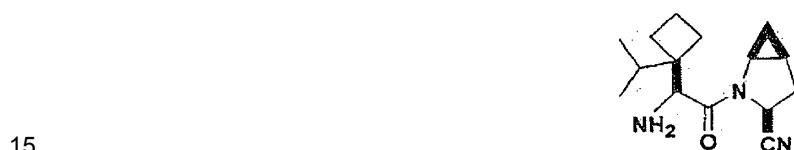
10 Los ejemplos 50-56 se prepararon por el acoplamiento peptídico de aminoácidos (donde el sustituyente vinílico se ha hidrogenado de acuerdo con el método general F) seguido de deshidratación y desprotección como se describe en el método general C.

## Tabla 4



Ejemplo	R1, R2	MS [M + H]
50	ciclopentilo	262
51	ciclobutilo	248
52	cicloheptilo	290
53	4-piranilo	278
54	metilo, metilo	236
55	etilo, etilo	264
56	metilo, etilo	250

## Ejemplo 57



El compuesto del título del ejemplo 57 se preparó por el acoplamiento peptídico del isopropil-ciclobutano-aminoácido (donde el sustituyente olefínico se ha hidrogenado de acuerdo con el método general F) seguido de deshidratación y desprotección como se describe en el método general C.

## Ejemplo 58

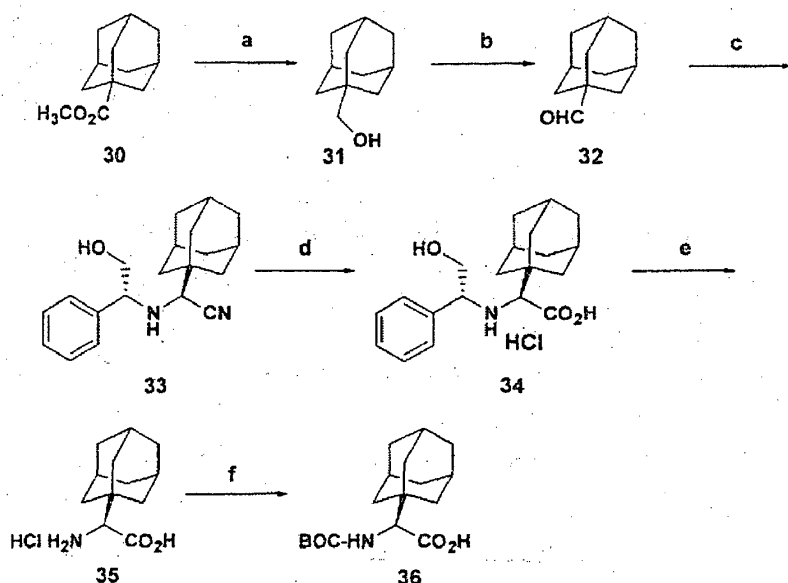


El compuesto del título del ejemplo 58 se preparó por el acoplamiento peptídico del isopropil-ciclopentano-aminoácido (donde el sustituyente olefínico se ha hidrogenado de acuerdo con el método general F) seguido de deshidratación y desprotección como se describe en el método general C. MS (M+H) 276

Se describe un método de ejemplo de acuerdo con la reivindicación 3 en el siguiente método general G.

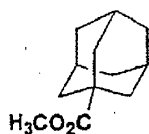
- 5 Método general G: L-aminoácidos sintetizados por reacción asimétrica de Strecker. Se esterificó ácido adamantil-carboxílico disponible en el comercio en MeOH con HCl a reflujo o usando trimetilsilil-diazometano en Et<sub>2</sub>O/metanol para dar el compuesto **30**. El éster se redujo al alcohol **31** con LAH en THF y después se sometió a una oxidación de Swern para dar el aldehído **32**. El aldehído **32** se transformó en **33** en condiciones de Strecker asimétricas con KCN, NaHSO<sub>3</sub> y R(-)-2-fenilglicinol. El nitrilo de **33** se hidrolizó en condiciones ácidas fuertes usando HCl 12 M en HOAc para dar el compuesto **34**. El auxiliar quiral se separó por reducción catalítica usando el catalizador de Pearlman en metanol ácido con 3,5 kg/cm<sup>2</sup> (50 psi) de hidrógeno para dar el compuesto **35** y el grupo amino resultante se protegió en forma de T-butilcarbamatato para dar el compuesto **36**.

## Esquema 9, Método general G, Ejemplos 59-64



a. LAH, THF, 0 C a t.a., 96% b. ClCOCOCl, DMSO, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 C, 98% c. R(-)-2-Fenilglicinol, NaHSO<sub>3</sub>, KCN d. 12M HCl, HOAc, 80 C, 16h, 78 % e. 20% Pd(OH)<sub>2</sub>, 3,5 kg/cm<sup>2</sup>H<sub>2</sub>, MeOH:H<sub>2</sub>OAc, 5:1 f. (Boc)<sub>2</sub>O, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, 92%, 2 etapas

## 10 Etapa 1



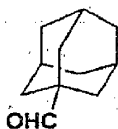
- 15 El ácido adamantano-1-carboxílico (10,0 g, 55 mmol, 1 equiv) se disolvió en una mezcla de Et<sub>2</sub>O (160 ml) y MeOH (40 ml), y se trató con trimetilsilil-diazometano (2,0 M en hexano, 30 ml, 60 mmol, 1,1 equiv) y se agitó a t.a. durante 3 h. Los compuestos volátiles se separaron por evaporación en rotavapor y el producto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (5x15 cm) con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexanos al 40% para dar el producto en forma de un sólido blanco cristalino (10,7 g, 100%).

## Etapa 2



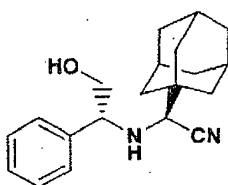
- 20 El compuesto de la etapa (10,7 g, 0,055 mmol, 1 equiv) se disolvió en THF anhidro (150 ml) en atmósfera de argón y se trató con una solución de LiAlH<sub>4</sub> (1 M en THF, 69 ml, 69 mmol, 1,25 equiv). Después de agitar a t.a. durante 1,5 h, la reacción se enfrió a 0°C y se inactivó secuencialmente con H<sub>2</sub>O (5,1 ml), NaOH ac. al 15% (5,1 ml), y H<sub>2</sub>O (10,2 ml). Después de agitar a t.a. durante 15 min, la suspensión se filtró a vacío y los sólidos se lavaron con EtOAc (2x100 ml). El filtrado se concentró por evaporación en rotavapor y el sólido resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (5x15 cm) con EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 10%. Esto dio el producto de la etapa 2 en forma de un sólido blanco (8,74 g, 96%).
- 25

## Etapa 3



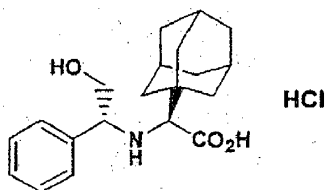
Un matraz de 3 bocas secado en horno, equipado con un embudo de adición de 125 ml, se cargó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (150 ml) y DMSO anhidro (10,3 ml, 0,145 mol, 2,5 equiv) en atmósfera de argón y se enfrió a  $-78^\circ\text{C}$ . La adición lenta gota a gota de cloruro de oxalilo (6,7 ml, 0,0768 mol, 1,32 equiv) seguido de agitación durante 15 min proporcionó un aducto activado con DMSO. Este se trató con una solución del compuesto de la etapa 2 (9,67 g, 58,2 mmol, 1 equiv) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (75 ml) y la reacción se dejó agitar durante 1 h. La mezcla blanca resultante después se trató gota a gota con trietilamina (40,5 ml, 0,291 mol, 5 equiv). Después de 30 min, se retiró el baño de enfriamiento y la reacción se inactivó secuencialmente con  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  ac. al 20% (25 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  fría (150 ml). Después de agitar a t.a. durante 15 min, la mezcla se diluyó con  $\text{Et}_2\text{O}$  (400 ml) y se separaron las capas. Las capas orgánicas se lavaron con  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  ac. al 10% frío (3x150 ml) y solución ac. saturada de NaCl (100 ml). Las capas orgánicas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (5x10 cm) con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  para dar el compuesto de la etapa 3 en forma de un sólido blanco (9,40 g, 98%).

## Etapa 4



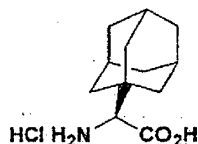
El compuesto de la etapa 3 (9,40 g, 57 mmol, 1 equiv) se suspendió en  $\text{H}_2\text{O}$  (145 ml) y se enfrió a  $0^\circ\text{C}$ . La mezcla se trató con  $\text{NaHSO}_3$  (5,95 g, 57 mmol, 1 equiv), KCN (4,0 g, 59 mmol, 1,04 equiv), y una solución de (*R*)-(-)-fenilglicinol (8,01 g, 57 mmol, 1 equiv) en MeOH (55 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 2 h, después se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla se enfrió a t.a. y se añadieron 200 ml de EtOAc. Después de agitar durante 15 min se separaron las capas. La fracción acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró. El producto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (6,4x20 cm) con EtOAc/hexanos 20% para dar el producto (*R,S*) deseado en forma de un sólido blanco (11,6 g, 37,4 mmol, 65%): MS m/e 311 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

## Etapa 5



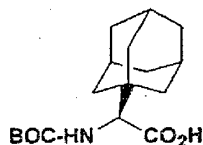
El nitrilo de la etapa 4 (5,65 g, 18 mmol) se calentó en HCl conc. (120 ml) y HOAc (30 ml) a  $80^\circ\text{C}$  durante 18 h, momento en el que la reacción se enfrió en un baño de hielo. La filtración a vacío del precipitado resultante dio el producto deseado en forma de un sólido blanco (5,21 g, 14 mmol, 78%). MS m/e 330 ( $\text{m}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

## Etapa 6



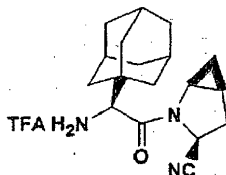
El compuesto de la etapa 6 (5,21 g, 14 mmol) se disolvió en MeOH (50 ml) y HOAc (10 ml), y se hidrogenó con  $\text{H}_2$  (3,5 kg/cm<sup>2</sup> (50 psi)) y catalizador de Pearlman ( $\text{Pd}(\text{OH})_2$  al 20%, 1,04 g, 20% p/p) durante 18 h. La reacción se filtró a través de un filtro de membrana de PTFE y el catalizador se lavó con MeOH (3x25 ml). El filtrado se concentró por evaporación en rotavapor para dar un sólido blanco. El producto se usó en la etapa 7 sin purificación adicional.

## Etapa 7



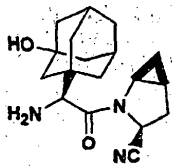
5 El compuesto bruto de la etapa 6 (aprox. 14 mmol) se disolvió en DMF anhidra (50 ml) en atmósfera de argón y se trató con  $K_2CO_3$  (5,90 g, 42 mmol, 3 equiv) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (3,14 g, 14 mmol, 1 equiv) en atmósfera de argón a t.a. Después de 19 h, se separó la DMF por evaporación en rotavapor (bomba) y el residuo se secó más a presión reducida. El residuo se mezcló con  $H_2O$  (100 ml) y  $Et_2O$  (100 ml), se separaron las capas, y la capa acuosa se enfrió a  $0^\circ C$ , se diluyó con EtOAc (200 ml), y se agitó enérgicamente mientras se acidificaba con cuidado la capa acuosa a pH 3 con HCl ac. 1 N. Se separaron las capas y la acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron ( $Na_2SO_4$ ), se filtraron y el filtrado se concentró por evaporación en rotavapor. El residuo se purificó por columna ultrarrápida de  $SiO_2$  (5x12 cm) con MeOH/ $CH_2Cl_2$  al 5%+ HOAc al 0,5%. El producto se recogió con hexanos para dar el producto en forma de una espuma blanca (4,07 g, 13 mmol, 92%): MS m/e 310 (m+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 59



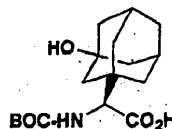
15 El compuesto del título del ejemplo 59 se preparó por acoplamiento peptídico del compuesto de la etapa 7 en el método general G seguido de deshidratación y desprotección como se describe en el método general C. MS m/e 300 (m+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 60



20 La etapa 1 es un método de ejemplo según la reivindicación 2 y da como resultado el compuesto según la reivindicación 1.

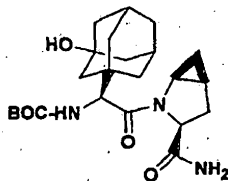
## Etapa 1



25 Una solución de  $KMnO_4$  (337 mg, 2,13 mmol, 1,1 equiv) en KOH ac. al 2% (6 ml) se calentó a  $60^\circ C$  y se añadió el compuesto de la etapa 7 en el método general G (600 mg; 1,94 mmol, 1 equiv) en porciones, y se aumentó el calentamiento a  $90^\circ C$ . Después de 1,5 h, la reacción se enfrió a  $0^\circ C$ , se añadió EtOAc (50 ml), y la mezcla se acidificó con cuidado a pH 3 con HCl 1 N. Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se filtraron y concentraron.

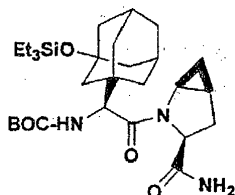
30 El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (3,8x15 cm) con MeOH/ $CH_2Cl_2$  al 2% (200 ml), 3% (200 ml), 4% (200 ml), y 5% (500 ml) + HOAc 0,5%. Después de aislar el producto, el material se recogió con hexanos para dar un sólido blanco (324 mg, 51%): MS m/e 326 (m+H)<sup>+</sup>.

## Etapa 2



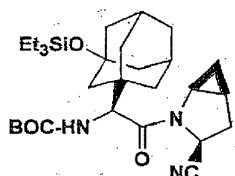
5 El compuesto de la etapa 1 (404 mg, 1,24 mmol, 1 equiv) se disolvió en DMF anhidra (10 ml) en atmósfera de argón y se enfrió a 0°C. Se añadió lo siguiente en orden: la sal de la etapa 3 del ejemplo 6 (328 mg, 1,37 mmol, 1,1 equiv), HOBT (520 mg, 3,85 mmol, 3,1 equiv), EDAC (510 mg, 2,61 mmol, 2,1 equiv), y TEA (0,54 ml, 3,85 mmol, 3,1 equiv). La mezcla de reacción se dejó calentar a t.a. durante la noche y se separó la DMF por evaporación en rotavapor (bomba). El resto se secó más a vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (100 ml), se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (50 ml) y solución acuosa saturada de NaCl (25 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró por evaporación en rotavapor. El producto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (3,8x15 cm) con un gradiente de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 6% (200 ml), 7% (200 ml), y 8% (500 ml) para dar el producto en forma de un sólido blanco (460 mg, 1,06 mmol, 85%): MS m/e 434 (m+H)<sup>+</sup>.

## Etapa 3



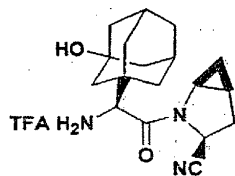
15 El compuesto de la etapa 2 (95 mg, 0,22 mmol, 1 equiv) se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (2,5 ml) en atmósfera de argón y se enfrió a -78°C. La mezcla se trató con diisopropilamina (65 µl, 0,37 mmol, 1,7 equiv), y triflato de trietilsililo (75 µl, 0,33 mmol, 1,5 equiv), y se agitó a 0°C durante 1,5 h. La reacción se mezcló con MeOH (0,5 ml), gel de sílice (200 mg) y H<sub>2</sub>O (2 gotas) y se agitó a t.a. durante 18 h. Se separó el disolvente por evaporación en rotavapor y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (2,5x10 cm) con MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 4% para dar el producto (92 mg, 0,17 mmol, 77%): MS m/e 548 (m+H)<sup>+</sup>.

## Etapa 4



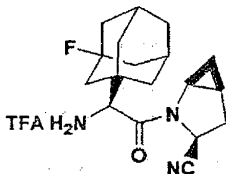
25 El compuesto de la etapa 3 (90 mg, 0,16 mmol, 1 equiv) se disolvió en piridina anhidra (2 ml) en atmósfera de argón y se enfrió a -30°C. El tratamiento con imidazol (24 mg, 0,35 mmol, 2,1 equiv) y oxiclورو de fósforo (66 µl, 0,67 mmol, 4,1 equiv), y agitación continuada a -30°C durante 45 min dio una suspensión espesa. Los compuestos volátiles se separaron por evaporación en rotavapor y la torta de filtración se secó más a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (2,5x10 cm) con EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 7% para dar el producto en forma de una espuma blanca (76 mg, 87%): MS m/e 530 (m+H)<sup>+</sup>.

## Etapa 5

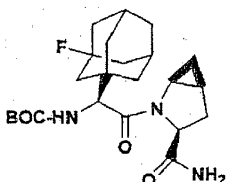


30 El compuesto de la etapa 4 (76 mg, 0,14 mmol) se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (1 ml) y se enfrió a 0°C y se trató con TFA (1 ml) y H<sub>2</sub>O (2 gotas) y se agitó durante 1,5 h a 0°C. Los disolventes se separaron por evaporación en rotavapor y el residuo se recogió con tolueno (5 ml) y se secó a presión reducida. La trituración con Et<sub>2</sub>O dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco (54 mg, 88%): MS m/e 316 (m+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 61

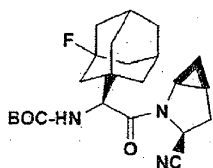


## Etapa 1



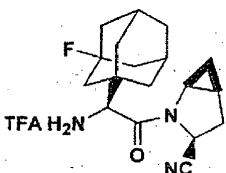
- 5 Un matraz secado en horno purgado con argón se cargó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (3 ml) y se enfrió a  $-78^\circ\text{C}$ . Tratamiento con trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST, 60  $\mu\text{l}$ , 0,45 mmol, 1,5 equiv), seguido de una solución del compuesto de la etapa 2 del ejemplo 6 (131 mg, 0,30 mmol, 1 equiv) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (3 ml). Después de 15 min, la reacción se vertió en un embudo de separación que contenía solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (25 ml) y se separaron las capas. La fracción acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 ml), después los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron. El producto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (2,5x10 cm) con  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  al 5% para dar el compuesto de la etapa 1 (124 mg, 0,29 mmol, 94%): MS m/e 436 (m+H)<sup>+</sup>.

## Etapa 2



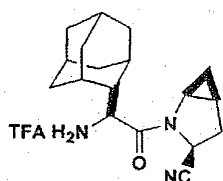
- 15 La amida fluorada de la etapa 1 (161 mg, 0,37 mmol, 1 equiv) se disolvió en piridina anhidra (4 ml) en atmósfera de argón y se enfrió a  $-30^\circ\text{C}$ . La mezcla se trató con imidazol (54 mg, 0,77 mmol, 2,1 equiv) y oxiclورو de fósforo (143  $\mu\text{l}$ , 1,52 mmol, 4,1 equiv) y se agitó a  $-30^\circ\text{C}$  durante 40 min. El disolvente se separó por evaporación en rotavapor y se secó más a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (2,5x10 cm) con  $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  al 5% para dar el compuesto de la etapa 2 en forma de una espuma blanca (126 mg, 82%): MS m/e 418 (m+H)<sup>+</sup>.

## Etapa 3

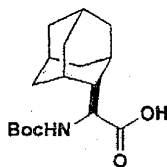


- 25 El compuesto de la etapa 2 (125 mg, 0,30 mmol) se disolvió en  $\text{TFA}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:1 v/v, 2 ml), y se agitó a t.a. Después de 30 min, se separaron los disolventes por evaporación en rotavapor, el resto se recogió con tolueno (2x5 ml) y el sólido se secó a presión reducida. La trituración con  $\text{Et}_2\text{O}$  dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco. (93 mg, 0,21 mmol, 72%): MS m/e 318 (m+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 62

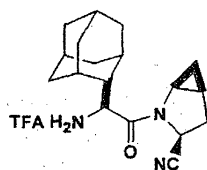


## Etapa 1



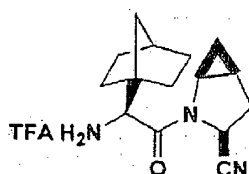
El compuesto de la etapa 1 se preparó partiendo de 2-adamantanal y se llevó al Boc-aminoácido homoquiral por una síntesis asimétrica de Strecker de acuerdo con el método general G.

## 5 Etapa 2



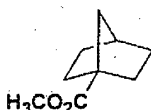
El compuesto del título del ejemplo 62 se preparó por acoplamiento peptídico del 2-adamantil-aminoácido descrito en la etapa 1 seguido de deshidratación y desprotección como se describe en el método general C. MS (M+H) 300.

## Ejemplo 63



10

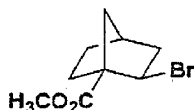
## Etapa 1



15

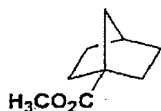
20

Un matraz secado en horno equipado con un refrigerante de reflujo y tubo de secado se cargó con ácido norbornano-2-carboxílico (4,92 g, 35 mmol, 1 equiv) y se trató con bromo (2,1 ml, 41 mmol, 1,15 equiv) y tricloruro de fósforo (0,153 ml, 1,8 mmol, 0,05 equiv). La mezcla se calentó a 85°C durante 7 h protegida de la luz. Se añadió bromo adicional (0,4 ml, 7,8 mmol, 0,22 equiv) con calentamiento continuado durante 1 h. La mezcla se enfrió a t.a. y se añadió Et<sub>2</sub>O (100 ml). La mezcla se lavó con NaHSO<sub>3</sub> ac. al 10% (50 ml), H<sub>2</sub>O (2x50 ml) y salmuera (25 ml). La fracción de éter se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró por evaporación en rotavapor. El producto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (5x15 cm) con MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> + HOAc 0,5% del 2% al 4%. El producto se recogió con hexanos para separar el HOAc residual. El material aislado consiste en dos materiales inseparables (4,7 g) que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.



25

El producto bruto anterior, el ácido exo-2-bromonorbornano-1-carboxílico (4,7 g, impuro) en Et<sub>2</sub>O (80 ml) y MeOH (20 ml), se mezcló con trimetilsilildiazometano (2,0 M en hexano, 11,8 ml, 23,6 mol), y se agitó a t.a. durante 1 h. El disolvente se separó por evaporación en rotavapor y la purificación del aceite por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (5x18 cm) con un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexanos (600 ml de cada uno de 20% y 30%) seguido de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> dio el producto en forma de un sólido blanco (3,97 g, 0,017 mol, 79% para 2 etapas): MS m/e 233/235 (m+H)<sup>+</sup>.



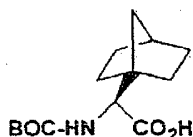
30

El exo-2-bromonorbornano-1-carboxilato de metilo (2,0 g, 8,58 mmol, 1 equiv) se disolvió en THF anhidro (50 ml) en

un matraz de 3 bocas secado en horno, equipado con un refrigerante de reflujo, y purgado con argón. La mezcla se trató con AIBN (288 mg, 1,71 mmol, 0,2 equiv) e hidruro de tributilestaño (3,6 ml, 12,87 mmol, 1,5 equiv), y después se calentó a reflujo durante 2 h. El matraz se enfrió a t.a., y el THF se separó por evaporación en rotavapor para dar el producto bruto. El producto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (5x10 cm) con EtOAc/hexanos al 5%. El material resultante se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

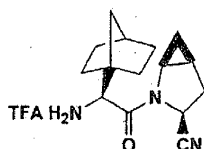
5

Etapa 2



El compuesto de la etapa 1 se preparó partiendo de 1-norbonil-carboxilato de metilo y se llevó al Boc-aminoácido homoquiral por una síntesis asimétrica de Strecker de acuerdo con el método general G.

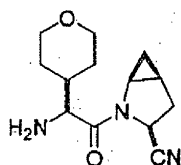
10 Etapa 3



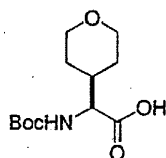
El compuesto del título del ejemplo 63 se preparó por acoplamiento peptídico del 1-norbonil-aminoácido descrito en la etapa 2, seguido de deshidratación y desprotección como se describe en el método general C. MS (M+H) 260.

Ejemplo 64

15

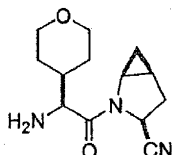


Etapa 1



El compuesto de la etapa 1 se preparó partiendo de 4-formilpirano y se llevó al Boc-aminoácido homoquiral por una síntesis asimétrica de Strecker de acuerdo con el método general G.

20 Etapa 2

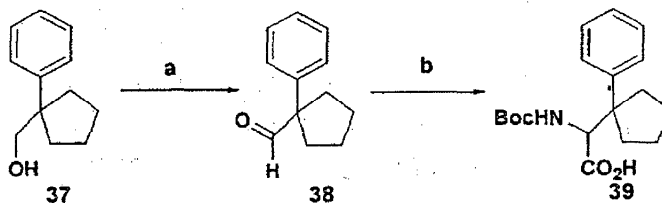


El compuesto del título del ejemplo 64 se preparó por acoplamiento peptídico del 4-piranyl-aminoácido descrito en la etapa 2, seguido de deshidratación y desprotección como se describe en el método general C. MS (M+H) 250.



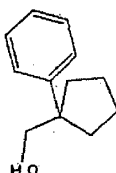
Método general H: Síntesis de Strecker de aminoácidos racémicos.

Esquema 10, Método general H, Ejemplos 65-66



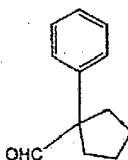
a. celite, PCC,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , t.a., 91% b.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , NaCN, MeOH; HCl 12M, HOAc;  $(\text{Boc})_2\text{O}$ , TEA, DMF.

Etapa 1



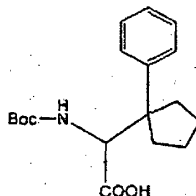
- 5 A una solución agitada del ácido 1-fenilciclo-1-pentano-carboxílico (5,00 g, 26,3 mmol) en 25 ml de THF a  $0^\circ\text{C}$  se añadió LAH (52 ml, 52 mmol, 1 M) en THF. La mezcla de reacción se calentó lentamente a t.a. y después se calentó a temperatura de reflujo durante 18 h. La reacción se inactivó según el procedimiento de Fieser: adición con cuidado de 2 ml de agua; 6 ml de NaOH al 15% en agua; y 2 ml de agua. La mezcla bifásica se diluyó con 100 ml de éter y el sólido blanco granular se separó por filtración. La fracción de éter se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporó para dar 4,30 g (93%) del compuesto de la etapa 1.

Etapa 2



- 15 A una solución agitada del compuesto de la etapa 1 (0,80 g, 4,50 mmol) en 15 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a t.a. se añadió celite (5 g) seguido de PCC (1,95 g, 5,00 mmol). Después de agitar durante 3 h, la mezcla de reacción se diluyó con 40 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se filtró a través de celite. El filtrado se filtró un tiempo adicional a través de gel de sílice dando un filtrado incoloro. La fracción de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se evaporó para dar 0,72 g (91%) del aldehído en forma de un aceite incoloro.

Etapa 3



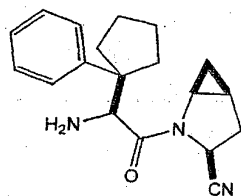
- 20 A un matraz de fondo redondo de 50 ml que contenía el compuesto de la etapa 2 (0,72 g, 4,20 mmol) en 8 ml de agua a t.a. se añadió NaCN (0,20 g, 4,20 mmol) seguido de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (0,20 g, 5,00 mmol). A esta mezcla de reacción se añadió después metanol (8 ml) y la mezcla se dejó agitar durante la noche. Después, la mezcla de reacción se extrajo con éter (2X15 ml), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentró a presión reducida para dar el producto bruto de Strecker.

- 25 En un matraz de fondo redondo de 100 ml que contenía el producto bruto de Strecker se añadieron 10 ml de HOAc y 10 ml de HCl conc. La mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se concentró a presión reducida para dar un sólido amarillo. El sólido se trituró con 5 ml de mezcla de éter y hexanos 1:1. El sólido blanco se trató con trietilamina (1,4 ml, 9,99 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,00 g, 4,60 mmol) en 50 ml de DMF. Después de 4 h, el pH de la mezcla se ajustó a 9 con solución saturada de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Después de 3 h adicionales de agitación, la mezcla se extrajo con éter y hexanos 1:1 y la fracción acuosa se acidificó a pH 2 con solución de  $\text{KHSO}_4$  al 5%. La

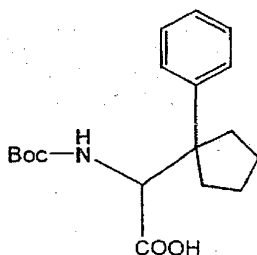
fase acuosa se lavó con éter (2 X 40 ml), los extractos orgánicos se secaron ( $MgSO_4$ ), y se evaporaron hasta un aceite que se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con metanol: $CH_2Cl_2$  8:92 para dar 0,3 g (23%) del aminoácido protegido con Boc en forma de un aceite claro (M-H, 318).

Ejemplo 65

5

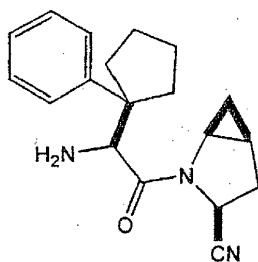


Etapa 1



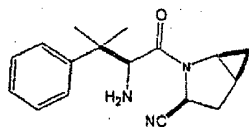
La síntesis del compuesto de la etapa 1 se describió en el método general H para la síntesis de Strecker de aminoácidos racémicos.

10 Etapa 2

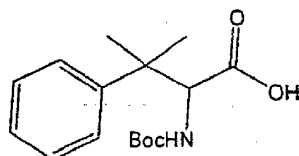


El compuesto del título del ejemplo 65 se preparó por acoplamiento peptídico del ciclopentilfenil-aminoácido descrito en la etapa 1 y el método general H seguido de deshidratación y desprotección como se describe en el método general C. MS (M+H) 310.

15 Ejemplo 66



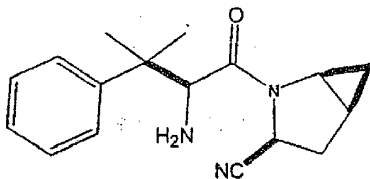
Etapa 1



20

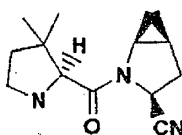
El compuesto de la etapa 1 se preparó usando la síntesis racémica de Strecker según el método general H partiendo del ácido 2,2-dimetil-fenilacético.

## Etapa 2



El compuesto del título del ejemplo 66 se preparó por acoplamiento peptídico del dimetilfenil-aminoácido descrito en la etapa 1, seguido de deshidratación y desprotección como se describe en el método general C. MS (M+H) 284:

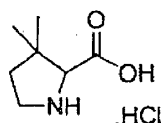
## 5 Ejemplo 67



## Etapa 1

10 Se disolvió N-(benciloxicarbonil)succinimida (5,6 g, 22,4 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 ml) y la solución se añadió a una solución enfriada ( $0^\circ\text{C}$ ) y agitada de hidrocloreto del aminomalonato de dietilo (5,0 g, 23,6 mmol) y trietilamina (13,4 ml, 95 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (125 ml). La solución resultante se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 10 min y después a t.a. durante 1 h. La solución se lavó con ácido cítrico al 10% (2 x 50 ml), solución de hidrogenocarbonato sódico al 10% (2 x 50 ml), y agua (50 ml) y después se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporó para dar N-benciloxicarbonilamino-malonato de dietilo en forma de un sólido incoloro, que cristalizó tras reposar a  $0^\circ\text{C}$  (6,3 g) (LC/Masa + ion): 3,10 (M+H).

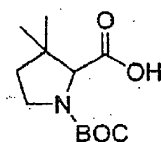
## Etapa 2



15 El compuesto de la etapa 1 (6,18 g, 20 mmol) se disolvió en etanol seco (30 ml) y se añadió a una solución de etóxido sódico (2,85 g, 8,8 mmol; solución al 21% en p/p en etanol (6 ml)). Se añadió una solución de 3-metil-2-butenal (1,68 g, 20 mmol) en etanol (12 ml) y la solución se agitó a  $25^\circ\text{C}$  durante 24 h. Después se añadió ácido acético (0,56 ml) y la solución se hidrogenó a 3,5 kg/cm<sup>2</sup> (50 psi) durante 24 h usando Pd/C al 10% (2,0 g) como catalizador. La solución se filtró, se evaporó y el residuo se cromatógrafió en sílice con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / EtOAc (9:1) para dar 2,2-dicarboetoxi-3,3-dimetil-pirrolidina (1,6 g) (LC/Masas, + ion): 244 (M+H).

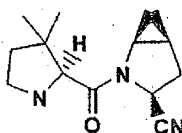
20 Este diéster (850 mg) se calentó a temperatura de reflujo en ácido clorhídrico 5 M (10 ml)/TFA (1 ml) durante 8 h, para dar después de evaporación, un sólido blanco pulverulento. La cristalización en metanol/éter dio el hidrocloreto de 3,3-dimetil-dl-prolina (190 mg) en forma de cristales blancos, p.f.  $110-112^\circ\text{C}$ .

## 25 Etapa 3



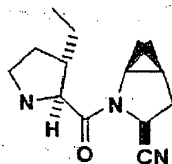
30 El compuesto de la etapa 2 (173 mg, 0,97 mmol) se disolvió en DMF (3 ml)/agua (3 ml). A esta solución transparente se añadió trietilamina (0,46 ml, 3,18 mmol) y dicarbonato de di-*t*-butilo (0,23 g, 1,06 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 5 h. La solución se evaporó y el residuo se cromatógrafió en columna de sílice usando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /metanol (9:1) como eluyente para dar la *t*-butiloxi-carbonil-3,3-dimetil-dl-prolina (200 mg) en forma de un aceite (LC/Masas, + ion): 244 (M+H).

## Etapa 4



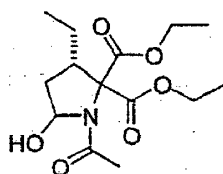
El compuesto del título del ejemplo 67 se preparó por acoplamiento peptídico del aminoácido *t*-butiloxicarbonil-3,3-dimetil-dl-prolina descrito en la etapa 3, seguido de deshidratación y desprotección como se describe en el método general C. MS (M+H) 220.

Ejemplo 68



5

Etapa 1

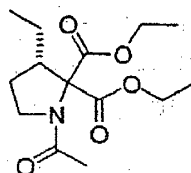


Se añadió etóxido sódico (940 mg de solución al 21% en peso en etanol, 2,9 mmol) en etanol (2 ml) a una solución agitada de acetamidomalonato de dietilo (4,31g, 19,8 mmol) en EtOH (23 ml) a t.a. en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C; y se añadió gota a gota *trans*-2-pental (1,51 g, 18,0 mmol) manteniendo la temperatura de la reacción a < 5°C. Después de la adición, la reacción se dejó calentar a t.a., se agitó durante 4 h y después se inactivó con ácido acético (460 µl). La solución se concentró a vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (25 ml), se lavó con solución de NaHCO<sub>3</sub> al 10% (2x5 ml), salmuera y se secó (MgSO<sub>4</sub>). La solución se filtró y concentró hasta un volumen de 10 ml, después se calentó a temperatura de reflujo y se diluyó con hexano (20 ml). Tras enfriar a t.a., el compuesto del título precipitó y se recogió para dar 3,0 g (50%) del compuesto de la etapa 1 (p.f. 106-109°C; LC/Masas: + iones, 324 M+Na).

10

15

Etapa 2

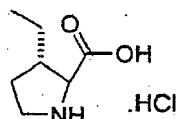


A una solución del compuesto de la etapa 1 (2,87 g, 9,5 mmol) y trietilsilano (2,28 ml, 14,3 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml) en atmósfera de argón, se añadió gota a gota TFA (7,35 ml, 95,3 mmol) con agitación, mientras se mantenía la temperatura interior a 25°C mediante un baño de hielo. Después de agitar 4 h a t.a., la solución se concentró. El residuo se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml), después se trató con H<sub>2</sub>O (50 ml) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido con agitación enérgica hasta que la mezcla fue básica. La capa orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y después se concentró para dar el compuesto de la etapa 2 en forma de un aceite amarillo que se usó sin más purificación (LC/Masas: + iones, 308 M+Na).

20

25

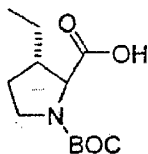
Etapa 3



El compuesto de la etapa 2 (3,73 g, 9,5 mmol) se suspendió en HCl 6 N (20 ml) y HOAc (5 ml) y se calentó a temperatura de reflujo durante 20 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió, se lavó con EtOAc (20 ml), después se concentró para dar un aceite que cristalizó tras trituración con éter para dar el compuesto del título (1,2 g, 70,6%) (LC/Masas, + ion): 144 (M+H).

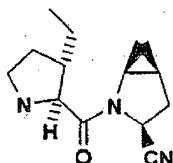
30

## Etapa 4



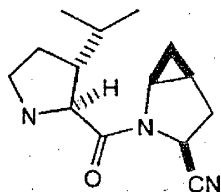
- 5 El compuesto de la etapa 3 (692 mg, 3,76 mmol) se disolvió en acetona (12 ml)/agua (12 ml). A esta solución transparente se añadió trietilamina (1,9 ml, 12,8 mmol) y dicarbonato de di-*t*-butilo (928 mg, 4,24 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 18 h. Los disolventes se evaporaron y el residuo se cromatografió en sílice con metanol:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:9 para dar el compuesto de la etapa 4 en forma de un aceite (LC/Masas: + iones, 266 M+Na).

## Etapa 5

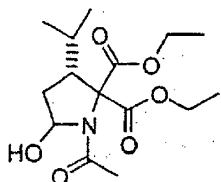


- 10 El compuesto del ejemplo 68 se preparó por acoplamiento peptídico del aminoácido de la etapa 4 seguido de deshidratación y desprotección como se describe en el método general C (MS (M+H) 234).

## Ejemplo 69

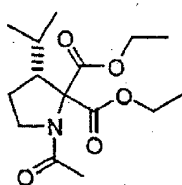


## Etapa 1



- 15 Se añadió etóxido sódico (940 mg, 2,9 mmol; solución al 21% en p/p en etanol) en etanol (2 ml) a una solución agitada de acetamidomalonato de dietilo (4,31 g, 19,8 mmol) en EtOH (23 ml) a t.a. en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C; y se añadió gota a gota 4-metil-2-pentenal (1,77 g, 18,0 mmol) manteniendo la temperatura de la reacción a < 5°C. Después de la adición, la reacción se dejó calentar a t.a., se agitó durante 4 h y después se inactivó con ácido acético (460 µl). La solución se concentró y el resto se disolvió en EtOAc (25 ml). Las capas orgánicas se lavaron con solución de NaHCO<sub>3</sub> al 10% (2x5 ml), salmuera y se secaron (MgSO<sub>4</sub>). La solución se filtró y concentró hasta un volumen de 10 ml, después se calentó a temperatura de reflujo y se trató con hexano (20 ml). Al enfriar, precipitó y se recogió el compuesto de la etapa 1 (3,3 g) (LC/Masas, + ion): 338 (M+Na).
- 20

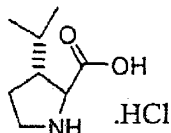
## Etapa 2



- 25 A una solución del compuesto de la etapa 1 (3,0 g, 9,5 mmol) y trietilsilano (2,28 ml, 14,3 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml) en atmósfera de argón, se añadió gota a gota TFA (7,35 ml, 95,3 mmol) con agitación, mientras se mantenía la temperatura inferior a 25°C mediante un baño de hielo. Después de agitar durante 4 h a t.a., la solución se concentró, el residuo se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml), después se trató con H<sub>2</sub>O (50 ml) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido con agitación enérgica hasta que la mezcla fue básica. La capa orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y después se

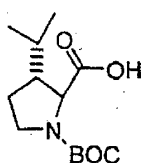
concentró para dar el compuesto del título en forma de un aceite que se usó sin más purificación (LC/Masas: + iones, 300 M+H).

## Etapa 3



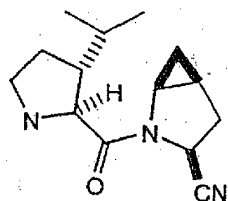
- 5 El compuesto de la etapa 2 (3,8 g, 9,5 mmol) se suspendió en HCl 6 N (20 ml) y HOAc (5 ml) y se calentó a temperatura de reflujo durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió, se lavó con EtOAc (20 ml), después se concentró para dar un aceite que cristalizó tras trituración con éter para dar el compuesto de la etapa 3 (1,4 g, 76,0%). LC/Masas: + iones, 158 (M+H).

## Etapa 4



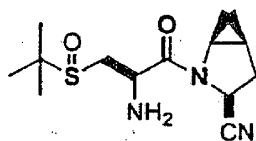
- 10 El compuesto de la etapa 3 (728 mg, 3,76 mmol) se disolvió en una solución de acetona/agua 1:1 (24 ml). A esta solución transparente se añadió trietilamina (1,9 ml, 12,8 mmol) y dicarbonato de di-*t*-butilo (928 mg, 4,24 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 18 h. La solución se evaporó y el residuo se cromatografió en columna de sílice usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/metanol (9:1) como eluyente para dar el compuesto del título en forma de un aceite (LC/Masas, + ion): 258 (M+H).

## Etapa 5

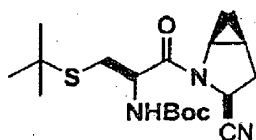


El compuesto del ejemplo 69 se preparó por acoplamiento peptídico del aminoácido de la etapa 4 seguido de deshidratación y desprotección como se describe en el método general C (MS (M+H) 248).

## 20 Ejemplo 70

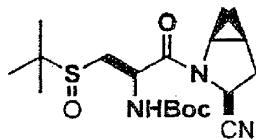


## Etapa 1



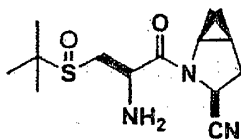
- 25 El compuesto de la etapa 1 se preparó por el procedimiento descrito en el método general C partiendo de N-Boc-S-*t*-butilcisteína.

## Etapa 2



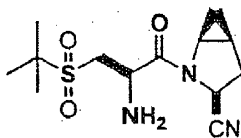
- 5 Un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con una barra agitadora magnética y entrada de N<sub>2</sub> se cargó con el compuesto de la etapa 1 (78 mg, 0,21 mmol) y cloroformo (3 ml). La mezcla se enfrió a 0°C y se trató con ácido *m*-cloroperoxibenzoico (85 mg, 0,44 mmol) en CHCl<sub>3</sub> (2 ml). Después de 3 h la solución se diluyó con CHCl<sub>3</sub> (7 ml), se lavó con NaHCO<sub>3</sub> al 5% (2x5 ml), H<sub>2</sub>O y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La separación del disolvente dio el sulfóxido bruto (100 mg), que se usó sin más purificación (LC/Masas, + ions): 384 (M+H).

## Etapa 3

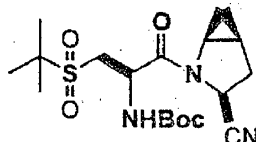


- 10 Se añadió ácido trifluoroacético (1,5 ml) a una solución enfriada (0°C) del compuesto de la etapa 2 (100 mg, 0,26 mmol) en 5 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La solución después se agitó a 0°C durante 1,5 h, se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) y se concentró a presión reducida hasta un aceite espeso. El producto se purificó por cromatografía en columna preparativa de fase inversa en una columna YMC S5 ODS 20X100 mm para dar el compuesto del título del ejemplo 70, 17 mg, 16%. Condiciones de purificación: Elución con gradiente de metanol/agua/TFA 0,1 al 10% a metanol/agua/TFA 0,1 al 90% a lo largo de 15 min, 5 min mantenido a metanol/agua/TFA 0,1 al 90%. Caudal: 20 ml/min. Longitud de onda de detección: 220. Tiempo de retención 10 min. (LC/Masas, + ion): 284 (M+H).

## Ejemplo 71

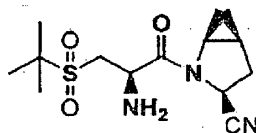


## Etapa 1



- 20 Un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con una barra agitadora magnética y entrada de N<sub>2</sub> se cargó con el compuesto del ejemplo 70, etapa 1 (78 mg, 0,21 mmol) en cloroformo (3 ml). La mezcla se enfrió a 0°C y se trató con ácido *m*-cloroperoxibenzoico (144 mg, 0,84 mmol) en CHCl<sub>3</sub> (2 ml). Después de 30 min a t.a., la solución se diluyó con CHCl<sub>3</sub> (7 ml), se lavó con NaHCO<sub>3</sub> al 5% (2x10 ml), H<sub>2</sub>O y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La separación del disolvente dio la sulfona bruta (100 mg), que se usó sin más purificación (LC/Masas, + ions): 344 (M+H-Bu).

## Etapa 2



- 30 Se añadió ácido trifluoroacético (1,5 ml) a una solución enfriada (0°C) y agitada del compuesto de la etapa 1 (100 mg, 0,26 mmol) en 5 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La solución se agitó a 0°C durante 30 min, se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) y se concentró a presión reducida hasta un aceite espeso. El producto se purificó por cromatografía en columna preparativa de fase inversa en una columna YMC S5 ODS 20X100 mm para dar el compuesto del título, 14 mg, 17%. Condiciones de purificación: Elución con gradiente de metanol/agua/TFA 0,1 al 10% a metanol/agua/TFA 0,1 al 90% a lo largo de 15 min, 5 min mantenido a metanol/agua/TFA 0,1 al 90%. Caudal: 20 ml/min. Longitud de onda de detección: 220. Tiempo de retención 10 min. (LC/Masas, + ion): 300 (M+H).

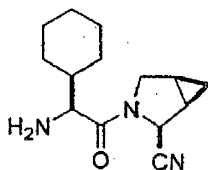
35

## Ejemplo 72



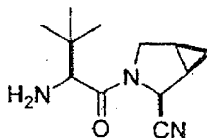
- 5 El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento publicado (Sasaki et al, *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 3149, Sasaki et al. *Tetrahedron* 1994, 50, 7093) usado para sintetizar (2S,3R,4S)-N-Boc-3,4-metano-L-prolina-carboxilato. La amida correspondiente se preparó por el método general A y se desprotegió con TFA para dar la sal de TFA, también como se describe en el método general A.

## Ejemplo 73



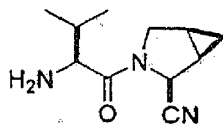
- 10 El compuesto del título se preparó por acoplamiento del N-trifluoroacetato de (2S,3R,4S)-3,4-metano-L-prolina-carboxamida descrita en el ejemplo 72 con L-ciclohexilglicina y después se deshidrató a la amida con POCl<sub>3</sub>/imidazol y se desprotegió (nitrógeno N-terminal) con TFA usando el método general C (FAB MH+ 248).

## Ejemplo 74



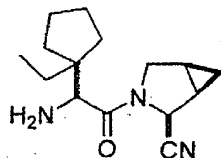
- 15 El compuesto del título se preparó por acoplamiento del N-trifluoroacetato de (2S,3R,4S)-3,4-metano-L-prolina-carboxamida descrita en el ejemplo 72 con L-terc-butilglicina y después se deshidrató a la amida con POCl<sub>3</sub>/imidazol y se desprotegió (nitrógeno N-terminal) con TFA usando el método general C (FAB MH+ 222).

## Ejemplo 75



- 20 El compuesto del título se preparó por acoplamiento del N-trifluoroacetato de (2S,3R,4S)-3,4-metano-L-prolina-carboxamida descrita en el ejemplo 72 con L-valina y después se deshidrató a la amida con POCl<sub>3</sub>/imidazol y se desprotegió (nitrógeno N-terminal) con TFA usando el método general C (FAB MH+ 207).

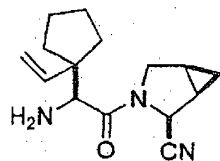
## Ejemplo 76



- 25 El compuesto del título se preparó por acoplamiento del N-trifluoroacetato de (2S,3R,4S)-3,4-metano-L-prolina-carboxamida descrita en el ejemplo 72 con N-(terc-butiloxycarbonil)-(1'etilciclopentil)glicina descrita en el método general B, y después se deshidrató a la amida con POCl<sub>3</sub>/imidazol y se desprotegió (nitrógeno N-terminal) con TFA usando el método general C (FAB MH+ 262).

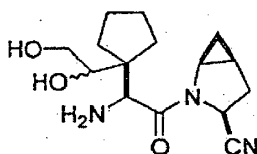


## Ejemplo 77



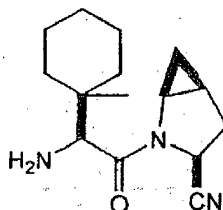
5 El compuesto del título se preparó por acoplamiento del N-trifluoroacetato de (2S,3R,4S)-3,4-metano-L-prolina-carboxamida descrita en el ejemplo 72 con N-(*tert*-butiloxycarbonil)-(1'-vinilciclopentil)glicina descrita en el método general B, y después se deshidrató a la amida con POCl<sub>3</sub>/imidazol y se desprotegió (nitrógeno N-terminal) con TFA usando el método general C (FAB MH+ 260).

## Ejemplo 78



10 La N-[(S)-ciclopentilvinil]-N-*tert*-butoxicarbonilglicinil]- (2S,4S,5S)-2-ciano-4,5-metano-L-prolilamida (70 mg, 0,19 mmol) descrita en el método general C, etapa 2, se disolvió en una mezcla de 2 ml de *t*-BuOH / 3 ml de THF y se añadió N-óxido de N-metilmorfolina (33 mg, 0,28 mmol) seguido de tetraóxido de osmio (0,1 mmol, 50% en moles). La reacción se inactivó con 1 ml de solución acuosa de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> al 10%, se recogió en EtOAc y se lavó con 5 ml de H<sub>2</sub>O, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó y purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 5%) para dar 41 mg (55%) del diol protegido en forma de un aceite. El compuesto del título se obtuvo por  
15 desprotección del grupo funcional amina con TFA de acuerdo con el método general C (FAB MH+ 294).

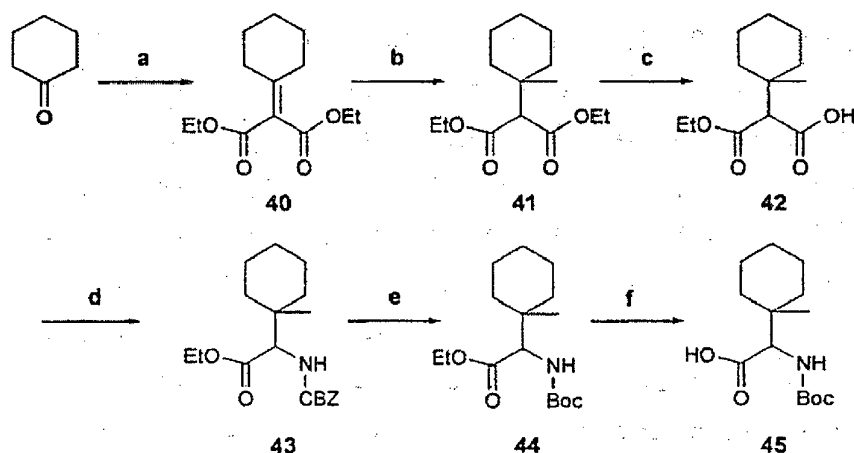
## Ejemplo 79



Procedimiento general I: Síntesis de aminoácidos cuaternarios por adición de Michael a malonatos seguido de hidrólisis selectiva y transposición de Curtius. Ejemplos 79-84.

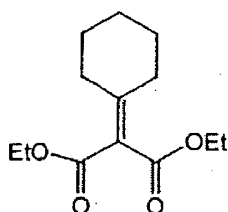
20 La ciclohexanona y el malonato de dietilo se sometieron a condensación de Knoevenagel mediada por tetracloruro de titanio en THF y CCl<sub>4</sub> para dar el compuesto **40**. La adición de Grignard mediada por cobre (I) de bromuro de metilmagnesio dio el compuesto **41** que se saponificó selectivamente al compuesto **42**. La transposición de Curtius con atrapamiento por alcohol bencílico dio el compuesto **43** que se convirtió en el compuesto **44** por un protocolo convencional de desprotección-protección. El éster **44** se saponificó para dar el aminoácido cuaternario **45**.

Esquema 11, Método general I



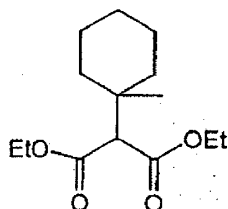
a. THF,  $\text{CCl}_4$ ,  $\text{TiCl}_4$ , malonato de dietilo,  $0^\circ\text{C}$ ; piridina, THF,  $0^\circ\text{C}$  a t.a. 72 h b.  $\text{MeMgBr}$ ,  $\text{CuI}$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $0^\circ\text{C}$  c.  $1\text{N NaOH}$ ,  $\text{EtOH}$ , t.a. 6 días d.  $\text{Ph}_2\text{PON}_3$ , TEA, t.a. a reflujo a t.a.,  $\text{BnOH}$  e.  $10\% \text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ ,  $\text{EtOAc}$ ;  $(\text{Boc})_2\text{O}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , THF f.  $1\text{N NaOH}$ , dioxano

## Etapa 1



5 De acuerdo con el procedimiento de la bibliografía (*Tetrahedron* 1973, 29, 435), una mezcla de tetrahidrofurano seco (400 ml) y tetracloruro de carbono seco (50 ml) se enfrió a  $0^\circ\text{C}$  (baño de hielo-sal) y se trató con tetracloruro de titanio (22,0 ml, 0,2 mol). La suspensión amarilla resultante se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 5 min, se trató secuencialmente con ciclohexanona (10,3 ml, 0,1 mol) y malonato de dietilo destilado (15,2 ml, 0,1 mol) y después se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 30 min. La mezcla de reacción después se trató con una solución de piridina seca (32 ml, 0,40 mole) en THF seco (60 ml), se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 1,0 h, y después a t.a. durante 72 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (100 ml), se agitó durante 5 min y después se extrajo con éter (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de cloruro sódico (100 ml), solución saturada de bicarbonato sódico (100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato magnésico anhidro, se filtraron y concentraron. La cromatografía ultrarrápida usando  $\text{EtOAc}$  en hexano al 5% dio el compuesto de la etapa 1 en forma de un aceite amarillo claro. Rendimiento: 5,25 g (22%). MS ( $\text{M} + \text{Na}$ ) 263.

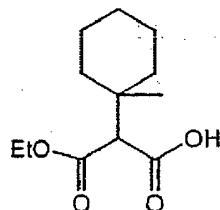
## 15 Etapa 2



20 De acuerdo con la bibliografía (*Org. Syn.* VI, 442, 1988; *Liebigs Ann. Chem.* 1981, 748) una mezcla de yoduro de metilmagnesio 3,0 M (3,1 ml, 9,36 mmol) y cloruro cuproso (9,0 mg) se agitó a  $0^\circ\text{C}$  (baño de hielo-sal), se trató con una solución del compuesto de la etapa 1 (1,5 g, 6,24 mmol) en éter dietílico seco (1,8 ml) a lo largo de 5 min y se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 1 h, y después a t.a. durante 40 min. La mezcla se añadió lentamente a una suspensión de hielo y agua (15 ml) y se trató gota a gota con  $\text{HCl}$  al 10% (3,7 ml) y después se extrajo con  $\text{EtOAc}$  (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con tiosulfato sódico al 1% (2,0 ml) y solución saturada de cloruro sódico (2,0 ml), se secaron sobre sulfato magnésico anhidro, se filtraron y concentraron. La cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice usando éter en hexano al 5% (1,0 litro) dio el compuesto de la etapa 2 en forma de un jarabe transparente. Rendimiento: 1,09 g, 68%). MS ( $\text{M}+\text{H}$ ) 257.

25

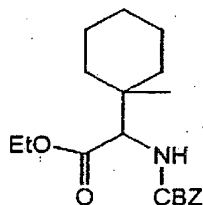
## Etapa 3



Una solución del compuesto de la etapa 2 (1,09 g, 4,03 mmol) en una mezcla de metanol (5,4 ml) y agua (2,7 ml) se trató con hidróxido sódico 1 N (4,84 ml, 4,84 mmol o 1,2 equiv) y se agitó a t.a. durante 6 días. La mezcla de reacción todavía mostraba la presencia de material de partida, por lo tanto se añadió THF (4,0 ml) y la mezcla entera se agitó durante otros 2 días. La solución se evaporó hasta sequedad y el jarabe resultante se repartió entre agua (8,0 ml) y éter (15 ml). La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 1 N (4,8 ml) a pH 2-3 y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10,0 ml), se secaron sobre sulfato magnésico anhidro, se filtraron y concentraron para dar el compuesto de la etapa 3 en forma de un jarabe espeso. Rendimiento: 875 mg, (95,1%). MS (M+H) 229.

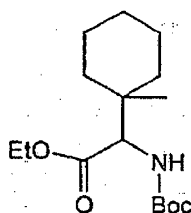
O alternativamente: disoluciones del diéster en una mezcla de etanol, THF, dioxano y agua o mezclas de los mismos, se pueden hidrolizar con hidróxido sódico.

## Etapa 4



De acuerdo con la bibliografía (*J. Org. Chem.* 1994, 59, 8215), una solución del compuesto de la etapa 3 (0,875 g, 3,83 mmol) en benceno seco (4,0 ml) se trató con trietilamina (0,52 ml, 3,83 mmol) y difenilfosforil-azida (0,85 ml, 3,83 mmol), se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 1 h y se enfrió a t.a. La solución se trató con alcohol bencílico (0,60 ml, 5,75 mmol o 1,5 equiv), se calentó a reflujo durante 17 h, se enfrió y después se diluyó con éter (40 ml). La solución se lavó con solución acuosa de ácido cítrico al 10% (2x3 ml), se volvió a extraer el lavado de ácido cítrico con éter (40 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con bicarbonato sódico al 5% (2x3 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida en gel de sílice del producto bruto con EtOAc en hexano al 10% (1,0 litro) dio el compuesto de la etapa 4 en forma de un jarabe espeso claro. Rendimiento: 1,15 g (90%). MS(M+H) 334.

## Etapa 5

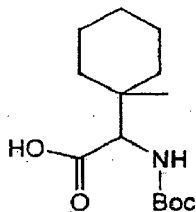


Una solución del compuesto de la etapa 4 (1,15 g, 3,46 mmol) en EtOAc (60 ml) se trató con hidróxido de paladio sobre carbono (298 mg) y se hidrogenó a t.a. durante 20 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y después se lavó la almohadilla bien con EtOAc (3 x 25 ml) y después el filtrado se concentró para dar la amina libre. Una solución de la amina en tetrahydrofurano (12 ml) y agua (12 ml) se trató con dicarbonato de di-*t*-butilo (1,0 g, 4,58 mmol, o 1,48 equiv) y carbonato potásico (854 mg, 6,18 mmol o 2,0 equiv), después se agitó a t.a. durante 20 h. La mezcla de reacción se repartió entre agua (8 ml) y éter dietílico (3 x 40 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (8 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida del producto bruto con EtOAc en hexano al 10% (1 litro) dio el compuesto de la etapa 5 en forma de un jarabe espeso transparente. Rendimiento: 1,18 g (100%). MS:(M+H) 300.

También se pueden usar otros métodos, por ejemplo: De acuerdo con *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 2983, donde una solución del carbamato de bencilo en etanol se puede tratar con trietilsilano (2 equiv), dicarbonato de di-*t*-butilo (1,1 equiv), acetato de paladio catalítico y trietilamina, (0,3 equiv) para dar la amina protegida con BOC en una forma "en un solo matraz".

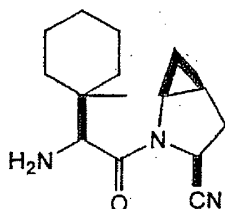
O alternativamente: Soluciones de carbamato de bencilo en metanol se puede someter a hidrogenolisis en presencia de dicarbonato de di-t-butilo para dar la amina protegida con BOC en una forma "en un solo matraz".

## Etapa 6



- 5 Una solución del compuesto de la etapa 5 (1,18 g, 3,09 mmol) en dioxano (8,0 ml) se trató con hidróxido sódico 1 N (9,1 ml, 9,1 mmol o 3,0 equiv) y se agitó a 60°C (baño de aceite) durante 28 h. La mezcla de reacción se concentró hasta un jarabe que se disolvió en agua (15 ml) y se extrajo con éter (25 ml). La fase acuosa se acidificó a pH 2-3 con ácido clorhídrico 1 N (9,2 ml) y después se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de cloruro sódico (10 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron para dar el compuesto de la etapa 6 en forma de un sólido blanquecino. Rendimiento: 808 mg (96%). MS (M+H) 272.

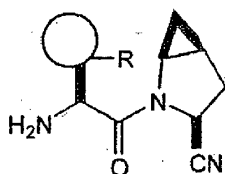
## Etapa 7



- 15 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la etapa 6 de acuerdo con el procedimiento del método general C donde se acopló el aminoácido, se deshidrató la amida y el grupo protector se eliminó para dar el compuesto del título. MS (M+H) 262.

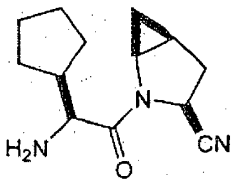
Los compuestos 90-100 se prepararon por el método general I y el método general C partiendo de ciclohexanona, ciclopentanona y ciclobutanona, y usando haluros de metil-, etil-, alil- y propilmagnesio como reactivos de Grignard.

Tabla 5

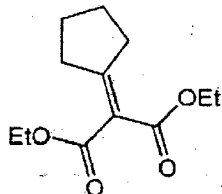


Ejemplo n°	Cicloalcano	R	Datos de MS M+H
79	ciclohexano	Metilo	262
80	ciclohexano	Etilo	276
81	ciclopentano	Metilo	248
82	ciclopentano	Alilo	274
83	ciclopentano	Propilo	276
84	ciclobutano	Metilo	234

## Ejemplo 85

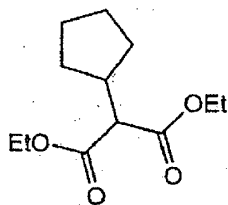


## Etapa 1



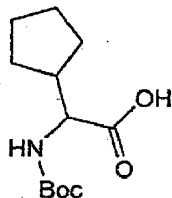
- 5 De acuerdo con el ejemplo 79: Una mezcla de tetracloruro de carbono seco (50 ml) se enfrió a 0°C (baño de hielo-sal) y se trató con tetracloruro de titanio (11,0 ml, 0,1 mol). La suspensión amarilla resultante se agitó a 0°C durante 5 min, se trató secuencialmente con ciclopentanona (4,42 ml, 0,05 mol) y malonato de dietilo destilado (7,6 ml, 0,05 mol) y después se agitó a 0°C durante 30 min. La mezcla de reacción después se trató con una solución de piridina seca (16 ml, 0,20 mole) en THF seco (30 ml), se agitó a 0°C durante 1,0 h, y después a t.a. durante 20 h. La mezcla
- 10 de reacción se inactivó con agua (50 ml), se agitó durante 5 min y después se extrajo con éter (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de cloruro sódico (50 ml), solución saturada de bicarbonato sódico (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), filtraron y concentraron. La cromatografía ultrarrápida usando EtOAc en hexano al 5% dio el compuesto de la etapa 1 en forma de un aceite amarillo claro. Rendimiento: 7,67 g (68%). MS (M+H) 226.

## 15 Etapa 2



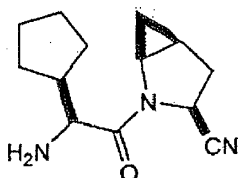
- Una solución del compuesto de la etapa 1 (1,00 g, 4,42 mmol) en metanol (50 ml) se trató con Pd/C al 10% (0,20 g, 10 mol%) y se hidrogenó (presión con balón) a t.a. durante 20 h. La mezcla se diluyó con metanol y se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel
- 20 de sílice con EtOAc en hexanos al 7% para dar 0,84 g (91%) del compuesto de la etapa 2. MS (M+H) 229.

## Etapa 3



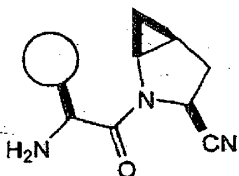
El compuesto de la etapa 3 se preparó por el procedimiento señalado en el método general H, donde el éster se somete a hidrólisis, transposición de Curtius, intercambio de grupo protector, y de nuevo hidrólisis final de éster.

## 25 Etapa 4



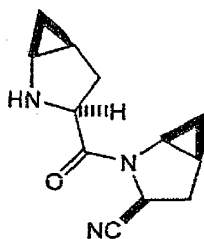
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la etapa 3 de acuerdo con el procedimiento del método general C donde se acopló el aminoácido, se deshidrató la amida y el grupo protector se eliminó para dar el compuesto del título. MS (M+H) 234.

5 Los ejemplos 86 y 87 se prepararon por el procedimiento usado para el ejemplo 85 partiendo de ciclohexanona y ciclobutanona respectivamente.

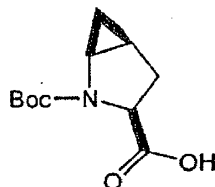


Ejemplo n°	Cicloalcano	Espec. masas M+H
85	ciclopentilo	234
86	ciclohexilo	248
87	ciclobutilo	220

Ejemplo 89

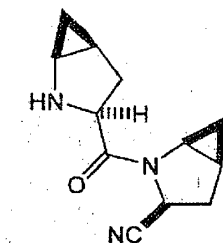


10 Etapa 1



El compuesto de la etapa 1 se preparó en la etapa 1 del ejemplo 6.

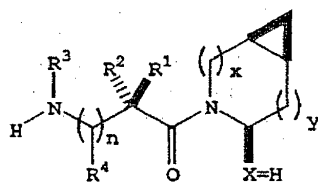
Etapa 2



15 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la etapa 1 de acuerdo con el método general C, donde el ácido carboxílico se somete a acoplamiento peptídico, deshidratación de la amida y eliminación del grupo protector. MS (M+H) 218.

Ejemplos 90 a 99

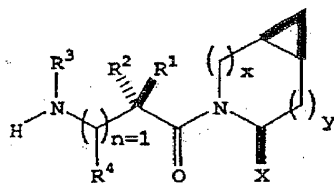
20 Los ejemplos de compuestos donde X = H incluyen los siguientes compuestos que se pueden preparar usando procedimientos como se describen en lo que antecede.



Ej. nº	n	x	y	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
90	0	0	1	<i>t</i> -Bu	H	H	-
91	0	0	1	adamantilo	H	H	-
92	0	0	1		H	H	-
93	0	0	1		H	Me	-
94	0	1	0	<i>t</i> -Bu	H	H	-
95	0	1	0	adamantilo	H	H	-
96	0	1	0		H	H	-
97	0	1	0		H	Me	-
98	1	0	1	H	H	H	<i>t</i> -Bu
99	1	1	0	Me	H	H	<i>t</i> -Bu

Ejemplos 100 a 109

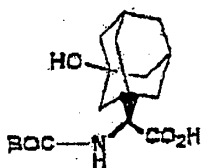
- 5 Los ejemplos de compuestos donde n = 1 incluyen los siguientes compuestos que se pueden preparar usando procedimientos como se describen en lo que antecede.



Ej. nº	x	x	y	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
100	CN	0	1	H	H	H	<i>t</i> -Bu
101	CN	0	1	H	H	H	adamantilo
102	CN	0	1	H	Me	H	
103	CN	0	1		H	Me	H
104	CN	1	0	<i>t</i> -Bu	H	H	H
105	CN	1	0	adamantilo	H	H	Me
106	CN	1	0		Et	H	H
107	CN	1	0	H	H	Me	
108	H	0	1	<i>t</i> -Bu	H	H	H
109	H	1	0	Me	H	H	<i>t</i> -Bu

REIVINDICACIONES

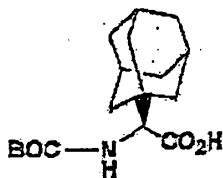
1. Un compuesto que tiene la estructura



5 2. Un método para preparar un ácido (amino protegido)-hidroxi-adamantano-carboxílico como se define en la reivindicación 1,

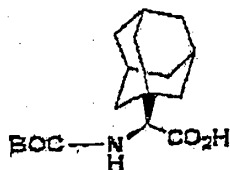
que comprende:

proporcionar un ácido (amino protegido)-adamantano-carboxílico de estructura



10 tratar el ácido (amino protegido)-adamantano-carboxílico con permanganato potásico e hidróxido potásico para formar el ácido (amino protegido)-hidroxi-adamantano-carboxílico.

3. Un método para preparar el ácido (amino protegido)-adamantano-carboxílico de estructura



como se define en la reivindicación 2, que comprende tratar el ácido adamantano-1-carboxílico con trimetilsilil-diazometano para formar el éster metílico del ácido adamantano-1-carboxílico que tiene la estructura



15 tratar el éster metílico del ácido adamantano-1-carboxílico con hidruro de litio y aluminio para formar el 1-hidroximetil-adamantano que tiene la estructura



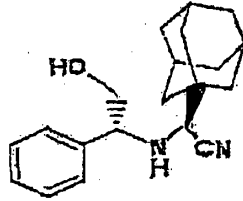
20 tratar el 1-hidroximetil-adamantano con un aducto de DMSO activado formado por tratamiento del DMSO con cloruro de oxalilo, para formar al adamantano-aldehído de estructura



tratar el adamantano-aldehído con cianuro potásico y (R)-(-)-fenilglicinol para formar un compuesto de adamantano-

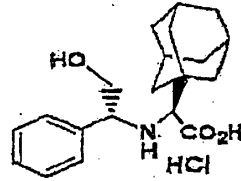


nitrilo de estructura

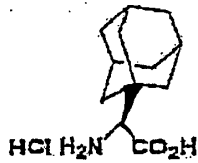


tratar el compuesto de adamantano-nitrilo con ácido clorhídrico y ácido acético para formar la sal del ácido fenilglicina-adamantano-carboxílico de estructura

5



tratar la sal del ácido fenilglicina-adamantano-carboxílico con  $H_2$  para formar la correspondiente sal del ácido amino-adamantano-carboxílico de estructura



10

y tratar la sal del ácido amino-adamantano-carboxílico con dicarbonato de di-terc-butilo en atmósfera de argón para formar el ácido (amino protegido)-adamantano-carboxílico de estructura

