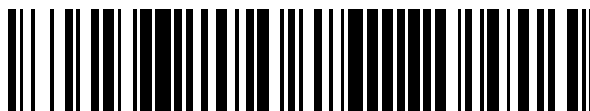


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 656 087**

51 Int. Cl.:

C07K 5/062 (2006.01)

C07D 487/08 (2006.01)

C07D 498/08 (2006.01)

C07D 498/18 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.06.2013 PCT/US2013/044809**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.12.2013 WO13185090**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.06.2013 E 13730439 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.10.2017 EP 2859009**

54 Título: **Inhibidores macrocíclicos de virus Flaviviridae**

30 Prioridad:

08.06.2012 US 201261657553 P

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

23.02.2018

73 Titular/es:

**GILEAD SCIENCES, INC. (50.0%)
333 Lakeside Drive
Foster City, CA 94404, US y
CYPRALIS LIMITED (50.0%)**

72 Inventor/es:

**ACIRO, CAROLINE;
STEADMAN, VICTORIA ALEXANDRA;
PETTIT, SIMON NEIL;
POULLENNEC, KARINE G.;
LAZARIDES, LINOS;
DEAN, DAVID KENNETH;
DUNBAR, NEIL ANDREW;
HIGHTON, ADRIAN JOHN;
KEATS, ANDREW JOHN;
SIEGEL, DUSTIN SCOTT;
KARKI, KAPIL KUMAR;
SCHRIER, ADAM JAMES;
JANSA, PETR y
MACKMAN, RICHARD**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 656 087 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores macrocíclicos de virus *Flaviviridae*

5 **Campo**

La presente solicitud proporciona compuestos que inhiben virus nuevos, las composiciones que contienen tales compuestos y el uso de tales compuestos en terapia. También se divulgan en el presente documento los métodos terapéuticos que comprenden la administración de tales compuestos.

10

Antecedentes

Los virus de ARN que comprenden la familia *Flaviviridae* incluyen al menos tres géneros distinguibles, incluyendo los *Pestivirus*, los *Flaviviruses* y los *Hepaciviruses* (Calisher, *et al.*, J. Gen. Virol., 1993, 70, 37-43). Aunque los *Pestivirus* provocan muchas enfermedades importantes desde el punto de vista económico, tales como el virus de la diarrea viral bovina (VDVB), el virus de la peste porcina clásica (VPPC, peste porcina) y enfermedad de la frontera de ovinos (VEF), su importancia en enfermedades humanas está menos caracterizada (Moennig, V., *et al.*, Adv. Vir. Res. 1992, 48, 53-98). Los *Flaviviruses* son responsables de importantes enfermedades humanas tales como el dengue y la fiebre amarilla, mientras que los *Hepaciviruses* provocan en los seres humanos infecciones por virus de la hepatitis C. Otras infecciones víricas importantes provocadas por la familia *Flaviviridae* incluyen el virus del Nilo Occidental (VNO), el virus de la encefalitis japonesa (VEJ), virus de la encefalitis transmitida por garrapatas, el virus Junjin, encefalitis del valle del río Murray, encefalitis de San Luis, fiebre hemorrágica de Omsk y virus Zika.

15

20

25

30

El virus de la hepatitis C (VHC) es la causa principal de las enfermedades hepáticas crónicas en el mundo (Boyer, N. *et al.* J Hepatol. 32:98-112, 2000), de modo que un importante objetivo de la investigación antivírica actual está dirigido al desarrollo de métodos de tratamientos mejorados para las infecciones por VHC crónicas (Di Besceglie, A.M. y Bacon, B. R., Scientific American, Oct.: 80-85, (1999); Gordon, C. P., *et al.*, J. Med. Chem. 2005, 48, 1-20; Maradpour, D., *et al.*, Nat. Rev. Micro. 2007, 5(6), 453-463). Varios tratamientos para el VHC se revisan en Dymock *et al.*, en Antiviral Chemistry & Chemotherapy, 11:2; 79-95 (2000). La cura virológica de los pacientes con infección crónica por VHC es difícil de lograr debido a la enorme cantidad de virus producida al día en los pacientes infectados de forma crónica y la alta mutabilidad espontánea del virus de la VHC (Neumann, *et al.*, Science 1998, 282, 103-7; Fukimoto, *et al.*, Hepatology, 1996, 24, 1351-4; Domingo, *et al.*, Gene 1985, 40, 1-8; Martell, *et al.*, J. Virol. 1992, 66, 3225-9.

35

40

En la actualidad existen principalmente dos componentes antivíricos, ribavirina, un análogo de nucleósido y el interferón alfa (α) (IFN), que se utilizan para el tratamiento de las infecciones por VHC crónicas en seres humanos. La ribavirina sola no es eficaz para reducir los niveles de ARN vírico, tiene una toxicidad significativa y se sabe que induce anemia. Se ha informado de que la combinación de IFN y ribavirina es eficaz en el tratamiento de la hepatitis C crónica (Scott, L. J., *et al.* Drugs 2002, 62, 507-556), pero menos de la mitad de los pacientes a los que se les proporciona este tratamiento muestran un beneficio persistente. Por lo tanto, existe una necesidad de desarrollar terapias anti VHC más eficaces.

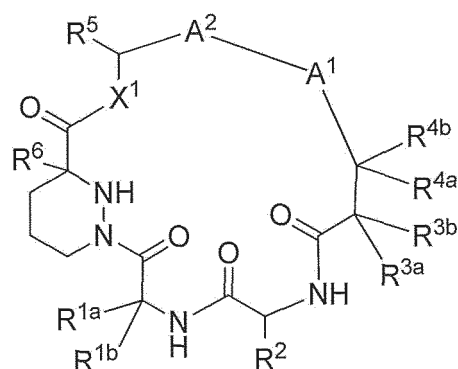
45

50

El macrociclo de sangliferina y sus derivados son inmunomoduladores y se unen a las ciclofilinas peptidil-propilo cis/trans isomerasas (PPIasa) de una manera exclusiva (WO 97/02285; WO 98/07743; J. Am. Chem. Soc 2003, 125, 3849-3859; J. Org. Chem. 2000, 65, 9255-9260; Angew. Chem. Int. Ed. 1999, 38, 2443-2446). Las ciclofilinas son peptidil-propilo cis/trans isomerasas (PPIasa) que regulan el plegamiento de proteínas *in vivo* e inhiben al virus de la hepatitis C (Lin *et al.*, WO2006/138507). Sin embargo, ninguna de las sangligerinas o sus derivados han estado disponibles para la terapia antivírica en seres humanos. Por lo tanto, existe una necesidad continua de desarrollar sangliferinas macrocíclicas con actividad anti virus *Flaviviridae* y en particular actividad anti VHC.

Sumario

En una realización, se proporciona un compuesto representado por la Fórmula I:



o una sal, un isótopo, un estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros, un tautómero o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

5 A^1 es alquileo (C_2-C_5), alquenileno (C_2-C_5), alquinileno (C_2-C_5), -O-alquileo (C_2-C_4), -O-alquenileno (C_2-C_4), arileno, aril-alquileo (C_1-C_2), heterocicloalquileo o heterocicloalquilalquileo (C_1-C_2), en el que un átomo de carbono sp^3 de A^1 está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo (C_1-C_4);

10 A^2 es arileno o heteroarileno, en el que A^2 está opcionalmente sustituido con halo;

X^1 es -O-, -NH- o -N(alquilo (C_1-C_4))-;

15 R^{1a} y R^{1b} son independientemente H, alquilo (C_1-C_4), alquenilo (C_2-C_4) o alquinilo (C_2-C_4);

R^2 es H, alquilo (C_1-C_4), alquenilo (C_2-C_4) o alquinilo (C_2-C_4);

R^{3a} y R^{3b} son independientemente H o alquilo (C_1-C_8);

20 R^{4a} y R^{4b} son independientemente H, -OH, alcoxi (C_1-C_4), haloalcoxi (C_1-C_4) o alquilo (C_1-C_8);

R^5 es H, alquilo (C_1-C_4), alquenilo (C_2-C_4) o alquinilo (C_2-C_4), o

25 R^5 forma un resto cíclico junto con -N(alquilo (C_1-C_4))- de X^1 o arileno de A^2 ; y

R^6 es H o alquilo (C_1-C_4).

En otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal, un isótopo, un estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros, un tautómero o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo, y uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables. En un aspecto de la realización, la composición farmacéutica comprende además uno o más agentes terapéuticos adicionales.

En aún otra realización, se proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal, un isótopo, un estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros, un tautómero o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en el tratamiento de una infección vírica por *Flaviviridae*. En un aspecto de la realización, el tratamiento da como resultado la reducción de la carga vírica o la eliminación de ARN vírico en un paciente.

En aún otra realización, se proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal, un isótopo, un estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros, un tautómero o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en el tratamiento de una infección vírica por *Coronaviridae*. En un aspecto de la realización, el tratamiento da como resultado la reducción de la carga vírica o la eliminación de ARN vírico en un paciente.

Descripción detallada

45 Definiciones

A menos que se afirme otra cosa, los siguientes términos y frases se usan en el presente documento están destinados a tener los siguientes significados:

50 "Alcanoílo" es $RC(O)-$; "alcanoiloxi" es $RC(O)O-$; y "alcanoilamino" es $RC(O)NR'-$; donde R es un grupo alquilo como se define en el presente documento y R' es hidrógeno o alquilo.

"Alquenilo" se refiere a un grupo hidrocarbilo lineal o ramificado con al menos un sitio de insaturación, es decir, un carbonocarbono, doble enlace sp^2 . En algunas realizaciones, alquenilo es un grupo alquenilo C_2-C_{20} , un grupo alquenilo C_2-C_{10} o un grupo alquenilo C_2-C_6 . Los ejemplos de grupo alquenilo incluyen vinilo ($-CH=CH_2$), alilo ($-CH_2CH=CH_2$), ciclopentenilo ($-C_5H_7$) y 5-hexenilo ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$).

5 "Alquenileno" se refiere a un radical hidrocarburo insaturado de cadena ramificada o lineal o cíclico que tiene dos centros de radical monovalentes obtenidos a partir de la retirada de dos átomos de hidrógeno de átomos de carbono iguales o dos diferentes de un alqueno precursor. Por ejemplo, un grupo alquenileno puede tener de 2 a 20 átomos de carbono, de 2 a 10 átomos de carbono o de 2 a 6 átomos de carbono. Los radicales alquenileno típicos incluyen 1,2-etenileno ($-CH=CH-$).

"Alcoxi" es $RO-$ donde R es alquilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi y propoxi.

15 "Alquilo" se refiere a un grupo hidrocarbilo de cadena lineal o ramificada. En una realización, alquilo tiene de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, alquilo C_1-C_{20}). En algunas realizaciones, alquilo es un grupo alquilo C_1-C_{10} o un grupo alquilo C_1-C_6 . Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *t*-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y decilo.

20 "Alquileno" se refiere a un radical saturado de cadena ramificada o lineal, o radical de hidrocarburo cíclico que tiene dos centros de radical monovalentes obtenidos a partir de la retirada de dos átomos de hidrógeno a partir de átomos de carbono iguales o de dos diferentes de un alcano precursor. Por ejemplo, un grupo alquileno puede tener de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono o de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de radicales alquileno incluyen metileno ($-CH_2-$), etileno ($-CH_2CH_2-$), propileno ($-CH_2CH_2CH_2-$) y butileno ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$).

25 "Alquinilo" se refiere a un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios o terciarios con al menos un sitio de insaturación, es decir, un triple enlace sp carbono-carbono. Por ejemplo, un grupo alquinilo puede tener de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, alquinilo C_2-C_{20}), de 2 a 12 átomos de carbono (es decir, alquino C_2-C_{12}), o de 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquinilo C_2-C_6). Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen acetilénico ($-C\equiv CH$) y propargilo ($-CH_2C\equiv CH$).

30 "Alquilamino" se refiere a un grupo amino sustituido con uno o más grupos alquilo. "Mono(alquil)amino" o "(alquil)amino" es $RNH-$, y "di(alquil)amino" o "(alquil)₂amino" es R_2N- , donde cada uno de los grupos R es alquilo como se define en el presente documento y son iguales o diferentes. Los ejemplos de grupos alquilamino incluyen metilamino, etilamino, propilamino, butilamino, dietilamino y metiletilamino.

"Amino" se refiere a $-NH_2$.

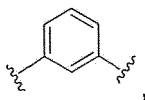
40 "Alquinileno" se refiere a un radical hidrocarburo insaturado de cadena ramificada o lineal o cíclico que tiene dos centros de radical monovalentes obtenidos a partir de la retirada de dos átomos de hidrógeno de átomos de carbono iguales o dos diferentes de un alquino precursor. Por ejemplo, un grupo alquinileno que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, de 2 a 10 átomos de carbono o de 2 a 6 átomos de carbono. Los radicales alquinileno típicos incluyen acetileno ($-C\equiv C-$), propargileno ($-CH_2C\equiv C-$) y 4-pentileno ($-CH_2CH_2CH_2C\equiv C-$).

45 "Arilo" se refiere a cualquier anillo de carbono monocíclicos o bicíclico de hasta 7 átomos en cada anillo, en el que al menos un anillo es aromático, o un sistema de anillo aromático de 5 a 14 átomos de carbono que incluye un grupo aromático carbocíclico condensado con un grupo cicloalquilo de 5 o 6 miembros. Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo e indanilo.

50 "Ari(al)quilo" se refiere a un alquilo como se define en el presente documento sustituido con un radical arilo.

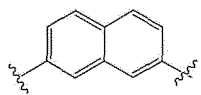
"Arieno" se refiere a un arilo como se ha definido anteriormente que tiene dos centros de radical monovalentes obtenidos mediante la retirada de dos átomos de hidrógeno a partir de dos átomos de carbono diferentes de un arilo precursor. Los radicales arieno típicos incluyen fenileno, por ejemplo,

55



y naftileno, por ejemplo,

60



"Arilalquileno" se refiere a un arilalquilo como se ha definido anteriormente que tiene dos centros de radical monovalentes obtenidos mediante la retirada de un átomo de hidrógeno a partir del radical arilo y el otro hidrógeno retirado desde el radical alquilo del grupo.

5 "Cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarbilo que contiene al menos una estructura de anillo saturado o parcialmente insaturado y unido a través de un carbono del anillo. Los grupos cicloalquilo incluyen anillos hidrocarburo mono, bi y policíclicos, tanto condensados, enlazados por puentes o espiro. En diversas realizaciones, se refiere a un resto cíclico C₃-C₁₂ saturado o parcialmente insaturado, ejemplos de los cuales incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

10 "Cicloalquilalquilo" se refiere a un resto alquilo sustituido con un grupo cicloalquilo. Los ejemplos de grupos cicloalquilalquilo incluyen ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo y ciclohexilmetilo.

15 "Cicloalquileno" se refiere a un cicloalquilo, como se define en el presente documento, que tienen dos centros de radical monovalente obtenidos mediante la retirada de dos átomos de hidrógeno a partir de átomos de carbono iguales o dos diferentes de un cicloalquilo precursor. Los ejemplos de cicloalquileno incluyen ciclopropileno, ciclobutileno, ciclopentileno y ciclohexileno.

20 "Dialquilaminoalquilo" se refiere a un resto alquilo sustituido con un grupo dialquilamino, en el que dialquilamino es como se define en el presente documento.

25 "Éster" significa cualquier éster de un compuesto en el que cualquiera de las funciones -COOH de la molécula está reemplazada por una función -C(O)OR, o en el que cualquiera de las funciones -OH de la molécula están reemplazadas por una función -OC(O)R, en el que el resto R del éster es cualquier grupo que contiene carbono que forma un resto éster estable, incluyendo a alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo y derivados sustituidos de los mismos.

"Halo" se refiere a cloro (-Cl), bromo (-Br), flúor (-F) o yodo (-I).

30 "Haloalcoxi" se refiere a alcoxi, como se define en el presente documento, sustituido con uno o más radicales halo.

"Haloalcoxilalquilo" se refiere a un resto alquilo sustituido con un grupo haloalcoxi, como se define en el presente documento.

35 "Haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo, en el que uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo está reemplazado por un átomo de halógeno. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen -CF₃, -CHF₂, -CFH₂ y -CH₂CF₃.

40 "Heterocicloalquilo" se refiere a un grupo saturado o parcialmente insaturado, monocíclico, bicíclico o tricíclico de 2 a 14 átomos de carbono del anillo y, además de átomos de carbono del anillo, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre P, N, O y S. El grupo heterocíclico puede estar unido a través de un átomo de carbono o a través de un heteroátomo y cuando está sustituido, el sustituyente puede estar enlazado a un átomo de carbono o un heteroátomo. Los ejemplos de heterociclilo incluyen azetidino, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzofurazanilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, carbazolilo, carbolinilo, cinnolinilo, furanilo, imidazolilo, indolinilo, indolilo, indolazino, indazolilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxazolona, isoxazolona, oxetanilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridopiridinilo, piridazinilo, piridilo, pirimidilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolilo, quinoxalinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrazolilo, tetrazolopiridilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo, azetidino, 1,4-dioxanilo, hexahidroazepino, piperazinilo, piperidinilo, piridin-2-onilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dihidrobenzoimidazolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidrofurano, dihidroimidazolilo, dihidroindolilo, dihidroisooxazolilo, dihidroisotiazolilo, dihidrooxadiazolilo, dihidrooxazolilo, dihidropirazinilo, dihidropirazolilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidropirrolilo, dihidroquinolinilo, dihidrotetrazolilo, dihidrotiadiazolilo, dihidrotiazolilo, dihidrotienilo, dihidrotriazolilo, dihidroazetidino, metilendioxibenzoilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidrotienilo y N-óxidos de los mismos.

55 "Heterocicloalquileno" se refiere a un heterocicloalquilo, como se ha definido anteriormente, que tiene dos centros de radical monovalentes obtenidos mediante la retirada de dos átomos de hidrógeno a partir de átomos de carbono iguales o dos diferentes de un grupo heterocicloalquilo precursor.

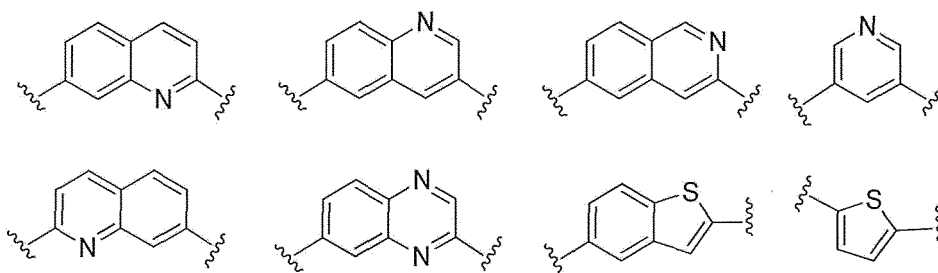
60 "Heterocicloalquilalquileno" se refiere a un heterocicloalquilo como se ha definido anteriormente que tiene dos centros de radical monovalentes obtenidos mediante la retirada de un átomo de hidrógeno a partir del radical heterocicloalquilo y el otro hidrógeno retirado del radical alquilo del grupo.

65 "Heteroarilo" se refiere a un anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene hasta 7 átomos en cada anillo, en el que al menos un anillo es aromático y contiene de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S. Los ejemplos de heteroarilo incluyen piridilo, tienilo, furanilo, pirimidilo, imidazolilo, piranilo,

pirazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazoilo, pirrolilo, piridazinilo, pirazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, benzotienilo, indolilo, benzotiazolilo, benzooxazolilo, benzoimidazolilo, isoindolilo, benzotriazolilo, purinilo, tianftenilo y pirazinilo. La unión de heteroarilo puede suceder mediante un anillo aromático o, si el heteroarilo es bicíclico tricíclico y uno de los anillo no es aromático o no contiene heteroátomos, a través de un anillo no aromático o un anillo que no contiene heteroátomos. "Heteroarilo" también se entiende que incluye el derivado de N-óxido de cualquier heteroarilio que contiene nitrógeno.

"Heteroarilalquilo" se refiere a un grupo alquilo, como se define en el presente documento, en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo heteroarilo.

"Heteroarileno" se refiere a un heteroarilo, como se ha definido anteriormente, que tiene dos centros de radical monovalentes obtenidos a partir de la retirada de dos átomos de hidrógeno a partir de átomos de carbono iguales o dos diferentes de un grupo heteroarilo precursor. Son ejemplos de grupos heteroarileno:



"Hidroxiálcoxi" se refiere a un alcoxi, como se define en el presente documento, sustituido con un grupo hidroxilo (-OH). Un ejemplo de hidroxiálcoxi es hidroxietoxi.

"Hidroxiálquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con al menos un grupo hidroxilo. Los ejemplos de grupos hidroxiálquilo incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo e hidroxibutilo.

La expresión "opcionalmente sustituido" se refiere a un resto en el que todos los sustituyentes son hidrógeno o en el que uno o más de los hidrógenos del resto están reemplazados por sustituyentes distintos de hidrógeno. También se permiten sustituciones múltiples en el mismo átomo donde sean químicamente factibles (por ejemplo, una sustitución dioxo para proporcionar -S(O)₂-, sustituyentes geminales, anillos espiro cicloalquilo o heterocicloalquilo, etc.). En algunas realizaciones, "uno o más" sustituyentes es de uno a tres sustituyentes.

Abarcados por el presente documento, cuando sea aplicable, son permisibles isómeros, tales como tautómeros, racematos, enantiómeros, diastereómeros, atropisómeros, isómeros configuraciones de dobles enlaces (E- y/o Z-), configuraciones cis y trans en patrones de sustitución de anillo y variantes isotópicas.

"Farmacéuticamente aceptable" significa adecuado para su uso en preparaciones farmacéuticas, considerado generalmente como seguro para tal uso, aprobado oficialmente por una agencia reguladora de un gobierno nacional o estatal para tal uso, o que está listado en la Farmacopea de Estados Unidos u otra farmacopea reconocida generalmente para uso en animales, y más particularmente en seres humanos.

"Vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o transportador, u otro ingrediente que es farmacéuticamente aceptable y con el que se administra un compuesto de la invención.

"Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal que puede potenciar la actividad farmacológica deseada. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácidos formadas con ácidos inorgánicos u orgánicos, sales de metal y sales de amina. Los ejemplos de sales de adición de ácidos formadas con ácidos inorgánicos incluyen sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico. Los ejemplos de sales de adición de ácidos formadas con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido heptanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido o-(4-hidroxibenzoil)-benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietano-sulfónico, ácido benenosulfónico, ácido p-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido 4-metilbicyclo[2,2,2]oct-2-eno-1-carboxílico, ácido gluco-heptónico, ácido 4,4'-metilenobis(3-hidroxi-2-naftoico), ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetil-acético, ácido butilacético terciario, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácidos hidroxi-naftoicos, ácido salicílico, ácido esteárico y ácido mucónico. Los ejemplos de sales de metal incluyen sales con sodio, potasio, calcio, el magnesio, aluminio, hierro e iones de cinc. Los ejemplos de sales de amina incluyen sales con amoniaco y bases nitrogenosas orgánicas lo suficientemente fuertes para formar sales con ácidos carboxílicos.

Un compuesto de una fórmula dada (por ejemplo, el compuesto de Fórmula I, que también incluye la Fórmula I-a, I-b, I-c, I-d, I-e o II) pretende incluir los compuestos de la divulgación y las sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros, mezcla de estereoisómeros o tautómeros de tales compuestos. Además, los compuestos de la divulgación pueden poseer uno o más centros asimétricos y pueden producirse como una mezcla racémica o como enantiómeros o diaestereoisómeros individuales. El número de estereoisómeros presentes en cualquier compuesto dado de una fórmula dada depende del número de centros asimétricos presentes (hay 2^n estereoisómeros posibles donde n es el número de centros asimétricos). Los estereoisómeros individuales pueden obtenerse resolviendo una mezcla racémica o no racémica de un intermedio en alguna etapa adecuada de la síntesis o mediante resolución del compuesto por medios convencionales. Los estereoisómeros individuales (incluyendo enantiómeros individuales y diaestereoisómeros) así como mezclas racémicas y no racémicas de estereoisómeros están abarcados dentro del alcance de la presente divulgación, todas las cuales están destinadas para representarse mediante las estructuras de la presente memoria descriptiva a menos que se indique específicamente lo contrario.

"Isómeros" son compuestos diferentes que tienen la misma fórmula molecular. Los isómeros incluyen estereoisómeros, enantiómeros y diastereómeros.

Los "estereoisómeros" son isómeros que se diferencian únicamente en la manera en la que los átomos están dispuestos en el espacio. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros.

"Enantiómeros" son un par de estereoisómeros que no son imágenes especulares superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término "(±)" se usa para designar una mezcla racémica donde sea adecuado.

"Diaestereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, que no son imágenes especulares entre sí.

La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema R S de Cahn Ingold Prelog. Cuando el compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada carbono quiral puede especificarse por R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta es desconocida se designan (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro- o levógiro) en la que rotan el plano de luz polarizada a la longitud de onda de la línea D de sodio.

Algunos de los compuestos existen como isómeros tautoméricos o "tautómeros". Los isómeros tautoméricos están en equilibrio los unos con los otros. Por ejemplo, los compuestos que contienen amida pueden existir en equilibrio con tautómeros de ácido imídico. Independientemente de qué tautómero se muestra e independientemente de la naturaleza del equilibrio entre tautómeros, se entiende por alguien con una habilidad habitual en la técnica que los compuestos comprenden tautómeros de amida y de ácido imídico. Por tanto, se entiende que los compuestos que contienen amida incluyen sus tautómeros de ácido imídico. Del mismo modo, se entiende que los compuestos que contienen ácido imídico incluyen sus tautómeros de amida.

Cualquier fórmula o estructura proporcionada en el presente documento, incluyendo la Fórmula I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e o II, también está destinada a representar formas no marcadas, así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Un "isótopo" puede tener estructuras representadas por las fórmulas dadas en el presente documento, excepto que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico seleccionado. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la divulgación incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tal como ^2H (deuterio, D), ^3H (tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl y ^{125}I . Diversos compuestos marcados isotópicamente de la presente divulgación, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^3H , ^{13}C y ^{14}C . Tales compuestos marcados isotópicamente pueden usarse en estudios metabólicos, estudios de cinética de reacción, técnicas de detección o formación de imágenes, tales como tomografía de emisión de positrones (PET) o tomografía computerizada de emisión de un solo fotón (SPECT) incluyendo ensayos de distribución en tejido de fármaco o sustrato o en tratamiento radioactivo de pacientes.

La divulgación también incluyó compuestos de Fórmula I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e o II, en el que de 1 a n hidrógenos unidos a un átomo de carbono está/están reemplazados por deuterio, en el que n es el número de hidrógenos en la molécula. Tales compuestos muestran resistencia aumentada a metabolismo y por tanto son útiles para aumentar la semivida de cualquier compuesto de la Fórmula I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e o II cuando se administra a un mamífero. Véase, por ejemplo, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984). Tales compuestos se sintetizan por medios bien conocidos en la técnica, por ejemplo empleando materiales de partida en el que uno o más hidrógenos han sido reemplazados por deuterio.

Los compuestos terapéuticos marcados con deuterio o sustituidos de la divulgación pueden tener propiedades de DMPK mejoradas (farmacocinética y metabolismo de fármaco), con respecto a distribución, metabolismo y excreción (ADME). La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo aumento de la semivida *in vivo*, requerimientos de dosificación reducidos y/o una mejora en el índice terapéutico. Un compuesto marcado por ^{18}F puede ser útil para estudios de PET o SPECT. Los compuestos marcados con isótopos de esta divulgación pueden

prepararse generalmente realizando los procedimientos desvelados en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritos más adelante, sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible. Se entiende que deuterio en este contexto se considera un sustituyente en el compuesto de Fórmula I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e o II.

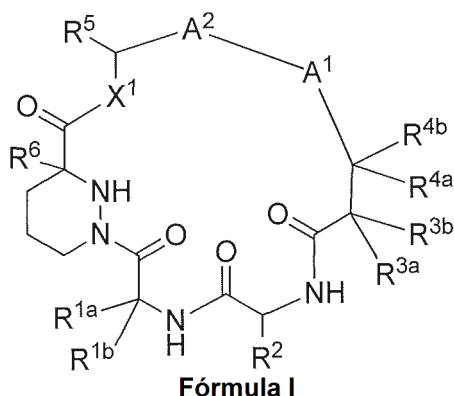
5 La concentración de tal isótopo más pesado, específicamente deuterio, puede definirse mediante un factor de enriquecimiento isotópico. En los compuestos de esta divulgación, cualquier átomo no designado específicamente como un isótopo particular está destinado a representar cualquier isótopo estable de ese átomo. A menos que se indique otra cosa, cuando una posición se designa específicamente como "H" o "hidrógeno", la posición se entiende que tiene hidrógeno en su composición isotópica de abundancia natural. En consecuencia, en los compuestos de esta divulgación cualquier átomo designado específicamente como un deuterio (D) pretende representar deuterio.

10 "Cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para la enfermedad. La "cantidad terapéuticamente eficaz" puede variar dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad, la edad, el peso, etc., del sujeto que se va a tratar.

20 El término "que trata", y los equivalentes gramaticales del mismo, cuando se usan en el contexto del tratamiento de una enfermedad, significa retardar o detener la progresión de una enfermedad, o la mejora de al menos un síntoma de una enfermedad, más preferentemente la mejora de más de un síntoma de una enfermedad. Por ejemplo, el tratamiento de una infección por virus de la hepatitis C puede incluir reducir la carga vírica del VHC en un ser humano infectado con VHC y/o reducir la gravedad de la hepatitis presente en un ser humano infectado con VHC.

Compuestos

25 La presente solicitud proporciona un compuesto representado por la Fórmula I:



30 o una sal, un isótopo, un estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros, un tautómero o un éster del mismo farmacéuticamente aceptables, en la que:

35 A¹ es alquileo (C₂-C₅), alquenileno (C₂-C₅), alquinileno (C₂-C₅), -O-alquileo (C₂-C₄), -O-alquenileno (C₂-C₄), arileno, aril-alquileo (C₁-C₂), heterocicloalquileo o heterocicloalquilalquileo (C₁-C₂), en el que un átomo de carbono sp³ de A¹ está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo (C₁-C₄);

A² es arileno o heteroarileno, en el que A² está opcionalmente sustituido con halo;

40 X¹ es -O-, -NH- o -N(alquilo (C₁-C₄))-;

R^{1a} y R^{1b} son independientemente H, alquilo (C₁-C₄), alquenilo (C₂-C₄) o alquinilo (C₂-C₄);

R² es H, alquilo (C₁-C₄), alquenilo (C₂-C₄) o alquinilo (C₂-C₄);

45 R^{3a} y R^{3b} son independientemente H o alquilo (C₁-C₈);

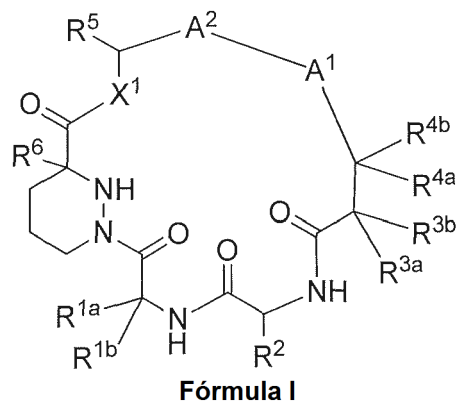
R^{4a} y R^{4b} son independientemente H, -OH, alcoxi (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄) o alquilo (C₁-C₈);

50 R⁵ es H, alquilo (C₁-C₄), alquenilo (C₂-C₄) o alquinilo (C₂-C₄), o

R⁵ forma un resto cíclico junto con -N(alquilo (C₁-C₄))- de X¹ o arileno de A²; y

R⁶ es H o alquilo (C₁-C₄).

En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula I:



5

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

10 A¹ es alquileo (C₁-C₅), alquenileno (C₂-C₅), alquinileno (C₂-C₅), -O-alquileo (C₂-C₄), -O-alquenileno (C₂-C₄), arileno, aril-alquileo (C₁-C₂), heterocicloalquileo o heterocicloalquilalquileo (C₁-C₂), en el que un átomo de carbono sp³ de A¹ está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo (C₁-C₄);

A² es arileno o heteroarileno, en el que A² está opcionalmente sustituido con halo;

15 X¹ es -O-, -NH- o -N(alquilo (C₁-C₄))-;

R^{1a} y R^{1b} son independientemente H, alquilo (C₁-C₄), alquenilo (C₂-C₄) o alquinilo (C₂-C₄);

20 R² es H, alquilo (C₁-C₄), alquenilo (C₂-C₄) o alquinilo (C₂-C₄);

R^{3a} y R^{3b} son independientemente H o alquilo (C₁-C₈);

R^{4a} y R^{4b} son independientemente H, -OH, alcoxi (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄) o alquilo (C₁-C₈);

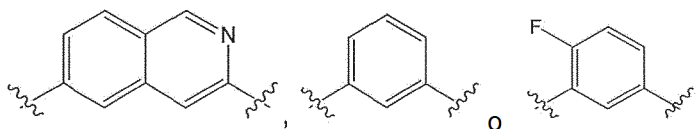
25 R⁵ es H, alquilo (C₁-C₄), alquenilo (C₂-C₄) o alquinilo (C₂-C₄), o

R⁵ forma un resto cíclico junto con -N(alquilo (C₁-C₄))- de X¹ o arileno de A²; y

30 R⁶ es H o alquilo (C₁-C₄).

En un aspecto de la realización, A¹ es etenileno, propenileno, butenileno, etileno, propileno, butileno, oxipropileno, oxipropenileno, pirazolileno, fenileno o pirimidinileno.

35 En otro aspecto de la realización, A² es heteroarileno, tal como isoquinolinileno, fenileno o halofenileno. En un aspecto, A² es

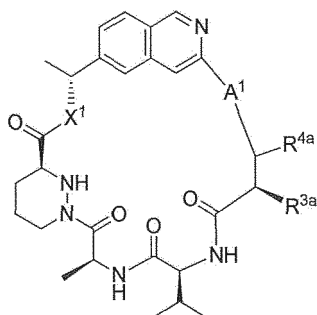


40 En otro aspecto de la realización, X¹ es -O- o -NH-; R^{1a} es H; R^{1b} es metilo; R² es iso-propilo; R⁵ es metilo y R⁶ es H o metilo.

En otro aspecto de la realización, R^{3a} es H o metilo; R^{3b} es H; R^{4a} es H, -OH, metoxi, trifluoroetoxi; y R^{4b} es H.

45 En otro aspecto de la realización, A² es heteroarileno; A¹ es alquileo (C₂-C₅), alquenileno (C₂-C₅) o alquinileno (C₂-C₅), en el que A¹ está opcionalmente sustituido con uno o más alquilos (C₁-C₄); R^{3a} es H o alquilo (C₁-C₈); y R^{4a} es H, -OH o alcoxi (C₁-C₄). En otro aspecto de la realización, A² es heteroarileno; A¹ es alquileo (C₁-C₅), alquenileno (C₂-C₅) o alquinileno (C₂-C₅), en el que A¹ está opcionalmente sustituido con uno o más alquilos (C₁-C₄); R^{3a} es H o

alquilo (C₁-C₈); y R^{4a} es H, -OH o alcoxi (C₁-C₄). Los ejemplos de tales compuestos incluyen los siguientes compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.



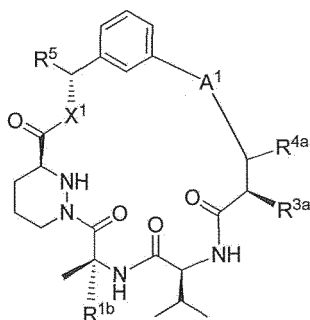
Fórmula (I-a)

5

Compuesto n.º	X ¹	A ¹	R ^{3a}	R ^{4a}
a-1	-NH-	-CH ₂ CH ₂ -	metilo	metoxi
a-2	-NH-	-CH=CH-	metilo	metoxi
a-3	-O-	-CH ₂ CH ₂ -	metilo	metoxi
a-4	-O-	-CH=CH-	metilo	metoxi
a-5	-NH-	-CH ₂ CH ₂ -	metilo	-H
a-6	-NH-	-CH=CH-	metilo	-H
a-7	-O-	-CH ₂ CH ₂ -	metilo	-H
a-8	-O-	-CH=CH-	metilo	-H
a-9	-NH-	-CH=CHCH ₂ -	-H	-H
a-10	-NH-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-H	-H
a-11	-O-	-CH=CHCH ₂ -	-H	-H
a-12	-O-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-H	-H
a-13	-NH-	-CH=CHCH ₂ CH ₂ -	-H	-H
a-14	-NH-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-H	-H
a-15	-O-	-CH=CHCH ₂ CH ₂ -	-H	-H
a-16	-O-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-H	-H

en el que el enlace de la izquierda del enlazador A¹ está unido a A².

- 10 En otro aspecto de la realización, A² es arileno, A¹ es alquileno (C₂-C₅), alquenileno (C₂-C₅), alquinileno (C₂-C₅), -O-alquileno (C₂-C₅) o -O-alquenileno (C₂-C₄), en el que A¹ está opcionalmente sustituido con uno o más alquilos (C₁-C₄); R^{3a} es H o alquilo (C₁-C₄); y R^{4a} es H, -OH, alcoxi (C₁-C₄) o haloalcoxi (C₁-C₄). En otro aspecto de la realización, A² es arileno; y A¹ es alquileno (C₁-C₅), alquenileno (C₂-C₅), alquinileno (C₂-C₅), -O-alquileno (C₂-C₅) o -O-alquenileno (C₂-C₄), en el que A¹ está opcionalmente sustituido con uno o más alquilos (C₁-C₄); R^{3a} es H o alquilo (C₁-C₄); y R^{4a} es H, -OH, alcoxi (C₁-C₄) o haloalcoxi (C₁-C₄). Los ejemplos de tales compuestos incluyen los
- 15 siguientes compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.



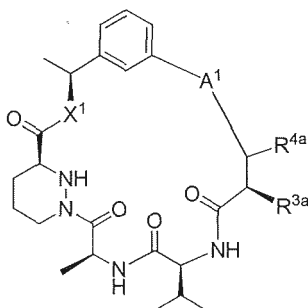
Fórmula (I-b)

N.º	X ¹	A ¹	R ^{1b}	R ^{3a}	R ^{4a}	R ⁵
b-1	-NH-	-CH=CHCH ₂ CH ₂ -	-H	-H	-OH	metilo
b-2	-NH-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-H	-H	-OH	metilo
b-3	-O-	-CH=CHCH ₂ CH ₂ -	-H	-H	-OH	metilo
b-4	-O-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-H	-H	-OH	metilo
b-5	-NH-	-CH=CHCH ₂ CH ₂ -	-H	-H	-OCH ₂ CF ₃	metilo
b-6	-NH-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-H	-H	-OCH ₂ CF ₃	metilo
b-7	-O-	-CH=CHCH ₂ CH ₂ -	-H	-H	-OCH ₂ CF ₃	metilo
b-8	-O-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-H	-H	-OCH ₂ CF ₃	metilo
b-9	-NH-	-CH=CHCH ₂ C(CH ₃) ₂ -	-H	-H	-H	metilo
b-10	-O-	-CH=CHCH ₂ C(CH ₃) ₂ -	-H	-H	-H	metilo
b-11	-NH-	-OCH ₂ CH=CH-	-H	metilo	metoxi	isopropilo
b-12	-O-	-OCH ₂ CH=CH-	-H	metilo	metoxi	isopropilo
b-13	-NH-	-OCH ₂ CH=CH-	-H	metilo	metoxi	metilo
b-14	-O-	-OCH ₂ CH=CH-	-H	metilo	metoxi	metilo
b-15	-NH-	-CH=CHCH ₂ CH ₂ -	metilo	-H	-OH	metilo
b-16	-NH-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	metilo	-H	-OH	metilo

en el que el enlace de la izquierda del enlazador A¹ está unido a A¹.

También se incluyen los siguientes compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5



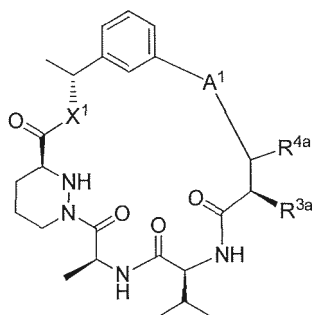
Fórmula (I-c)

N.º	X ¹	A ¹	R ^{3a}	R ^{4a}
c-1	-NH-	-CH=CHCH ₂ CH ₂ -	metilo	metoxi
c-2	-NH-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	metilo	metoxi
c-3	-O-	-CH=CHCH ₂ CH ₂ -	metilo	metoxi
c-4	-O-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	metilo	metoxi
c-5	-NH-	-CH=CHCH ₂ CH ₂ -	-H	-OH
c-6	-NH-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-H	-OH
c-7	-O-	-CH=CHCH ₂ CH ₂ -	-H	-OH
c-8	-O-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-H	-OH

en el que el enlace de la izquierda del enlazador A¹ está unido a A².

10

En otro aspecto de la realización, A² es fenileno; y A¹ es pirazolileno, fenileno o pirimidinileno. Los ejemplos de tales compuestos incluyen los siguientes compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.



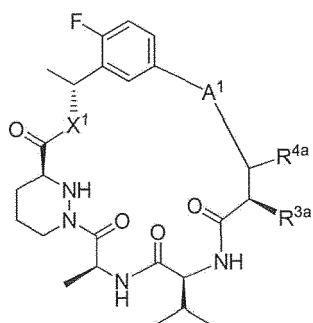
Fórmula (I-d)

Compuesto n.º	X ¹	A ¹	R ^{3a}	R ^{4a}
d-1	-O-		-H	-H
d-2	-O-		-H	-H
d-3	-O-		-H	-H
d-4	-O-		-H	-H
d-5	-NH-		-H	-H
d-6	-NH-		-H	-H
d-7	-NH-		-H	-H
d-8	-NH-		-H	-H

en el que el enlace de la izquierda del enlazador A¹ está unido a A²

5

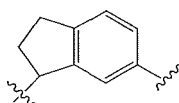
En otro aspecto de la realización, A² es halofenileno; y A¹ es -O-alkileno (C₂-C₅) o -O-alkenileno (C₂-C₄). Los ejemplos de tales compuestos incluyen los siguientes compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.



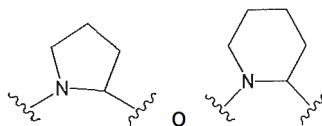
Fórmula (I-e)

Compuesto n.º	X ¹	A ¹	R ^{3a}	R ^{4a}
e-1	-NH-	-OCH ₂ CH=CH-	metilo	-H
e-2	-O-	-OCH ₂ CH=CH-	metilo	-H
e-3	-NH-	-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -	metilo	-H
e-4	-O-	-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -	metilo	-H
e-5	-NH-	-OCH ₂ CH=CH-	metilo	metoxi
e-6	-O-	-OCH ₂ CH=CH-	metilo	metoxi
e-7	-NH-	-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -	metilo	metoxi
e-8	-O-	-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -	metilo	metoxi

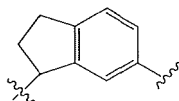
- 5 en el que el enlace de la izquierda del enlazador A¹ está unido a A².
 En un aspecto de la realización, A¹ es alquileo (C₂-C₅) o alquenileno (C₂-C₅); R⁵ es metilo, o R⁵ forma



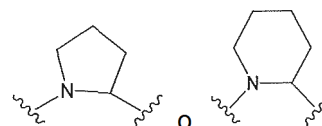
- 10 junto con arileno de A², o R⁵ forma



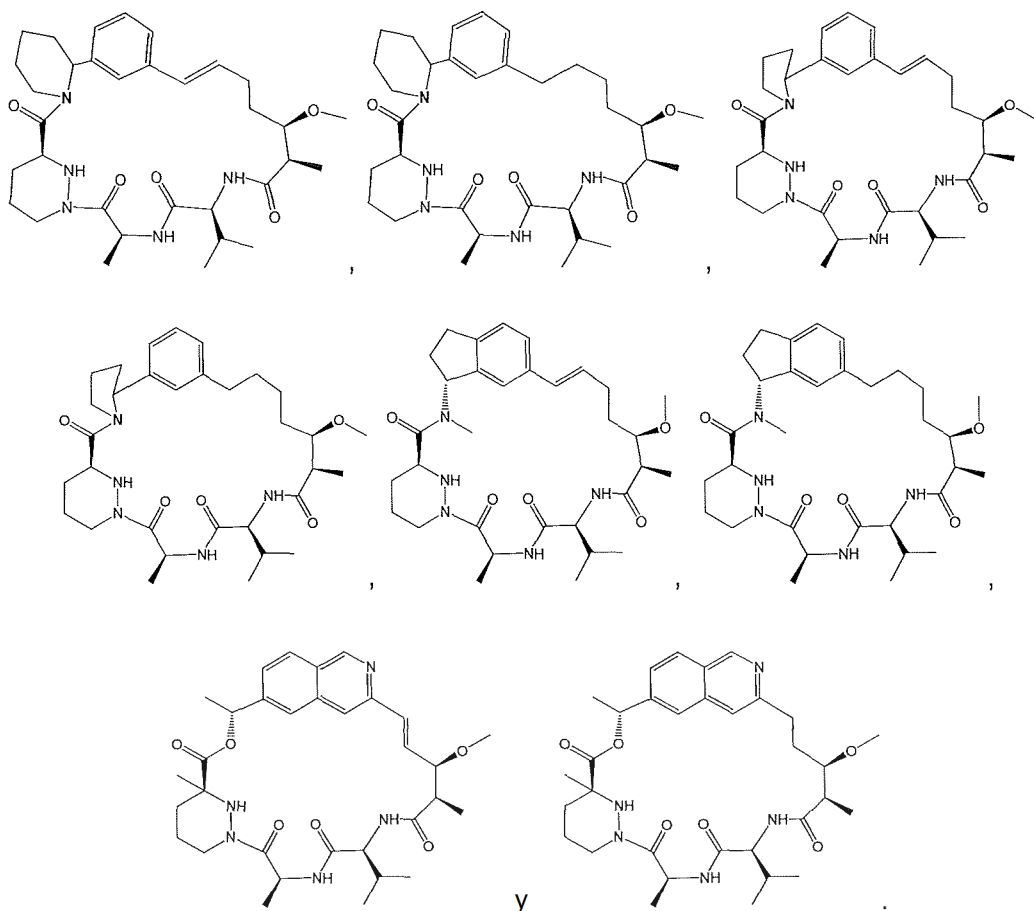
- 15 junto con -N(alquilo (C₁-C₄))- de X¹; y R⁶ es H o metilo. En otro aspecto de la realización, A¹ es alquileo (C₁-C₅) o alquenileno (C₂-C₅); R⁵ es metilo, o R⁵ forma



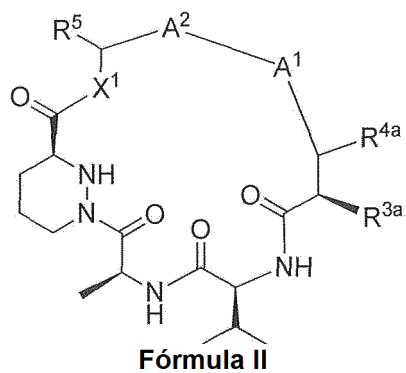
- 20 junto con arileno de A², o R⁵ forma



- 25 junto con -N(alquilo (C₁-C₄))- de X¹; y R⁶ es H o metilo. Los ejemplos de tales compuestos incluyen los siguientes compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

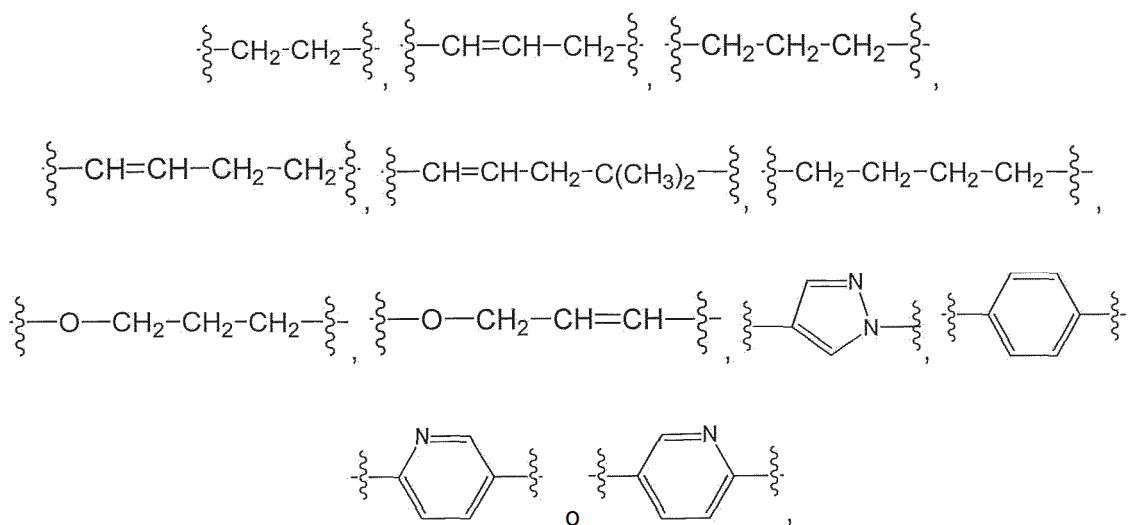


5 En otra realización, se proporciona un compuesto de Fórmula II:

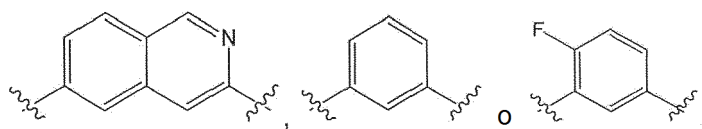


10 o una sal, un isótopo, un estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros, un tautómero o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

A¹ es etenileno,



5 en el que el enlace de la izquierda del enlazador A¹ está unido a A²; A² es

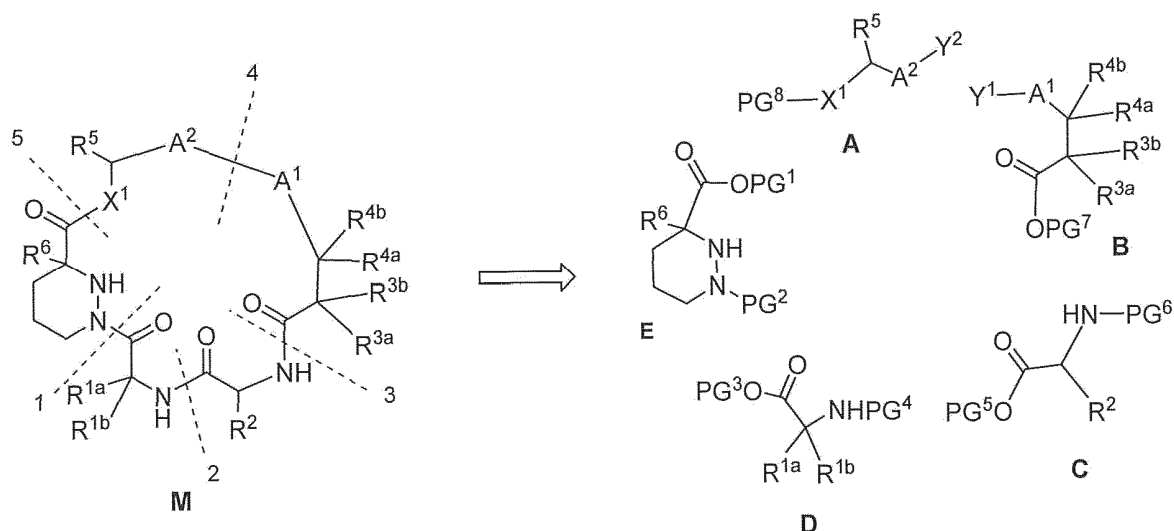


10 X¹ es -O- o -NH-;
R^{3a} es H o alquilo (C₁-C₄);
R^{4a} es H, -OH, alcoxi (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄) o alquilo (C₁-C₈); y
R⁵ es H o alquilo (C₁-C₄).

15 Un experto en la técnica reconocerá que los sustituyentes y otros restos de los compuestos las fórmulas genéricas en el presente documento deben seleccionarse para proporcionar un compuesto que sea lo suficientemente estable para proporcionar un compuesto farmacéuticamente útil que pueda formularse en una composición farmacéutica aceptablemente estable. Los compuestos que tienen tal estabilidad se contemplan como que entran dentro del alcance de la presente invención. Debe entenderse por un experto en la materia que cualquier combinación de las definiciones y sustituyentes descritos anteriormente no debe dar como resultado alguna especie o compuesto inutilizable.

20 **Preparación de compuestos macrocíclicos**

25 Un compuesto de la presente invención, tal como aquellos de la Fórmula I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e o II puede prepararse de acuerdo con los esquemas que se describen más adelante, pero debe apreciarse que también pueden usarse modificaciones de los procesos ilustrados u otro proceso. Como se ilustra en el Esquema 1, los compuestos macrocíclicos **M** se sintetizan a partir de los cinco componentes clave **A-E** combinándolos entre sí en secuencia con el uso adecuado de grupos protectores (PG¹-PG⁸) por un experto en la materia. Las líneas discontinuas numeradas 1-5, denominadas en el presente como Conexión 1, Conexión 2, etc., respectivamente, son las 5 conexiones para combinar los Componentes A-E. El orden en el que aparecen las conexiones específicas, pueden variar y son dependientes de la elección de grupos protectores y química requerida. En ciertas realizaciones, las Conexiones 3, 4 o 5 se usan en la etapa de macrociclación final.



PG^x = grupo protector según se necesite

Y¹ e Y² son H, alquilo, haluro, triflato, ácido borónico, estannano, etc.

5

De manera ilustrativa, las Conexiones 1 a 5 pueden realizarse como se describe a continuación:

10 las Conexiones 1, 2 y 3 son enlaces de amida. Las conexiones se preparan entre el ácido respectivo y amina usando agentes de acoplamiento de péptidos convencionales (EDC/HOBt, DCC, PyBOP, PyBROP, HATU, HBTU, COMU, etc.) conocidos para un experto en la técnica. Los compañeros de acoplamiento de ácido y amina se combinan con un agente de acoplamiento en un disolvente orgánico, por ejemplo, DMF, diclorometano, acetonitrilo, etc., en presencia de una base, por ejemplo, DIPEA, trietilamina, etc., a TA o temperatura ligeramente elevada. Cuando cualquiera de estas tres etapas se selecciona como la etapa de macrociclación final, por ejemplo la Conexión 3, entonces se prefieren las condiciones de macrolactamización. Los procedimientos de macrolactamización adecuados incluyen aquellos encontrados en la siguiente referencia: Davies, J. S. J. Peptide Sci. 2003, 9, 471-501.

15 La Conexión 4 es normalmente un enlace carbono-carbono o un enlace heteroátomo-carbono donde el heteroátomo es O, S o N. Cuando la Conexión 4 es un enlace carbono-carbono, entonces se prefieren los procedimientos de formación de enlace carbono-carbono convencionales que implican normalmente reacciones de acoplamiento cruzado mediadas por metal. Preferiblemente, el enlace carbono-carbono se forma usando un acoplamiento de tipo Heck entre un grupo haluro *sp*² y un alqueno terminal, un acoplamiento de Suzuki entre un grupo haluro *sp*² y un boronato de arilo o vinilo, o una metátesis de cierre de anillo (RCM) entre dos alquenos. Las reacciones de Stille también pueden realizarse entre un estannano de vinilo y un haluro de vinilo o arilo como se describe en Journal of American Chemical Society 2000, 122, 3830 Nicolaou et al. En cada uno de los ejemplos anteriores, el grupo haluro de vinilo o arilo también puede ser un triflato de vinilo o arilo.

20 Por ejemplo, cuando A²-Y² en **A** contiene un alqueno terminal, tal como -CH=CH₂ y A¹-Y¹ en **B** contiene un alqueno terminal o CH₃-CH=CH-, entonces se realiza una reacción de metátesis cruzada. Los dos componentes se mezclan en un disolvente, por ejemplo, acetonitrilo, tolueno y un catalizador de metátesis, por ejemplo, Grubbs I, Grubbs II o Hoyveda-Grubbs I, Hoyveda-Grubbs II se añade, seguido de calentamiento. Si esta conexión es el procedimiento final para cerrar el anillo macrocíclico, se prefieren condiciones de RCM (por ejemplo, más condiciones diluidas para evitar dimerización). Para condiciones de RCM pertinentes y ejemplos véase Journal of American Chemical Society 2003, 125, 3849 Sedrani et al y Journal of American Chemical Society 2000, 122, 3830 Nicolaou et al. Un procedimiento de RCM típico incluye calentamiento (tanto convencionalmente o por microondas) del precursor acíclico en un disolvente, tal como tolueno o 1,2-dicloroetano, en presencia de un catalizador de RCM, por ejemplo, Grubbs I, Grubbs II o Hoyveda-Grubbs I, Hoyveda-Grubbs II.

35 Como alternativa, cuando la Conexión 4 se prepara mediante una reacción de acoplamiento de Heck, el haluro de arilo o vinilo, o el triflato **A** y el componente de alqueno **B** se mezclan en un disolvente polar, por ejemplo, acetonitrilo o tolueno en presencia de un catalizador de paladio (II), por ejemplo, Paladio(OAc)₂, un ligando de fosfina, por ejemplo, P(*o*-tolueno)₃, P(*t*-butilo)₃, etc., y una base, por ejemplo, trietilamina. La mezcla de reacción se calienta tanto convencionalmente o en un reactor de microondas.

40 Como alternativa, cuando la Conexión 4 se prepara mediante una reacción de acoplamiento de Suzuki, el haluro de arilo o vinilo, o el triflato **A** y el boronato de arilo o vinilo **B** se mezclan en un disolvente adecuado, por ejemplo, ciclopentil metil éter, tolueno, DMF, DME, etc., en presencia de un catalizador de Paladio (por ejemplo,

Paladio(II)Cl₂(p-NMe₂Ph)₂ y K₃PO₄ o tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) y una base, tal como carbonato potásico). La mezcla de reacción se calienta tanto convencionalmente o en un reactor de microondas. También es posible en tal reacción de acoplamiento invertir las funcionalidades reactivas en los dos materiales de partida, de manera que **A** es un boronato de vinilo o arilo y **B** contiene un haluro o triflato de arilo o vinilo.

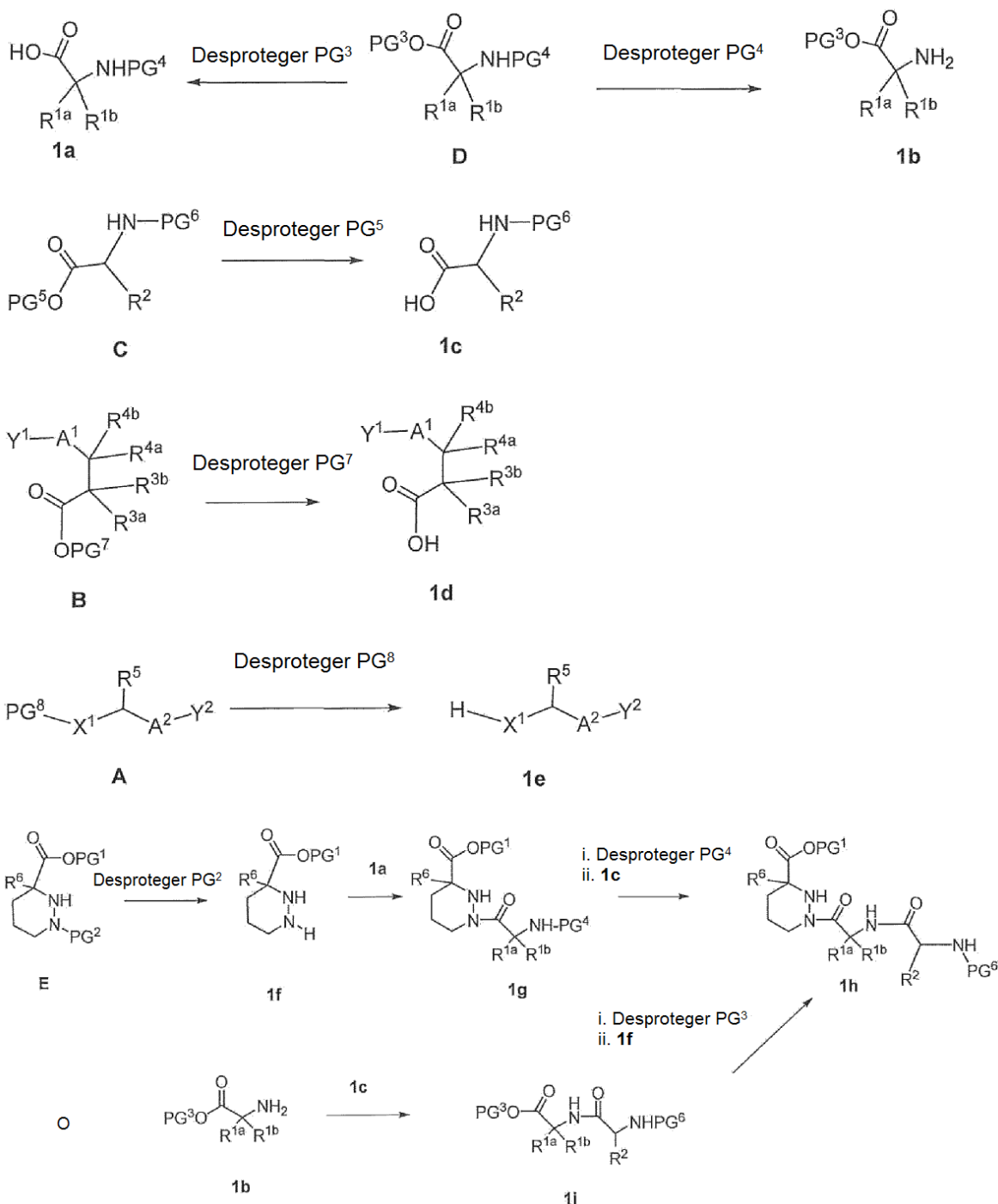
5 Como alternativa, La Conexión 4 puede ser un carbono-oxígeno y en este caso pueden usarse condiciones de sustitución nucleófila aromática o alquilación típicas entre un grupo hidroxilo y un haluro de alquilo, o haluro de arilo (o heteroarilo). El reactivo de hidroxilo se mezcla con el haluro de alquilo o heteroarilo (preferiblemente un yoduro o bromuro), en un disolvente inerte, por ejemplo, CPME, DMF, THF, etc., en presencia de base, por ejemplo, carbonato de cesio, hidróxido de cesio, hidruro sódico, MaHMDS, etc. y se calienta.

10 Como alternativa, la Conexión 4 puede ser un enlace carbono-nitrógeno y en este pueden usarse condiciones típicas de alquilación, sustitución aromática nucleófila o de Buchwald entre un grupo amina y un haluro de alquilo o haluro de heteroarilo. Por ejemplo, la amina y el haluro de alquilo o heteroarilo se mezclan y se calientan en un disolvente inerte, por ejemplo, CPME, en presencia de base, por ejemplo, carbonato de cesio, hidruro sódico, etc. Un procedimiento alternativo para la conexión de carbono-nitrógeno es realizar una aminación reductora entre una amina y un compuesto de carbonilo. Normalmente, la amina y el aldehído o cetona se mezclan en un disolvente inerte, por ejemplo, THF, dioxano y se tratan después de un periodo de tiempo con acetoxi borohidruro sódico o un agente de reducción alternativo. La Conexión 5 es normalmente un enlace de amida (X¹ = -NH o N sustituido) o de éster (X¹ = O). Cuando se forma el enlace de amida, pueden usarse procedimientos de acoplamiento convencionales como se describen para las Conexiones 1-3. En algunas realizaciones, esta es la etapa final en el cierre del macrociclo. Como tal, son más eficaces los tipos de macrolactamización de procedimientos de acoplamiento. Los procedimientos de macrolactamización adecuados incluyen aquellos encontrados en Davies, J. S. J. Peptide Sci. 2003, 9, 471-501.

25 Cuando se forma el enlace de éster, pueden usarse reactivos de acoplamiento convencionales (por ejemplo, EDC, DCC, PyBOP, HATU, COMO), o cuando esta es la etapa final en la formación del macrociclo, se prefieren procedimientos de macrolactonización (por ejemplo, Shina, Yamaguchi). Un método a modo de ejemplo para la etapa de macrolactonización puede encontrarse en Journal of American Chemical Society 2002, 124, 4257 Paquette et al o Chemical Reviews 2006, 106(3), 911-939. Normalmente, el ácido y el alcohol se mezclan en un disolvente polar, por ejemplo, DMF, acetonitrilo, etc., en presencia del agente de acoplamiento y una base, por ejemplo, DIPEA, DMAP.

35 Los siguientes esquemas generales proporcionan ejemplos generales y secuencias para construir el compuesto macrocíclico **M** a partir de los precursores comunes **A-E**.

Esquema 2: Uso de método de RCM para la Conexión 4



Los Compuestos **A-E** pueden desprotegerse (PG²-PG⁸) usando condiciones descritas en Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Inc. para proporcionar los Compuestos 1a-1f.

5

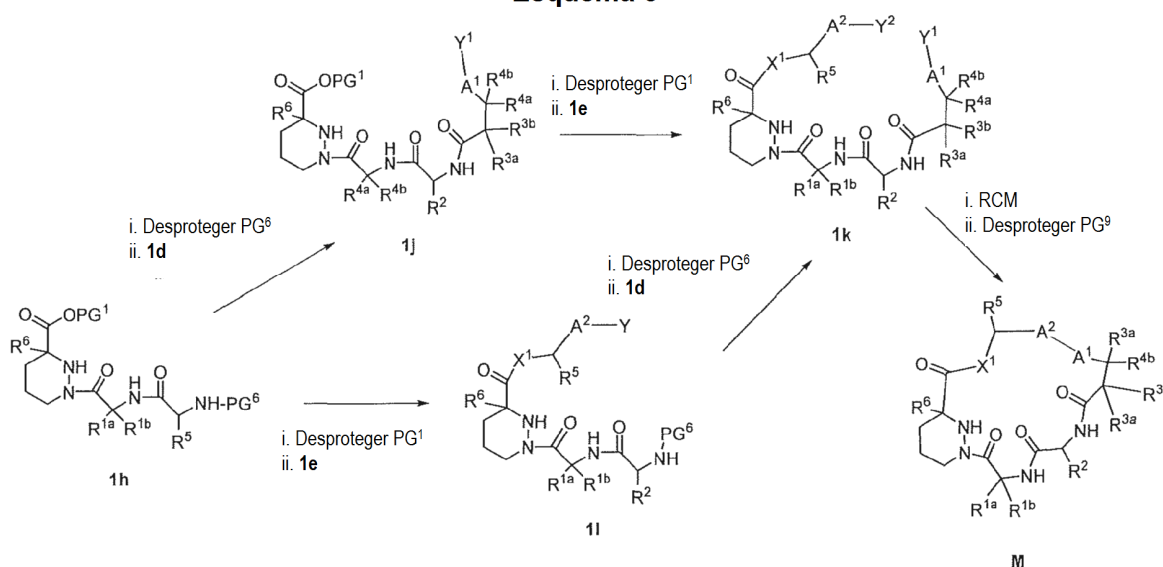
En muchos casos, los grupos protectores óptimos y sus métodos de desprotección son como se indican a continuación. Para el Compuesto **E**, el grupo protector típico PG¹ para el ácido es un metil o tricloroetil éster. Los metil y tricloroetil ésteres pueden retirarse mediante una base, por ejemplo, LiOH en un disolvente polar, por ejemplo, THF acuoso, etc. El tricloroetil éster también puede retirarse por tratamiento con cinc y acetato amónico en un disolvente polar, por ejemplo, THF. Normalmente, PG² y PG⁴ son grupos lábiles a ácidos, por ejemplo, BOC, y se desprotegen usando HCl en dioxano, o TMSOTf en dioxano, diclorometano. Normalmente, PG³ y PG⁵ son grupos éster, retirados por tratamiento con hidróxido de metal alcalino en THF acuoso o dioxano. Normalmente PG⁶ es un

10

grupo lábil a ácidos, por ejemplo, BOC, para una amina y se retira como se describe para PG², o un silil éter para un grupo hidroxilo, y pueden retirarse por tratamiento con HF.piridina de TBAF en un disolvente orgánico, por ejemplo, diclorometano. Normalmente PG⁸ es un grupo protector de amina, por ejemplo, BOC, y se retira como se describe para PG² o un silil éter para un grupo hidroxilo, que puede retirarse como se describe para PG⁶, o un grupo protector de acetato, que puede retirarse con un hidróxido de metal alcalino en THF acuoso o dioxano.

Después, el compuesto **1f** se acopla al ácido **1a** usando las condiciones descritas anteriormente para la Conexión 1 para producir el compuesto **1g**. Después, el compuesto **1g** se desprotege usando condiciones descritas en Greene and Wuts y se acoplan a **1c** para proporcionar **1h** usando las condiciones descritas anteriormente para la Conexión 2. Una secuencia alternativa para generar **1h** comienza con el acoplamiento de la amina **1b** al ácido **1c** usando condiciones como se describen para la Conexión 2 anterior, para formar **1i**; la desprotección del grupo protector PG³ en **1i** usando las condiciones descritas en Greene and Wuts, y finalmente acoplado con la amina **1f** usando condiciones descritas para la Conexión 1 anterior forma **1h**.

Esquema 3

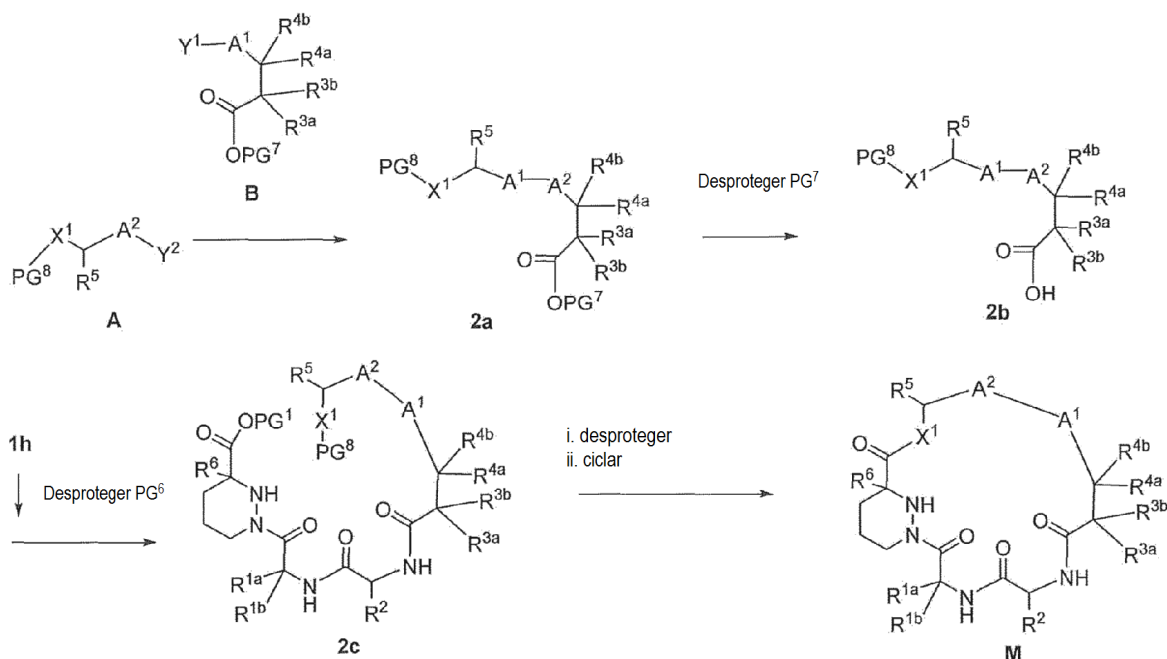


15

El Compuesto **1h** se desprotege en PG⁶ usando condiciones descritas en Greene and Wuts y después la amina se acopla a **1d** usando las condiciones descritas para la Conexión 3 para formar **1j**. Después, el grupo protector PG¹ en el Compuesto **1j** se retira usando condiciones descritas en Greene and Wuts, y después el ácido se acopla a **1e** usando condiciones descritas para la Conexión 5 para formar el intermedio acíclico **1k**. Una secuencia alternativa a **1k** es en primer lugar desprotección de PG¹ y después acoplamiento a **1e** como se describe para la Conexión 5; seguido de desprotección de PG⁶ como se describe en Greene and Wuts, seguido de acoplamiento a **1d** usando las condiciones descritas para la Conexión 3 para formar **1k**. Después, el intermedio acíclico **1k** se somete a la RCM como se ha descrito anteriormente para la Conexión 4 para formar el macrociclo **M**.

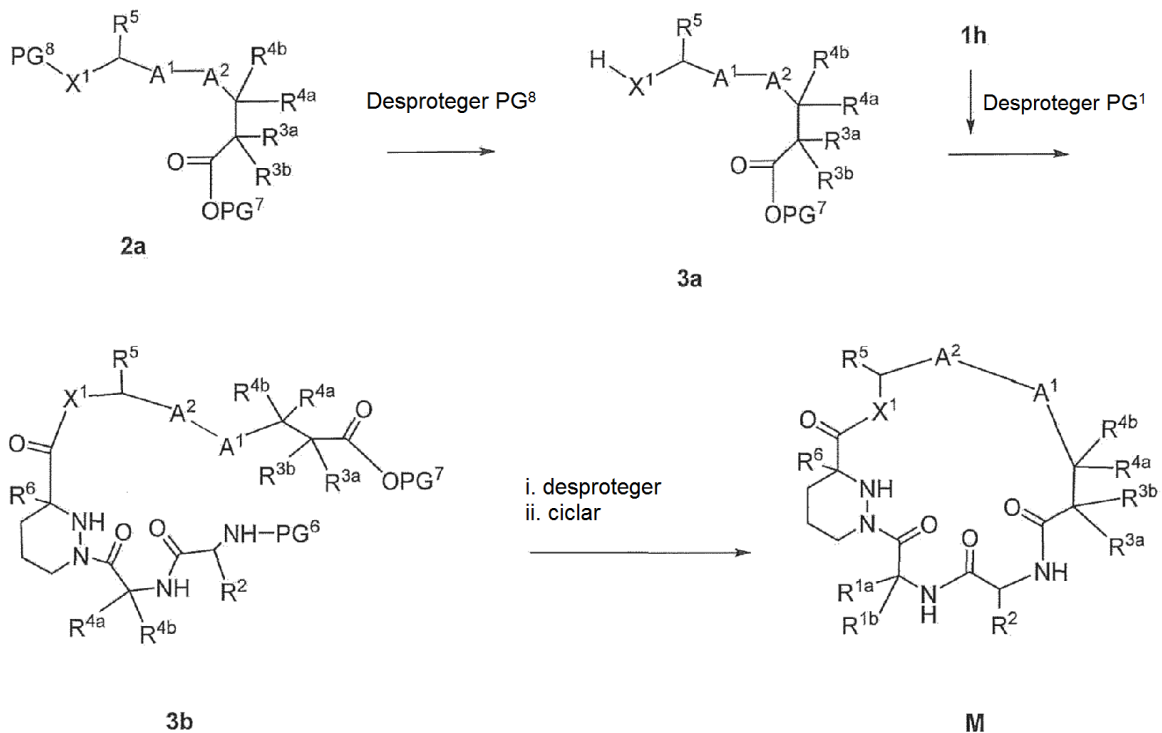
25

Esquema 4: Conexión 5 de Macrolactamización/Macrolactonización



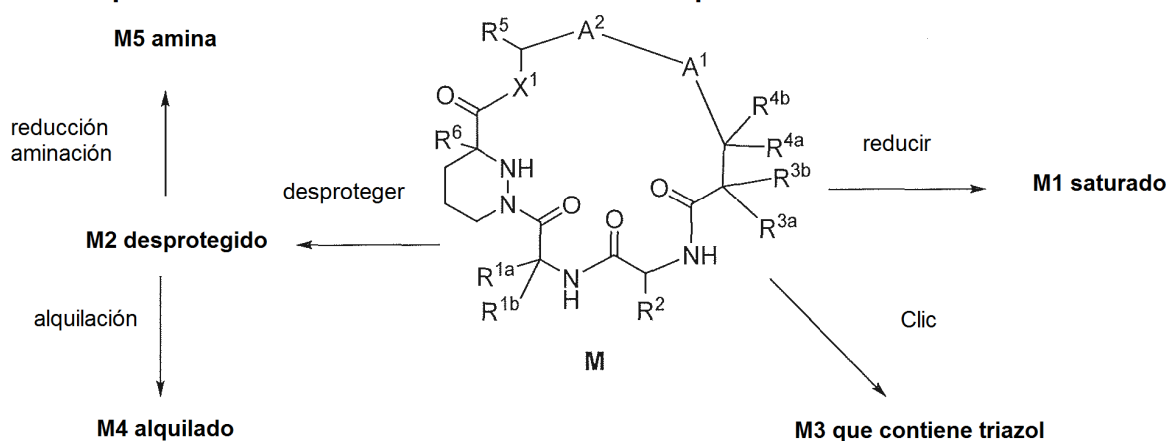
10

Esquema 5: Conexión 5 de Macrolactamización/Macrolactonización



- El Compuesto **2a** se desprotege en PG⁸ como se describe en Greene and Wuts y anteriormente en la Conexión 5 para generar **3a** que después se acopla, usando las condiciones descritas anteriormente para la Conexión 5, para el grupo desprotegido de **1h** (preparado a partir de **1h** mediante desprotección de PG¹ descrita en Greene and Wuts) para generar el precursor **3b**. La desprotección de **3b** se realiza usando condiciones descritas en Greene and Wuts, y después se cicla usando las condiciones descritas anteriormente para macrolactamización o macrolactonización en la Conexión 3, para proporcionar el Compuesto **M**.

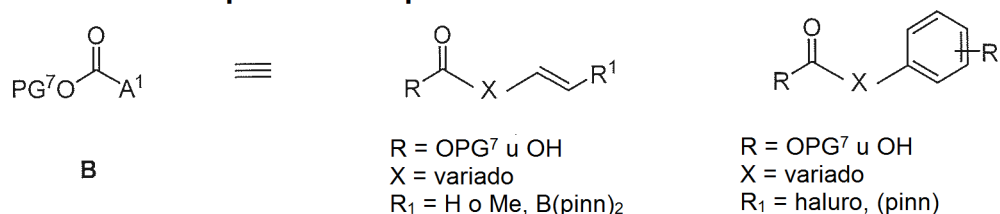
Esquema 6: Transformación adicional de compuestos macrocíclicos M a M1-M5



- 10 Por ejemplo, cuando **M** contiene un C=C como resultado de RCM, el Compuesto **M** se mezcla en un disolvente, tal como etanol, metanol, etc., en presencia de un catalizador de paladio sobre carbono en una atmósfera de gas de hidrógeno para proporcionar el Compuesto **M1** reducido. El macrociclo final **M** de los Esquemas 4-6 contiene frecuentemente grupos protectores en cadena laterales que requieren una retirada adicional para generar el compuesto final **M**. Los grupos protectores en el R^{4a}, R^{4b}, R^{3a}, R^{3b}, A¹, A² y/o X¹ se retiran usando condiciones
- 15 descritas en Greene and Wuts para generar el Compuesto **M2**. Otra transformación es química clic para producir el triazol **M3**. Esta transformación se realiza tratando el alquilo o azida en **M**, en un disolvente (por ejemplo, DMF) con un alquino o azida según sea adecuado en presencia de CuI para formar **M3**.

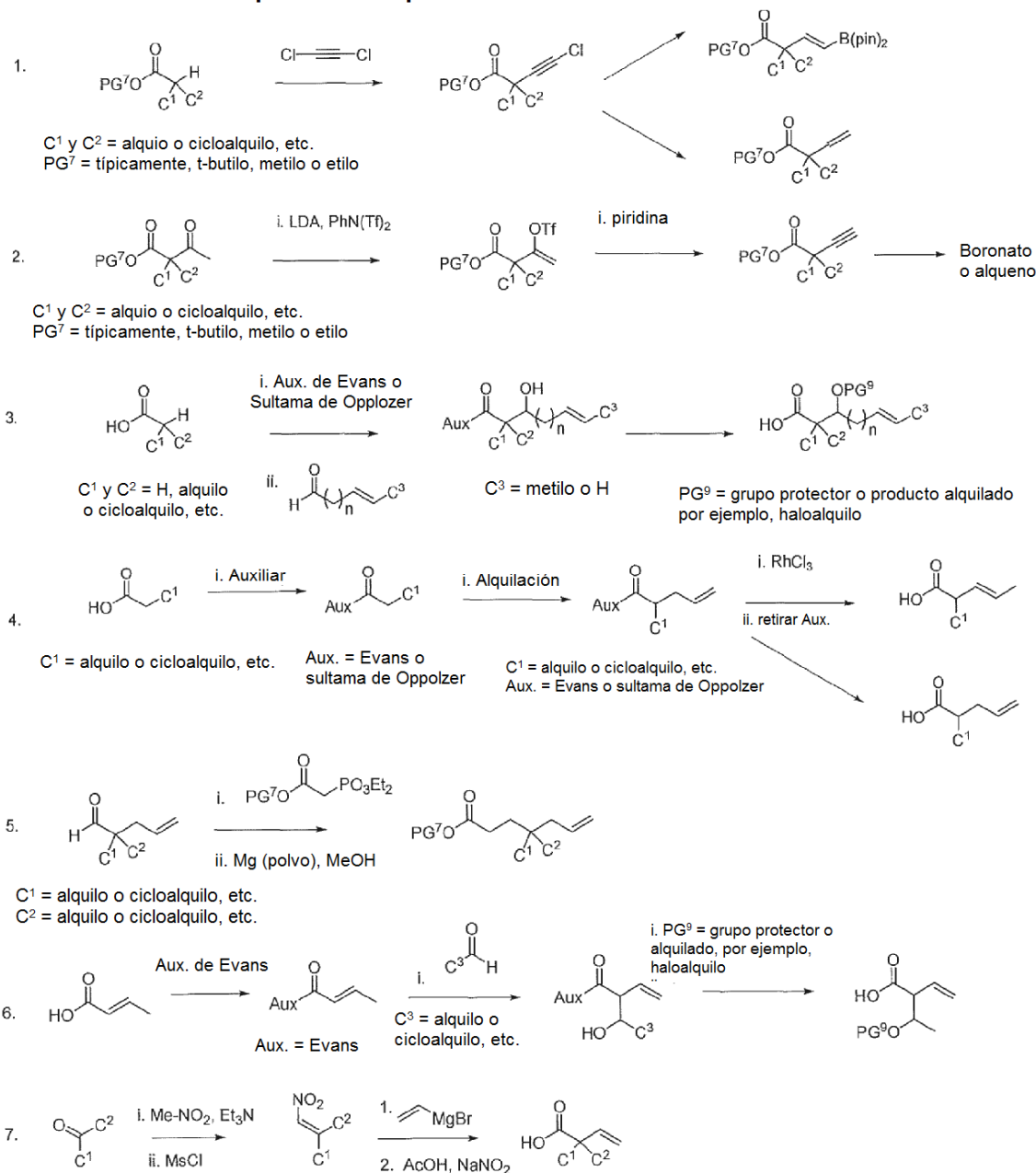
- 20 El compuesto desprotegido **M2** puede transformarse adicionalmente después de desprotección en el macrociclo adicional **M**. Por ejemplo, el tratamiento de **M2** que contiene un -OH con un haluro de alquilo en presencia de una base, por ejemplo, carbonato de cesio, en un disolvente adecuado, por ejemplo, DMF, acetonitrilo, etc., forma el producto alquilado **M4**. **M2** que contiene un grupo cetona se trata en un disolvente adecuado (por ejemplo, DMF, metanol, etc.) con una amina, seguido de la adición de acetoxiborohidruro sódico para formar el producto de amina
- 25 **M5**.

Esquema 7: Preparación de ácidos o ésteres B



- 30 Muchos componentes **B** que contienen un ácido o éster con un alqueno terminal o CH₃-CH=C- o grupos vinil/aril boronato están disponibles en el mercado o se describen en la bibliografía y pueden usarse directamente en los esquemas anteriores. Además, los siguientes esquemas son ejemplos de métodos que pueden usarse para generar componentes **B** adicionales.

Esquema 8: Preparación de ácidos o ésteres B



En el Esquema 8, parte 1, un ácido protegido se trata con una base de desprotonación fuerte, por ejemplo, LDA en un disolvente inerte, por ejemplo, THF, a -78 °C y HMPA. Después, se añade una solución preenfriada de dicloroacetileno (preparada por tratamiento de tricloroetano con hidruro potásico y MeOH (catalítico) en THF) para generar el producto de cloro acetileno. Después, este producto se reduce, por ejemplo, por tratamiento con Cu en ácido acético y THF, para generar el alquino, que después se reduce adicionalmente en el alqueno, por ejemplo, por tratamiento de una solución alcohólica del alquino con un agente de reducción de paladio envenenado (por ejemplo, Lindlar) en presencia de gas de hidrógeno. Como alternativa, el alquino se trata con Cp₂ZrHCl en diclorometano en presencia de pinacolborano para formar el vinil boronato.

En el Esquema 8, parte 2, un *beta*-ceto éster con sustitución *alfa* se convierte en el vinil triflato, por ejemplo, tratando una solución en THF del beta-ceto éster con una base, por ejemplo, LDA, en THF a -78 °C, seguido de la adición de PhN(Tf)₂. Después, el producto de triflato se trata con piridina a temperatura elevada para formar el alquino. Después, el alquino se trata como se ha descrito anteriormente en la parte 1 para generar los productos de alqueno o vinil boronato.

En el Esquema 8, parte 3, se usó una reacción de aldol quiral. Un grupo acilo se une en primer lugar a un auxiliar quiral, por ejemplo, Evans, Oppolzer sultam (véase JACS 1990, 112, p2767), usando las condiciones de formación

de enlace de amida convencionales como se ha descrito anteriormente para la Conexión 1-3. El producto auxiliar de Oppolzer se trata con el aldehído de elección, TBDMSOTf y base, por ejemplo, trietilamina, en un disolvente anhidro, por ejemplo, diclorometano. El auxiliar de Evans se trata con base, por ejemplo, LDA, KHMDS, DIPEA, en un disolvente orgánico, por ejemplo, THF, a -78 °C y el aldehído de elección en presencia de un ácido de Lewis, por ejemplo, TiCl₄, SnCl₄, BF₃OEt₂. La protección del alcohol resultante a partir de la reacción de aldol se realiza como se describe en Greene and Wuts, o como alternativa alquilación con un haluro de alquilo o reactivo de Meerwein, es decir, se realiza tratamiento con tetrafluoroborato de trimetiloxonio en un disolvente inerte, por ejemplo, diclorometano. Después, el auxiliar se retira usando condiciones de retirada de hidróxido de metal alcalino convencionales, por ejemplo, LiOH en THF, o LiOH y peróxido de hidrógeno en THF, para proporcionar el producto de ácidos libres.

En el Esquema 8, parte 4, un auxiliar de Evans se alila con un haluro de alilo como se describe en Synlett 2002, 12, 2039-2040. Después, el producto se isomeriza por tratamiento con RhCl₃ en etanol y después se retira el auxiliar mediante una base y un peróxido, por ejemplo, LiOH y H₂O₂ en THF/Agua. Como alternativa, el auxiliar se retira directamente mediante LiOH y H₂O₂ en THF/Agua para proporcionar el alqueno terminal.

En el Esquema 8, parte 5, se usa una reacción de Horner Wadsworth Emmons en un aldehído (que contiene un alqueno terminal) para generar el éster alfa-beta insaturado, que después se reduce selectivamente en el éster. Por ejemplo, el fosfonato se trata con una base, por ejemplo, hidruro sódico, en THF a baja temperatura, seguido de la adición del aldehído y calentando para generar el éster insaturado. El producto se reduce por tratamiento con polvo de magnesio en metanol.

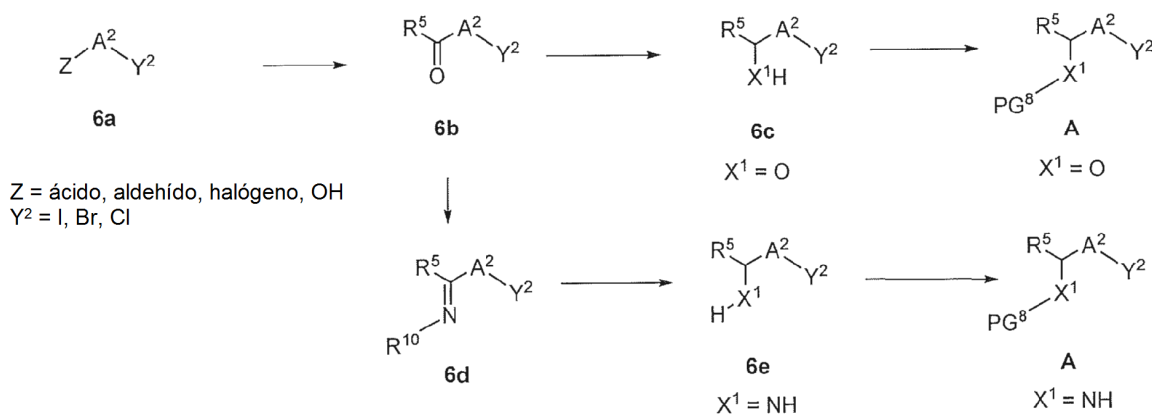
En el Esquema 8, parte 6, un ácido *alfa-beta* insaturado se convierte en el auxiliar de Evans insaturado (véase Organic Letters 2007, 9, p1635) y se trata con un aldehído para generar el producto de alqueno correspondiente. Después, el grupo hidroxilo se protege usando métodos descritos en Greene and Wuts y después el auxiliar se retira por tratamiento con una base y un peróxido, por ejemplo, LiOH y H₂O₂ en THF/Agua. El hidroxilo también puede alquilarse como se ha descrito anteriormente para el aldol del Esquema 8, parte 3.

En el Esquema 8, parte 7, una cetona se transforma mediante la nitro olefina como se describe en Angew. Chem. Int. Ed. 2006, 45 (46), 7736. Después, la nitro olefina se trata con bromuro de vinil magnesio en un disolvente inerte, por ejemplo, THF, en presencia de una sal de cobre (I), por ejemplo, CuI y cloruro de trimetilsililo. El producto de nitro alquilo después de la adición del grupo vinilo se convierte después en el ácido mediante tratamiento con nitrito sódico y ácido acético en un disolvente inerte polar, por ejemplo, DMSO.

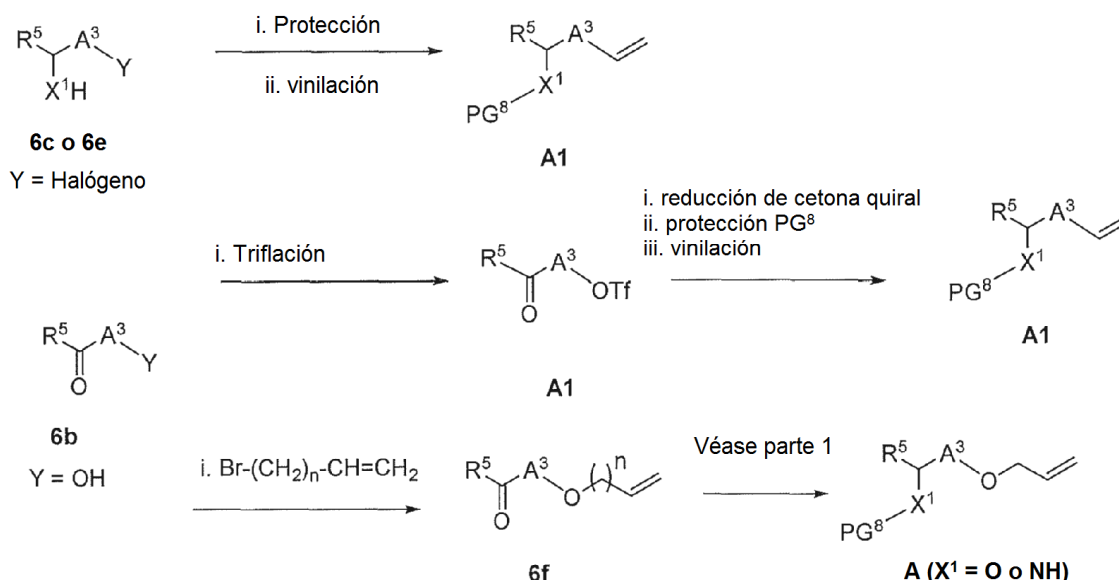
Muchos tipos de **A** están disponibles en el mercado o se describen en la bibliografía, donde X¹ es O o NH e Y² es un haluro o A²-Y² contiene un alqueno. Los esquemas siguientes describen métodos generales adicionales para generar **A**.

Esquema 9: Preparación de A

1. Cuando Y² = Halógeno en A



Esquema 9 (cont.): Preparación de A

2. Cuando $Y^2 = H$ y A^2 - Y^2 contiene un alqueno en A A^3 es arilo, heteroarilo o biarilo, etc.

En el Esquema 9, parte 1 (Y^2 es un halógeno en **A**); el Compuesto **6a** de partida es normalmente un compuesto aromático disponible en el mercado, que contiene halógeno Y^2 y un grupo Z que puede transformarse en la cetona **6b**. Son grupos Z típicos haluro, ácido o aldehído, por ejemplo.

Cuando Z es un ácido, **6a** se trata con un agente de acoplamiento, por ejemplo, HATU, EDC en presencia de una base, por ejemplo, DIPEA y la amina de Weinreb (Me-NH-OMe) para formar la amida de Weinreb. Después, la amida se trata con un nucleófilo, por ejemplo, TMS- CF_3 para formar la cetona **6b** sustituida con CF_3 o con un agente de Grignard, por ejemplo, MeMgBr en un disolvente, por ejemplo, THF, a -78°C para formar la metil cetona **6b**.

Cuando Z es un halógeno, después la conversión inicial, si se requiere, para un halógeno más reactivo se realiza por tratamiento con NaI y cloruro de acetilo en un disolvente inerte, por ejemplo, acetonitrilo. Después, el halógeno se transforma en la cetona mediante una reacción de Stille con un etoxivinil estannano. El haluro se trata en un disolvente inerte, por ejemplo, tolueno, con el estannano y un catalizador de paladio (II), por ejemplo, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, seguido de tratamiento del producto con HCl 2 M para proporcionar la cetona **6b**. En algunos casos, la formación de un reactivo de alquilo litio a partir del grupo haluro puede realizarse por tratamiento con nBuLi a -78°C en THF y después adición de una N-metoxi-N-metil amida para proporcionar la cetona **6b** (por ejemplo, N-metoxi-N-metilacetamida proporciona que el R^5 sea la metil cetona **6b**). Un método final para generar la cetona **6b** es través de un grupo vinilo. **6a** se trata con un viniltrifluoroborato en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ y después el producto de vinilo se ozonoliza a continuación en un disolvente polar, por ejemplo, metanol a baja temperatura para dar un aldehído. Después, el aldehído se hace reaccionar con un nucleófilo, por ejemplo, TSM- CF_3 o un reactivo de Grignard, por ejemplo, MeMgBr para proporcionar un producto de alcohol secundario. Después, el alcohol secundario se oxida con peryodinato de Dess Martin para dar la cetona deseada **6b** o puede usarse como **A** en sí mismo.

El alcohol quiral (X^1 es O) y la amina (X^1 es NH) **A** se generan usando métodos de reducción quirales en la cetona **6b**. El alcohol quiral **6c** se forma a partir de **6b** usando uno de los numerosos métodos de reducción quirales disponibles en la bibliografía. Normalmente, el dímero de dicloro(p-cumeno)rutenio (II) y (1R,2R)-(-)-N-p-tosil-1,2-difeniletildiamina se combinan en agua y formiato sódico y **6b** se añade en un disolvente miscible en agua, tal como tetrahidrofurano. Después, la reacción se agita a una temperatura entre ambiente y reflujo para producir **6c** donde X^1 es O. Como alternativa, una reducción de CBS quiral puede realizarse en un disolvente inerte, por ejemplo, THF a baja temperatura para proporcionar también el alcohol quiral **6c**. La protección del OH en **6c** se realiza usando métodos descritos en Greene and Wuts, normalmente un éster de TBS o un grupo acetilo se usan para proporcionar **A** (X^1 es O).

Como alternativa, para hacer **A** quiral (X^1 es NH), la cetona **6b** se convierte en primer lugar en la imina quiral (R^{10} es un grupo quiral) y después se reduce usando diversos métodos descritos en la bibliografía. Por ejemplo, una sulfonamida quiral se hace reaccionar con la cetona **6b** para proporcionar una sulfonimina quiral **6d**, que después se

reduce con un agente reductor adecuado, normalmente NaBH₄ o selectrida, o una reducción de tipo Noyori como se describe para el alcohol quiral anterior, con dímero de dicloro(p-cumeno)rutenio (II) y (1R,2R)-(-)-N-p-tosil-1,2-difeniletildiamina. Después, el auxiliar de sulfonamida se retira por tratamiento con un ácido mineral, preferiblemente HCl en un disolvente orgánico adecuado, tal como metanol, para proporcionar **6e** donde X¹ es NH. La protección del grupo NH puede después realizarse como se describe en Greene and Wuts para generar **A** (X¹ es NH).

En la parte 2 del Esquema 9, se ilustra la síntesis del compuesto **A** donde Y² es H y A²-Y² contiene -CH=CH₂, un precursor para las reacciones de metátesis y acoplamiento cruzado. Los métodos a modo de ejemplo son como se indica a continuación.

El Compuesto **6c** o **6e** se genera en el Esquema 9, parte 1 se protege opcionalmente en primer lugar en X¹ usando un grupo protector adecuado como se describe en Greene and Wuts, y después se introduce un grupo vinilo mediante un método de acoplamiento cruzado adecuado en el arilo o haluro sp². Por ejemplo, un acoplamiento mediado por metal de transición con un vinil estannano o tetrafluoroborato de vinilo usando un catalizador de paladio adecuado, por ejemplo, PdCl₂(dppf)₂ o PdCl₂(PPh₃)₂ en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo, acetonitrilo, diclorometano, etc., con calentamiento térmico o por microondas proporciona el alqueno **A**.

Otro método típico que se usa para introducir un grupo vinilo es partiendo de la cetona **6b** donde Y es OH. Inicialmente, la trifilación del alcohol se realiza por tratamiento con Tf₂O en presencia de una base, por ejemplo, piridina. Después, el grupo cetona se reduce con una reducción de Noyori, o como se ha descrito anteriormente a través de la sulfonamida, para proporcionar el alcohol o amina quiral. Después, el alcohol o amina quiral se protege como se describe en Greene and Wuts, y después el triflato se hace reaccionar con un reactivo de acoplamiento cruzado de vinilo, por ejemplo, vinil estannano en un acoplamiento de Stille o un viniltrifluoroborato como se ha descrito anteriormente para introducir el alqueno. Un ejemplo adicional de generación de alqueno usando la cetona **6b** es mediante introducción de un grupo alilo. Por tanto, **6b** donde Y es OH se trata en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada, por ejemplo, carbonato de metal alcalino, preferiblemente carbonato potásico con bromuro de alilo para formar **6f**. El Compuesto **6f** es por tanto similar a la cetona **6b** y por tanto es capaz de transformarse como se ha descrito anteriormente en la parte 1 en el Compuesto **A** donde X¹ es O o NH con grupo protector PG⁸.

Formulaciones farmacéuticas

Los compuestos de la presente invención se formulan con vehículos y excipientes convencionales, que se seleccionarán de acuerdo con la práctica habitual. Los comprimidos contendrán excipientes, emolientes, rellenos y aglutinantes. Las formulaciones acuosas se preparan en forma estéril y cuando están destinadas al suministro por una administración que no sea la administración oral, generalmente serán isotónicas.

Aunque es posible administrar los principios activos solos, puede ser preferente presentarlos como formulaciones farmacéuticas. Las formulaciones de la invención, para su uso tanto humano como veterinario, comprenden al menos un principio activo, junto con uno o más vehículos aceptables y, opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas, obleas o comprimidos, que contienen cada uno de ellos una cantidad predeterminada del principio activo; como polvo o gránulos; como una solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El principio activo también puede administrarse como un bolo, un electuario o una pasta.

La dosis eficaz de un principio activo depende al menos de la naturaleza de la afección que se está tratando, la toxicidad, de si el compuesto se está usando de forma profiláctica (dosis menores) o frente a una infección vírica activa, el método de suministro y la formulación farmacéutica, y la determinará el médico clínico usando estudios convencionales de escalado de dosis. Puede esperarse que la dosis eficaz sea de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día; normalmente, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día; más normalmente, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal por día; muy normalmente, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal por día. Por ejemplo, la dosis diaria candidata para un humano adulto de aproximadamente 70 kg de peso corporal variará de 1 mg a 1000 mg, preferentemente entre 5 mg y 500 mg, y puede tomar la forma de dosis únicas o múltiples.

Terapia de combinación

Los compuestos de la presente invención pueden combinarse con uno o más agentes activos. Los ejemplos de agentes activos a combinar adecuados incluyen uno o más interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de la proteasa NS3 del VHC, inhibidores de NS5a, inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, antagonistas de la mevalonato descarboxilasa, antagonistas del sistema renina-angiotensina, otros agentes antifibróticos,

antagonistas de la endotelina, inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores no nucleósidos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores de NS5A del VHC, agonistas del TLR-7, inhibidores de ciclofilina, inhibidores del IRES del VHC, potenciadores farmacocinéticos y otros fármacos para el tratamiento del VHC o mezclas de los mismos.

5

Más específicamente, uno o más compuestos a combinar se seleccionan del grupo que consiste en

1) interferones, por ejemplo, rIFN-alfa 2b pegilado (PEG-Intron), rIFN-alfa 2a pegilado (Pegasys), rIFN-alfa 2b (Intrón A), rIFN-alfa 2a (Roferon-A), interferón alfa (MOR-22, OPC-18, Alfaferona, Alfanativa, Multifерón, subalin), interferón alfacón-1 (Infergen), interferón alfa-n1 (Wellferon), interferón alfa-n3 (Alferon), interferón-beta (Avonex, DL-8234), interferón-omega (omega DUROS, Biomed 510), albinterferón alfa-2b (Albuzferon), IFN alfa XL, BLX-883 (Locteron), DA-3021, interferón alfa-2b glucosilado (AVI-005), PEG-Infergen, interferón lambda PEGilado (IL-29 PEGilada) y belerofón;

10

15 2) ribavirina y sus análogos, por ejemplo, ribavirina (Rebetol, Copegus) y taribavirina (Virami3);

15

3) inhibidores de la proteasa NS3 del VHC, por ejemplo, boceprevir (SCH-503034, SCH-7), telaprevir (VX-950), VX-813, TMC-435 (TMC435350), ABT-450, BI-201335, BI-1230, MK-7009, SCH-900518, VBY-376, VX-500, GS-9256, GS-9451, BMS-790052, BMS-605339, PHX-1766, AS-101, YH-5258, YH5530, YH5531 e ITMN-191 (R-7227);

20

4) inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, por ejemplo, celgosivir (MX-3253), Miglitol y UT-231B;

25

5) hepatoprotectores, por ejemplo, emericasan (IDN-6556), ME-3738, GS-9450 (LB-84451), silibilina y MitoQ;

6) inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la polimerasa NS5B del VHC, por ejemplo, R1626, R7128 (R4048), IDX184, IDX-102, PSI-7851, BCX-4678, valopicitabina (NM-283), GS-6620 y MK-0608;

30

7) inhibidores no nucleósidos de la polimerasa NS5B del VHC, por ejemplo, filibuvir (PF-868554), ABT-333, ABT-072, BI-207127, VCH-759, VCH-916, JTK-652, MK-3281, VBY-708, VCH-222, A848837, ANA-598, GL60667, GL59728, A-63890, A-48773, A-48547, BC-2329, VCH-796 (nesbuvir), GSK625433, BILN-1941, XTL-2125 y GS-9190;

35

8) inhibidores de NS5A del VHC, *por ejemplo*, AZD-2836 (A-831), AZD-7295 (A-689) y BMS-790052;

9) antagonistas del TLR-7, por ejemplo, imiquimod, 852A, GS-9524, ANA-773, ANA-975, AZD-8848 (DSP-3025), PF-04878691 y SM-360320;

40

10) inhibidores de ciclofilina, por ejemplo, DEBIO-025, SCY-635 y NIM811;

11) inhibidores del IRES del VHC, por ejemplo, MCI-067;

45

12) potenciadores farmacocinéticos, por ejemplo, BAS-100, SPI-452, PF-4194477, TMC-41629, GS-9350, GS-9585 y roxitromicina;

50

13) otros fármacos para el tratamiento del VHC, por ejemplo, timosina alfa 1 (Zadaxin), nitazoxanida (Alinea, NTZ), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilon (CPG-10101), GS-9525, KRN-7000, civacir, GI-5005, XTL-6865, BIT225, PTX-111, ITX2865, TT-033i, ANA 971, NOc-205, tarvacin, EHC-18, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, BMS-650032, BMS-791325, Bavituximab, MDX-1106 (ONO-4538), Oglufanida, FK-788 y VX-497 (merimepodib);

14) antagonistas de la mevalonato descarboxilasa, por ejemplo, estatinas, inhibidores de la HMGCoA sintasa (por ejemplo, himeglusina), inhibidores de la síntesis de escualeno (por ejemplo, ácido zaragózico);

55

15) antagonistas del receptor de la angiotensina II, por ejemplo, losartán, irbesartán, olmesartán, candesartán, valsartán, telmisartán, eprosartán;

16) inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, por ejemplo, captopril, zofenopril, enalapril, ramipril, quinapril, perindopril, lisinopril, benazepril, fosinopril;

60

17) otros agentes antifibróticos, por ejemplo, amilorida; y

18) antagonistas de la endotelina, por ejemplo, bosentán y ambrisentán.

65 En aún otra realización, la presente solicitud proporciona una terapia de combinación que comprende una composición de la presente invención y una segunda composición farmacéutica que comprende al menos un agente

terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de CCR5, interferones, análogos de ribavirina, inhibidores de la proteasa NS3, inhibidores de NS5a, inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, inhibidores de ciclofilina, hepatoprotectores, inhibidores no nucleósidos del VHC y otros fármacos para el tratamiento del VHC, y combinaciones de los mismos.

Más específicamente, se pueden combinar uno o más compuestos de la presente invención con uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en 1) inhibidores de la proteasa del VIH, por ejemplo, amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, lopinavir + ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), AG1859, DG35, L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684 y GW640385X, DG17, PPL-100, 2) un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH, por ejemplo, capravirina, emivirina, delaviridina, efavirenz, nevirapina, (+) calanolida A, etravirina, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, Mb-150 y TMC-120, TMC-278 (rilpivirina), efavirenz, BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453.061, RDEA806, 3) un inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH, por ejemplo, zidovudina, emtricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir, amdoxovir, elvucitabina, alovedina, Mb-210, racivir (±FTC), D-d4FC, emtricitabina, fosfazida, fozivudina tidoxil, fosalvudina tidoxil, apricitabina (AVX754), amdoxovir, KP-1461, abacavir + lamivudina, abacavir + lamivudina + zidovudina, zidovudina + lamivudina, 4) un inhibidor nucleótido de transcriptasa inversa del VIH, por ejemplo, tenofovir, tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina, tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina + efavirenz y adefovir, 5) un inhibidor de la integrasa del VIH, *por ejemplo*, curcumina, derivados de curcumina, ácido chicórico, derivados del ácido chicórico, ácido 3,5-dicafeoilquinico, derivados del ácido 3,5-dicafeoilquinico, ácido aurintricarboxílico, derivados del ácido aurintricarboxílico, éster fenilico del ácido caféico, derivados de éster fenilico del ácido caféico, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de quercetina, S-1360, zintevir (AR-177), L-870812 y L-870810, MK-0518 (raltegravir), BMS-707035, MK-2048, BA-011, BMS-538158, GSK364735C, 6) un inhibidor de gp41, *por ejemplo*, enfuvirtida, sifuvirtida, FB006M, TRI-1144, SPC3, DES6, Locus gp41, CovX y REP 9, 7) un inhibidor de CXCR4, *por ejemplo*, AMD-070, 8) un inhibidor de entrada, *por ejemplo*, SP01A, TNX-355, 9) un inhibidor de gp120, *por ejemplo*, BMS-488043 y BlockAide/CR, 10) un inhibidor de G6PD y de la NADH-oxidasa, *por ejemplo*, inmunitina, 10) un inhibidor de CCR5, *por ejemplo*, aplaviroc, vicriviroc, INCB9471, PRO-140, INCB15050, PF-232798, CCR5mAb004 y maraviroc, 11) un interferón, por ejemplo, rIFN-alfa 2b pegilado, rIFN-alfa 2a pegilado, rIFN-alfa 2b, IFN alfa-2b XL, rIFN-alfa 2a, IFN alfa consenso, infergen, rebif, locteron, AVI-005, PEG-infergen, IFN-beta pegilado, interferón alfa oral, reaferon, intermax alfa, r-IFN-beta, infergen + actimmune, IFN-omega con DUROS y albuferon, 12) análogos de ribavirina, por ejemplo, rebetol, copegus, VX-497 y viramidina (taribavirina) 13) inhibidores de NS5a, por ejemplo, A-831, A-689 y BMS-790052, 14) inhibidores de polimerasa NS5b, por ejemplo, NM-283, valopicitabina, R1626, PSI-6130 (R1656), IDX184, PSI-7851, HCC-796, BILB 1941, MK-0608, NM-107, R7128, VCH-759, PF-868554, GSK625433 y XTL-2125, 15) inhibidores de la proteasa NS3, por ejemplo, SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (Telaprevir), ITMN-191 y BILN-2065, 16) inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, por ejemplo, MX-3253 (celgosivir) y UT-231B, 17) hepatoprotectores, por ejemplo, IDN-6556, ME 3738, MitoQ y LB-84451, 18) inhibidores no nucleósidos del VHC, por ejemplo, derivados del benzimidazol, derivados de la benzo-1,2,4-tiadiazina y derivados de la fenilalanina, 19) otros fármacos para el tratamiento del HCV, por ejemplo, zadaxin, nitazoxanida (alinea), BIVN-401 (virostat), DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, baviximab, oglufanida, PYN-17, KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975, XTL-ANA 971, NOC-205, tarvacin, EHC-18 y NIM811, 19) potenciadores farmacocinéticos, por ejemplo, BAS-100, SPI-452, PF-4194477, TMC-41629, GS-9350, GS-9585 y roxitromicina, 20) inhibidores de la ARNasa H, por ejemplo, ODN-93 y ODN-112, 21) otros agentes anti-VIH, por ejemplo, VGc-1, PA-457 (bevirimat), ampligen, HRG214, cytolin, polymun, VGX-410, KD247, AMZ 0026, CYT 99007, A-221 HIV, BAY 50-4798, MDX010 (iplimumab), PBS119, ALG889 y PA-1050040.

En un aspecto concreto de la presente realización, el agente terapéutico adicional se selecciona de ribavirina, telaprevir, boceprevir y sofosbuvir (GS-7977 (anteriormente PSI-7977)).

Una terapia de combinación descrita en el presente documento puede administrarse como un régimen simultáneo o secuencial. Cuando se administra de forma secuencial, la combinación puede administrarse en dos o más administraciones.

La coadministración de un compuesto de la invención con uno o más agentes activos se refiere generalmente a la administración simultánea o secuencial de un compuesto de la invención y uno o más agentes activos, de forma que las cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto de la invención y de uno o más agentes activos están presentes en el cuerpo del paciente.

Método para el tratamiento de la infección vírica

La presente solicitud proporciona compuestos o sales, isótopos, estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros, tautómeros o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso en el tratamiento de una infección vírica por *Flaviviridae*.

También se proporcionan compuestos o sales, isótopos, estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros, tautómeros o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso en el tratamiento de una infección vírica por *Coronaviridae*.

5 Inhibir o tratar una enfermedad comprende administrar a un animal una composición que comprenda una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la invención, o una sal, un isótopo, un estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros, un tautómero o un éster farmacéuticamente aceptables de los mismos, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición a administrar puede contener adicionalmente un agente terapéutico secundario, como se describe anteriormente.

10 La composición es particularmente adecuada para su uso con seres humanos pero puede utilizarse con otros animales, en particular mamíferos, tales como, por ejemplo, primates no humanos, animales de compañía, animales de granja, animales de laboratorio y animales salvajes y de zoo.

15 Los compuestos de la presente solicitud son particularmente útiles para tratar enfermedades provocadas de forma directa o indirecta por un virus *Flaviviridae*, dado que los compuestos de la presente invención tienen actividad frente a esos virus. En algunas realizaciones, por lo tanto, los compuestos de la presente invención se utilizan para inhibir o tratar enfermedades que provoca un virus de la hepatitis C. En algunas realizaciones, por lo tanto, los compuestos de la presente invención se utilizan para inhibir o tratar enfermedades que provoca un virus de la hepatitis B. En un aspecto, tales compuestos se aplican a un paciente con una enfermedad que provoca una infección viral tal como dengue, fiebre amarilla, hepatitis C, encefalitis japonesa, enfermedad de la selva de Kyasanur, encefalitis del valle del Murray, encefalitis de San Luis, encefalitis transmitida por garrapatas o encefalitis del Nilo occidental.

25 En algunas realizaciones, se logra una respuesta virológica sostenida a aproximadamente 12 semanas, a aproximadamente 10 semanas, a aproximadamente 8 semanas, a aproximadamente 6 semanas, o a aproximadamente 4 semanas, o a aproximadamente 4 meses, o a aproximadamente 5 meses, o a aproximadamente 6 meses, o a aproximadamente 1 año, o a aproximadamente 2 años.

30 Los compuestos de la presente solicitud son particularmente útiles para tratar enfermedades provocadas de forma directa o indirecta por un virus *Coronaviridae*, dado que los compuestos de la presente invención tienen actividad frente a esos virus. En algunas realizaciones, por lo tanto, los compuestos de la presente invención se utilizan para inhibir o tratar enfermedades que provoca un coronavirus de SRAG. En un aspecto, tal método se aplica a un paciente con una enfermedad que provoca una infección viral tal como el síndrome respiratorio agudo grave (SRAG), cáncer, inflamación, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), o cirrosis.

35 Los compuestos divulgados en el presente documento pueden utilizarse para tratar el cáncer. En aún otro aspecto, los compuestos divulgados en el presente documento pueden utilizarse para inmunomodulación. En algunas realizaciones, por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse para ajustar una respuesta inmunitaria a un nivel deseado, como en la inmunopotenciación, la inmunosupresión o la inducción de tolerancia inmunológica.

40 En algunas realizaciones, el compuesto se administra durante aproximadamente 12 semanas. En realizaciones adicionales, el compuesto se administra durante aproximadamente 12 semanas o menos, durante aproximadamente 10 semanas o menos, durante aproximadamente 8 semanas o menos, durante aproximadamente 6 semanas o menos, o durante aproximadamente 4 semanas o menos. El compuesto puede administrarse una vez al día, dos veces al día, una vez cada dos días, dos veces a la semana, tres veces a la semana, cuatro veces a la semana o cinco veces a la semana.

Ejemplos

50 Los siguientes ejemplos son meramente ilustrativos y no limitan la presente divulgación de ningún modo.

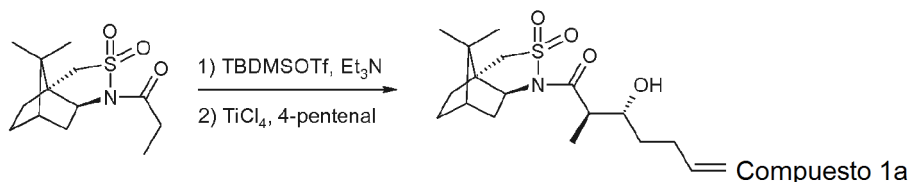
Lista de abreviaturas y acrónimos

Abreviatura	Significado
°C	Grado Celsius
Ac	Acetilo
app	Aparente
Ac.	Acuoso
Boc	terc-Butoxicarbonilo
Br	Ancho
Bu	Butilo
cat.	Catalítico
CBS	Corey Bakshi Shibata
CDMT	2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina
cm	Centímetro

COMU	Hexafluorofosfato de (1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenaminoxi)dimetilaminomorfolino-carbenio
CP/Cp	Ciclopentilo
CPME	Ciclopentil metil éter
Cy/cHex	Ciclohexilo
d	Doblete
DBU	1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno
DCC	N,N'-diciclohexilcarbodiimida
DCE	Dicloroetano
DCM	Diclorometano
dd	Doblete de dobletes
ddd	doblete de doblete de dobletes
ddt	Doblete de doblete de tripletes
DIAD	Azodicarboxilato de diisopropilo
DIPEA	N,N-Diisopropiletilamina
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
dc	Doblete de cuadrupletes
dt	Doblete de tripletes
dtd	Doblete de doblete de dobletes
EDC	1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
Equiv/eq.	Equivalentes
Et	Etilo
g	Gramos
gen.	Generación
HATU	Hexafluorofosfato de (dimetilamino)-N,N-dimetil(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metaniminio
HBTU	hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
HMDS	Hexametildisilazano
HMPA	hexametilfosforamida
HOBT	Hidroxibenzotriazol
HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
hr./h	Horas
Hz	Hercio
CI ₅₀	La concentración inhibidora semi máxima
Im	imidazol
i-Pr/iPr	Isopropilo
J	Constante de acoplamiento
Kg	Kilogramo
CLEM	Cromatografía líquida-espectrometría de masas
LDA	Diisopropilamida de litio
M	Molar
m	Multiplete
m/z	relación masa a carga
M+	Pico de masa
Me	Metilo
mg	Miligramo
MHz	Megahercio
min	Minuto
ml	Mililitro
mM	Milimolar
mm	Milímetro
mmol	Milimol
mol	Mol
Ms	Metanosulfonilo
MO	Microondas
N	normal
nM	Nanomolar
NMM	N-metilmorfolina
RMN	Resonancia magnética nuclear
nPrOH	n-propanol
o-Tol	o-Tolilo
Ph	Fenilo

pTSA	Ácido p-toluenosulfónico
Py/pyr	Piridina
PyAOP	hexafluorofosfato de 7-azabenzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio
PyBop	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio
c	Cuarteto
Fr	Factor de retención
TA/ta/t.a.	Temperatura ambiente
s	Singlete
sat.	Saturado
t	Triplete
TBAF	Fluoruro de tetra-n-butilamonio
TBDMS/TBS	terc-Butildimetilsililo
TBDPS	terc-Butildifenilsililo
t-Bu	terc-butilo
td	Triplete de dobletes
TEA	Trietilamina
Tf	Trifluorometanosulfonilo
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía en capa fina
TMEDA	tetrametiletilendiamina
TMS	Trimetilsililo
Tr/tr	Tiempo de retención
Ts	Tosilo
tt	Triplete de tripletes
UV	Ultravioleta
p.	peso
δ	Desplazamiento químico
μl	Microlitro
μM	Micromolar
μmol	Micromol

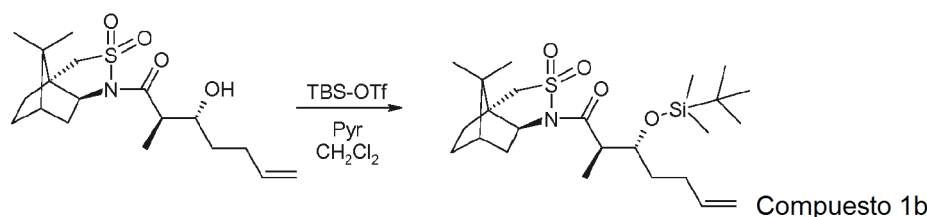
Ejemplo 1: (E)-(2R,5S,11S,14S,17R,18R)-18-Hidroxi-14-isopropil-2,11,17-trimetil-3,9,12,15,28-pentaaza-triciclo[21,3,1,1*5,9*]octacosano-1(26),21,23(27),24-tetraeno-4,10,13,16-tetraona



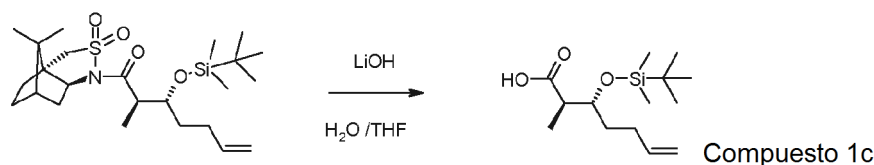
5

Se preparó una solución de 1-((1R,SS)-10,10-dimetil-3,3-dioxo-3λ⁶-tia-4-aza-triciclo[5,2,1,0*1,5*]dec-4-il)-propan-1-ona (3,95 g, 14,55 mmol) en tolueno (50 ml), después se evaporó a sequedad. Este proceso se repitió y el sólido de color blanco resultante se disolvió en diclorometano anhidro (16 ml). Se añadió una pequeña cantidad de hidruro de calcio antes de añadir trifluorometanosulfonato *terc*-butildimetilsililo (3,83 ml, 14,5 mmol) y trietilamina anhidra (2,33 ml, 16,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA ("TA") en una atmósfera de nitrógeno durante 15 horas ("h"). La solución resultante se evaporó para producir una pasta espesa, que se redisolvió en diclorometano anhidro (15 ml) y se añadió gota a gota a una solución agitada de 4-pentenal (2,69 g, 32,0 mmol) y tetracloruro de titanio (1 M en diclorometano, 32 ml, 32 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml) a -78 °C, en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos ("min") antes de diluir con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). El extracto combinado se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó para dar una goma de color pardo. Esta se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexanos/acetato de etilo 4:1 para producir el compuesto del título (3,09 g, 60 %) en forma de una goma incolora.

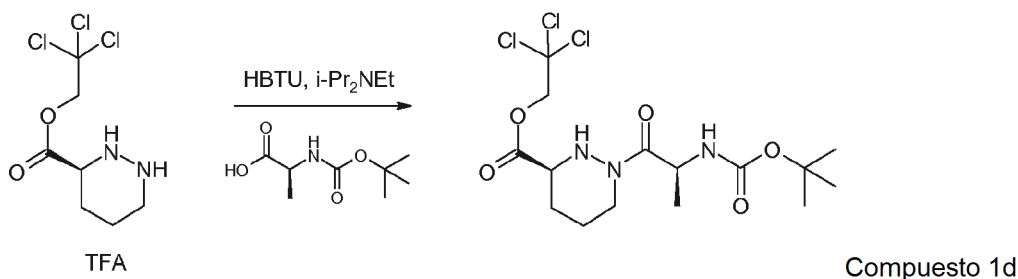
20



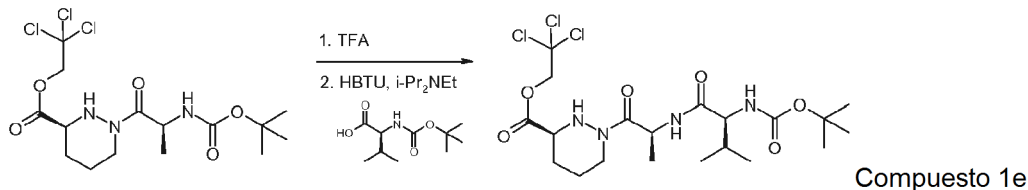
Una solución de **1a** (12,0 g, 0,034 mol) en diclorometano anhidro (520 ml) se enfrió a 0 °C, antes de añadir piridina (5,5 ml, 0,068 mol) y después trifluorometanosulfonato de *tert*-butildimetilsililo (9 ml, 0,039 mol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min, después se dejó calentar a TA y se agitó durante 1,5 h más. La mezcla de reacción se lavó con bicarbonato sódico saturado (400 ml). El lavado acuoso se extrajo de nuevo con diclorometano (200 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera diluida (200 ml) y ácido clorhídrico 2 M (200 ml). La solución se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó para dar el producto del título (15,29 g, 96 %) en forma de un sólido de color blanco.



Una solución de **1b** (15,29 g, 0,0325 mol) en tetrahidrofurano (300 ml) se preparó y se añadió una solución acuosa 2 M de hidróxido de litio (120 ml). La mezcla agitada se calentó a 60 °C durante 15 h. La reacción se diluyó con ácido clorhídrico 2 M (250 ml). Las capas se separaron y la acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron para dar un sólido de color crema (16,7 g). El sólido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando 3:7 de acetato de etilo/*iso*-hexanos para producir el producto del título (7,18 g, 81 %) en forma de una goma incolora.

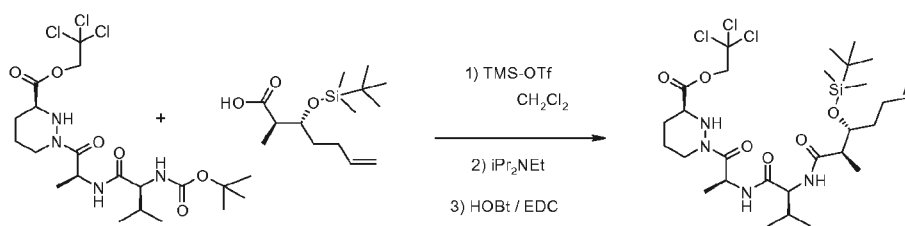


Una solución de ácido (*S*)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-propiónico (3,28 g, 17,32 mmol) en acetonitrilo (160 ml) se enfrió a 0 °C antes de la adición de *N,N*-diisopropiletilamina (12 ml, 69,3 mmol) y después hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (6,57 g, 17,32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 20 min y se añadió una solución de sal de ácido trifluoroacético de 2,2,2-tricloroetil éster del ácido (*S*)-hexahidropiridazin-3-carboxílico (preparación descrita en *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1999, 38, 2443, 6,49 g, 17,3 mmol) en acetonitrilo (80 ml). La reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 15 h. La mezcla de reacción se evaporó y después se redisolvió en acetato de etilo (150 ml). La solución se lavó con salmuera (150 ml). La salmuera se extrajo de nuevo con acetato de etilo (50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron para dar un aceite oscuro. El aceite se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando 1:1 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para producir el compuesto del título (6,88 g, 92 %) en forma de una goma incolora.



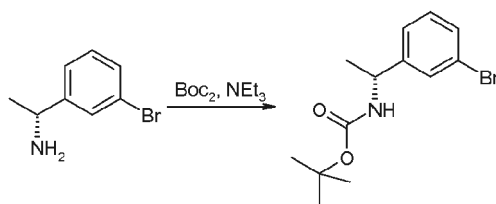
Se preparó una solución de **1d** (6,88 g, 15,9 mmol) en diclorometano (200 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. El análisis por TLC mostró que la reacción se había completado. La solución se evaporó para dar un aceite de color pardo. Esto se destiló azeotrópicamente con tolueno (50 ml) y el aceite resultante se secó al vacío para dar sal de ácido trifluoroacético de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-((S)-2-amino-propionil)-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (7,8 g) en forma de una goma de color pardo.

Una solución de éster *tert*-butílico del ácido ((S)-1-carbamoil-2-metilpropil)-carbámico en acetonitrilo (300 ml) se enfrió a 0 °C antes de añadir *N,N*-diisopropiletilamina (13,8 ml, 79,7 mmol) y hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (6,33 g, 16,7 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 15 min antes de añadir una solución de la sal de ácido trifluoroacético de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-((S)-2-amino-propionil)-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (aprox. 15,9 mmol) en acetonitrilo (85 ml). La reacción se agitó a 0 °C durante 20 min más, después se dejó calentar a TA y se agitó durante 15 h. La mezcla de reacción se evaporó y después se redisolvió en acetato de etilo (250 ml). La solución se lavó con agua (150 ml), después se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó para dar un aceite de color rojo. Esto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando 7:3 de *iso*-hexanos/acetato de etilo y después 1:1 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para producir el compuesto del título (8,2 g, 92 %) en forma de un sólido amorfo de color naranja pálido.



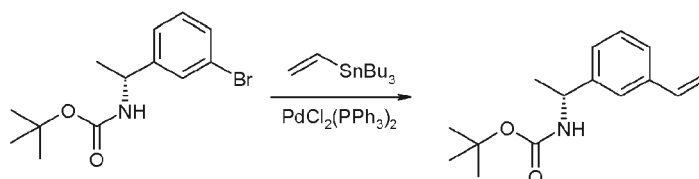
Compuesto 1f

Se preparó una solución de **1e** (10,0 g, 18,5 mmol) en diclorometano anhidro (200 ml) y se añadió trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (5 ml, 27,75 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h, después se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (13,2 ml, 75,8 mmol) y la mezcla de reacción se evaporó a sequedad. El residuo se redisolvió en acetonitrilo (200 ml) y se añadió una solución de ácido (2R,3R)-3-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)-2-metil-hept-6-enoico (5,04 g, 18,5 mmol) en acetonitrilo (60 ml), seguido de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (5,0 g, 26,4 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (4,4 g, 26,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 15 h. Se evaporó para dar un aceite espeso de color amarillo. El aceite se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando 1:1 de acetato de etilo/*iso*-hexanos después 3:2 de acetato de etilo/*iso*-hexanos para producir el producto del título (8,75 g, 69 %) en forma de un sólido de color blanco.



Compuesto 1g

Una solución de (R)-bromo- α -metilbencilamina (1,023 g, 5,112 mmol) en diclorometano (20 ml) se trató posteriormente con trietilamina (720 μ l, 5,112 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,784 g, 8,179 mmol). Después de agitar durante una noche a TA, los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Isolute de 50 g, eluyendo con un gradiente continuo de 1:0 a 4:1 de *iso*-hexanos/éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (1,552 g, 100 %) en forma de un sólido de color blanco.

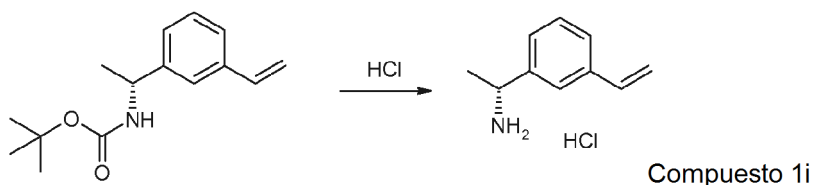


Compuesto 1h

Una solución de **1g** (10,26 g, 0,0342 mol.) y tributil(vinil)estaño (32,5 g, 30 ml, 0,103 mol.) en tolueno (175 ml) se

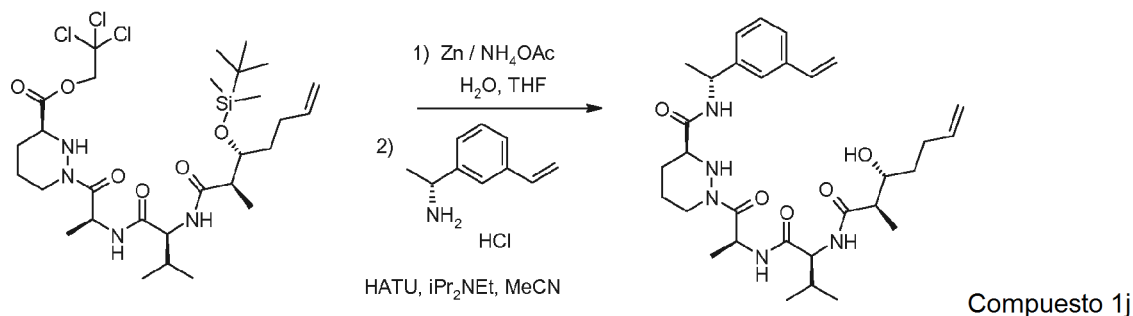
purgó con nitrógeno durante 30 min antes de la adición de dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (2,38 g, 0,0034 mol.). La mezcla agitada se calentó a 60 °C durante 16 h antes de enfriar a TA. La mezcla de reacción se filtró a través de hyflo-supercel, después se evaporó para dar un aceite oscuro e incoloro. El aceite se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando 19:1 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para producir el compuesto del título (6,95 g, 82 %) en forma de un aceite de color amarillo.

5



Una solución de **1h** (6,95 g, 28,1 mmol.) en 1,4-dioxano (30 ml) se preparó y se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4 dioxano (4 M, 60 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h y después se evaporó a sequedad. El sólido resultante se re-disolvió en tolueno y se evaporó. El sólido se trituró con éter dietílico, que se retiró mediante decantación. Después, el sólido se secó al vacío para dar el compuesto del título (4,96 g, 96 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

10



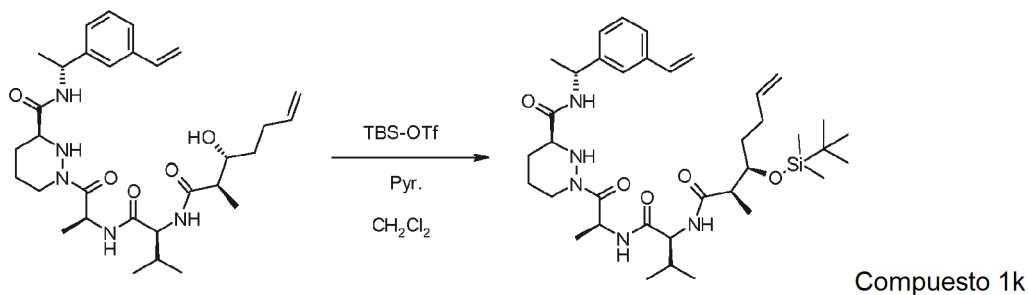
15

Una solución de **1f** (8,75 g, 12,75 mmol) en tetrahydrofurano (350 ml) se preparó y se añadió polvo de cinc (8,44 g, 127,5 mmol), seguido de una solución acuosa 1 M de acetato amónico (90 ml, 90 mmol). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 16 h, después se filtró a través de hyflo-supercel. La solución se enfrió en un baño de hielo antes de la adición de una solución acuosa de cloruro de amonio (350 ml). Esta se dejó volver a enfriar antes de acidificar a pH 1 mediante la adición de ácido clorhídrico 2 M. Las capas se separaron y la acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 250 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron para dar un sólido de color blanco. El sólido se destiló azeotrópicamente con tolueno (3 x 200 ml), después se secó al vacío para dar un sólido de color blanco (6,16 g), que se disolvió en acetonitrilo (400 ml) antes de añadir clorhidrato de (R)-1-(3-vinil-fenil)-etilamina (2,34 g, 12,75 mmol), seguido de *N,N*-diisopropiletilamina (8,9 ml, 51 mmol) y metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (6,8 g, 17,85 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h y después se evaporó para dar una goma de color pardo. La goma se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo, después 1:4 de acetona/acetato de etilo para producir el compuesto del título (5,51 g, 76 %) en forma de un sólido de color crema.

20

25

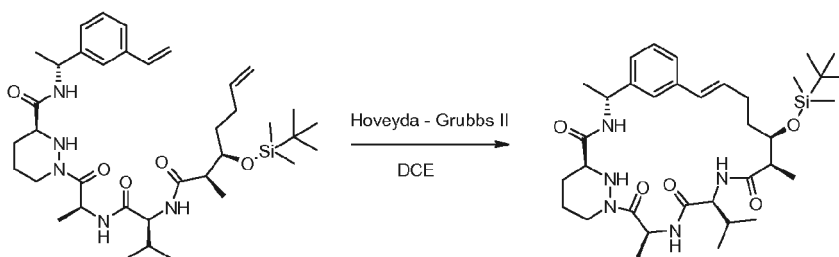
30



Una solución de **1j** (0,50 g, 0,88 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml) se enfrió en un baño de hielo, antes de añadir piridina (92 µl, 1,14 mmol) y trifluorometanosulfonato de *tert*-butildimetilsililo (242 µl, 1,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min, después se dejó calentar a TA y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo para

35

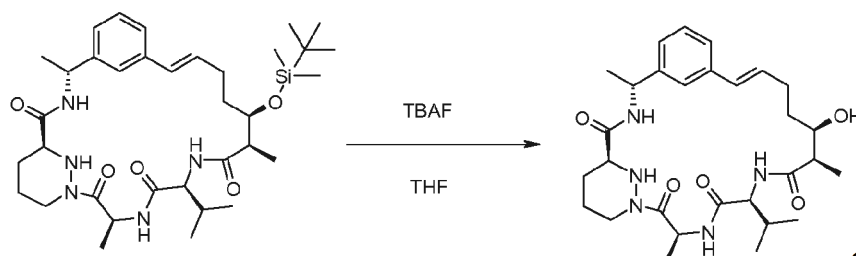
producir el producto del título (477 mg, 80 %) en forma de un sólido de color blanco.



Compuesto 11

- 5 Una solución de **1k** (477 mg, 0,7 mmol) en 1,2-dicloroetano (250 ml) se preparó y se añadió catalizador Hoveyda-Grubbs de 2ª generación de (43 mg, 0,07 mmol). La mezcla de reacción agitada se calentó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a TA antes de añadir gel de sílice. La mezcla se agitó durante 10 min, después se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo para producir el producto del título (198 mg, 43 %) en forma de un sólido de color blanco.

10



Compuesto 1

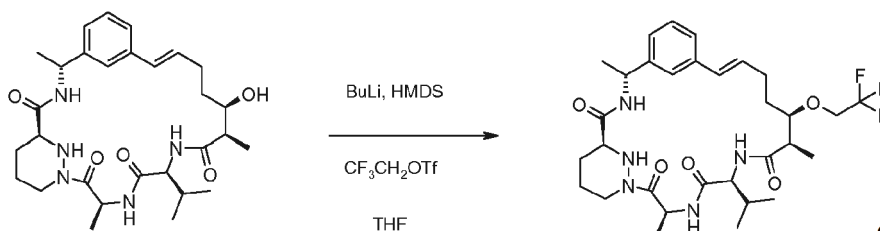
15

Una solución de **11** (198 mg, 0,3 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se enfrió en un baño de hielo antes de añadir una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (1,5 ml, 1,5 mmol). La reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se trató con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). El extracto se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando 1:9 de acetona/acetato de etilo para producir el producto del título (150 mg, 92 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 0,83 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,85 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,12-1,21 (m, 4H), 1,28 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,36 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,40-1,90 (m, 7H), 1,92-2,08 (m, 1H), 2,19-2,34 (m, 2H), 2,67-2,80 (m, 1H), 3,56-3,65 (m, 1H), 3,99-4,12 (m, 1H), 4,22 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 11,8 Hz, 4,87-4,99 (m, 1H), 5,12-5,24 (m, 1H), 5,40 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 6,14-6,33 (m, 2H), 7,10-7,35 (m, 5H), 7,88 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 8,3 Hz, 1H). CLEM (m/z) 542,3 [M+H], Tr = 1,87 min.

20

25

Ejemplo 2: (E)-(2R,5S,11S,14S,17R,18R)-14-Isopropil-2,11,17-trimetil-18-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-3,9,12,15,28-pentaaza-triciclo[21,3,1,1*5,9*]octacosa-1(26),21,23(27),24-tetraeno-4,10,13,16-tetraona



Compuesto 2

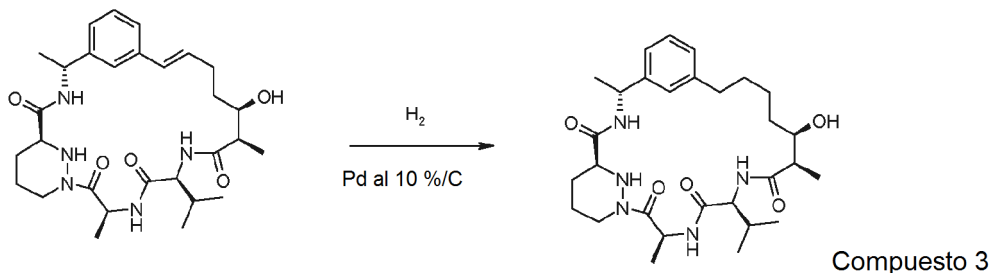
30

Una solución de hexametildisilazano (235 µl, 1,13 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (4 ml) se enfrió a -10 °C antes de añadir una solución 2,5 M de *n*-butillitio (380 µl, 0,94 mmol). La mezcla agitada se calentó a 0 °C durante 10 min antes de enfriar a -78 °C. Se añadió gota a gota una solución del Compuesto 1 (102 mg, 0,188 mmol) en dimetilformamida anhidra (1,5 ml) y tetrahidrofurano anhidro (1,5 ml) durante 2 min, seguido de la adición de trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (135 µl, 0,94 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno y después se dejó calentar gradualmente a TA. La mezcla de reacción se inactivó con la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (15 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). El extracto se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando 1:9 de acetona/acetato de etilo para dar una goma incolora (65 mg). La goma se purificó

35

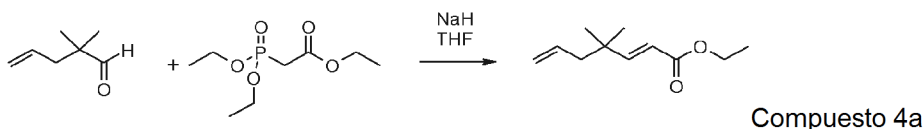
adicionalmente mediante cromatografía de fase inversa, usando un cartucho C18 de 10 g, eluyendo con 2:3 de acetonitrilo/agua. Las fracciones parcialmente evaporadas se extrajeron con acetato de etilo (2 x 15 ml). El extracto se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó para producir el producto del título (17 mg, 30 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) 0,92 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,96 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,32 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,39 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,50 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,74-1,85 (m, 1H), 1,86-2,08 (m, 3H), 2,10-2,40 (m, 3H), 2,57-2,78 (m, 2H), 3,19-3,31 (m, 1H), 3,49 (app t, *J* = 6,7 Hz, 1H), 3,58-3,79 (m, 4H), 3,81-4,18 (m, 2H), 4,49 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 5,03-5,17 (m, 1H), 5,32-5,47 (m, 1H), 6,14-6,30 (m, 1H), 6,37-6,72 (m, 4H), 7,06-7,30 (m, 4H). CLEM (m/z) 624,3 [M+H], Tr = 2,57 min.

10 **Ejemplo 3:** (2R,5S,11S,14S,17R,18R)-18-Hidroxi-14-isopropil-2,11,17-trimetil-3,9,12,15,28-pentaazatriciclo[21,3,1,1*5,9*]octacosina-1(26),23(27),24-trieno-4,10,13,16-tetraona

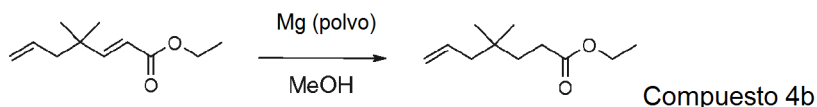


15 Una solución del Compuesto 1 (100 mg, 0,184 mmol) en metanol (5 ml) se preparó y se añadió paladio al 10 % sobre carbono (5 mg). La mezcla agitada se puso en una atmósfera de hidrógeno durante 1,5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de hyflo-supercel, y después a través de un filtro de 0,2 μm antes de evaporar para dar el compuesto del título (95 mg, 95 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) 0,93 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,96 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,32 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,37-2,16 (m, 12H), 1,54 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 2,34-2,46 (m, 1H), 2,52-2,75 (m, 3H), 3,16-3,27 (m, 1H), 3,43-3,62 (m, 3H), 3,74 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 3,98-4,06 (m, 1H), 4,50 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 5,11-5,36 (m, 2H), 6,39-6,50 (m, 2H), 7,70 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,06-7,28 (m, 4H). CLEM (m/z) 544,3 [M+H], Tr = 1,91 min.

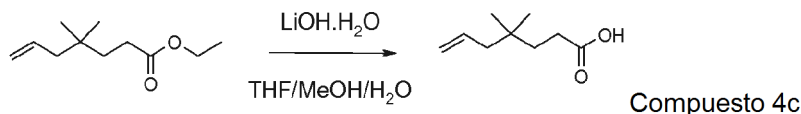
25 **Ejemplo 4**



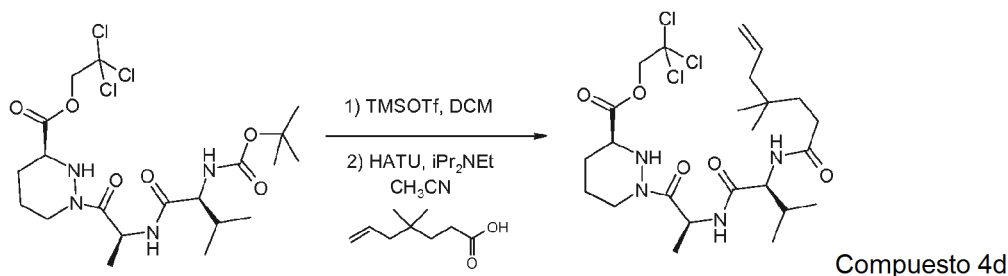
30 A una suspensión de hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 783 mg, 19,6 mmol) en tetrahidrofurano seco a 0 °C, en una atmósfera de nitrógeno se añadió gota a gota fosfonoacetato de trietilo (3,38 ml, 19,6 mmol). La suspensión de color blanco se agitó durante 1 h, momento en el que se volvió una solución, después se añadió lentamente 2,2-dimetil-4-pental (2,42 ml, 17,8 mmol) y la solución de color verde/amarillo resultante se agitó a 0 °C y se dejó calentar a TA. Después de 72 h, se añadió etanol (1 ml) a la solución, seguido de agua (100 ml) y los extractos orgánicos se extrajeron con éter dietílico (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (200 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un residuo en bruto. Este se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando *iso*-hexanos (144 ml), después *iso*-hexanos/éter dietílico 50:50 (72 ml), después éter dietílico (48 ml) para dar el compuesto del título (3,20 g, 99 %) en forma de un aceite.



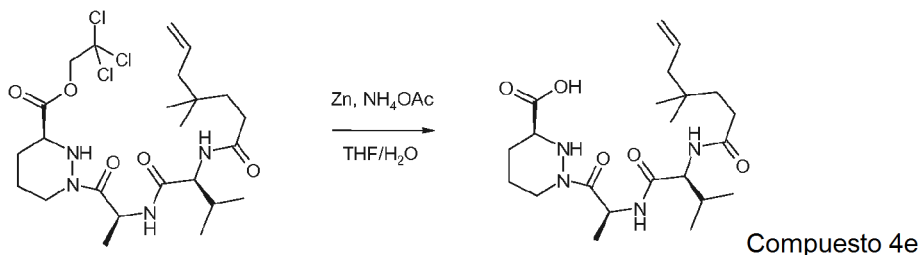
40 A **4a** (3,20 g, 17,5 mmol) en metanol seco a TA, en una atmósfera de nitrógeno se añadió lentamente polvo de magnesio (1,28 g, 52,7 mmol) mientras se controlaba el aumento de temperatura. Después de completarse la adición, la mezcla se agitó a TA durante una noche. Después de este tiempo, a la reacción se añadió más cantidad de polvo de magnesio (852 mg, 35,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La mezcla se neutralizó en pH 10 a pH 7 con ácido clorhídrico 2 M y después se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se suspendió en acetato de etilo (300 ml) y agua (500 ml) y las capas se separaron. Después, la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (200 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (1,96 g, 61 %) en forma de un aceite incoloro.



5 A **4b** (2,02 g, 11,0 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (35 ml), metanol (9 ml) y agua (9 ml) a TA, se añadió monohidrato de hidróxido de litio (1,38 g, 32,9 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. Después de este tiempo adicional, se añadió monohidrato de hidróxido de litio (460 mg, 11,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Después de este tiempo, se añadió más monohidrato de hidróxido de litio (460 mg, 11,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se diluyó con agua (200 ml) y los extractos orgánicos se extrajeron con éter dietílico (3 x 50 ml). La fase acuosa se acidificó desde pH 14 a pH 1 con ácido clorhídrico 2 M y los extractos orgánicos se extrajeron con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos de acetato de etilo combinados se secaron después sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el producto deseado (1,03 g, 60 %) en forma de un aceite.

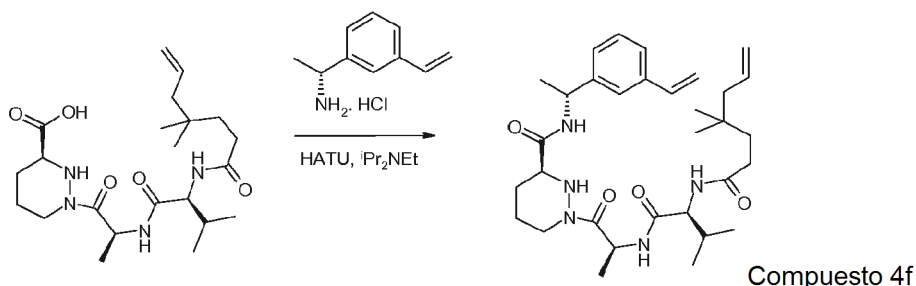


15 Una solución de **1e** (1,06 g, 2,00 mmol) en diclorometano (10 ml) se enfrió en un baño de hielo-agua en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,591 ml, 4,00 mmol) y la solución resultante se agitó durante 1,5 h. La reacción se interrumpió con *N,N*-diisopropiletilamina (1,4 ml, 8,00 mmol) y la mezcla de reacción se concentró al vacío para dar 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidropiridazin-3-carboxílico, un sólido de color blanco que se usó sin purificación adicional. A 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidropiridazin-3-carboxílico generado en la etapa previa se añadió una solución de ácido 4,4-dimetil-hept-6-enoico (343 mg, 2,20 mmol) en acetonitrilo (70 ml). A esta mezcla se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (1,4 ml, 8,03 mmol) y la reacción se enfrió en un baño de hielo-agua antes de la adición de metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (1,07 g, 2,80 mmol). Después, la solución amarilla se agitó y se dejó calentar a TA durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con ácido clorhídrico 2 M (40 ml) y se sometió a concentración al vacío. Al residuo se añadió agua (200 ml) y los extractos orgánicos se extrajeron con acetato de etilo (3 x 150 ml). Después, los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml) e hidrogenocarbonato sódico (200 ml). Después, los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un aceite en bruto de color amarillo (2,27 g). Este se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando 90:10 de *iso*-hexanos/acetato de etilo (300 ml), después 50:50 de *iso*-hexanos/acetona (300 ml), después 0:100 de *iso*-hexanos/acetona para dar el compuesto del título (1,10 g, 97 %) en forma de un aceite incoloro.



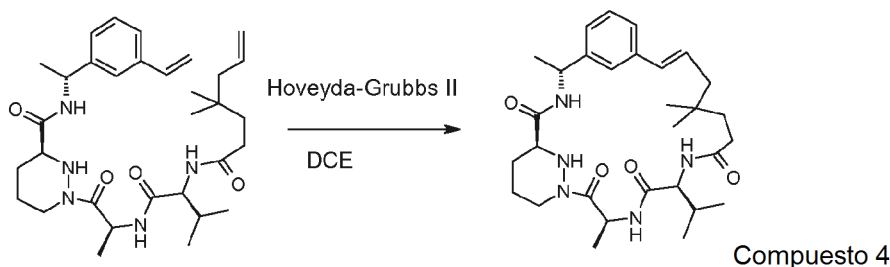
35 Se preparó una solución de **4d** (1,10 g, 1,94 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) y se añadió polvo de cinc (2,79 g, 42,6 mmol), seguido de una solución de acetato amónico (2,24 g, 29,0 mmol) en agua (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 24 h. Se añadieron hidrógeno sulfato potásico acuoso saturado (pH 2, 30 ml) y acetato de etilo (50 ml) y la suspensión se filtró a través de hyflo-superpel, lavando a través con acetato de etilo. Las capas se separaron. Y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (250 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron para dar una goma

incolora. El residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno (3 x 100 ml) para dar el compuesto del título (816 mg, 96 %) en forma de un sólido de color blanco.



5 **4e** (439 mg, 1,00 mmol) se suspendió en acetonitrilo (35 ml) y se añadió clorhidrato de (R)-1-(3-vinil-fenil)-etilamina (202 mg, 1,10 mmol), seguido de *N,N*-diisopropiletilamina (700 μ l, 5,00 mmol) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo-agua antes de la adición de metanamio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (532 mg, 1,40 mmol). La mezcla de reacción se agitó y se dejó calentar a TA durante 72 h. A la
10 mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico 2 M (20 ml) y la mezcla se concentró al vacío para dar un residuo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml) y las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera, seguido de hidrogenocarbonato sódico (100 ml), después se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para dar un residuo en bruto. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando 50:50 de *iso*-hexanos/acetato de etilo, después acetato de etilo puro para dar el compuesto del título (402 mg, 71 %).

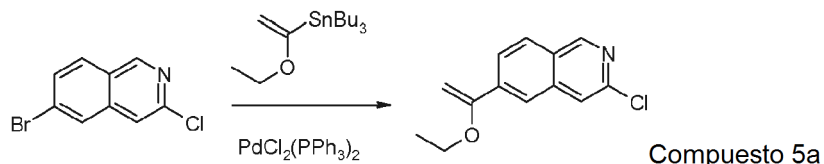
15



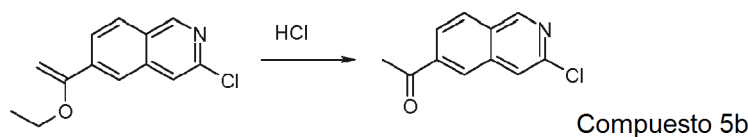
A una solución de **4f** (402 mg, 0,71 mmol) en 1,2-dicloroetano (210 ml) se añadió catalizador Hoveyda-Grubbs de 2^a generación (45 mg, 0,07 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 1 h. Después de este tiempo, la
20 mezcla se dejó enfriar a TA y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo a 75:25 de acetato de etilo/acetona. El producto impuro (240 mg) se recogió, lo que se purificó adicionalmente por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo. Después de repurificación, se recogió un producto (43 mg) que contenía impurezas menores. Las impurezas se retiraron mediante trituración en éter dietílico para dar el compuesto del título (30 mg, 8 %) en forma de un sólido de color
25 blanco. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) 0,89 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,92 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 1,35 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,50 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,59-1,83 (m, 3H), 1,85-2,00 (m, 3H), 2,09 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,15-2,25 (m, 1H), 2,31-2,44 (m, 1H), 2,78 (td, *J* = 2,7, 12,7 Hz, 1H). 3,40-3,72 (m, 2H), 4,05-4,17 (m, 1H), 4,34 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 5,05 (c, *J* = 7,1 Hz, 1H), 5,35 (c, *J* = 7,1 Hz, 1H), 6,19-6,32 (m, 1H), 6,37 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,21-7,29 (m, 2H), 7,37 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H). CLEM (*m/z*) 540,3 [M+H], Tr = 2,41 min.

30

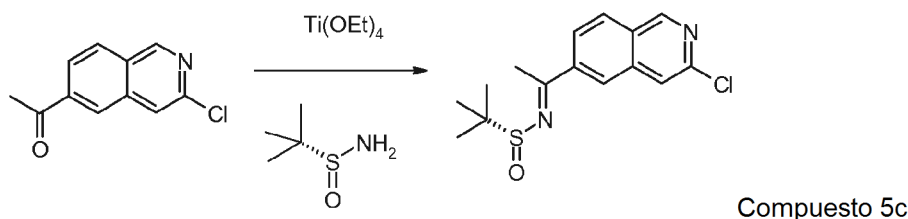
Ejemplo 5



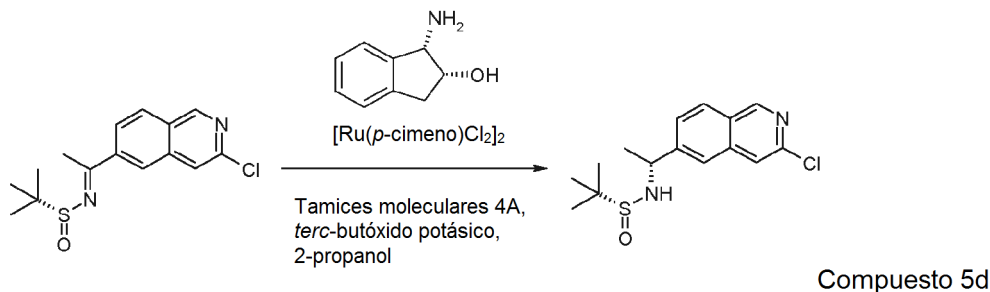
Una solución de 6-bromo-3-cloro-isoquinolina (8,0 g, 33 mmol) y tributil-(1-etoxivinil)-estaño (14,88 g, 14 ml, 41,2
35 mmol) en tolueno (100 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 30 min. Se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (1,16 g, 1,65 mmol, 5 mol%) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de 20:1 a 10:1 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (7,1 g, 92 %) en forma de un sólido de color amarillo.



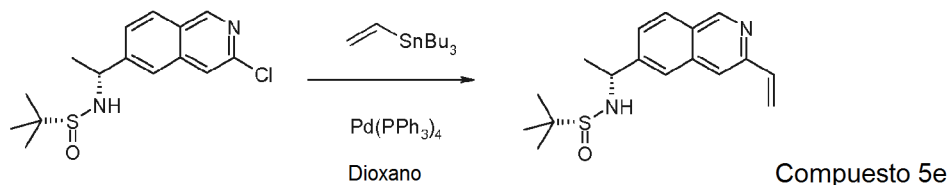
- Una solución de **5a** (7,1 g, 30 mmol) en 1,4-dioxano (60 ml) y ácido clorhídrico 2 M (30 ml) se agitó a TA durante 30 min. La mayoría del disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se trituró con éter al 5 % en *iso*-hexanos y el sólido resultante se recogió y se secó para proporcionar el compuesto del título (6,0 g, 97 %) en forma de un sólido de color blanco.



- Una solución de **5b** (1,72 g, 8,3 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió etóxido de titanio (IV) (3,8 g, 3,45 ml, 16,6 mmol, calidad tec.), seguido de (R)-(+)-2-metil-propanosulfinimida (1,11 g, 9,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 18 h. Se añadió más cantidad de (R)-(+)-2-metil-propanosulfinimida (190 mg, 1,67 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 2 h más. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se añadieron acetato de etilo y salmuera. La suspensión se filtró a través de Celite y el lecho de filtro se lavó con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de 7:3 a 3:7 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (2,2 g, 86 %) en forma de un sólido de color amarillo.



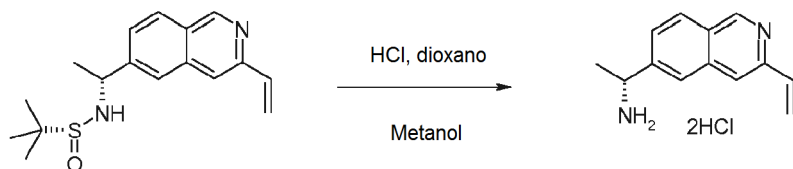
- Una mezcla de (1S,2R)-(-)-*cis*-1-amino-2-indanol (60 mg, 0,4 mmol), dímero de dicloro (*p*-cimeno) rutenio (II) (122 mg, 0,2 mmol) y tamices moleculares 4 Å en polvo (2 g) se suspendió en 2-propanol anhidro (9 ml) y se agitó en una atmósfera de nitrógeno. La suspensión se calentó a 90 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se enfrió a 40 °C y se añadió una solución de **5c** (1,23 g, 4 mmol) en 2-propanol (28 ml), seguido de una solución de terc-butóxido potásico (122 mg, 1,1 mmol) en 2-propanol (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 40 °C y después se dejó enfriar. La mezcla se vertió directamente sobre un cartucho de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo para dar, después de la evaporación, el compuesto del título (1,19 g, 96 %) en forma de una goma de color pardo.



- Una mezcla de **5d** (0,66 g, 2,11 mmol), tributil(vinil)estaño (1,85 ml, 6,35 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina) paladio (488 mg, 0,42 mmol) en 1,4-dioxano (10,5 ml) se tapó en un vial de microondas. La mezcla de reacción se irradió y se agitó a 160 °C durante 40 min en un reactor de microondas. Se realizó una segunda reacción en condiciones y a escala idéntica y las mezclas de reacción se combinaron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de 1:3 a 1:0 de acetato de etilo/*iso*-hexanos para proporcionar el compuesto

del título (1 g) en forma de una goma de color pardo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,27 (s, 9H), 1,62 (d, *J* = 7,7 Hz, 3H), 3,53 (s a, 1H), 4,69-4,77 (m, 1H), 5,51 (dd, *J* = 10,7, 1,3 Hz, 1H), 6,39 (dd, *J* = 17,4, 1,3 Hz, 1H), 6,95 (dd, *J* = 17,2, 10,7 Hz, 1H), 7,55-7,58 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 9,20 (s, 1H). CLEM (m/z) 303,0 [M+H], Tr = 1,48 min.

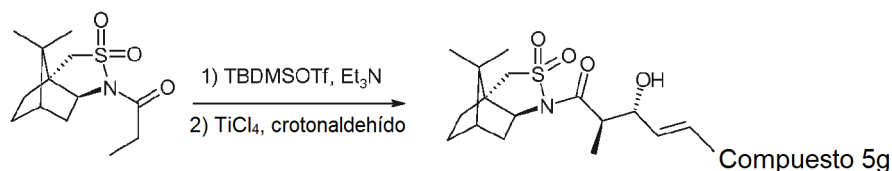
5



Compuesto 5f

Se suspendió **5e** en ácido clorhídrico 4 M en 1,4-dioxano (17 ml, 68 mmol) y se añadió metanol (34 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 90 min y después se evaporó. El residuo se pasó a través de un cartucho SCX, eluyendo con metanol y después amoniaco metanólico. La fracción básica se recogió y se evaporó para dar el compuesto del título (530 mg, 63 % en 2 etapas) en forma de un sólido de color beige.

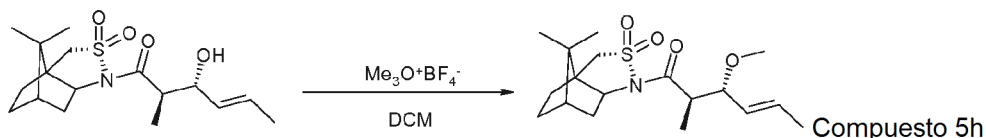
10



Compuesto 5g

Una solución de 1-((1R,5S)-10,10-dimetil-3,3-dioxo-3λ⁶-tia-4-aza-triciclo[5,2,1,0^{1,5}]dec-4-il)-propan-1-ona (6,0 g, 22,1 mmol) en diclorometano anhidro (24 ml) se preparó y se añadió trifluorometanosulfonato de *tert*-butildimetilsililo (5,0 ml, 22,1 mmol), seguido de trietilamina anhidra (3,54 ml, 25,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA en una atmósfera de nitrógeno durante 15 h. Esto dio una solución oscura que se evaporó para dar un aceite. El aceite se disolvió en diclorometano anhidro (22 ml) y la solución se añadió gota a gota a una solución de crotonaldehído (3,66 ml, 44,2 mmol) y tetracloruro de titanio (1 M en diclorometano, 44,2 ml, 44,2 mmol) en diclorometano (22 ml) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora, antes de la adición de una solución de cloruro de amonio (30 ml). La mezcla agitada se dejó calentar a TA antes de separar las capas. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 25 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron para dar un aceite de color pardo. El aceite se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando 4:1 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para producir el compuesto del título (6,7 g, 89 %) en forma de un sólido incoloro.

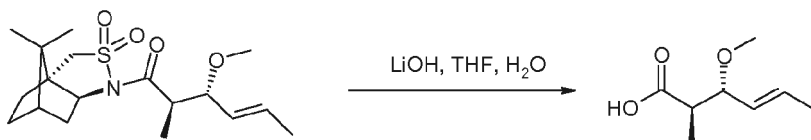
25



Compuesto 5h

Una solución de **5g** (4,15 g, 12,1 mmol) en diclorometano anhidro (80 ml) se preparó y se añadió 1,8-bis(dimetilamino)naftaleno (7,78 g, 36,3 mmol), seguido de tetrafluoroborato de trimetiloxonio (3,6 g, 24,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se trató con metanol (3 ml) y se agitó durante 5 min antes de añadir ácido clorhídrico (2 M, 200 ml) y acetato de etilo (250 ml). La mezcla se filtró para retirar un sólido insoluble y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto del título (4,80 g, 100 %) en forma de un sólido de color pardo pálido.

30

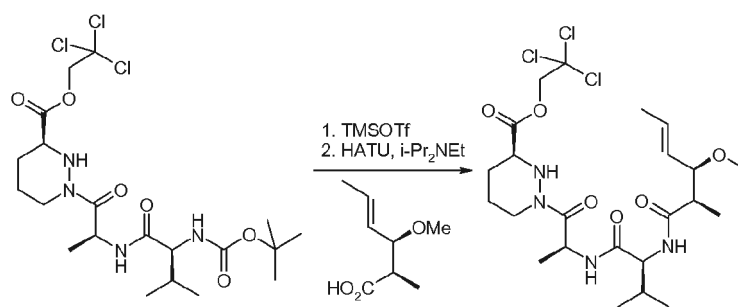


Compuesto 5i

Una solución de hidróxido de litio en agua (2 M, 50 ml, 100 mmol) se añadió a una solución agitada de **5h** (4,80 g, 12,1 mmol) en tetrahidrofurano (130 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, antes de evaporar parcialmente y de añadir ácido clorhídrico (2 M, 150 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). El extracto se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó para dar un aceite de color pardo (3,5 g). El aceite se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando 1:1 de *iso*-hexanos/éter dietílico para dar el compuesto del título (1,132 g, 59 %) en forma de un aceite incoloro.

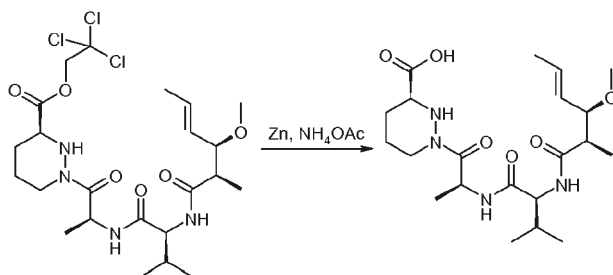
35

40



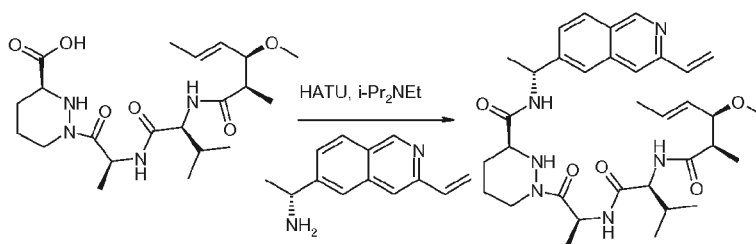
Compuesto 5j

Una solución enfriada (0 °C) de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (2,174 g, 4,088 mmol) en diclorometano anhidro (50 ml) se trató con trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (1,2 ml, 6,814 mmol). Después de 1 h a 0 °C, la mezcla de reacción se trató con *N,N*-diisopropiletilamina (2,4 ml, 13,628 mmol) y los volátiles se retiraron al vacío para proporcionar la amina correspondiente en forma de una espuma de color amarillo. A esta amina se añadió **5i** (539,0 mg, 3,407 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (2,4 ml, 13,628 mmol) y acetonitrilo (50 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se trató con metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (1,814 g, 4,770 mmol). Después de agitar durante una noche a TA, la reacción se interrumpió con ácido clorhídrico 1 M (100 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Isolute de 50 g, eluyendo con un gradiente continuo de 1:0 a 1:4 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (2,193 g, 93 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.



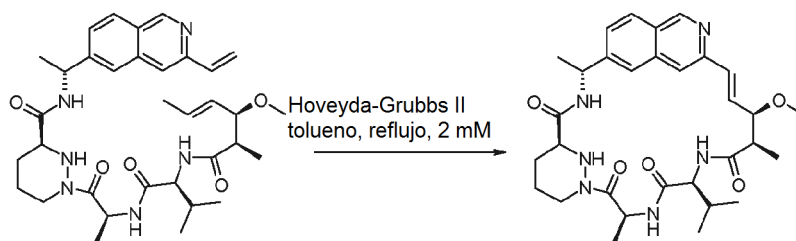
Compuesto 5k

Una solución de **5j** (763,4 mg, 1,335 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) se trató a continuación con polvo de cinc (1,920 g, 29,365 mmol) y una solución de acetato amónico (1,543 g, 20,025 mmol) en agua (5 ml). Después de agitar durante una noche, la reacción se filtró a través de Celite y se interrumpió con ácido clorhídrico 2 M. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y los volátiles se retiraron al vacío. El ácido acético residual se destiló azeotrópicamente con tolueno para proporcionar el compuesto del título (566,4 mg, 96 %) en forma de un sólido de color naranja claro.



Compuesto 5l

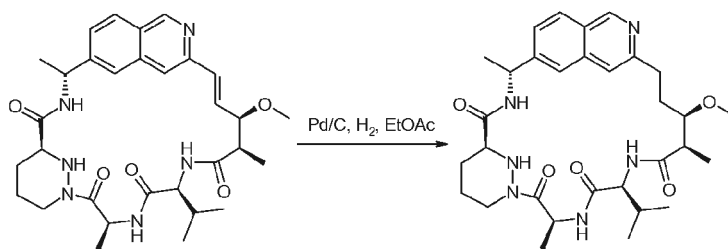
Una solución de **5k** (246 mg, 0,6 mmol), diclorhidrato de (R)-1-(3-vinil-isoquinolin-6-il)-etilamina (162 mg, 0,6 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (387 mg, 0,52 ml, 3 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se agitó a TA en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (320 mg, 0,84 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h. El disolvente se evaporó. El residuo se diluyó con acetato de etilo y una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. Se añadió una pequeña cantidad de metanol (5 ml) a la suspensión para dar dos capas transparentes. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando 1:20 de metanol/diclorometano. El residuo se trituró con éter y el sólido resultante se recogió, se lavó con éter y se secó para proporcionar el compuesto del título (238 mg, 64 %) en forma de un sólido de color pardo pálido.



Compuesto 5

Una solución de **51** (91 mg, 0,15 mmol) en tolueno (45 ml) se agitó a TA en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió catalizador Hoveyda-Grubbs de 2ª generación (10 mg, 0,015 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 2 h. Se añadió más cantidad de catalizador Hoveyda-Grubbs de 2ª generación (10 mg, 0,015 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se añadió gel de sílice y la mezcla de reacción se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de 20:1 a 5:2 de acetato de etilo/acetona. El residuo se trituró con éter y el sólido resultante se recogió, se lavó con éter/*iso*-hexanos (1:1) y se secó para proporcionar el compuesto del título (23 mg, 26 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,99 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,04 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,44 (d, *J* = 7,4 Hz, 3H), 1,53 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,61 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,68-2,20 (5H), 2,62-2,74 (m, 2H), 3,35-3,43 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,72 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 3,88-3,92 (m, 2H), 4,23 (dd, *J* = 8,9, 6,0 Hz, 1H), 4,55-4,60 (m, 1H), 5,30-5,37 (m, 1H), 5,80-5,90 (m, 1H), 6,38 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,43 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 7,24 (dd, *J* = 16,3, 8,7 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 9,17 (s, 1H). CLEM (*m/z*) 579,3 [M+H], Tr = 1,40 min.

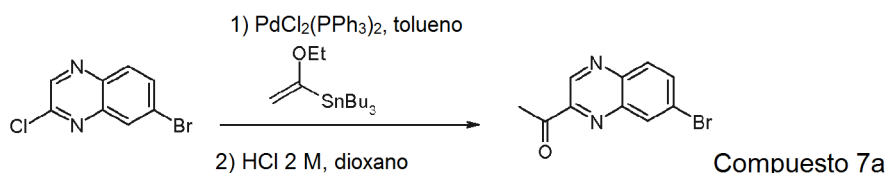
Ejemplo 6



Compuesto 6

Una solución del Compuesto 5 (11 mg, 0,019 mmol) en acetato de etilo (10 ml) que contenía paladio al 10 % sobre carbono (10 mg) se hidrogenó a TA y a presión durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un auxiliar de filtrado y el lecho de filtro se lavó con acetato de etilo. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de 10:1 a 2:1 de acetato de etilo/acetona. El residuo se trituró con acetato de etilo/éter (1:5) para proporcionar el compuesto del título (2,0 mg, 18 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,93 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,98 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,39 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,55-2,70 (m, 8H), 1,95-2,50 (m, 5H), 2,64-2,73 (m, 2H), 2,95-3,08 (m, 2H), 3,35-3,42 (m, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,61 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 4,06-4,11 (m, 1H), 4,50-4,57 (m, 1H), 5,25-5,32 (m, 1H), 5,64-5,70 (m, 1H), 6,39 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,47-6,51 (m, 1H), 7,21-7,28 (m, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 9,15 (s, 1H). CLEM (*m/z*) 581,3 [M+H], Tr = 1,38 min.

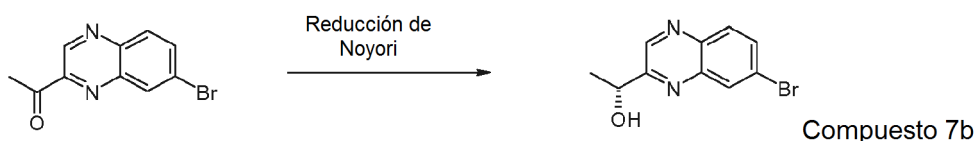
Ejemplo 7



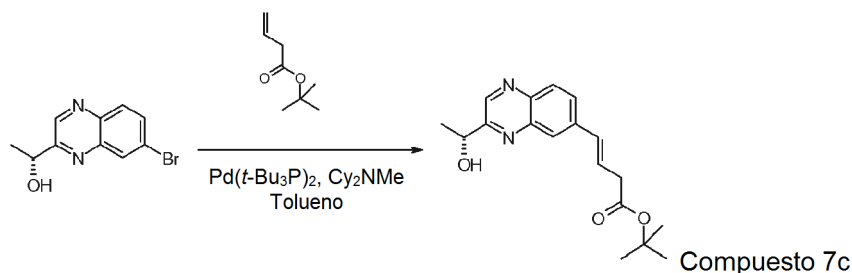
Compuesto 7a

Una mezcla de 7-bromo-2-cloro-quinoxalina (1,46 g, 6,00 mmol) y tributil(1-etoxivinil)estaño (2,71 g, 2,54 ml, 7,50 mmol) en tolueno (21 ml) se desgasificó durante 20 min. Se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (427 mg, 0,60 mmol) y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno y se calentó a 80 °C durante 19 h antes de dejar enfriar. Los volátiles se evaporaron y el residuo se suspendió en 1,4-dioxano (15 ml), se añadió ácido clorhídrico acuoso 2 M (15 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 45 min y después se evaporó para retirar los volátiles. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. El producto se purificó por cromatografía usando gel de sílice dopado con carbonato potásico al 10 % p/p, eluyendo usando un gradiente de

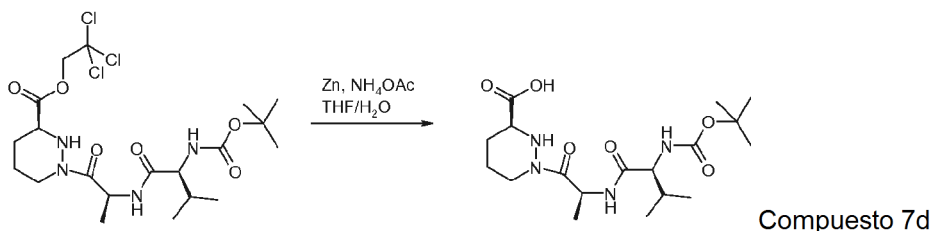
1:0 a 9:1 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (836 mg, 56 %) en forma de un sólido de color amarillo.



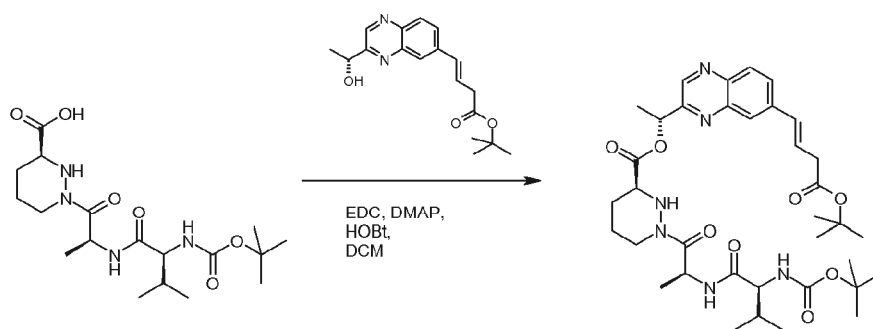
- 5 Se suspendieron dímero de dicloro (*p*-cimeno) rutenio(II) (12 mg, 0,019 mmol) y (1*R*,2*R*)-(-)-*N*-*p*-tosil-1,2-difeniletildiamina (17 mg, 0,045 mmol) en agua desgasificada (7,5 ml) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 15 min. La mezcla se agitó a 70 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 90 min. La mezcla de color naranja turbio resultante se dejó enfriar a TA. Se añadieron **7a** sólido (948 mg, 3,78 mmol), seguido de tetrahidrofurano desgasificado (7,5 ml) y formiato sódico (1,29 g, 18,9 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a 40 °C durante 3 h y se dejó enfriar. Después, esto se diluyó con acetato de etilo y la mezcla se lavó con agua (2 x). Los lavados acuosos se extrajeron de nuevo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 2:1 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (814 mg, 85 %) en forma de un sólido de color púrpura.



- 20 A una mezcla de **7b** (490 mg, 1,94 mmol), *N,N*-díciclohexilmetilamina (416 mg, 457 μ l, 2,13 mmol) y 3-butenato de *tert*-butilo (648 mg, 739 μ l, 4,56 mmol) en tolueno (19 ml) se añadió bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio (0) (41 mg, 0,080 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó y se calentó a reflujo durante 5 h, después se dejó enfriar. La mezcla se evaporó y después se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de 4:1 a 3:2 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (367 mg, 60 %) en forma de un aceite de color amarillo.

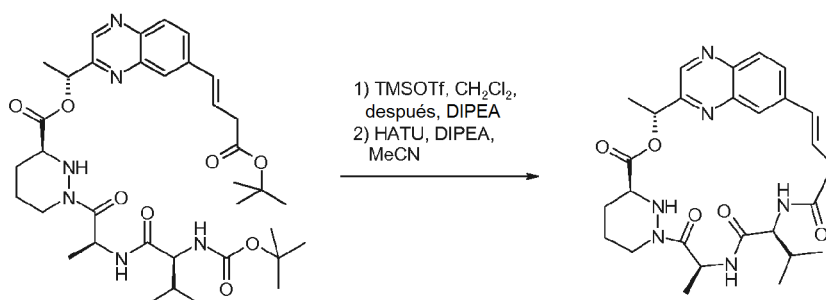


- 25 Una solución de **1e** (804 mg, 1,51 mmol) en tetrahidrofurano (37,7 ml) se preparó y se añadió polvo de cinc (2,18 g, 33,3 mmol), seguido de una solución de acetato amónico (1,75 g, 22,7 mmol) en agua (9,4 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 72 h. La reacción se filtró a través de un lavado de hyflo-supercel a través de con acetato de etilo e hidrógeno sulfato potásico acuoso saturado. La mezcla se trató con ácido clorhídrico 1 M (3 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se filtraron y se evaporaron para dar una goma incolora. El residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno (3 x 200 ml) para dar el compuesto del título (605 mg, rendimiento cuantitativo) en forma de un sólido de color blanco.
- 30



Compuesto 7e

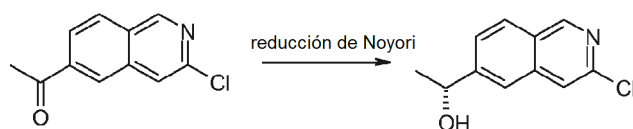
A una solución agitada de **7d** (456 mg, 1,14 mmol) y éster *tert*-butílico del ácido (E)-4-[3-((R)-1-hidroxi-etil)-quinoxalin-6-il]-but-3-enoico (358 mg, 1,14 mmol) en diclorometano (22 ml) se añadió 1-hidroxibenzotriazol que contenía aprox. un 20 % de agua (270 mg, 1,60 mmol), seguido de 4-dimetilaminopiridina (139 mg, 1,14 mmol) y clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (306 mg, 1,60 mmol). La reacción se agitó durante 18 h y después se diluyó con diclorometano, se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio (2 x), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de 3:1 a 0:1 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (335 mg, 45 %) en forma de una espuma de color blanco.



Compuesto 7

A una solución agitada de **7e** (309 mg, 0,444 mmol) en diclorometano (4,5 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se añadió trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (346 mg, 359 μ l, 1,56 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a TA durante 2,5 h. Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (164 mg, 221 μ l, 1,27 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min más, se evaporó y después se suspendió en acetonitrilo (45 ml). La mezcla agitada se enfrió a 0 °C y se añadieron metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (236 mg, 0,622 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (229 mg, 309 μ l, 1,77 mmol). Después de 90 min, la reacción se interrumpió con una solución saturada de cloruro de amonio y la mezcla se evaporó para retirar los volátiles orgánicos. El residuo se diluyó con diclorometano y la capa orgánica se separó y se lavó con bicarbonato sódico saturado (2 x) y salmuera, después se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 1:0 a 9:1 de acetato de etilo/acetona. El residuo se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa de fase inversa usando 3:7 de acetonitrilo/agua para proporcionar el compuesto del título (7,6 mg, 3 % en 2 etapas) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,00 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,01 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,62 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,66-1,75 (m, 2H), 1,77 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,91-2,05 (m, 3H), 2,72-2,82 (m, 1H), 2,98-3,08 (m, 1H), 3,38-3,41 (m, 1H), 3,78-3,84 (m, 1H), 4,25 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 4,41 (d a, *J* = 11,3 Hz, 1H), 5,68 (c, *J* = 7,1 Hz, 1H), 6,09 (c, *J* = 6,9 Hz, 1H), 6,47 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 6,55-6,63 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,99 (s, 2H), 8,84 (s, 1H). CLEM (m/z) 523,2 [M+H], Tr = 1,75 min.

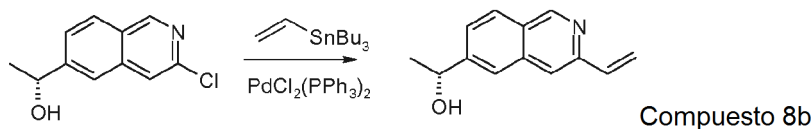
Ejemplos 8 y 9



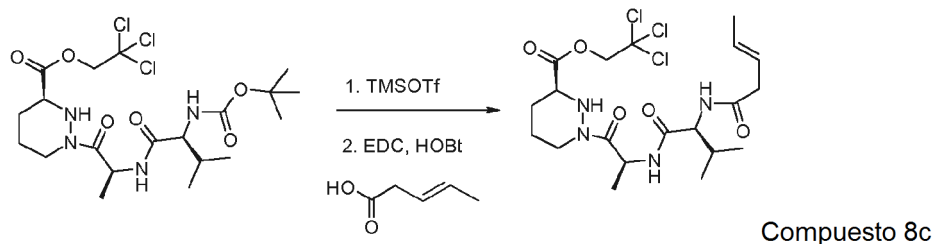
Compuesto 8a

Se suspendieron dímero de dicloro (*p*-cimeno)rutenio (II) (3 mg, 0,005 mmol) y (1R,2R)-(-)-*N*-p-tosil-1,2-difeniletildiamina (4,4 mg, 0,012 mmol) en agua desgasificada (2 ml) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 15 min. La mezcla se agitó a 70 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 90 min. La solución de color amarillo resultante se enfrió a TA. Se añadieron 1-(3-cloro-isoquinolin-6-il)-etanona (206 mg, 1 mmol), formiato

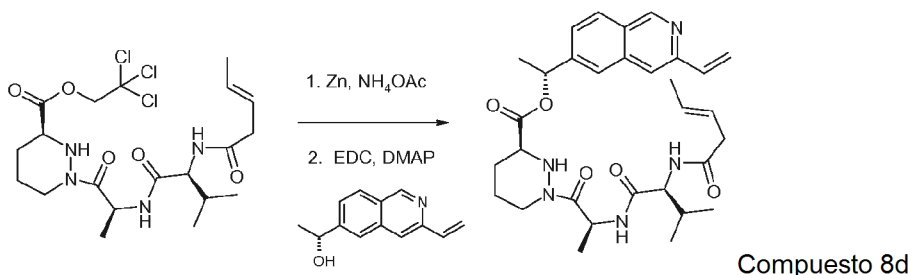
- sódico (340 mg, 5 mmol) y tetrahidrofurano desgasificado (1 ml) y la mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a 40 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de 4:1 a 2:1 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (193 mg, 92 %) en forma de un sólido de color blanco.



- Se desgasificó 1,4-dioxano (5 ml) con nitrógeno. Se añadieron **8a** (208 mg, 1 mmol), tributil(vinil)estaño (951 mg, 0,9 ml, 3 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (70 mg, 0,1 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 150 °C en un reactor de microondas durante 1 h. Se añadieron más tributil(vinil)estaño (0,3 ml, 1 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (70 mg, 0,1 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 150 °C en un reactor de microondas durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y la mezcla se filtró a través de un auxiliar de filtrado y el lecho de filtro se lavó con acetato de etilo. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de 4:1 a 2:1 de *iso*-hexanos/acetato de etilo, seguido de cromatografía sobre gel de sílice usando 3:1 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (100 mg, 50 %) en forma de un sólido de color blanco.

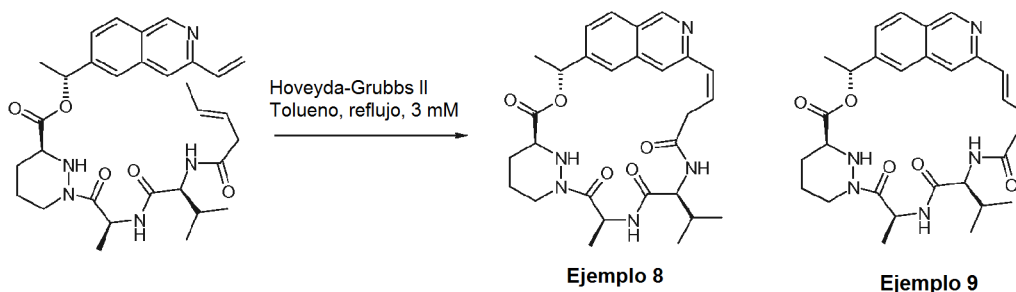


- Una solución de **1e** (10,6 g, 20 mmol) en diclorometano (300 ml) se agitó a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (6,66 g, 5,4 ml, 30 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió una solución fría saturada de hidrogenocarbonato sódico (200 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min. La capa orgánica se separó, se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó para proporcionar 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (20 mmol), que se usó en bruto en la siguiente etapa. Una solución de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (20 mmol) en acetonitrilo (240 ml) se agitó a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron ácido (E)-pent-3-enoico (2,20 g, 2,2 ml, 22 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (3,82 g, 20 mmol, humedecido con no menos de un 20 % en peso de agua) y clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (5,38 g, 28 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min y después a TA durante 20 h. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando 3:1 de *iso*-hexanos/acetato de etilo a acetato de etilo puro para proporcionar el compuesto del título (9,0 g, 88 %) en forma de un sólido de color blanco.



- Una solución de **8c** (9,0 g, 17,5 mmol) en tetrahidrofurano (300 ml) se agitó a TA en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió polvo de cinc (25,0 g, 385 mmol), seguido de una solución de acetato amónico (20,2 g, 263 mmol) en agua (200 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA en una atmósfera de nitrógeno durante 18 h. La mezcla de reacción

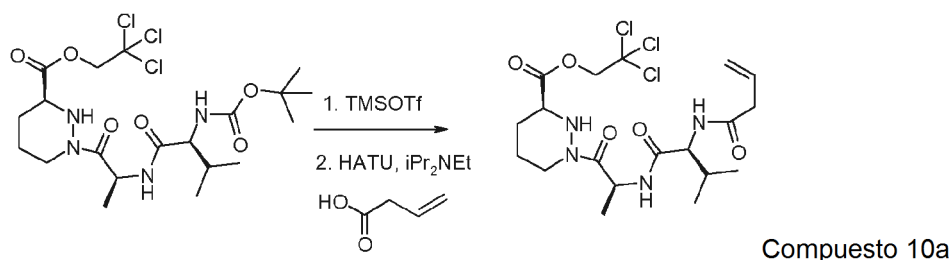
se filtró a través de Celite y el lecho de filtro se lavó con agua (100 ml) y acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica se separó y el disolvente se evaporó a aprox. 100 ml y la solución se extrajo con agua (100 ml). Las capas acuosas se combinaron, se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (150 ml) y la solución se acidificó a pH 1 con ácido clorhídrico acuoso 2 M. La solución se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron. El residuo se co-evaporó con tolueno (3 x) para proporcionar ácido (S)-1-((S)-2-[(S)-3-metil-2-((E)-pent-3-enoilamino)-butirilamino]-propionil)-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (5,7 g, 85 %) en forma de un sólido de color blanco que se usó en la siguiente reacción. Una solución de ácido (S)-1-((S)-2-[(S)-3-metil-2-((E)-pent-3-enoilamino)-butirilamino]-propionil)-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (5,16 g, 13,5 mmol) en diclorometano (280 ml) y tetrahidrofurano (20 ml) se agitó a TA en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió (R)-1-(3-vinil-isoquinolin-6-il)-etanol (2,69 g, 13,5 mmol) seguido de clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (3,63 g, 18,9 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (1,64 g, 13,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 6 h. Se añadió diclorometano (200 ml) y la solución se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico (pH 2-3). La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de 3:1 de *iso*-hexanos/acetato de etilo a acetato de etilo puro, seguido de cromatografía sobre gel de sílice usando 1:8 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (3,91 g, 51 %) en forma de un sólido de color blanco.



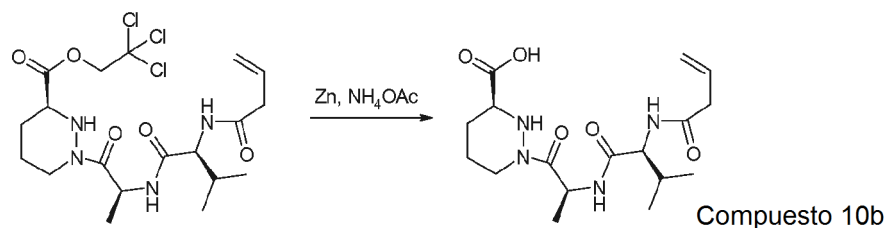
Una solución de **8d** (1,13 g, 2 mmol) en tolueno (600 ml) se agitó a TA en una atmósfera de nitrógeno durante 15 min. Se añadió catalizador Hoveyda-Grubbs de 2ª generación (125 mg, 0,2 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 30 min. Se añadió más cantidad de catalizador Hoveyda-Grubbs de 2ª generación (125 mg, 0,2 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a TA. La mayoría del disolvente se evaporó, se añadió gel de sílice y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de 9:1 a 3:2 de acetato de etilo/acetona, seguido de cromatografía sobre gel de sílice usando 40:1 de acetato de etilo/metanol. El residuo se trituró con acetato de etilo/éter (1:4) y el sólido resultante se recogió, se lavó con acetato de etilo/éter (1:4) y se secó para proporcionar una mezcla ~10:1 del Compuesto 9 y el Compuesto 8, en forma de un sólido de color pardo pálido (245 mg). Una muestra de la mezcla se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el Compuesto 8 (4 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,01 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,02 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,37 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,65 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,70-2,15 (m, 5H), 2,95-3,05 (m, 1H), 3,70-3,76 (m, 1H), 4,03-4,10 (m, 2H), 4,12 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,64 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 6,10-6,20 (m, 2H), 6,98 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,05-8,10 (m, 2H), 9,21 (s, 1H). CLEM (m/z) 522,3 [M+H], Tr = 1,25 min.

compuesto 9, RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,97 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,99 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,53 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,71 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,75-2,70 (m, 6H), 3,20-3,40 (m, 2H), 3,63-3,77 (m, 2H), 4,23-4,29 (m, 1H), 4,53-5,57 (m, 1H), 5,65-5,76 (m, 1H), 6,04 (c, J = 6,7 Hz, 1H), 6,38-6,53 (m, 3H), 6,72 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 9,13 (s, 1H). CLEM (m/z) 522,0 [M+H], Tr = 1,40 min.

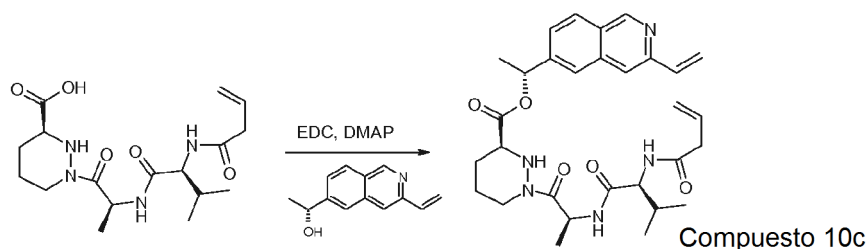
Ejemplo 10



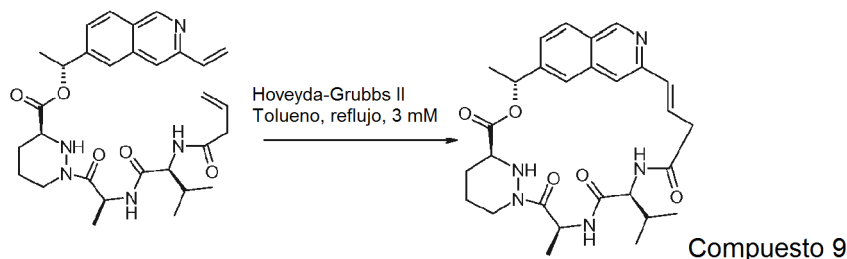
10a se preparó de la misma manera que **4d** usando ácido 3-butenico en lugar de ácido 4,4-dimetil-hept-6-enoico con un rendimiento del 66 %.



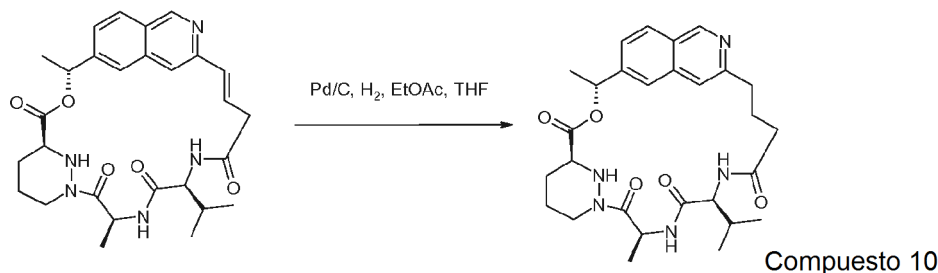
5 **10b** se preparó de la misma manera que **4e** usando 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-but-3-enoilamino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico en lugar de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-[(S)-2-(4,4-dimetil-hept-6-enoiloxi)-3-metil-butirilamino]-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico con un rendimiento del 84 %.



10 **10c** se preparó de la misma manera que **8d** usando ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-but-3-enoilamino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico en lugar de ácido (S)-1-[(S)-2-[(S)-3-metil-2-((E)-pent-3-enoilamino)butirilamino]-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico con un rendimiento del 84 %.



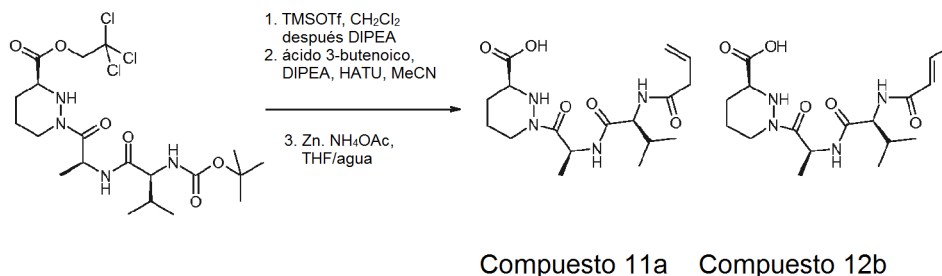
15 El Compuesto 9 se preparó de la misma manera que el Compuesto 5 usando (R)-1-(3-vinil-isoquinolin-6-il)-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-but-3-enoilamino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico en lugar de [(R)-1-(3-vinil-isoquinolin-6-il)-etil]-amida del ácido (S)-1-[(S)-2-[(S)-2-((E)-(2R,3R)-3-metoxi-2-metil-hex-4-enoilamino)-3-metil-butirilamino]-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico con un rendimiento del 9 %.



25 Una solución del Compuesto 9 (16 mg, 0,03 mmol) en acetato de etilo (5 ml) y tetrahidrofurano (2 ml) que contenía paladio al 10 % sobre carbono (15 mg) se hidrogenó a TA y a presión durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un auxiliar de filtrado y el lecho de filtro se lavó con acetato de etilo. El filtrado se evaporó y el residuo se trituró con éter (2 x 2 ml) y el sólido resultante se secó para proporcionar el compuesto del título (7,6 mg, 48 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,90 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,95 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,50 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,68 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,60-2,40 (m, 9H), 2,70-3,10 (m, 3H), 3,68-3,75 (m, 1H), 3,90

(d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 4,32-4,37 (m, 1H), 4,44-4,49 (m, 1H), 5,83-5,92 (m, 1H), 6,05-6,11 (m, 2H), 6,33 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,36 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 9,17 (s, 1H). CLEM (m/z) 524,3 [M+H], Tr = 0,59 min.

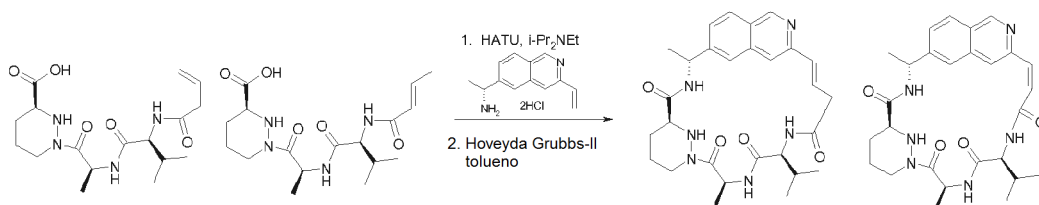
5 Ejemplos 11 y 12



A una solución agitada de **1e** (10,6 g, 20,0 mmol) en diclorometano (400 ml), a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno, se añadió trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (6,67 g, 5,43 ml, 30,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (10,3 g, 13,9 ml, 80,0 mmol) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Los volátiles se evaporaron y el residuo se suspendió en acetonitrilo (250 ml). La mezcla agitada se enfrió a 0 °C en una atmósfera de protección de nitrógeno y después se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (10,3 g, 13,9 ml, 80 mmol) y ácido 3-butenico (1,89 g, 1,86 ml, 4,40 mmol), seguido en porciones de metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (10,6 g, 28,0 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h antes de evaporar. El residuo se diluyó con acetato de etilo y después se lavó sucesivamente con una solución saturada de bicarbonato sódico, agua, ácido clorhídrico 2 M, agua después salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de 1:1 a 0:1 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para proporcionar una mezcla ~1:1 de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-but-3-enoilamino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico y 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-[(E)-but-2-enoilamino]-3-metil-butirilamino]-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico en forma de una espuma de color naranja (7,23 g, 72 %).

A una solución agitada de una mezcla de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-but-3-enoilamino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico y 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-[(E)-but-2-enoilamino]-3-metil-butirilamino]-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (~1:1, 0,99 g, 2,00 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) se añadió polvo de cinc (2,86 g, 44,0 mmol) y una solución de acetato amónico (2,31 g, 30,0 mmol) en agua (25 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h, después se diluyó con acetato de etilo y la mezcla se filtró. A partir del filtrado, la capa acuosa se separó y se diluyó con una cantidad igual de una solución saturada de cloruro de amonio y después se acidificó a pH 1 con ácido clorhídrico 2 M. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. El residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno (3 x) para dar una mezcla de los compuestos del título (~1:1, 466 mg, 63 %) en forma de una espuma de color amarillo.

35



Una mezcla de **11a** y **12b** (~1:1, 250 mg, 0,68 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se agitó a TA en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió diclorhidrato de (R)-1-(3-vinil-isoquinolin-6-il)-etilamina (136 mg, 0,5 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (323 mg, 0,44 ml, 2,5 mmol), seguido de metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (266 mg, 0,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h. El disolvente se evaporó. El residuo se diluyó con acetato de etilo y la solución se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, agua y salmuera. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo a 1:5 de metanol/acetato de etilo para proporcionar una mezcla ~1:1 de [(R)-1-(3-vinil-isoquinolin-6-il)-etil]-amida

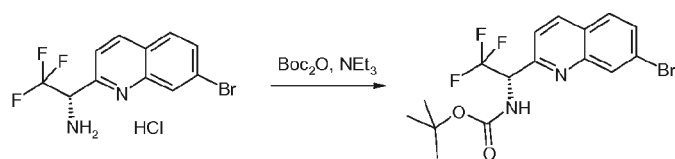
40

del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-but-3-enoilamino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico y [(R)-1-(3-vinil-isoquinolin-6-il)-etil]-amida del ácido (S)-1-[(S)-2-[(S)-2-((E)-but-2-enoilamino)-3-metilbutirilamino]-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico en forma de un sólido de color blanco (153 mg, 56 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

5 Una solución de una mezcla de [(R)-1-(3-vinil-isoquinolin-6-il)-etil]-amida del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-but-3-enoilamino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidropiridazin-3-carboxílico y [(R)-1-(3-vinil-isoquinolin-6-il)-etil]-amida del ácido (S)-1-[(S)-2-[(S)-2-((E)-but-2-enoilamino)-3-metil-butirilamino]-propionil]-hexahidropiridazin-3-carboxílico (~1:1, 150 mg, 0,27 mmol) en tolueno (70 ml) se agitó a TA en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió catalizador Hoveyda-Grubbs de 2ª generación (17 mg, 0,027 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 90 min. Se añadió más cantidad de catalizador Hoveyda-Grubbs de 2ª generación (17 mg, 0,027 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 90 min. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se añadió gel de sílice y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo a 1:1 de acetato de etilo/acetona. El residuo se purificó adicionalmente por cromatografía preparativa de capa fina usando 1:4 de metanol/acetato de etilo, seguido de cromatografía sobre gel de sílice usando 20:1 de diclorometano/metanol para dar los compuestos del título. El Compuesto 11 (1,3 mg, 1 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,01 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,02 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,61 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,66 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,80-2,05 (m, 5H), 2,71-2,82 (m, 1H), 2,99-3,05 (m, 1H), 3,32-3,43 (m, 1H), 3,64-3,75 (m, 1H), 4,27 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,40-4,53 (m, 2H), 5,12 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 5,62 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 6,47-6,56 (m, 1H), 6,62 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,61 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 9,13 (s, 1H). CLEM (m/z) 521,3 [M+H], Tr = 0,97 min.

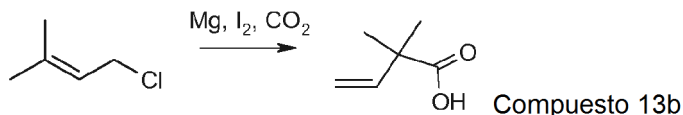
El Compuesto 12 (1,7 mg, 1,2%) en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 0,98 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,03 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,47 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,60 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,65-2,16 (m, 5H), 2,81-2,89 (m, 1H), 3,61-3,69 (m, 1H), 4,04 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,30-4,36 (m, 1H), 4,75 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 5,23 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 5,90 (c, J = 6,9 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 9,16 (s, 1H). CLEM (m/z) 507,2 [M+H], Tr = 0,95 min.

Ejemplo 13



Compuesto 13a

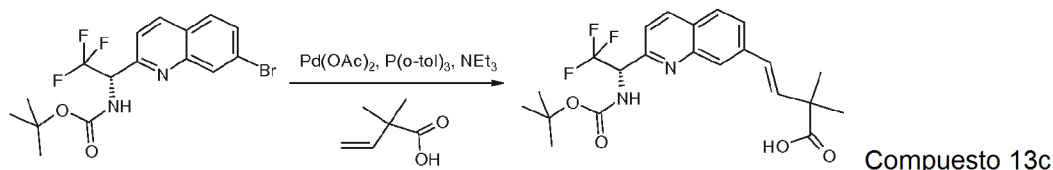
Una suspensión de clorhidrato de (S)-1-(7-bromo-quinolin-2-il)-2,2,2-trifluoro-etilamina (Asiba Pharmatech, Edison, NJ, EE.UU., 397 mg, 1,16 mmol) en diclorometano (10 ml) se enfrió usando un baño de hielo. Se añadió trietilamina (985 µl, 3,48 mmol) y la reacción se agitó hasta que se observó una solución homogénea. Después, se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (380 mg, 1,74 mmol) en diclorometano (5 ml) y la reacción se dejó en agitación durante una noche. Se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (127 mg, 0,58 mmol) y la reacción se agitó durante 6 h más. Se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (253 mg, 1,16 mmol) junto con tamices moleculares 4 Å y la reacción se dejó en agitación durante una noche. La reacción se lavó con agua y salmuera y los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente por etapas de 1:0 a 7:3 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (343 mg, 73 %) en forma de un sólido de color naranja.



Compuesto 13b

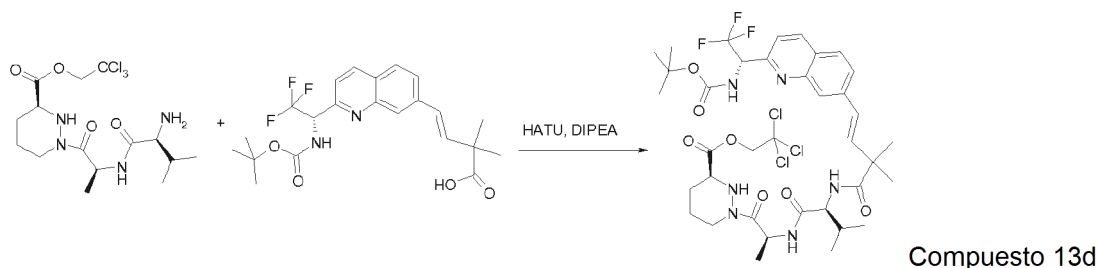
En un matraz de 3 bocas, equipado con una barra de agitación y un termómetro, en una atmósfera de nitrógeno y que contenía limaduras de magnesio (3,02 g, 0,124 mol) se añadió tetrahydrofurano anhidro (105 ml). Se añadió un solo cristal de yodo a la reacción, seguido de 1-cloro-3-metil-but-2-eno (2 ml, 17,75 mmol). La reacción se agitó durante 20 min hasta que todo el color había abandonado la solución. Se añadió 1-cloro-3-metil-but-2-eno (5,57 ml, 49,45 mmol). Se observó un incremento gradual de la temperatura hasta que la reacción había alcanzado reflujo. La reacción se dejó en agitación durante 1 hora, dejando que la reacción volviera a TA. Después, la reacción se transfirió mediante una cánula a un matraz que contenía dióxido de carbono sólido (50 g). Después, la reacción se agitó durante 2 h. Se añadió un baño de refrigeración de hielo y la reacción se interrumpió con ácido clorhídrico 2 M. Después, la mezcla de reacción se extrajo con éter dietílico. Después, los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente por etapas de 1:0 a 9:1 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del

título (2,69 g, 35 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,35 (s, 6H), 5,10-5,21 (m, 2H), 6,07 (dd, *J* = 17,6, 10,5 Hz, 1H).



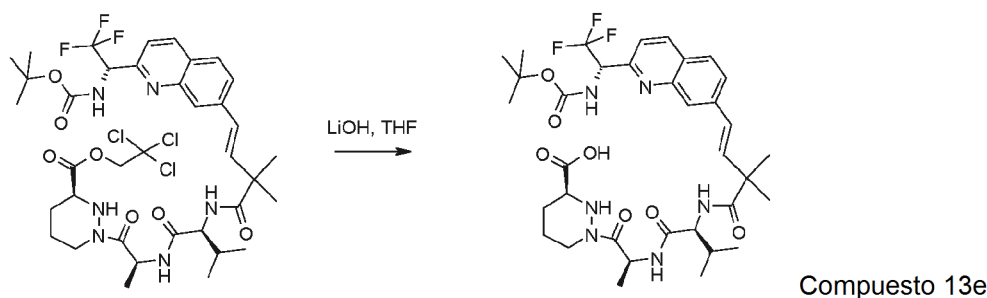
5 Se pusieron **13a** (343 mg, 0,846 mmol) y **13b** (106 mg, 0,931 mmol) en un recipiente de microondas y se disolvieron en acetonitrilo (3 ml). Se añadieron acetato de paladio (II) (19 mg, 0,0846 mmol), tri(*o*-tolil)fosfina (51 mg, 0,169 mmol) y trietilamina (236 μl, 1,69 mmol) y el recipiente se cerró herméticamente antes de irradiarse en el microondas durante 30 min, usando un tiempo de parada fijo, en alta absorción a 100 °C. El disolvente se retiró y el residuo se recogió en una mezcla de agua y acetato de etilo. Las fases se separaron y la acuosa se extrajo con acetato de etilo. Después, los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente por etapas de *iso*-hexanos/acetato de etilo de 1:0 a 6:4. El material aislado se sometió a una segunda purificación usando las mismas condiciones para proporcionar el compuesto del título (142 mg, 38 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

15



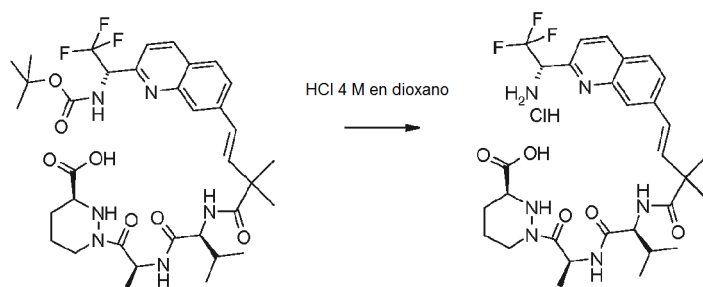
20 Se disolvieron éster etílico del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (210 mg, 0,486 mmol) y **13c** (142 mg, 0,324 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml), en una atmósfera de nitrógeno y se enfrió usando un baño de hielo. Después, se añadieron metanamino hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (203 mg, 0,535 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (423 μl, 2,43 mmol) y la reacción se dejó calentar lentamente a TA y se dejó en agitación durante una noche. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente por etapas de *iso*-hexanos/acetato de etilo de 1:0 a 0:1 para proporcionar el producto contaminado con disolvente residual. Se añadió tolueno y la solución se concentró para proporcionar el compuesto del título (79 mg, 29 %) en forma de un sólido de color naranja.

25



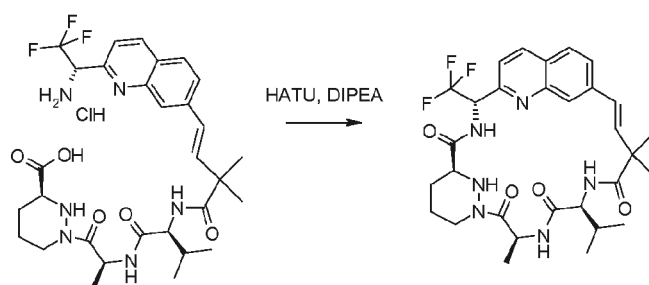
30 Se disolvió **13d** (79 mg, 0,0925 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) y se enfrió usando un baño de hielo. Después, se añadieron metanol (1 ml) y agua (1 ml), seguido monohidrato de hidróxido de litio (15 mg, 0,37 mmol). Después, la reacción se dejó agitar durante 1 hora. Se añadió ácido clorhídrico 1 M hasta que la solución tuvo pH 2. El disolvente se retiró y el sólido resultante se destiló secuencialmente azeotrópicamente con metanol, después acetonitrilo y finalmente tolueno para proporcionar el compuesto del título (67 mg, 100 %) en forma de un sólido de color amarillo.

35



Compuesto 13f

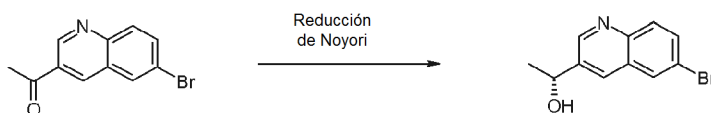
Se disolvió **13e** (66 mg, 0,0916 mmol) en ácido clorhídrico 4 M en 1,4-dioxano (2 ml) y se dejó en agitación durante 30 min. El disolvente se retiró y el sólido resultante se trituró con éter dietílico y se secó para proporcionar el compuesto del título (50 mg, 83 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.



Compuesto 13

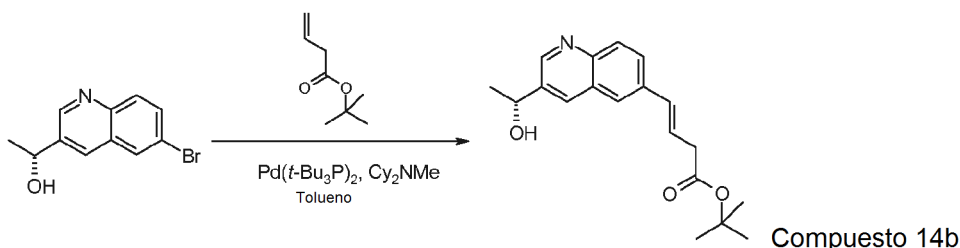
Se disolvió **13f** (50 mg, 0,0761 mmol) en diclorometano (76 ml), en una atmósfera de nitrógeno y se enfrió usando un baño de hielo. Después, se añadieron metanamino hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (58 mg, 0,152 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (53 μ l, 0,304 mmol) y la reacción se dejó calentar lentamente a TA y se dejó en agitación durante una noche. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando 7:3 de *iso*-hexanos/acetona. El residuo se purificó de nuevo por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente por etapas de *iso*-hexanos/acetona de 1:0 a 1:1. Después, el residuo se eluyó a través de un sistema de HPLC equipado con una columna Phenomenex Gemini 10 μ 110A, 250 x 21,2 mm, usando un gradiente continuo de acetonitrilo/agua de 1:4 a 1:0, flujo a 20 ml/min para proporcionar el compuesto del título (7 mg, 15 %) en forma de un sólido. RMN 1 H (300 MHz, CDCl $_3$) δ 0,86-1,08 (m, 6H), 1,25-1,54 (m, 8H), 1,57-1,81 (m, 5H), 1,88-2,00 (m, 1H), 2,37-2,80 (m, 1H), 3,32-3,65 (m, 1H), 3,69-3,97 (m, 1H), 4,22-4,39 (m, 1H), 4,50-4,68 (m, 1H), 5,74-6,05 (m, 2H), 6,22-6,39 (m, 1H), 6,44-6,54 (m, 1H), 6,63-6,76 (m, 1H), 7,45 (t app, J = 8,5 Hz, 1H), 7,56 (t app, J = 7,6 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,76-9,09 (m, 1H). CLEM (m/z) 603,1 [M+H], Tr = 2,59 min.

Ejemplo 14

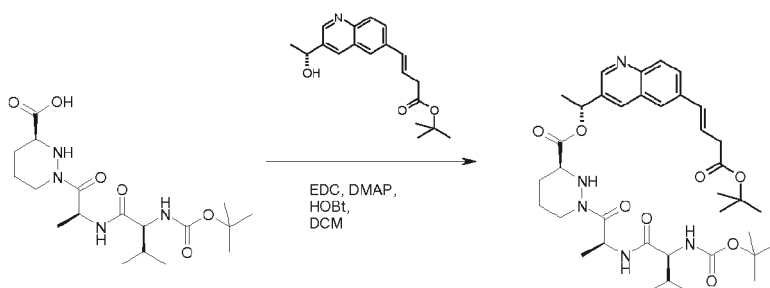


Compuesto 14a

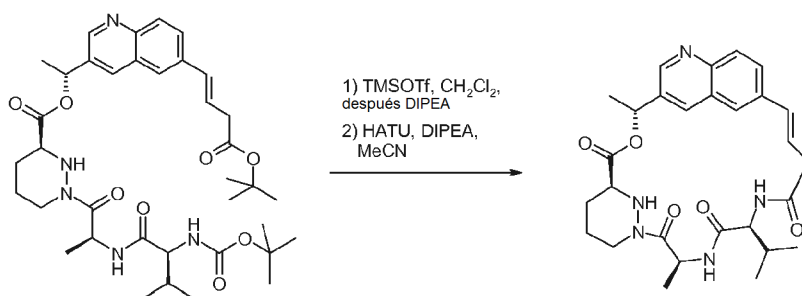
Se suspendieron dímero de dicloro (*p*-cimeno) rutenio(II) (24 mg, 0,040 mmol) y (1R,2R)-(-)-*N*-*p*-tosil-1,2-difeniletildiamina (35 mg, 0,096 mmol) en agua desgasificada (16 ml) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 15 min. La mezcla se agitó a 70 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 90 min. La mezcla de color naranja turbio resultante se dejó enfriar a TA. Se añadieron 1-(6-bromo-quinolin-3-il)-etanona sólida (preparada como en el documento WO2011/063233, 1,92 g, 7,68 mmol), seguido de tetrahidrofurano desgasificado (16 ml) y formiato sódico (2,72 g, 40 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 5 min, se añadió más cantidad de tetrahidrofurano desgasificado (5 ml) y la mezcla se desgasificó durante otro minuto. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a 40 °C durante 21 h y se dejó enfriar. Después, esto se diluyó con acetato de etilo y la mezcla se lavó con agua, después salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de 7:3 a 0:1 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (1,65 g, 85 %) en forma de un sólido de color pardo.



5 A una mezcla de **14a** (356 mg, 1,41 mmol), *N,N*-diciclohexilmetilamina (275 mg, 301 μ l, 1,41 mmol) y 3-butenoato de *tert*-butilo (470 mg, 537 μ l, 3,31 mmol) en tolueno (14 ml) se añadió bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio (0) (30 mg, 0,058 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó y se calentó a reflujo durante 90 min y después se dejó enfriar. La mezcla se evaporó y después se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de 4:1 a 2:3 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (144 mg, 33 %).



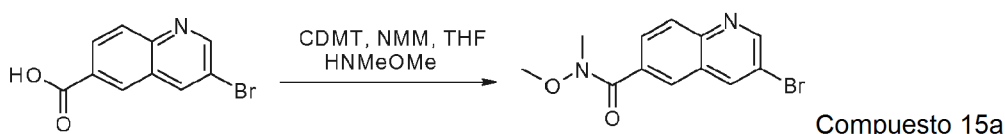
10 A una solución agitada de ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (189 mg, 0,473 mmol) y **14b** (148 mg, 0,473 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió 1-hidroxibenzotriazol que contenía aprox. un 20 % de agua (89 mg, 0,662 mmol), seguido de 4-dimetilaminopiridina (58 mg, 0,473 mmol), después clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (127 mg, 0,662 mmol). La reacción se agitó durante 62 h y después se diluyó con diclorometano, se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio (2 x) y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de 3:1 a 2:3 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (126 mg, 38 %) en forma de una espuma de color blanco.



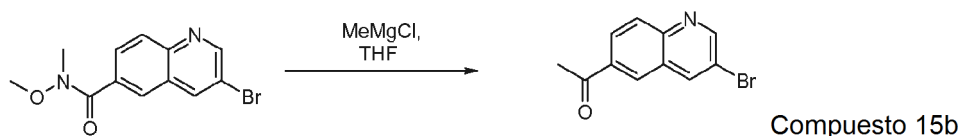
20 A una solución agitada de **14c** (126 mg, 0,181 mmol) en diclorometano (1,8 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se añadió trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (141 mg, 147 μ l, 0,635 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1,75 h. Se añadió más cantidad de trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (20 mg, 21 μ l, 0,091 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min más antes de la adición de *N,N*-diisopropiletilamina (164 mg, 221 μ l, 1,27 mmol). Después de 10 min más de agitación, la mezcla de reacción se evaporó y después se suspendió en acetonitrilo (18,1 ml). La mezcla agitada se enfrió a 0 °C y después se añadieron metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (96 mg, 0,253 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (94 mg, 126 μ l, 0,724 mmol). Después de 45 min, la reacción se interrumpió con una solución saturada de cloruro de amonio (10 ml) y la mezcla se evaporó para retirar los volátiles orgánicos. El residuo se diluyó con diclorometano y la capa acuosa se separó y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se lavaron con bicarbonato sódico saturado, agua y después salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 9:1 de acetato de etilo/acetona después por HPLC preparativa de fase inversa usando un gradiente de 3:7 a 1:1 de

acetonitrilo/agua para proporcionar el compuesto del título (6,5 mg, 7 % en 2 etapas) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,00 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,03 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,61 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,75 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,91-2,01 (m, 3H), 2,68-2,79 (m, 1H), 3,00 (dd, *J* = 14,5, 3,6 Hz, 1H), 3,35-3,42 (m, 1H), 3,73-3,82 (m, 1H), 4,29 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,41 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 4,70 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 5,47 (c, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,15 (c, *J* = 6,6 Hz, 1H), 6,30-6,40 (m, 1H), 6,63 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,82 (dd, *J* = 8,7, 1,5 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,79 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H). CLEM (*m/z*) 522,2 [M+H], Tr = 1,60 min.

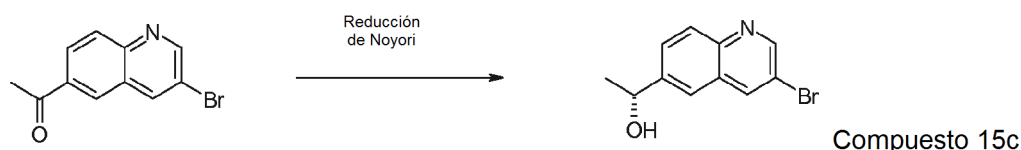
Ejemplo 15



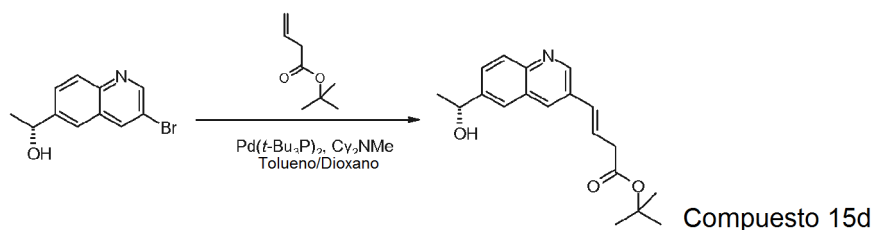
10 A una mezcla agitada de ácido 3-bromo-quinolina-6-carboxílico (preparada como en el documento WO2011/090935, 1,94 g, 7,70 mmol) en tetrahidrofurano (77 ml) se añadió 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (2,03 g, 11,5 mmol) y *N*-metilmorfolina (2,34 g, 2,54 ml, 23,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 90 min y después se añadió en una porción clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (751 mg, 7,70 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 17 h más y se añadió más cantidad de clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (375 mg, 3,85 mmol) y después de 5 h, una porción adicional (175 mg, 1,80 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una hora más y después se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y después una solución saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 4:1 a 7:3 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (1,43 g, 66 %) en forma de un sólido de color blanquecino.



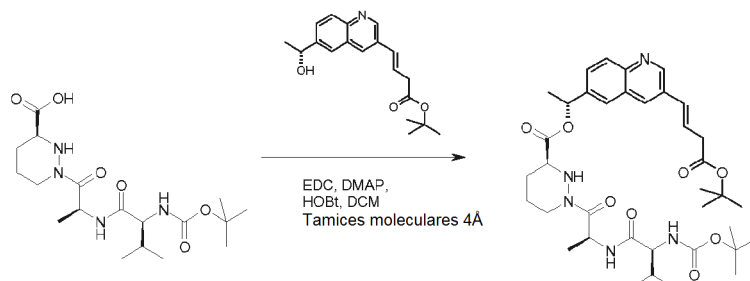
25 A una solución agitada de cloruro de metil magnesio (3 M en tetrahidrofurano, 4,85 ml, 14,5 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadió una solución de **15a** (1,43 g, 4,85 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y después se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla se diluyó con éter dietílico y agua, la capa orgánica se separó y se lavó con más cantidad de agua y los lavados acuosos combinados se extrajeron de nuevo con éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 4:1 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco que se recogió directamente en la siguiente etapa.



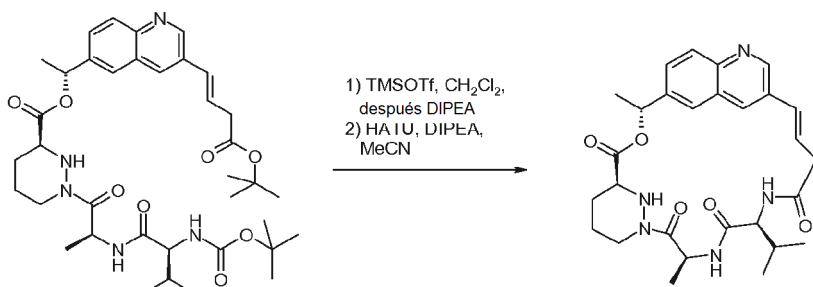
35 Se suspendieron dímero de dicloro (*p*-cimeno) rutenio(II) (9 mg, 0,015 mmol) y (1*R*,2*R*)-(-)-*N*-*p*-tosil-1,2-difeniletildiamina (14 mg, 0,037 mmol) en agua desgasificada (9 ml) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 15 min. La mezcla se agitó a 70 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 90 min. La mezcla de color naranja turbio resultante se dejó enfriar a TA. Se añadieron 1-(3-bromo-quinolin-6-il)-etanona sólida (771 mg, 3,08 mmol) y formiato sódico (2,72 g, 40 mmol), seguido de tetrahidrofurano desgasificado (4,5 ml) y la mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a 40 °C durante 40 h y se dejó enfriar. Después, esto se diluyó con acetato de etilo y la mezcla se lavó con agua, después salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de 3:2 a 1:1 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (616 mg, 79 %) en forma de un sólido de color gris.



5 A una solución de 15c (560 mg, 2,22 mmol) en tolueno (20 ml) y 1,4-dioxano (5 ml) se añadió *N,N*-dodiclohexilmetilamina (740 μ l, 3,46 mmol) y 3-butenato de *tert*-butilo (741 mg, 844 μ l, 5,22 mmol) se añadió bis(*tert*-butilfosfina)paladio (0) (68 mg, 0,13 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó y se calentó a reflujo durante 6 h y después se dejó enfriar. La mezcla se evaporó y después se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de 4:1 a 0:1 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para dar una goma de color amarillo. La goma se suspendió en acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio (2 x), seguido de agua, después salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó para
10 proporcionar el compuesto del título (300 mg, 43 %) en forma de un aceite de color amarillo.



15 A una suspensión agitada de ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (325 mg, 0,812 mmol), **15d** (231 mg, 0,738 mmol) y tamices moleculares 4 Å en polvo, en diclorometano (16 ml) se añadió clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (198 mg, 1,03 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol que contenía aprox. una 20 % de agua (174 mg, 1,03 mmol) seguido de 4-dimetilaminopiridina (90 mg, 0,738 mmol). La reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 16 h y después se filtró y el sólido se lavó con diclorometano. El filtrado se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio (2 x) y agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de 1:1 a 0:1 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (307 mg, 60 %) en forma de una espuma de color amarillo.



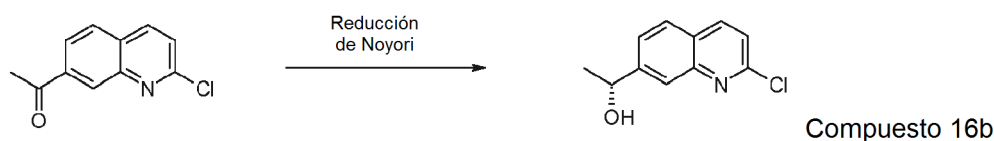
25 A una solución agitada de 15e (150 mg, 0,216 mmol) en diclorometano (2 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se añadió gota a gota trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (168 mg, 174 μ l, 0,755 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2,25 h. Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (195 mg, 263 μ l, 1,51 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min más, se evaporó y después se suspendió en acetonitrilo (21,6 ml). La mezcla agitada se enfrió a 0 °C y después se añadieron metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (115 mg, 0,320 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (111 mg, 150 μ l, 0,864 mmol). Después de 1 h, la reacción se interrumpió con una solución saturada de cloruro de amonio y la mezcla se evaporó para retirar los volátiles orgánicos. El residuo se diluyó con diclorometano y la capa orgánica se separó y se lavó con cloruro de amonio saturado (2 x) y salmuera, después se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó.

El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa usando un gradiente de 3:7 a 11:9 de acetonitrilo/agua para proporcionar el compuesto del título (4,6 mg, 4 % en 2 etapas) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,01 (t app., J = 6,7 Hz, 6H), 1,62 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,70 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,75-1,85 (m, 1H), 1,91-2,05 (m, 3H), 2,70-2,80 (m, 1H), 2,98-3,06 (m, 1H), 3,36-3,45 (m, 1H), 3,74-3,84 (m, 1H), 4,26 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,42 (d a, J = 12,3 Hz, 4,72-4,78 (m, 1H), 5,55 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 6,09 (c, J = 6,5 Hz, 1H), 6,38-6,41 (m, 1H), 6,71 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 7,88-8,01 (m, 3H), 8,86 (d, J = 2,0 Hz, 1H). CLEM (m/z) 522,3 [M+H], Tr = 1,64 min.

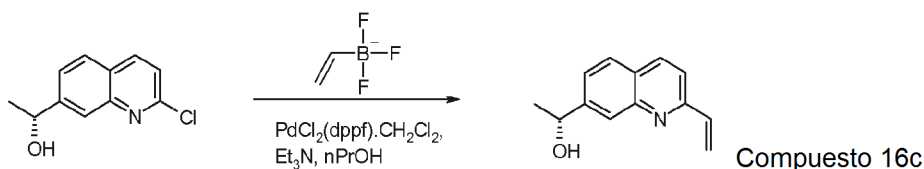
Ejemplo 16



Una mezcla de 7-bromo-2-cloro-quinolina (1,05 g, 4,32 mmol) y tributil(1-etoxivinil)estaño (1,95 g, 1,83 ml, 5,40 mmol) en tolueno (21 ml) se desgasificó durante 20 min. Se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (302 mg, 0,432 mmol) y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno y se calentó a 80 °C durante 24 h antes de dejar que se enfriara. Los volátiles se evaporaron y el residuo se suspendió en 1,4-dioxano (10 ml) y se añadió ácido clorhídrico acuoso 2 M (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min y después se evaporó para retirar los extractos orgánicos. El residuo se diluyó con acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El producto se purificó sobre gel de sílice dopado con carbonato potásico al 10 % p/p eluyendo usando un gradiente de 9:1 a 4:1 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (422 mg, 48 %) en forma de un sólido de color amarillo.



Se suspendieron un dímero de dicloro(*p*-cimeno)rutenio(II) (8,5 mg, 0,014 mmol) y (1*R*,2*R*)-(-)-*N*-*p*-tosil-1,2-difeniletildiamina (12,1 mg, 0,033 mmol) en agua desgasificada (5,5 ml) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 20 min. La mezcla se agitó a 70 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 90 min. La mezcla turbia de color naranja se dejó enfriar a TA. Se añadieron **16a** sólido (571 mg, 2,78 mmol) y formiato sódico (945 mg, 13,9 mmol), seguido de tetrahidrofurano desgasificado (5,5 ml) y la mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a 40 °C durante 4 h y se dejó enfriar. Después esto se diluyó con acetato de etilo y la mezcla se lavó con agua y la capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de 4:1 a 7:3 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (413 mg, 72 %) en forma de un sólido de color beige.



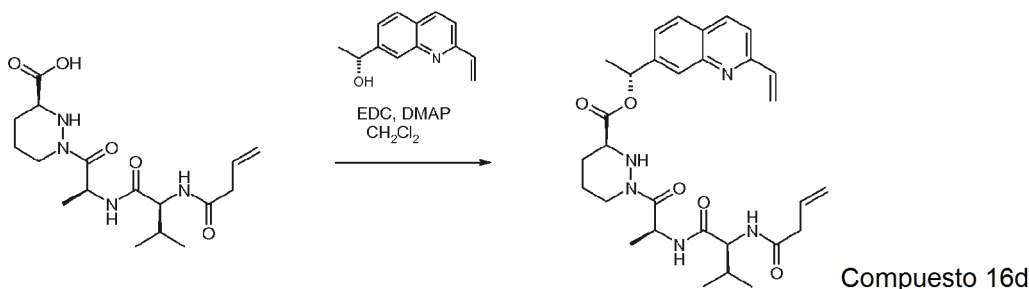
30

35

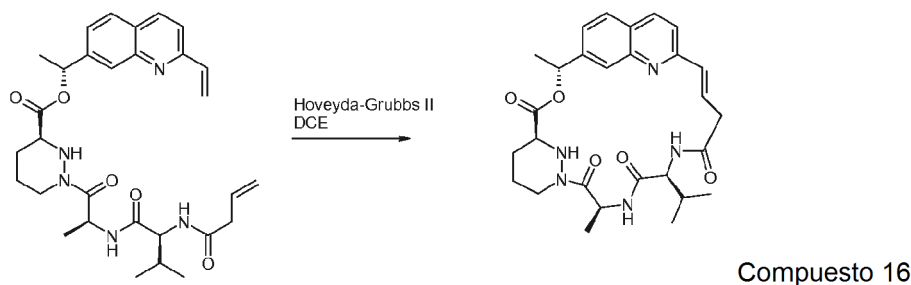
40

45

A una mezcla de **16b** (360 mg, 1,73 mmol), viniltrifluoroborato potásico (279 mg, 2,08 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (27 mg, 0,033 mmol) en *n*-propanol seco (27 ml) se añadió trietilamina (175 mg, 241 μl, 1,73 mmol) y el sistema se evacuó y se purgó con nitrógeno (3 x). La mezcla de reacción se agitó y se calentó a reflujo durante 3 h antes de dejarse enfriar. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con éter dietílico (2 x) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de 7:3 a 3:2 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (270 mg, 78 %) en forma de un sólido de color blanco.

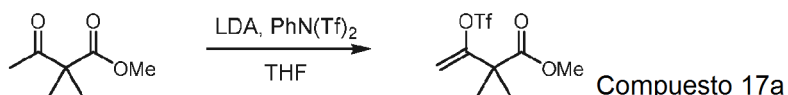


A una mezcla agitada de **16c** (100 mg, 0,500 mmol) y ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-but-3-enoilamino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (203 mg, 0,550 mmol) en diclorometano (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadió clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (134 mg, 0,700 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (61 mg, 0,500 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h y después se diluyó con diclorometano, se lavó sucesivamente con una solución de ácido cítrico, agua, después salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de 1:1 a 0:1 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (103 mg, 38 %) en forma de un sólido de color pardo.

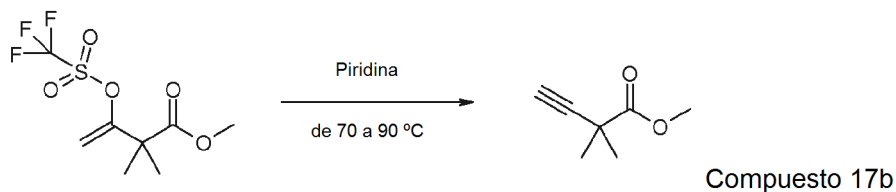


Se suspendió **16d** (60 mg, 0,109 mmol) y catalizador Hoveyda-Grubbs de 2ª generación (20,5 mg, 0,0328 mmol) en 1,2-dicloroetano (6 ml) y la mezcla se calentó en un reactor de microondas a 100 °C durante 1 h. La mezcla resultante se combinó con una reacción idéntica realizada usando (10 mg, 0,0182) del (R)-1-(2-vinil-quinolin-7-il)-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-but-3-enoilamino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico. Los volátiles se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de 1:0 a 4:1 de acetato de etilo/acetona para dar una goma de color pardo. Esto se purificó adicionalmente mediante cromatografía preparativa de capa fina usando 1:3 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (1,8 mg, 3 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,84-1,02 (m, 6H), 1,26 (s app, 3H), 1,67-1,72 (m, 3H), 1,83-1,96 (m, 1H), 2,00-2,08 (m, 1H), 2,63-2,74 (m, 1H), 3,24 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 3,50 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,21 (t app, *J* = 10,3 Hz, 1H), 4,53-4,61 (m, 1H), 5,55 (t app, *J* = 7,3, 1H), 6,04-6,11 (m, 2H), 6,32 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 6,72-6,80 (m, 1H), 7,29-7,33 (m, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,97-8,02 (m, 1H). CLEM (m/z) 552,2 [M+H], Tr = 1,86 min.

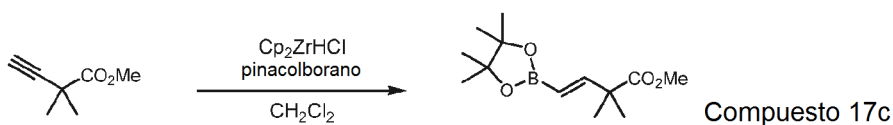
Ejemplo 17



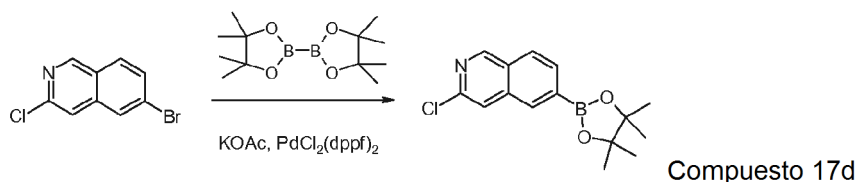
En una atmósfera de argón, una solución de diisopropilamina (2,51 g, 24,8 mmol) en tetrahidrofurano (150 ml) se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo. Una solución de *n*-butillitio en hexanos (2,5 M, 9,7 ml, 24 mmol) se añadió gota a gota durante 2 min y la solución resultante se agitó durante 10 min más. Después, la solución se enfrió a -78 °C en un baño de CO₂:acetona, y se añadió gota a gota 2,2-dimetil-3-oxobutanoato de metilo (3,2 g, 22 mmol) durante 30 s. La solución se agitó durante 15 min más y se añadió *N*-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (8,4 g, 23,5 mmol) en forma de una solución en tetrahidrofurano (20 ml) mediante una cánula durante 5 min, lavando con una porción adicional de tetrahidrofurano (10 ml). La solución resultante se agitó durante 10 min y se retiró del baño de refrigeración. Después de agitar durante 1 h más, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se diluyó con éter dietílico (150 ml). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (1 x 100 ml, 1 x 30 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (6,2 g, 100 %) en forma de un líquido de color ámbar que se usó sin purificación adicional.



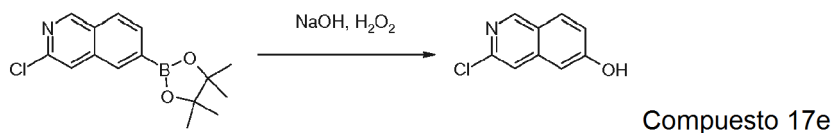
Una solución de **17a** (6,2 g, 22 mmol) en piridina anhidra (11 ml, 140 mmol) se calentó a 70 °C. Después de 18,5 h, la temperatura se elevó a 90 °C. Después de agitar durante un total de 72 h, la mezcla de reacción se repartió entre una mezcla agitada de éter dietílico (100 ml) y ácido clorhídrico acuoso 3 M (100 ml). Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (75 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (2,7 g, 97 %) en forma de un líquido de color ligeramente pardo, que se usó sin purificación adicional.



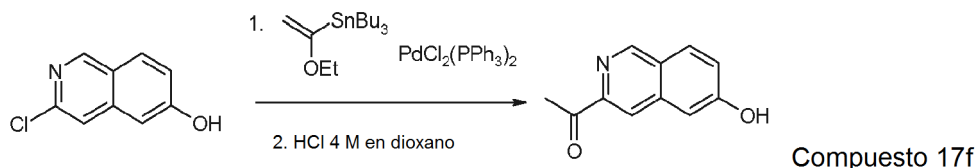
En una atmósfera de argón, se enfrió hidruro de cloruro de bis(ciclopentadienil)circonio (290 mg, 1,1 mmol) en un baño de agua enfriada con hielo. Se añadió mediante una cánula una solución de **17b** (1,4 g, 11,1 mmol) y pinacolborano (2,4 ml, 16,5 mmol) en diclorometano (3 ml), lavando con una porción adicional de diclorometano (2 ml). La mezcla resultante se retiró del baño de refrigeración y se agitó durante 72 h a TA. Después, la reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se interrumpió gota a gota con agua (5 ml) y se diluyó adicionalmente con agua (50 ml). Las fases orgánica y acuosa se separaron, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un residuo en bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo del 5 al 15 % en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (1,6 g, 57 %) en forma de un aceite incoloro que cristalizó después de un periodo de reposo a -15 °C.



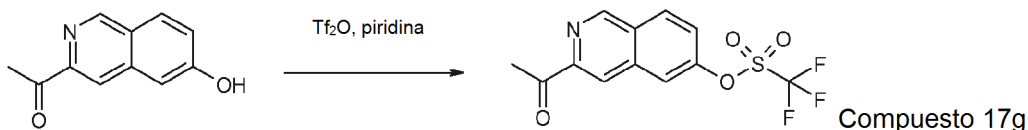
Una mezcla de 6-bromo-3-cloro-isoquinolina (485 mg, 2,0 mmol), bis(pinacolato)diboro (560 mg, 2,2 mmol), acetato potásico (392 mg, 4,0 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II), complejo con diclorometano (82 mg, 0,1 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) se calentó a 160 °C en un microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el lecho de filtro se lavó con acetato de etilo. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de diclorometano a 9:1 de diclorometano/metanol para proporcionar el compuesto del título (545 mg, 94 %).



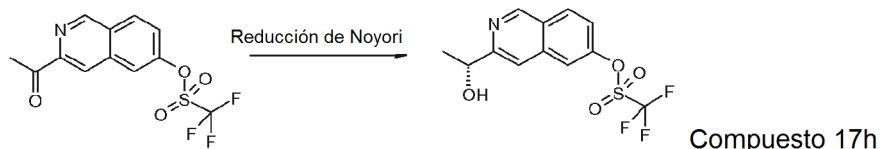
Una solución de **17d** (1,74 g, 6,0 mmol) en tetrahidrofurano (45 ml) se agitó a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron gota a gota una solución de hidróxido sódico (2 M, 9 ml, 18 mmol) y peróxido de hidrógeno (30 %, 2,5 g, 24 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Se añadió agua (30 ml) y la solución se acidificó a pH 1 con ácido clorhídrico 2 M. Se añadió una solución de metabisulfito sódico (1 M) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua y salmuera. La solución orgánica se filtró a través de una frita hidrófoba y el filtrado se evaporó para proporcionar el compuesto del título (662 mg, 61 %) en forma de un sólido de color blanquecino.



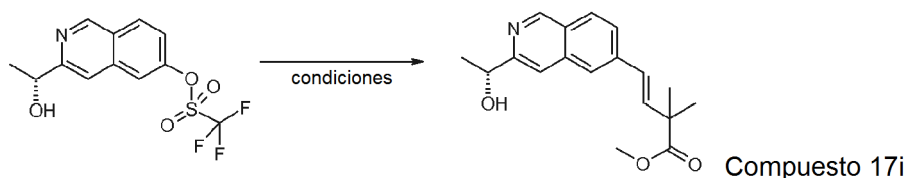
5 A una solución de **17e** (1,25 g, 7,07 mmol) y tributil-(1-etoxi-vinil)-estaño (5,09 g, 4,77 ml, 14,1 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (992 mg, 1,41 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 160 °C en un microondas durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el lecho de filtro se lavó con acetato de etilo. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de 9:1 a 3:1 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para proporcionar 3-(1-etoxi-vinil)-isoquinolin-6-ol (670 mg) en forma de una goma que se usó en bruto en la siguiente etapa. Se suspendió 3-(1-etoxi-vinil)-isoquinolin-6-ol (670 mg) en 1,4-dioxano (4 ml) y se añadió cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (8 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min. El disolvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título (584 mg, 44 % en 2 etapas) en forma de un sólido de color blanco.



15 Una solución de **17f** (384 mg, 2,05 mmol) y piridina (0,51 ml, 6,16 mmol) en diclorometano (30 ml) se agitó en un baño de sal-hielo durante 5 min. Se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (0,415 ml, 2,46 mmol) y la mezcla se calentó a TA durante 20 min. Se añadió más cantidad de anhídrido trifluorometanosulfónico (0,1 ml, 0,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 10 min. Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando 19:1 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (300 mg, 44 %) en forma de un sólido de color blanco.

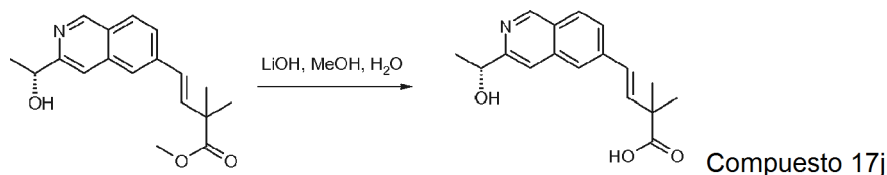


25 A un dímero de dicloro (*p*-cimeno) rutenio (II) (2 mg, 0,003 mmol) en agua (2 ml) a TA se añadió (1*R*,2*R*)-(-)-*N*-*p*-tosil-1,2-difeniletildiamina (3 mg, 0,008 mmol). El sistema se desgasificó durante 15 min y después se calentó a 70 °C durante 1,5 h. La reacción se enfrió y se añadió una solución de **17g** (224 mg, 0,70 mmol) en tetrahidrofurano anhidro desgasificado (1 ml), seguido de formiato sódico (237 mg, 3,50 mmol). El sistema se desgasificó durante 2 min y después se calentó a 40 °C durante 1 hora. Después de enfriar a TA, se añadió agua y el agua se extrajo con diclorometano (2 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando 1:1 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (220 mg, 97 %) en forma de un aceite de color pardo.



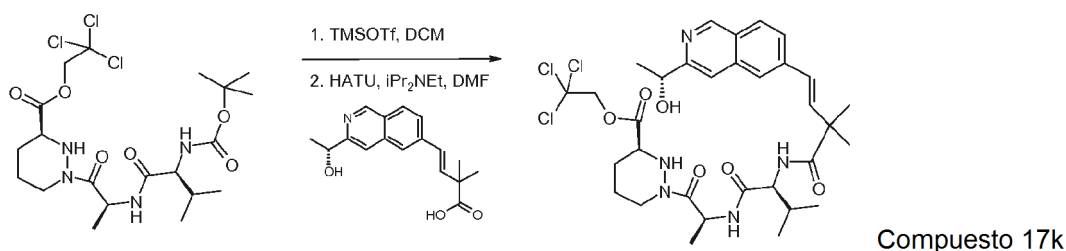
35 Un matraz de fondo redondo se cargó con **17h** (100 mg, 0,31 mmol), éster metílico del ácido (E)-2,2-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-but-3-enoico (91 mg, 0,36 mmol), cloruro de bis[(diciclohexil)(4-dimetilaminofenil)fosfina]paladio (II) (13 mg, 0,02 mmol), fosfato potásico tribásico (198 mg, 0,93 mmol) y cloruro de litio (40 mg, 0,93 mmol). El sistema se lavó abundantemente con nitrógeno y se añadieron ciclopentil metil éter (1 ml) y agua (0,5 ml). La reacción se calentó durante 1 hora a 90 °C y después se enfrió a TA. Se añadió acetato de etilo y la solución se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío.

El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando 1:2 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para dar el compuesto del título (70 mg, 75 %) en forma de un aceite de color amarillo.



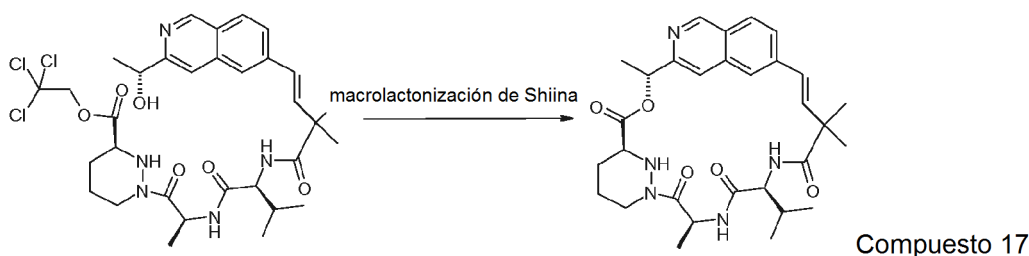
5 A **17i** (140 mg, 0,47 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml), metanol (0,5 ml) y agua (0,5 ml) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (39 mg, 0,93 mmol) a TA. La reacción se agitó durante 3 h y se interrumpió añadiendo ácido clorhídrico acuoso 2 M (0,5 ml). La reacción se concentró al vacío, seguido de coevaporación en metanol y después tolueno. El sólido de color amarillo resultante se usó en bruto.

10



15 A **1e** (250 mg, 0,47 mmol) en diclorometano anhidro (5 ml) a 0 °C y en una atmósfera de nitrógeno, se añadió trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (128 µl, 0,70 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h antes de añadir *N,N*-diisopropiletilamina (252 µl, 1,41 mmol) y después se concentró al vacío y se coevaporó con tolueno para proporcionar 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidropiridazin-3-carboxílico en forma de un sólido de color blanco. A **17j** (134 mg, 0,47 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (2 ml) a TA y en una atmósfera de nitrógeno se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (420 µl, 2,35 mmol) y metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (250 mg, 0,66 mmol). La solución se agitó a TA durante 3 min antes de añadir una solución de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico en *N,N*-dimetilformamida anhidra (2 ml). La reacción se agitó durante 16 h. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x). La combinación de capas orgánicas se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando 1:1 de *iso*-hexanos/acetona para dar el compuesto del título (220 mg, 67 % en 3 etapas) en forma de un sólido de color blanquecino.

25

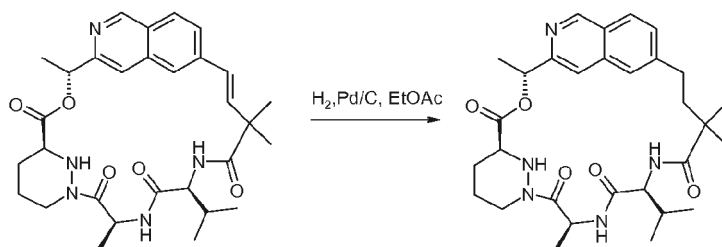


30 A **17k** (220 mg, 0,31 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml), metanol (1,5 ml) y agua (1,5 ml) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (53 mg, 1,26 mmol) a TA. La reacción se agitó durante 1,25 h y se interrumpió añadiendo ácido clorhídrico acuoso 2 M (0,64 ml). La reacción se concentró al vacío, seguido de coevaporación en metanol (2 x) y después acetonitrilo (6 x). El residuo resultante se disolvió en *N,N*-dimetilformamida anhidra (4 ml) y se añadió mediante una bomba de jeringa durante 2 h a una suspensión de anhídrido 2-metil-6-nitrobenzoico (271 mg, 0,79 mmol), 4-dimetilaminopiridina (288 mg, 2,36 mmol) y tamices moleculares 4Å en polvo (3 g) en 1,2-dicloroetano (103 ml) a 50 °C. Después de la adición, la reacción se agitó a 50 °C durante 3 h, se enfrió a TA y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a 1/3 de su volumen, se diluyó con diclorometano y se lavó con agua (2 x). La capa orgánica se secó a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando 1:1 de *iso*-hexanos/acetona para dar un sólido de color blanquecino. El sólido se trituró dos veces con éter dietílico y se secó al vacío durante 16 h para proporcionar el compuesto del título (65 mg, 38 % en 2 etapas) en forma de un polvo de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) 0,93 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,99 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,61 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,76 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,76 (m, 1H), 1,78-2,03 (m,

40

3H), 2,07-2,17 (m, 1H), 2,62-2,76 (m, 3,62-3,79 (m, 2H), 4,21-4,31 (m, 1H), 4,52-4,62 (m, 1H), 5,82-6,01 (m, 1H), 6,13 (c, $J = 6,7$ Hz, 1H), 6,27 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H), 6,30-6,41 (m, 2H), 6,64 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,90 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 9,16 (s, 1H). CLEM (m/z) 549,9 [M+H], Tr = 5,21 min.

5 Ejemplo 18

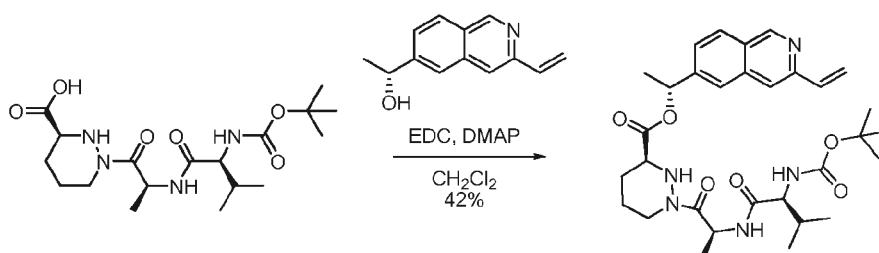


Compuesto 18

Al Compuesto 17 (40 mg, 0,073 mmol) en acetato de etilo (10 ml) se añadió paladio al 10 % sobre carbono (30 mg) a TA. El sistema se purgó con hidrógeno y se agitó vigorosamente durante 16 h. La suspensión se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando 1:1 de *iso*-hexanos/acetona para proporcionar el Compuesto 18 (8 mg, 20 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) 0,92 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 1,00 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,48 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,64-1,79 (m, 1H), 1,75 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,80-2,12 (m, 5H), 2,45 (td, $J = 12,7, 3,6$ Hz, 1H), 2,68-2,93 (m, 2H), 3,62-3,78 (m, 2H), 3,86 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 4,37 (t app, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,50-4,61 (1H), 5,87-6,00 (m, 1H), 6,18 (c, $J = 6,7$ Hz, 1H), 6,38 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,58 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 9,14 (s, 1H). CLEM (m/z) 552,2 [M+H], Tr = 5,11 min.

Ejemplo 19

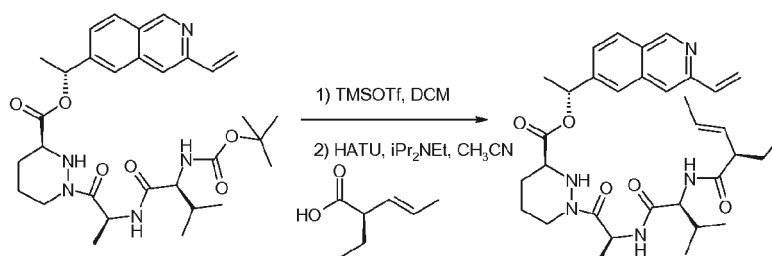
20



Compuesto 19a

A una solución de ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidropiridazin-3-carboxílico (339 mg, 0,920 mmol) y (R)-1-(3-vinil-isoquinolin-6-il)-etanol (183 mg, 0,920 mmol) en diclorometano (4,6 ml) se añadieron clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (211 mg, 1,10 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (56,2 mg, 0,46 mmol) a 23 °C en una atmósfera de argón. Después de 21 h, la mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (224 mg, 42 %) en forma de un sólido de color castaño claro.

25



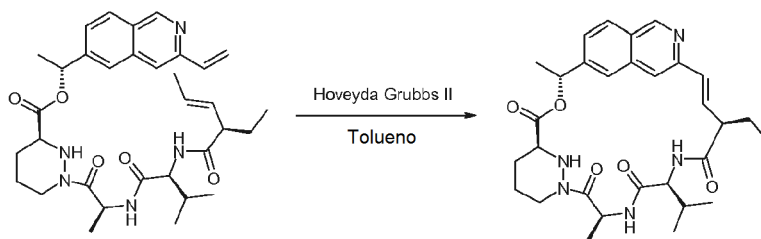
Compuesto 19b

30

A **19a** (800 mg, 1,38 mmol) en diclorometano anhidro (12 ml) a 0 °C y en una atmósfera de nitrógeno, se añadió trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (374 μl , 2,07 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h antes de añadir *N,N*-diisopropiletilamina (480 2,75 mmol) y después se concentró al vacío para proporcionar un sólido de color blanco. Al sólido se añadió una solución de ácido (E)-(*R*)-2-etil-pent-3-enoico (188 mg, 1,65 mmol) en acetonitrilo anhidro (12 ml), seguido de *N,N*-diisopropiletilamina (240 μl , 1,38 mmol) y metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurano (733 mg, 1,93 mmol). La reacción se agitó a TA durante 3 h y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando 1:2 después 1:5 de *iso*-

35

hexanos/acetato de etilo para dar el compuesto del título (250 mg, 74 % en 2 etapas) en forma de un aceite viscoso de color amarillo.



Compuesto 19

5

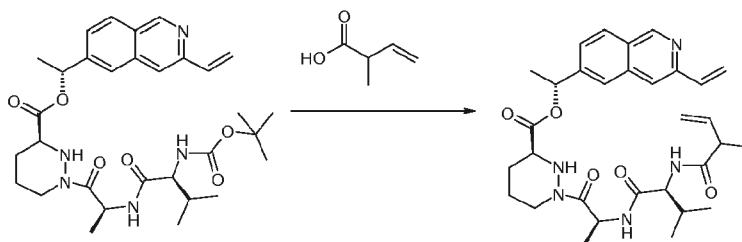
A **19b** (200 mg, 0,34 mmol) en tolueno anhidro (113 ml) a 70 °C y en una atmósfera de nitrógeno, se añadió catalizador Hoveyda-Grubbs de 2ª generación (42 mg, 0,07 mmol). La reacción se calentó a 120 °C durante 2 h, después de lo cual se añadió una cantidad adicional del catalizador Hoveyda-Grubbs de 2ª generación (30 mg, 0,05 mmol). Después de 2 h más a 120 °C, la reacción se enfrió a TA y se añadió isocianoacetato potásico (83 mg) en metanol (2 ml). La reacción se agitó durante 1 hora, se añadió sílice y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando 3:1 de acetato de etilo/acetona para proporcionar un sólido de color pardo. Este se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa de fase inversa para dar el compuesto del título (2,2 mg, 1 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) 0,97 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,02 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,11 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 1,64 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,70 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,71-2,06 (m, 7H), 2,66-2,82 (m, 1H), 3,13-3,22 (m, 1H), 3,75-3,85 (m, 1H), 4,30-4,48 (m, 2H), 5,51-5,67 (m, 1H), 6,07 (c, *J* = 6,3 Hz, 1H), 6,48-6,57 (m, 1H), 6,61 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 9,15 (s, 1H). CLEM (*m/z*) 550,2 [M+H], Tr = 1,67 min.

10

15

Ejemplo 20

20

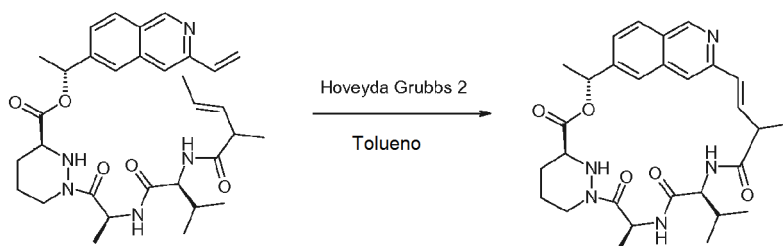


Compuesto 20a

A **19a** (390 mg, 0,67 mmol) en diclorometano anhidro (7 ml) a 0 °C y en una atmósfera de nitrógeno, se añadió trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (182 µl, 1,01 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora antes de inactivar con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y de extraer con acetato de etilo (2 x). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un sólido de color blanco. El sólido se disolvió en acetonitrilo anhidro (4 ml) y ácido 2-metil-but-3-enoico (81 mg, 0,81 mmol). Se añadieron clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (184 mg, 0,94 mmol) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (103 mg, 0,67 mmol). La reacción se agitó a TA durante 16 h y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando 1:1 después 1:3 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para dar el compuesto del título (259 mg, 69 %) en forma de un aceite viscoso transparente.

25

30



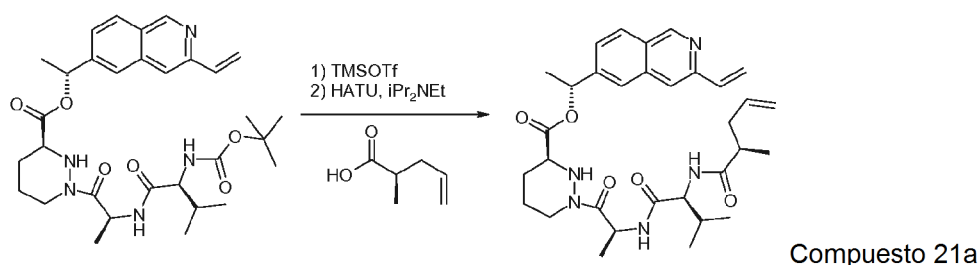
Compuesto 20

A **20a** (250 mg, 0,44 mmol) en tolueno anhidro desgasificado (148 ml) se añadió 2,6-diclorobenzoquinona (8 mg, 0,04 mmol). La mezcla se calentó a 105 °C y se añadió una solución de catalizador Hoveyda-Grubbs de 2ª generación (83 mg, 0,13 mmol) en tolueno anhidro (20 ml) mediante una bomba de jeringa durante 2 h. Se añadió una cantidad adicional de catalizador Hoveyda-Grubbs de 2ª generación (28 mg) y la reacción se calentó a reflujo

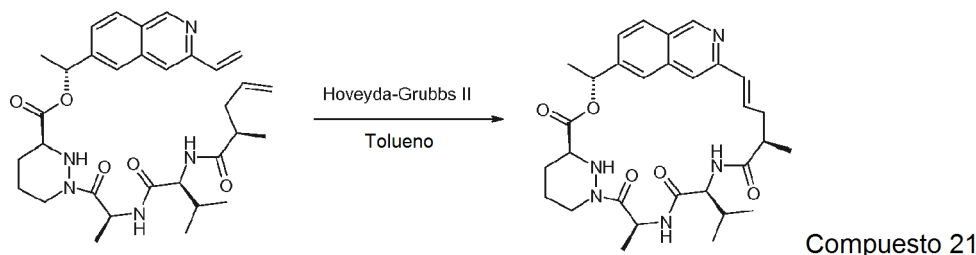
35

durante 1 h. La reacción se enfrió a TA, se añadió gel de sílice y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando 1:0 después 3:1 de acetato de etilo/acetona para proporcionar un aceite. Este se trituró con éter dietílico y unas gotas de acetato de etilo para proporcionar un sólido de color pardo que se purificó adicionalmente mediante TLC preparativa usando 5/1 de acetato de etilo/acetona para dar el compuesto del título (9 mg, 1 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) 0,97 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,01 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,38 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,62 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,70 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,72-1,82 (m, 2H), 1,91-2,01 (m, 2H), 2,03-2,12 (m, 1H), 2,62-2,74 (m, 1H), 3,35 (t app, *J* = 7,4 Hz, 1H), 3,59 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 3,65-3,77 (m, 1H), 4,26 (t app, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,51-4,60 (m, 1H), 5,68-5,79 (m, 1H), 6,06 (c, *J* = 6,7 Hz, 1H), 6,16 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,27 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,40 (dd, *J* = 16,0, 7,8 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 7,39 (dd, *J* = 8,5, 1,3 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 9,16 (s, 1H). CLEM (m/z) 536,2 [M+H], Tr = 1,63 min.

Ejemplo 21

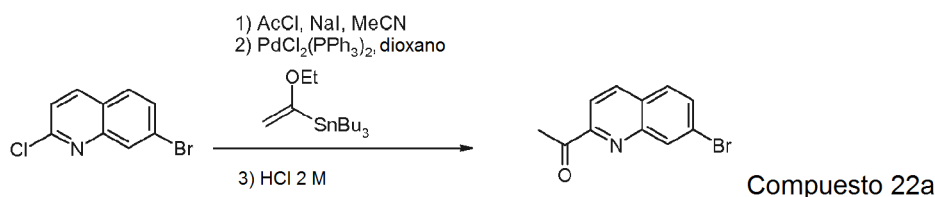


21a se preparó de la misma manera que **20a** reemplazando ácido 2-metil-but-3-enoico por ácido (R)-2-metil-pent-4-enoico (preparado como se describe en Synlett 2002, N.º 12, 2039-2040, 82 mg, 0,72 mmol), para proporcionar el compuesto del título (280 mg, 67 %) en forma de una espuma de color blanco.



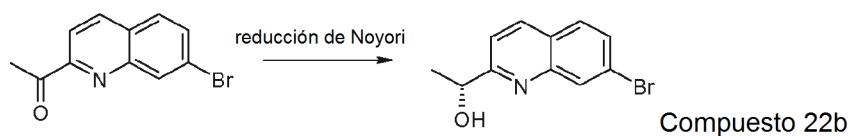
A **21a** (250 mg, 0,43 mmol) en tolueno anhidro (144 ml) a TA y en una atmósfera de nitrógeno, se añadió catalizador Hoveyda-Grubbs de 2ª generación (54 mg, 0,09 mmol). La reacción se calentó a 120 °C durante 2 h, después de lo cual se añadió una cantidad adicional del catalizador Hoveyda-Grubbs de 2ª generación (25 mg, 0,04 mmol). Después de 1 h más a 120 °C, la reacción se enfrió a TA y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando 1:0 después 3:1 de acetato de etilo/acetona para proporcionar un sólido de color pardo. Este se trituró con 3:1 de éter dietílico/acetato de etilo para dar el compuesto del título (50 mg, 22 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) 0,91 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,99 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,29 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,59 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,67 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,70-1,84 (m, 1H), 1,92-2,15 (m, 4H), 2,33-2,48 (m, 1H), 2,63-2,98 (m, 3H), 3,53 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 3,60-3,72 (m, 1H), 4,42 (dd, *J* = 6,7, 2,2 Hz, 1H), 4,52-4,61 (m, 1H), 5,62-5,74 (m, 1H), 6,11 (c, *J* = 6,7 Hz, 1H), 6,16 (c, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,42 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,53-6,66 (m, 1H), 6,75 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J* = 8,7, 1,0 Hz, 1H), 7,80-7,96 (m, 3H), 9,16 (s, 1H). CLEM (m/z) 550,3 [M+H], Tr = 1,50 min.

Ejemplo 22

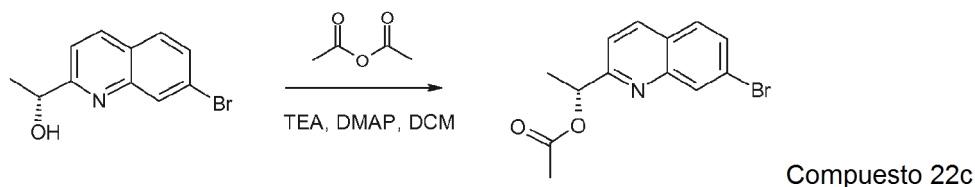


A una suspensión agitada de 7-bromo-2-cloro-quinolina (8,10 g, 33,4 mmol) y yoduro sódico (50,0 g, 334 mmol) en

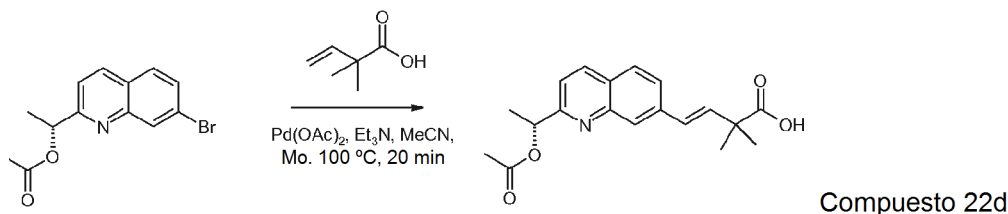
acetonitrilo (27 ml) se añadió lentamente cloruro de acetilo (3,56 ml, 50,0 mmol). El matraz se tapó y se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C durante 3 h antes de dejarse enfriar. La mezcla se trató secuencialmente con una solución acuosa al 10 % p/p de carbonato potásico (80 ml), una solución acuosa al 5 % p/p de sulfito sódico (80 ml) y una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico (80 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (2 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron para dar una 7-bromo-2-yodo-quinolina en bruto. A la quinolina se añadió tributil(1-etoxivinil)estaño (13,6 ml, 40,1 mmol), 1,4-dioxano (67 ml) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (2,37 g, 3,34 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 5 h antes de dejar enfriar. Se añadió ácido clorhídrico acuoso 2 M (67 ml) y la reacción se agitó durante 1 h. La mezcla se filtró y los sólido se lavaron con acetato de etilo y el filtrado se evaporó para retirar los materiales orgánicos. El residuo se extrajo con acetato de etilo (3 x) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El producto se purificó sobre gel de sílice dopado con carbonato potásico al 10 % p/p, eluyendo con un gradiente del 0 al 6 % de acetato de etilo en *iso*-hexanos para proporcionar el compuesto del título (5,5 g, 66 %) en forma de un sólido de color blanco.



Se suspendió dímero de dicloro (*p*-cimeno) rutenio(II) (61 mg, 0,100 mmol) y (1*R*,2*R*)-(-)-*N*-*p*-tosil-1,2-difeniletildiamina (88 mg, 0,012 mmol) en agua desgasificada (40 ml) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 min. La mezcla se agitó a 70 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 90 min. La mezcla turbia de color naranja resultante se dejó enfriar a TA. Se añadió **22a** (5,00 g, 20 mmol) en tetrahidrofurano desgasificado (40 ml), seguido de formiato sódico (6,8 g, 100 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a 40 °C durante 4 h y se dejó enfriar. Después este se diluyó con acetato de etilo y agua y la capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de del 0 % al 30 % de acetato de etilo en *iso*-hexanos para proporcionar el compuesto del título (4,96 g, 98 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

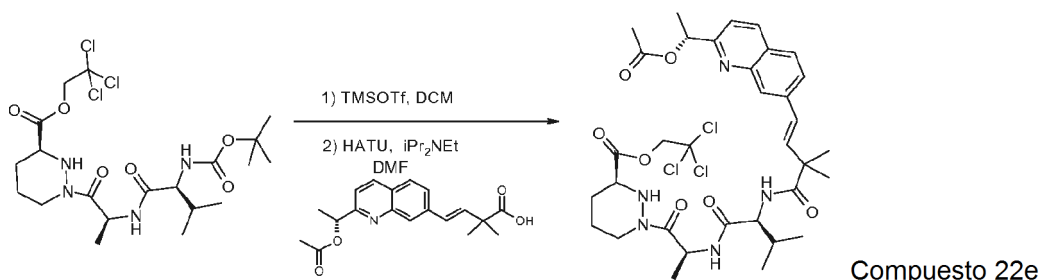


A una solución de **22b** (1,00 g, 3,97 mmol) y trietilamina (1,65 ml, 11,9 mmol) en diclorometano anhidro a 0 °C, se añadió anhídrido acético (0,75 ml, 7,93 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (24 mg, 0,197 mmol). La mezcla de reacción se agitó y se dejó calentar a TA. Después de 1,5 h, se añadió agua (100 ml) y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano (2 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un residuo en bruto. Este se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexanos (66 ml) después 95:5 de *iso*-hexanos/acetato de etilo (300 ml), después 9:1 de *iso*-hexanos/acetato de etilo (1066 ml) para producir el compuesto del título (1,16 g, 99 %) en forma de un aceite incoloro.

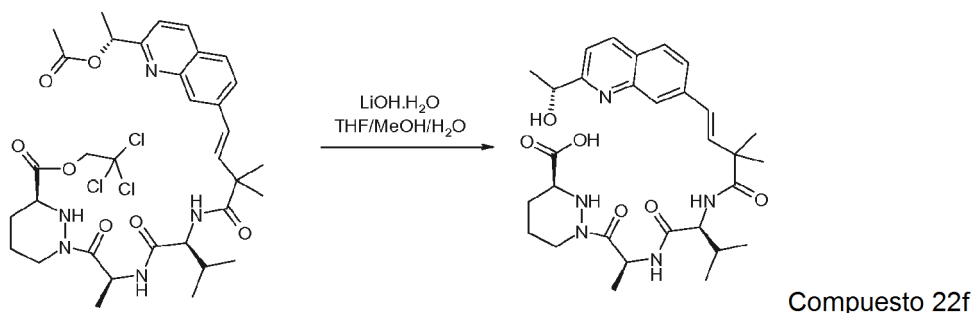


A una solución de ácido acético **22c** (1,16 g, 3,95 mmol) en acetonitrilo anhidro se añadió acetato de paladio (II) (89 mg, 0,395 mmol), ácido 2,2-dimetil-but-3-enoico (496 mg, 4,35 mmol), tri(*o*-tolil)fosfina (241 mg, 0,790 mmol) y trietilamina (1,09 ml, 7,90 mmol), después la mezcla se calentó en el microondas a 100 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío, después se añadió agua (200 ml) y los materiales orgánicos se extrajeron con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un residuo en bruto. Este se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando 95:5 de *iso*-hexanos/acetato de etilo (300 ml), después 9:1 de *iso*-hexanos/acetato de etilo (1066 ml), después 3:1

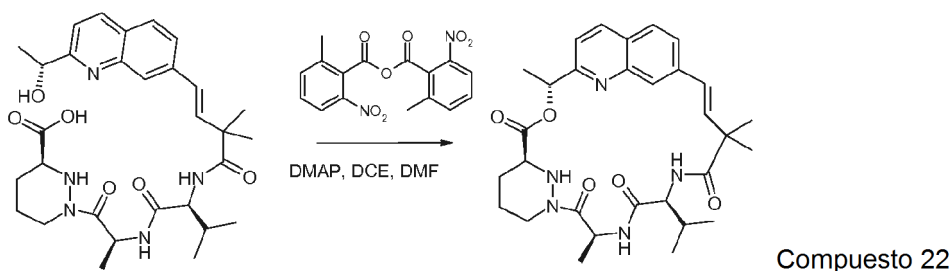
de *iso*-hexanos/acetato de etilo (1066 ml) para producir el compuesto del título (792 mg, 61 %) en forma de un sólido de color blanco.



- 5 Una solución de **1e** (1,29 g, 2,42 mmol) en diclorometano (12 ml) se enfrió en un baño de hielo-agua en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,715 ml, 4,84 mmol) y la solución resultante se agitó durante 1 h. La reacción se interrumpió con *N,N*-diisopropiletilamina (1,69 ml, 9,68 mmol) y la mezcla de reacción se concentró al vacío para dar 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidropiridazin-3-carboxílico en forma de un sólido de color blanco que se usó sin purificación adicional. A una solución de **22d** (792 mg, 2,42 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (2,11 ml, 12,1 mmol) y metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (1,01 g, 2,66 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante 15 min, después se enfrió de nuevo a 0 °C y se añadió 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico generado en la etapa previa, en forma de una solución en *N,N*-dimetilformamida (10,7 ml). Después, la mezcla de reacción se dejó calentar a TA con agitación. Después de 1 h, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). Las fases se separaron y la acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un residuo en bruto. Este se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando 95:5 de *iso*-hexanos/acetona (1000 ml), después 9:1 de *iso*-hexanos/acetona (1 l), después 85:15 de *iso*-hexanos/acetona (1 l), después 3:1 de *iso*-hexanos/acetona (1 l), después 7:3 de *iso*-hexanos/acetona (1 l) para producir el compuesto del título (1,11 g, 62 %) en forma de un sólido incoloro.

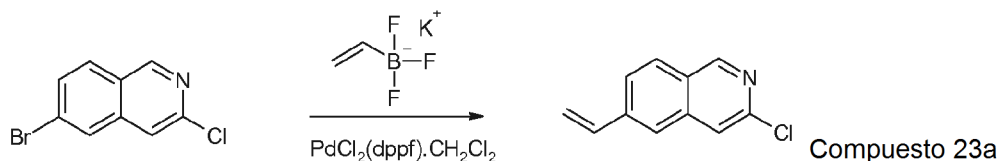


- 25 Después, se añadieron una solución de **22e** (1,11 g, 1,50 mmol) en tetrahidrofurano (14,7 ml) se enfrió en un baño de hielo-agua y metanol (7,4 ml), agua (7,4 ml), y monohidrato de hidróxido de litio (252 mg, 6,0 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h en el baño de hielo-agua y después se inactivó con ácido clorhídrico acuoso 1 M (6 ml, 6,0 mmol). La solución resultante se concentró al vacío y el producto en bruto se concentró en metanol (4 x 250 ml), después acetoneitrilo (4 x 250 ml) y tolueno (5 x 250 ml). Después, el sólido aislado se dejó en el criodesecador durante una noche para proporcionar el compuesto del título (853 mg, rendimiento cuantitativo) en forma de un sólido de color blanco.

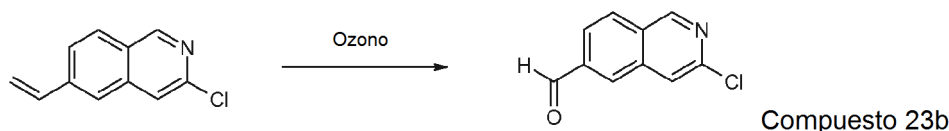


En una atmósfera de nitrógeno, se disolvieron anhídrido 2-metil-6-nitrobenzoico (2,59 g, 7,51 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (1,38 g, 11,3 mmol) en 1,2-dicloroetano (500 ml) y la solución resultante se calentó a 50 °C. El ácido secund. en bruto de la etapa anterior, Se disolvió **22f** (853 mg, 1,50 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (19 ml) y se añadió gota a gota a la mezcla de reacción mediante una bomba de jeringa durante 6 h. Después de completarse la adición, después, la bomba de jeringa se enjuagó con más cantidad de *N,N*-dimetilformamida (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 40 min. Después de este tiempo, la mezcla se concentró para dar un residuo. Este se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexanos (66 ml), después 4:1 de *iso*-hexanos/acetona (726 ml), después 7:3 de *iso*-hexanos/acetona (726 ml), después 3:2 de *iso*-hexanos/acetona (726 ml). La columna inicial dio un producto impuro (1,10 g) que contenía *N,N*-dimetilformamida. A esto se le añadió salmuera (200 ml) y los materiales orgánicos se extrajeron con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un producto impuro (900 mg) que no contiene *N,N*-dimetilformamida. Este residuo se purificó mediante una segunda cromatografía sobre gel de sílice usando 95:5 de *iso*-hexanos/acetona (6 l), después 93:7 de *iso*-hexanos/acetona (1,5 l), después 88:12 de *iso*-hexanos/acetona (3 l), después 82:16 de *iso*-hexanos/acetona hasta que el producto eluyó de la columna. Se aislaron dos lotes del producto deseado con una pureza del 87 % (lote A) y pureza del 77 % (lote B). El lote A se trituró dos veces con éter dietílico al 100 % para dar el compuesto del título (241 mg) con una pureza de aproximadamente el 90-95 %. La purificación del lote B mediante HPLC preparativa de fase inversa dio el compuesto del título (181 mg) con una pureza de aproximadamente >95 %. El lote A y B se combinaron para dar el compuesto del título (422 mg, 51 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) 0,94 (t *app*, *J* = 6,7 Hz, 6H), 1,34 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,58 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,62-1,75 (m, 5H), 1,82-1,91 (m, 1H), 1,92-2,03 (m, 2H), 2,66-2,78 (m, 1H), 3,78 (d *app*, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,25-4,33 (m, 1H), 4,34-4,43 (m, 1H), 5,71 (c, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,89 (c, *J* = 6,7 Hz, 1H), 6,24 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 6,46 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 7,27 (d *a*, *J* = 9,8 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,75 (ABc, Δδ_{AB} = 0,03, *J*_{AB} = 8,54 Hz, 2H), 8,18 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H). CLEM (m/z) 550,1 [M+H], Tr = 2,24 min.

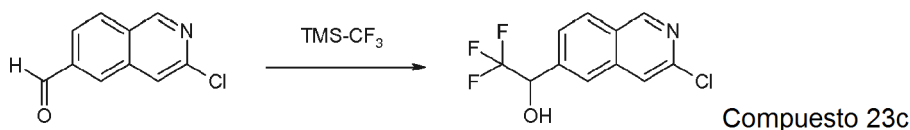
Ejemplo 23



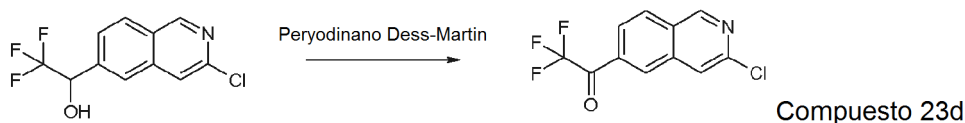
Una solución de 6-bromo-3-cloro-isoquinolina (2,0 g, 8,25 mmol) en *n*-propanol (90 ml) se preparó y se añadió viniltrifluoroborato potásico (1,11 g, 8,25 mmol). La solución se purgó con nitrógeno durante 10 min antes de la adición de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II), complejo con diclorometano (128 mg, 0,157 mmol) y trietilamina (1,15 ml, 8,25 mmol). Después, la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 3 min más antes de calentar a reflujo durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se dejó enfriar a TA y se añadió agua. Después, los materiales orgánicos se extrajeron con éter dietílico (3 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un residuo en bruto. Este se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando 9:1 de *iso*-hexanos/éter dietílico para dar el compuesto del título (1,26 g, 80 %) en forma de un aceite.



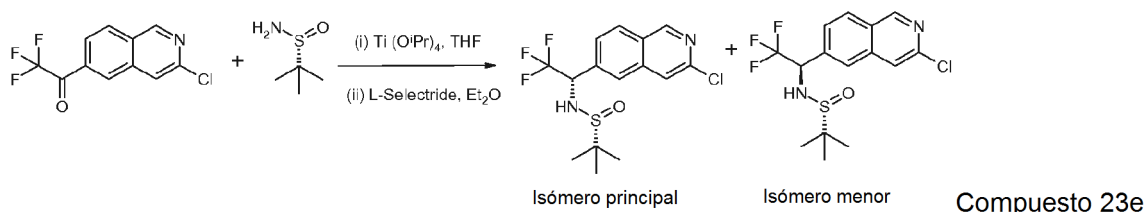
Una suspensión de **23a** (1,24 g, 6,54 mmol) en metanol (125 ml) y diclorometano (125 ml) se enfrió a -78 °C. La reacción se ozonolizó hasta que persistió un color azul (en aproximadamente 15 min), después se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 15 min para purgar el ozono. Después, la reacción se trató con bicarbonato sódico sólido (549 mg, 6,54 mmol) y sulfuro de dimetilo (1,31 ml, 1,31 mmol). La mezcla se dejó calentar a TA y después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío. Se añadió agua (200 ml) al residuo y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (1,02 g, 81 %) en forma de un aceite.



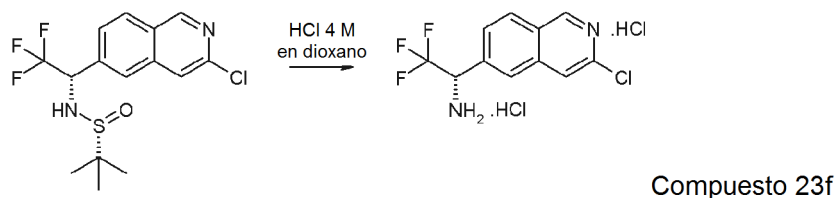
A una solución de **23b** (1,02 g, 5,32 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a 0 °C se añadió una solución de trimetil(trifluorometil)silano (3,19 ml, 2 M en tetrahidrofurano, 6,38 mmol), seguido de una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (0,053 ml, 1 M en tetrahidrofurano, 0,053 mmol) y la solución resultante se agitó a 0 °C durante 1,5 h. Después, la mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se añadió ácido clorhídrico 2 M (10 ml) y la mezcla se agitó durante 10 min antes de la adición de agua (200 ml). Después, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (1,30 g, 93 %) en forma de un sólido.



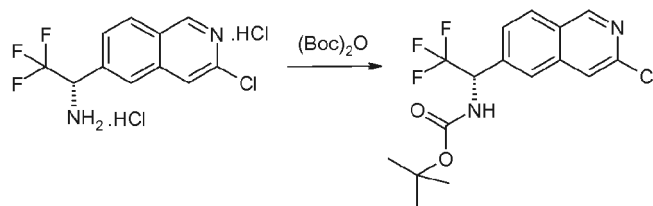
A una solución de **23c** (1,30 g, 4,97 mmol) en diclorometano (14,7 ml) a 0 °C se añadió una solución de peryodinato de Dess-Martin (14,7 ml, 15 % en diclorometano, 6,96 mmol) y la mezcla de reacción se agitó y se dejó calentar a TA. Se añadió metabisulfito sódico acuoso 1 M (100 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min. A esta mezcla se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml) y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (200 ml), seguido de salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (1,0 g, 78 %) en forma de un sólido.



Una mezcla de **23d** (686 mg, 2,64 mmol), (R)-2-metil-2-propanosulfonamida (400 mg, 3,30 mmol) e isopropóxido de titanio (IV) (1,95 ml, 6,60 mmol) en tetrahidrofurano (27,4 ml) se calentó a reflujo durante 16 h y después se dejó enfriar a TA. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se redisolvió en éter dietílico (27,4 ml), después se enfrió a -78 °C. A esta mezcla se añadió una solución de L-selectride® (7,93 ml, 1,0 M en tetrahidrofurano, 7,93 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. Después, se añadió salmuera (30 ml) y la mezcla se dejó calentar a TA. Se añadieron más salmuera (200 ml) y acetato de etilo (300 ml) y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano (500 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un residuo en bruto. Este se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando una elución en gradiente de diclorometano a 99:1 de diclorometano/metanol para dar el compuesto del título (553 mg, rendimiento del 57 %, 94 % d.e.).

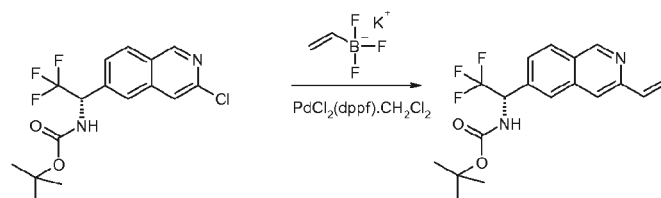


A una solución de **23e** (553 mg, 1,52 mmol) en metanol (10 ml) se añadió una solución 4 M de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (1,52 ml, 6,06 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min. Se añadió más cantidad de una solución 4 M de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (1,52 ml, 6,06 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min, después se concentró al vacío para dar el compuesto del título (507 mg, rendimiento cuantitativo).



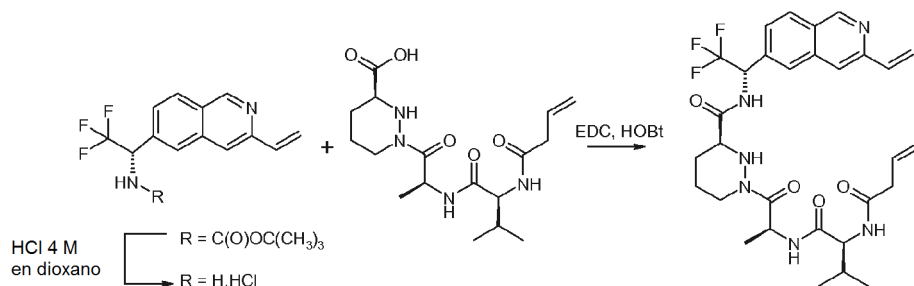
Compuesto 23g

Una mezcla de **23f** (507 mg, 1,52 mmol) y trietilamina (0,84 ml, 6,08 mmol) en diclorometano (20 ml) se agitó a 0 °C para dar una solución. Después, se añadió una solución de dicarbonato de di-*tert*-butilo (497 mg, 2,28 mmol) en diclorometano (4 ml) y la mezcla de reacción se agitó y se dejó calentar a TA durante 24 h. Se añadió agua (200 ml) y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para dar un residuo (816 mg). Este residuo se disolvió en diclorometano (20 ml) y se enfrió a 0 °C, después se añadió trietilamina (0,84 ml, 6,08 mmol), seguido de una solución de dicarbonato de di-*tert*-butilo (497 mg, 2,28 mmol) en diclorometano (4 ml) y la mezcla de reacción se agitó y se dejó calentar a TA durante 72 h. Se añadió más cantidad de dicarbonato de di-*tert*-butilo (162 mg, 0,74 mmol) y la agitación se continuó durante 30 min, después se añadió agua (100 ml) y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un residuo en bruto. Este se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando elusión en gradiente de 9:1 de *iso*-hexanos/acetato de etilo a 1:1 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para dar el compuesto del título (140 mg, 25 %) en forma de un aceite.



Compuesto 23h

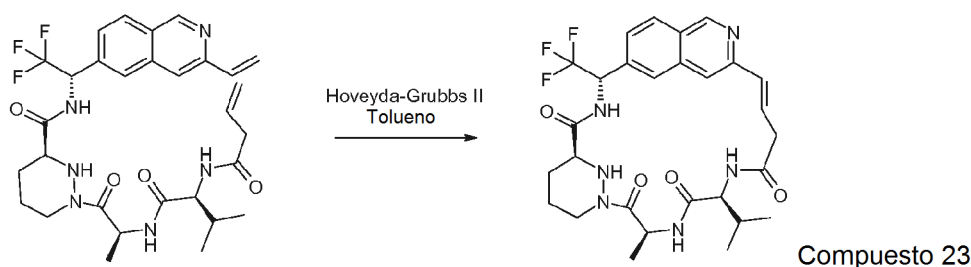
A una solución de **23g** (135 mg, 0,37 mmol) en *n*-propanol (6 ml) se añadió viniltrifluoroborato potásico (55 mg, 0,412 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (5,8 mg, 0,007 mmol) y trietilamina (0,052 ml, 0,37 mmol). La suspensión se evacuó y se purgó 3 veces con nitrógeno antes de calentar a 100 °C durante 2 h. Después de este tiempo adicional, se añadió viniltrifluoroborato potásico (100 mg, 0,748 mmol) y se continuó calentando a 100 °C durante 16 h. Después de este tiempo, se añadió más cantidad de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (9 mg, 0,011 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 150 °C durante 90 min. Después de este tiempo, se añadió más cantidad de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (9 mg, 0,011 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 150 °C durante 10 min. Se añadió agua (100 ml) a la mezcla de reacción y después la capa acuosa se extrajo con éter dietílico (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (132 mg, rendimiento cuantitativo).



Compuesto 23i

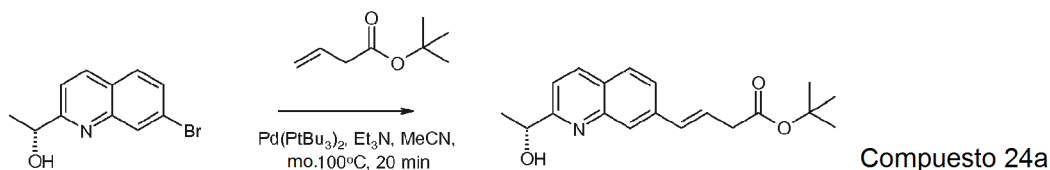
A una solución de **23h** (132 mg, 0,37 mmol) en metanol (2 ml) se añadió ácido clorhídrico 4 M en 1,4-dioxano (0,37 ml, 0,75 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 30 min. Se añadió más cantidad de ácido clorhídrico 4 M en 1,4-dioxano (3,0 ml, 6,08 mmol) y la agitación se continuó durante 2 h, después la mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un residuo. Después, el residuo se concentró en éter dietílico (2 ml), seguido de acetonitrilo (10 ml) y esto se repitió dos veces para dar sal de ácido clorhídrico de (S)-2,2,2-trifluoro-1-(3-vinil-isoquinolin-6-il)-etilamina (108 mg, rendimiento cuantitativo). A una suspensión de sal de ácido clorhídrico de (S)-2,2,2-trifluoro-1-(3-vinil-isoquinolin-6-il)-etilamina (108 mg, 0,374 mmol) en acetonitrilo (2 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se

añadió ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-but-3-enoilamino-3-metilbutirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (138 mg, 0,37 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (100 mg, 0,52 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (63 mg, 20 % en peso en agua, 0,37 mmol). La suspensión resultante se agitó a 0 °C durante 15 min antes de retirar del baño de hielo-agua y de agitar a TA durante 16 h. Se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,5 ml, 2,87 mmol) y la solución se agitó a TA durante 2,5 h, momento en el que se añadió más cantidad de ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-but-3-enoilamino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (69 mg, 0,19 mmol) y se continuó agitando. Después de 1 h, se añadió clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (134 mg, 0,70 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hora. Después de este tiempo, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se diluyó con acetato de etilo (60 ml). Se añadió agua (50 ml) y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2 x 10 ml) y los materiales orgánicos combinados se lavaron con cloruro de amonio (2 x 50 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para dar un residuo en bruto. Este se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando elusión en gradiente de 9:1 de *iso*-hexanos/acetato de etilo a 4:1 de *iso*-hexanos/acetato de etilo a 1:1 de *iso*-hexanos/acetato de etilo y finalmente 0:1 de *iso*-hexanos/acetato de etilo. Esto dio el compuesto del título (124 mg, 55 %).

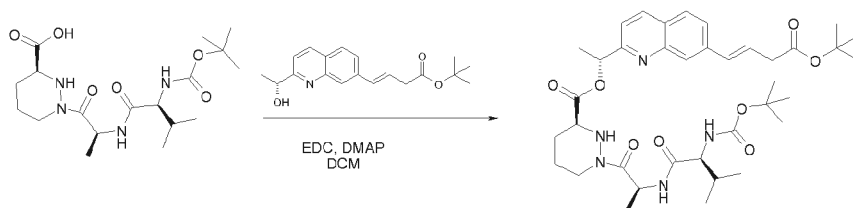


A una solución de **23i** (124 mg, 0,21 mmol) en tolueno (69 ml) se añadió catalizador Hoveyda-Grubbs de 2ª generación (13 mg, 0,02 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 115 °C durante 1,5 h. Se añadió más cantidad de catalizador Hoveyda-Grubbs de 2ª generación (13 mg, 0,02 mmol) y se continuó calentando a 120 °C durante 50 min. Se añadió más cantidad de catalizador Hoveyda-Grubbs de 2ª generación (13 mg, 0,02 mmol) y se continuó calentando a 120 °C durante 30 min. Después de este tiempo, la mezcla se dejó enfriar a TA y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo a 9:1 de acetato de etilo/acetona. Se recogió un producto impuro (28,3 mg), que se purificó adicionalmente por TLC preparativa eluyendo con 95:5 de acetato de etilo/acetona para proporcionar el compuesto del título (4 mg, 3 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) 0,99 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,01 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,29-1,39 (m, 1H), 1,69 (d, J = 7,4 Hz, 3H), 1,74-2,01 (m, 5H), 2,73 (td, J = 12,9, 2,9 Hz, 1H), 2,99-3,11 (m, 1H), 3,74-3,83 (m, 1H), 4,26 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 5,48 (c, J = 7,4 Hz, 1H), 5,84 (c, J = 8,3 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 6,62-6,71 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 9,22 (s, 1H). CLEM (m/z) 575,2 [M+H], Tr = 1,53 min.

Ejemplo 24

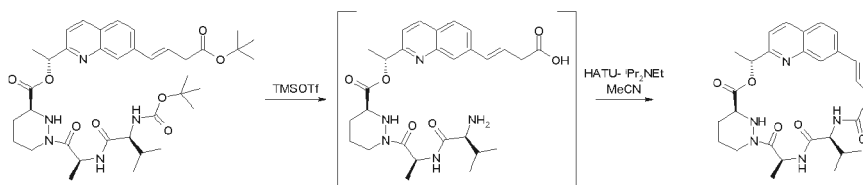


A una solución de (R)-1-(7-bromo-quinolin-2-il)-etanol (295 mg, 1,17 mmol) en acetonitrilo anhidro (12 ml) se añadieron éster *terc*-butílico del ácido but-3-enoico (0,44 ml, 2,75 mmol), bis(tri-*terc*-butilfosfina)paladio (0) (25 mg, 0,049 mmol) y N,N-diciclohexilmetilamina (0,39 ml, 1,83 mmol), después la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un residuo en bruto. Este se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando 95:5 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para producir el compuesto del título (348 mg, 95 %) en forma de un sólido de color blanco.



Compuesto 24b

5 A **24a** (363 mg, 1,16 mmol) y ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (505 mg, 1,26 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (311 mg, 1,62 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (142 mg, 1,16 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. A la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml) y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Después, la fase acuosa se lavó con diclorometano (20 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre
10 sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un residuo en bruto. Este se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando 4:1 de *iso*-hexanos/acetato de etilo (120 ml), después 7:3 de *iso*-hexanos/acetato de etilo (855 ml), después 3:2 de *iso*-hexanos/acetato de etilo (540 ml) para producir el compuesto del título (357 mg, 44 %) en forma de un sólido de color blanco.

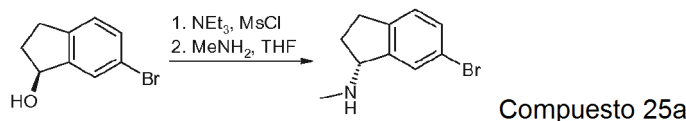


Compuesto 24

15 A una solución de **24b** (342 mg, 0,492 mmol) en diclorometano (2,5 ml) a 0 °C se añadió trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,18 ml, 0,96 mmol) y la solución de color amarillo pálido se agitó a 0 °C durante 2,75 h. Se añadió más cantidad de trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,073 ml, 0,45 mmol) y la agitación se continuó durante 1,33 h. Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,6 ml, 3,44 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 min, después se concentró al vacío para dar el (R)-1-[7-((E)-3-carboxi-propenil)-quinolin-2-il]-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico intermedio (266 mg, 0,45 mmol). A una solución de (R)-1-[7-((E)-3-carboxi-propenil)-quinolin-2-il]-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidropiridazin-3-carboxílico (266 mg, 0,45 mmol) en acetonitrilo (50 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se
20 añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,343 ml, 1,971 mmol) y metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (262 mg, 0,70 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C y se dejó calentar a TA durante 16 h. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa 2 M de ácido clorhídrico (20 ml) y la mezcla se concentró al vacío. La capa acuosa se extrajo con 9:1 de diclorometano/metanol (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (2 x 200 ml), después salmuera (1 x 100 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para dar un residuo en bruto. Este se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando elusión en gradiente de 97:3 de acetato de etilo/acetona a 94:6 de acetato de etilo/acetona. Se recogieron 45 mg de producto impuro, que se trituraron con éter dietílico para dar el
25 compuesto del título (25,4 mg, 10 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 0,99 (d, *J* = 6,48 Hz, 3H), 1,01 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,64 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,66-1,72 (m, 1H), 1,74 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,85-2,08 (m, 4H), 2,75 (dd, *J* = 2,9, 12,9 Hz, 1H), 2,97-3,07 (m, 1H), 3,35-3,40 (m, 1H), 3,79-3,88 (m, 1H), 4,23 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 4,43 (d a, *J* = 11,2 Hz, 1H), 5,72 (c, *J* = 7,1 Hz, 1H), 5,94 (c, *J* = 6,9 Hz, 1H), 6,41 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 6,55 (dt, *J* = 4,7, 16,7 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,75 (dd, *J* = 1,3, 8,7 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H). CLEM (*m/z*) 522,2 [M+H], Tr = 1,90 min.

Ejemplo 25

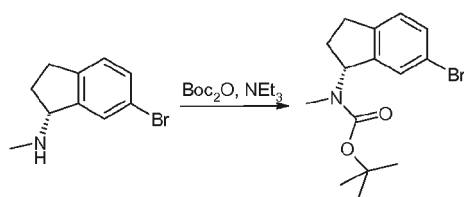
40



Compuesto 25a

45 Una solución fría (-20 °C) de (S)-6-bromo-indan-1-ol (1,0462 g, 4,910 mmol, preparada como se describe en el documento WO 2009/003719) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) se trató secuencialmente con trietilamina (2,7 ml, 19,639 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (760 µl, 9,820 mmol). Después de agitar a -30 °C durante 2,5 h, se añadió una solución de dietilamina (2 M en tetrahidrofurano, 25 ml, 50 mmol). Después de agitar a TA durante 22,5 h, la mezcla de reacción se filtró. El sólido de color blanco se aclaró con éter dietílico. El filtrado se evaporó a

sequedad para proporcionar el compuesto del título (1,11 g, rendimiento cuantitativo) en forma de un sólido de color blanco.

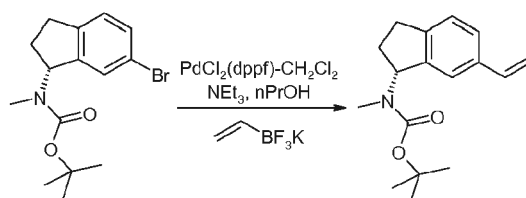


Compuesto 25b

5

Una solución de **25a** (1,11 g, 4,910 mmol) se trató secuencialmente con dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,714 g, 7,856 mmol) y trietilamina (690 μ l, 4,91 mmol). Después de agitar durante 25,5 h, los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Isolute de 50 g, eluyendo con un gradiente continuo de 1:0 a 9:1 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (1,4224 g, 89 %) en forma de un sólido de color blanco en forma de una mezcla de rotámeros.

10

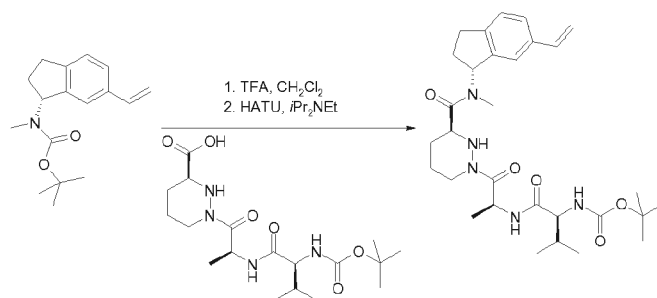


Compuesto 25c

Una solución de **25b** (1,4224 g, 4,363 mmol), complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio - diclorometano (71,3 mg, 0,087 mmol), vinyltrifluoroborato potásico (701,3 mg, 5,236 mmol) y trietilamina (610 μ l, 4,363 mmol) en *n*-propanol anhidro (40 ml) se desgasificó burbujeando nitrógeno a través durante 30 min. Después, la suspensión de color rojo se sometió a reflujo durante 17,5 h. Después de enfriar a TA, la mezcla se inactivó con agua y la capa acuosa se extrajo con éter dietílico (2 x). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Isolute de 50 g, eluyendo con un gradiente continuo de 1:0 a 4:1 de *iso*-hexanos/éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (977,3 mg, 82 %) en forma de un sólido de color blanco en forma de una mezcla de rotámeros.

15

20



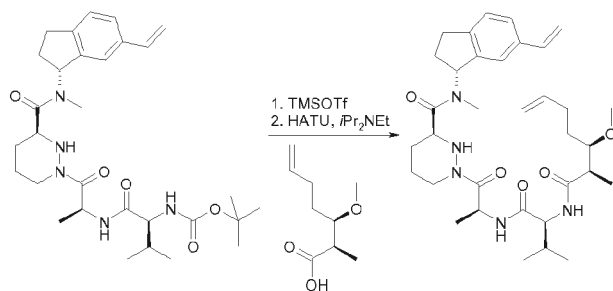
Compuesto 25d

Una solución enfriada (0 °C) de **25c** (977,3 mg, 3,575 mmol) en diclorometano (20 ml) se trató con ácido trifluoroacético (5 ml). Después de agitar durante 30 min a TA, los volátiles se retiraron al vacío y el ácido trifluoroacético residual se retiró por destilación azeotrópica con tolueno (3 x) para proporcionar la sal de amonio correspondiente en forma de un sólido de color rosa. Una solución enfriada (0 °C) de la sal de amonio en bruto, ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico en bruto (3,932 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (2,5 ml, 14,300 mmol) en acetonitrilo (60 ml) se trató con metanamio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (1,903 g, 5,005 mmol). Después de agitar durante 20 h a TA, la reacción se interrumpió con ácido clorhídrico (1 M, 100 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y los volátiles se retiraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (798,9 mg, 36 %) en forma de un sólido de color blanco en forma de una mezcla de rotámeros.

30

35

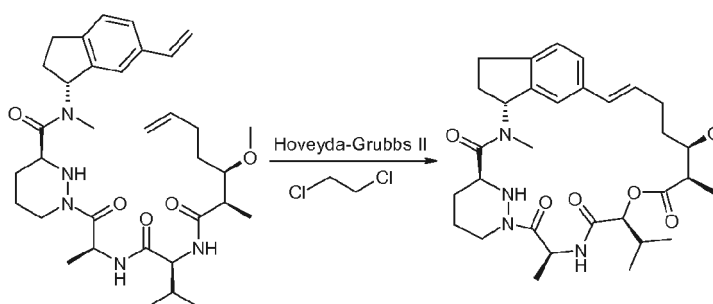
40



Compuesto 25e

El Compuesto 25e se preparó de la misma manera que **22e** usando **25d** en lugar de **1e** con un rendimiento del 27 % en forma de una mezcla de rotámeros compleja.

5



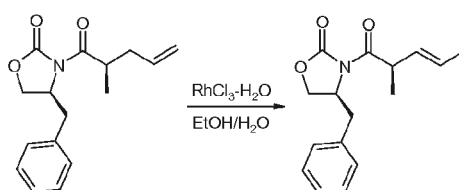
Compuesto 25

Una solución de **25e** (238,3 mg, 0,390 mmol) en dicloroetano (100 ml) se trató con catalizador Hoveyda-Grubbs de 2^a generación (48,9 mg, 0,078 mmol). Después de agitar a reflujo durante 1,5 h, la reacción se enfrió a TA y los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Isolute de 10 g eluido por gravedad con un gradiente continuo de 1:0 a 95:5 de acetato de etilo/metanol, seguido de TLC preparativa eluyendo con 97:3 de acetato de etilo/metanol (2 eluciones) para proporcionar el compuesto final (10,2 mg, 5 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CD₃CN) δ 0,85-0,97 (m, 6H), 1,21-1,35 (m, 8H), 1,42-1,62 (m, 3H), 1,64-1,77 (m, 2H), 1,80-1,89 (m, 2H), 2,27-2,38 (m, 2H), 2,52 (dd, *J* = 7,6, 3,1 Hz, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,82-3,06 (m, 2H), 3,27-3,35 (m, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,80-3,91 (m, 1H), 4,06 (dd, *J* = 9,1, 8,2 Hz, 1H), 4,23 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 4,41 (dd, *J* = 12,9, 3,6 Hz, 1H), 5,44 (pentuplete app, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,10-6,30 (m, 2H), 6,43 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,13-7,28 (m, 2H). CLEM (*m/z*) 582,3 [M+H], Tr = 2,57 min.

10

15

20 Ejemplo 26

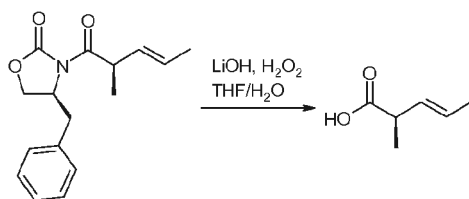


Compuesto 26a

Una solución de (S)-4-bencil-3-((R)-2-metil-pent-4-enil)-oxazolidin-2-ona (1,65 g, 6,04 mmol, preparada como en *Synlett* 2002, 12, 2039-2040) en etanol/agua (22 ml, 10:1) se trató con hidrato de cloruro de rodio (III) (31,6 mg, 0,15 mmol). Después de agitar a 85 °C durante 24 h, la mezcla de reacción se enfrió a TA y los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Isolute de 50 g, eluyendo con un gradiente continuo de 1:0 a 4:1 de *iso*-hexanos/éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (892,7 mg, 54 %) en forma de un aceite incoloro.

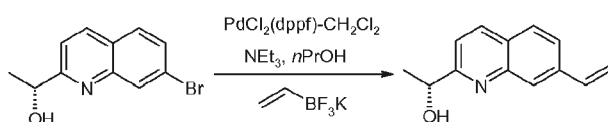
25

30



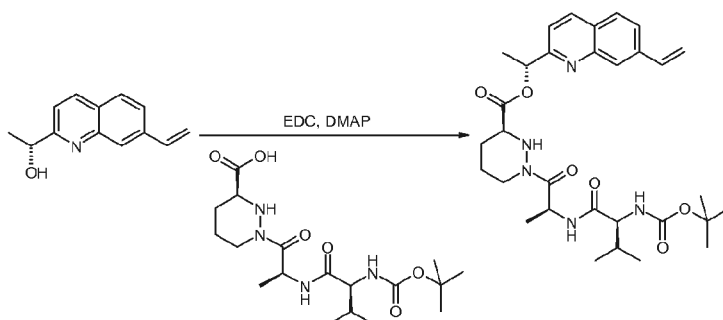
Compuesto 26b

Una solución enfriada (0 °C) de **26a** (893 mg, 3,27 mmol) en tetrahidrofurano/agua (30 ml, 2:1) se trató posteriormente con peróxido de hidrógeno (1,7 ml, 16,33 mmol, 30 % en agua) e hidrato de hidróxido de litio (274 mg, 6,53 mmol). Después de agitar durante 1,5 h a 0 °C, la reacción se interrumpió con metabisulfito sódico (6,2 g, 32,66 mmol). Después de agitar a TA durante 40 min, la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico (2 M) y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x). Los extractos orgánicos se combinaron, se filtraron a través de un separador de fases y los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Isolute de 25 g, eluyendo con un gradiente continuo de 1:0 a 4:1 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (307,1 mg, 82 %) en forma de un aceite incoloro.



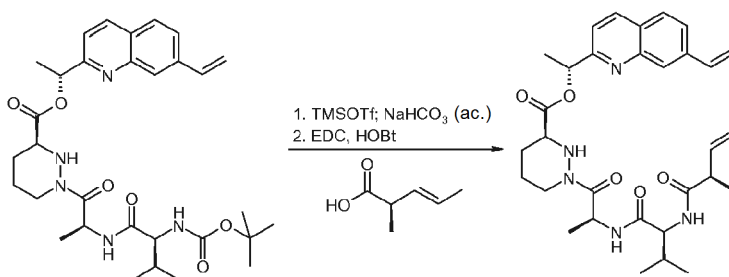
Compuesto 26c

El Compuesto **26c** se preparó de la misma manera que éster *tert*-butílico del ácido metil-((*R*)-6-vinil-indan-1-il)-carbámico usando (*R*)-1-(7-bromo-quinolin-2-il)-etanol en lugar de éster *tert*-butílico del ácido ((*R*)-6-bromo-indan-1-il)-metil-carbámico con rendimiento cuantitativo.



Compuesto 26d

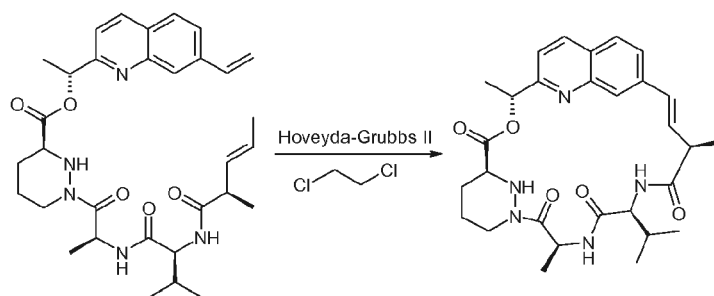
Una solución de ácido (*S*)-1-[(*S*)-2-[(*S*)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino]-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (261,2 mg, 0,653 mmol), **26c** (108,4 mg, 0,544 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (79,7 mg, 0,653 mmol) en diclorometano (10 ml) se trató con clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (166,9 mg, 0,870 mmol). Después de agitar a TA durante 17 h, los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Isolute de 50 g, eluyendo con un gradiente continuo de 1:0 a 1:4 a 0:1 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (139,6 mg, 44 %) en forma de un sólido de color blanco.



Compuesto 26e

Una solución enfriada (0 °C) de **26d** (139,6 mg, 0,240 mmol) en diclorometano anhidro (10 ml) se trató con metanosulfonato de trimetilsililo (90 µl, 0,480 mmol). Después de agitar durante 1,5 h a 0 °C, la reacción se

- interrumpió con bicarbonato sódico saturado. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se combinaron, se filtraron a través de un separador de fases y los volátiles se retiraron al vacío para proporcionar la amina intermedia. Una solución de esta amina, ácido (E)-(R)-2-metil-pent-3-enoico (32,9 mg, 0,288 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (38,9 mg, 0,288 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se trató con clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (64,4 mg, 0,336 mmol). Después de agitar a TA durante 17,5 h, los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Isolute de 25 g, eluyendo con un gradiente continuo de 1:0 a 0:1 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (69,8 mg, 50 %) en forma de un aceite incoloro.

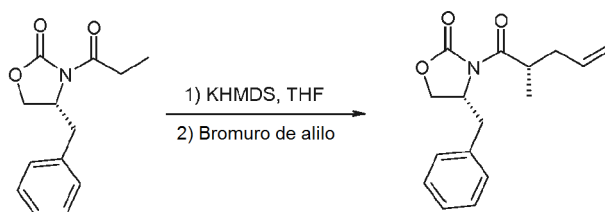


Compuesto 26

10

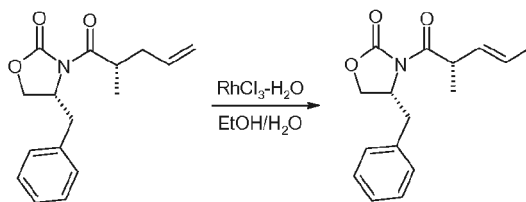
- El Compuesto 26 se preparó de la misma manera que el compuesto 25 usando **26e** en lugar de metil-((*R*)-6-vinil-indan-1-il)-amida del ácido (*S*)-1-((*S*)-2-((*S*)-2-((2*R*,3*R*)-3-metoxi-2-metil-hept-6-enoilamino)-3-metil-butirilamino]-propionil)-hexahidro-piridazin-3-carboxílico con un rendimiento del 4 %. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 0,94-1,00 (m, 6H), 1,47 (d, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,63 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,67-1,80 (m, 5H), 1,85-2,07 (m, 3H), 2,76 (td, *J* = 12,1, 3,3 Hz, 1H), 3,79-3,86 (m, 1H), 4,28 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 4,36-4,46 (m, 1H), 5,73 (c, *J* = 7,1 Hz, 1H), 5,93 (c, *J* = 6,9 Hz, 1H), 6,32-6,51 (m, 2H), 7,41 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,77-7,85 (m, 2H), 8,21 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H). CLEM (*m/z*) 536,1 [M+H], Tr = 1,80 min.

20 Ejemplo 27



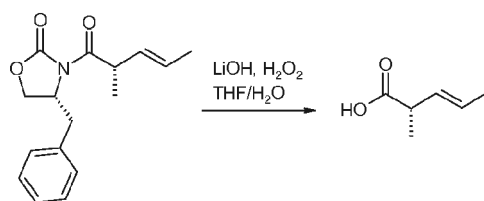
Compuesto 27a

- Una solución enfriada (-78 °C) de (*R*)-4-bencil-3-propionil-oxazolidin-2-ona (3,00 g, 12,9 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (40 ml) se trató con bis(trimetilsilil)amida potásica (19,3 ml, 19,3 mmol, 1 M en tetrahidrofurano). Después de agitar durante 0,45 h a -78 °C, la mezcla se trató con bromuro de alilo (5,6 ml, 64,3 mmol). Después de agitar durante 2 h a -40 °C, la reacción se interrumpió con ácido clorhídrico 2 M. El material acuoso se extrajo con acetato de etilo (2 x 50). Los extractos orgánicos se combinaron y los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Biotage de 50 g, eluyendo con un gradiente continuo de 1:0 a 1:1 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (2,73 g, 78 %) en forma de un aceite incoloro.



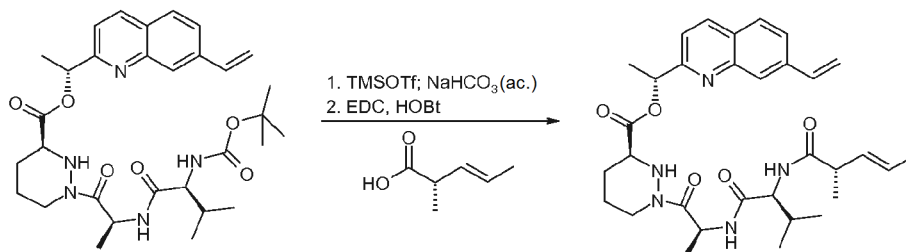
Compuesto 27b

- Una solución de **27a** (2,73 g, 9,97 mmol) en etanol/agua (22 ml, 10:1) se trató con hidruro de cloruro de rodio (III) (52 mg, 0,25 mmol). Después de agitar a 85 °C durante 3 h, la mezcla de reacción se enfrió a TA y los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Biotage de 50 g eluyendo con un gradiente continuo de 1:0 a 4:1 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (1,76 g, 65 %) en forma de un aceite incoloro.



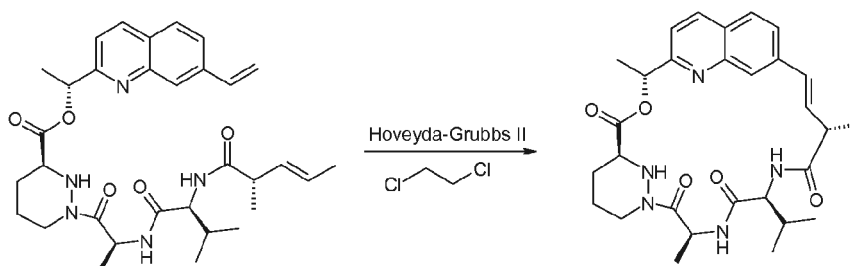
Compuesto 27c

Una solución fría (0 °C) de **27b** (1,76 g, 6,44 mmol) en tetrahidrofurano/agua (60 ml, 2:1) se trató posteriormente con peróxido de hidrógeno (3,3 ml, 32,2 mmol, 30 % en agua) e hidrato de hidróxido de litio (534 mg, 12,9 mmol).
 5 Después de agitar durante 2 h a 0 °C, la reacción se interrumpió con metabisulfito sódico (12,2 g, 64,4 mmol). Después de agitar a TA durante 1 h, la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 2 M y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x100 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se filtraron y los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Biotage de 50 g eluyendo con un gradiente continuo de 1:0 a 4:1 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (463 mg, 63 %) en forma de un aceite incoloro.
 10



Compuesto 27d

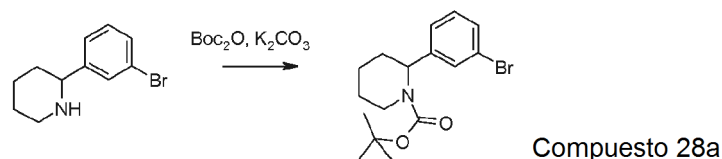
Una solución enfriada (0 °C) de (R)-1-(7-vinil-quinolin-2-il)-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (380 mg, 0,65 mmol) en diclorometano anhidro (10 ml) se trató con metanosulfonato de trimetilsililo (237 µl, 1,31 mmol). Después de agitar durante 1 h a 0 °C, la reacción se interrumpió con bicarbonato sódico saturado. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se separaron y se combinaron, los volátiles se retiraron al vacío para proporcionar la amina intermedia (305 mg). Una solución de esta amina, **27c** (90 mg, 0,76 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (103 mg, 0,76 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se trató con clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (170 mg, 0,89 mmol). Después de agitar a TA durante 16 h, los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Biotage de 25 g, eluyendo con un gradiente continuo de 1:0 a 0:1 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (236 mg, 65 %) en forma de un aceite incoloro.
 15
 20
 25



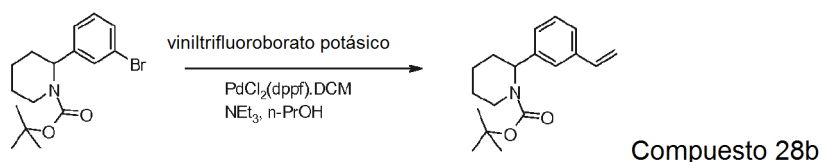
Compuesto 27

El Compuesto 27 se preparó de la misma manera que el compuesto 25 usando **27d** en lugar de metil-((R)-6-vinil-indan-1-il)-amida del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-((2R,3R)-3-metoxi-2-metil-hept-6-enoilamino)-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico con un rendimiento del 5 %. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 0,85-1,00 (m, 6H), 1,30 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,58 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,62-1,80 (m, 6H), 1,83-2,07 (m, 3H), 2,70-2,82 (m, 1H), 3,38-3,48 (m, 1H), 3,76-3,84 (m, 1H), 4,20-4,28 (m, 1H), 4,36-4,47 (m, 1H), 5,62-5,74 (m, 1H), 5,93 (c, J = 6,9 Hz, 1H), 6,30-6,51 (m, 2H), 7,39 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,70-7,80 (m, 2H), 8,13-8,22 (m, 1H). CLEM (m/z) 536,2 [M+H], Tr = 2,15 min.
 30

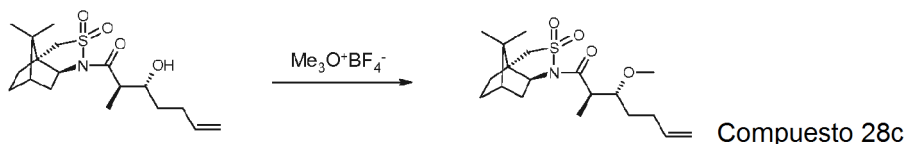
Ejemplo 28



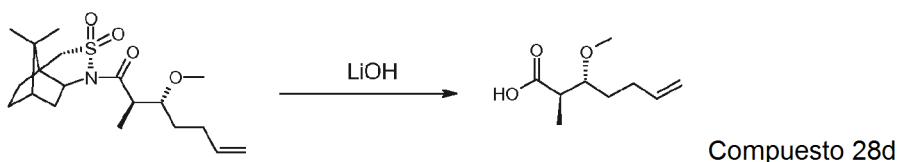
- 5 Se añadieron carbonato potásico (647 mg, 4,68 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (716 mg, 3,28 mmol) a 2-(3-bromo-fenil)-piperidina (750 mg, 3,12 mmol) en diclorometano (10 ml). Después de agitar durante una noche a TA, se añadió agua (20 ml) a la solución. La solución bifásica resultante se separó en fases orgánica y acuosa. La fase acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano (20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (1,03 g, 97 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido.
- 10



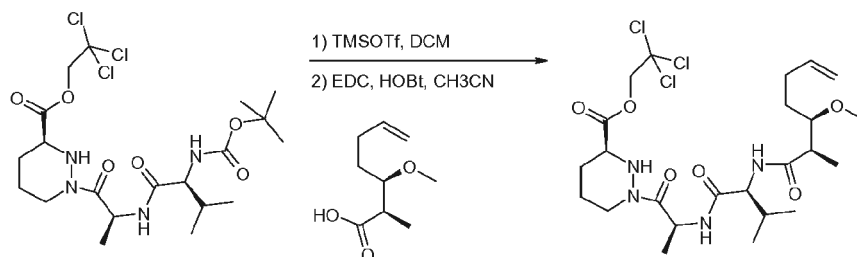
- 15 A una solución de **28a** (1,03 g, 3,03 mmol) y vinyltrifluoroborato potásico (488 mg, 3,64 mmol) en *n*-propanol (30 ml), en una atmósfera de nitrógeno se añadió aducto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaldio (II), diclorometano (49 mg, 0,06 mmol) y trietilamina (306 mg, 422 μ l, 3,03 mmol). La reacción se calentó a reflujo y se dejó en agitación durante 3 h antes de enfriar a TA. La mezcla de reacción se vertió en agua y la solución resultante se extrajo con éter dietílico (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente por etapas de 1:0 a 4:1 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (652 mg, 75 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido.
- 20



- 25 Se preparó una solución de (2R, 3R)-1-((1R,5S)-10,10-dimetil-3,3-dioxo-3lambda*6*-tia-4-azatriciclo[5,2,1,0*1,5*]dec-4-il)-3-hidroxi-2-metil-hept-6-en-1-ona (250 mg, 0,703 mmol) en diclorometano anhidro (7 ml) y se añadió tetrafluoroborato de trimetiloxonio (208 mg, 1,406 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 15 h. La mezcla de reacción se trató con metanol (1 ml), después ácido clorhídrico 2 M (20 ml) y salmuera saturada (20 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml) y el extracto se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó para dar una goma de color amarillo. La goma se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando 4:1 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para dar el compuesto del título (223 mg, 86 %) en forma de una goma incolora.
- 30

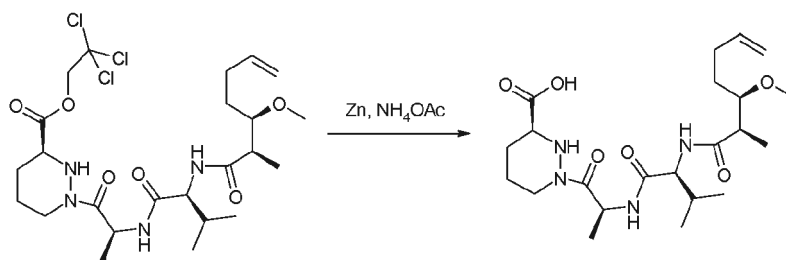


- 35 Se añadió una solución 2 M de hidróxido de litio en agua (5 ml, 10 mmol) a una solución agitada de **28c** (223 mg, 0,60 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml). La mezcla agitada se calentó a 60 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se evaporó parcialmente antes de añadir ácido clorhídrico 2 M (20 ml). La solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). El extracto se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó para dar una goma de color amarillo (209 mg). La goma se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando 3:1 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para producir el compuesto del título (68 mg, 66 %) en forma de una goma de color amarillo.
- 40



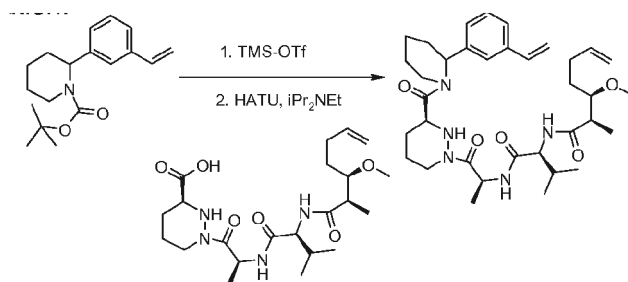
Compuesto 28e

Una solución de 2,2,2-tricloroetil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-metilbutirilamino)-propionil]-hexahidropiridazin-3-carboxílico (316 mg, 0,59 mmol) en diclorometano anhidro (10 ml) se enfrió a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno antes de añadir trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (160 µl, 0,885 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h antes de añadir a *N,N*-diisopropiletilamina (413 µl, 2,36 mmol) para proporcionar 2,2,2-tricloroetil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidropiridazin-3-carboxílico. La mezcla se evaporó y el residuo se disolvió con ácido (2R,3R)-3-metoxi-2-metil-hept-6-enoico (162 mg, 0,94 mmol.) en acetonitrilo (13 ml) y se añadieron clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (250 mg, 1,32 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (220 mg, 1,32 mmol). La reacción se agitó a TA durante 15 h, después se evaporó para dar un aceite de color amarillo. El aceite se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo para dar el compuesto del título (425 mg, 77 %) en forma de un sólido de color blanco.



Compuesto 28f

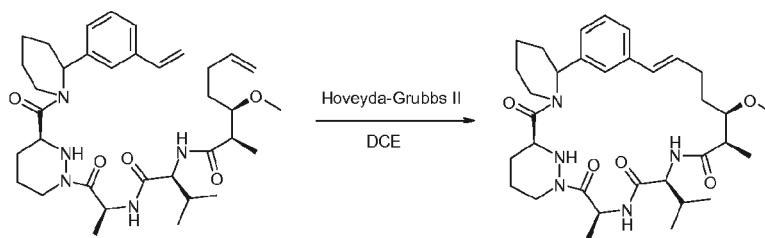
Una solución de **28e** (425 mg, 0,725 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se preparó y se añadió polvo de cinc (0,48 g, 7,25 mmol), seguido de una solución acuosa de acetato amónico (1 M, 5 ml, 5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 15 h. La reacción se filtró a través de hyflo-supercel lavando a través con acetato de etilo. La mezcla se trató con ácido clorhídrico (2 M, 30 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (25 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se filtraron y se evaporaron para dar una goma incolora (299 mg) que se usó directamente sin purificación adicional.



Compuesto 28g

Una solución de éster *terc*-butílico del ácido 2-(3-vinil-fenil)-piperidin-1-carboxílico (650 mg, 2,26 mmol) en diclorometano (15 ml) se enfrió a 0 °C, antes de añadir trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (569 µl, 3,39 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h antes de añadir *N,N*-diisopropiletilamina (1,6 ml, 5,24 mmol) para proporcionar la 2-(3-vinil-fenil)-piperidina en forma de un sólido de color amarillo. El sólido se disolvió de nuevo, junto con **28f** (900 mg, 1,98 mmol) en acetonitrilo (20 ml). La solución se enfrió a 0 °C, antes de añadir metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (1,05 g, 2,77 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,4 ml, 7,92 mmol). La mezcla de reacción agitada se dejó calentar lentamente a TA. Después de 2 h, el disolvente se evaporó y el residuo restante se disolvió en acetato de etilo (30 ml) y se lavó con agua (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente por etapas de 1:0 a 0:1 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (1,25 g, 100 %) en forma de un sólido de color

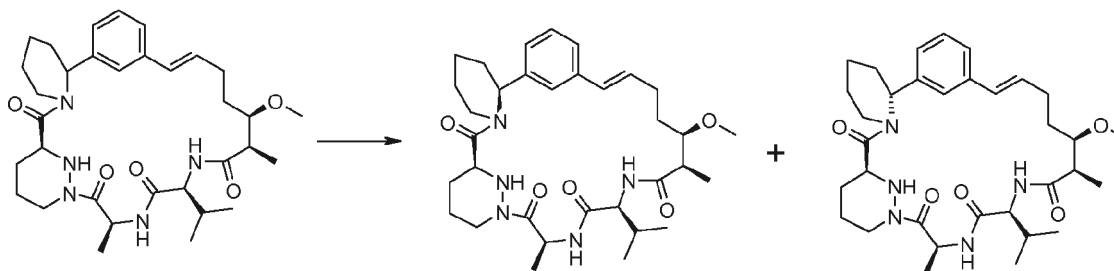
amarillo.



Compuesto 28

- 5 A una solución agitada de **28 g** (1,05 mg, 1,68 mmol) en 1,2-dicloroetano (550 ml) se añadió catalizador Hoveyda-Grubbs de 2^a generación (105 mg, 0,168 mmol). La solución se calentó a 84 °C y se dejó en agitación durante 2,5 h. El disolvente se evaporó y el residuo restante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente por etapas de 1:0:0 a 0:9:1 de *iso*-hexanos/acetato de etilo/acetona. Después, este material se sometió a una segunda ronda de cromatografía sobre gel de sílice usando el mismo gradiente para proporcionar un sólido de color amarillo.
- 10 Una ronda final de cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo puro y eluyendo estrictamente por gravedad proporcionó el compuesto del título (175 mg, 18 %) en forma de un sólido de color blanco en forma de una mezcla 6:4 de diaestereoisómeros. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,84 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,91-1,01 (m, 6H), 1,24-1,37 (m, 6H), 1,47-2,03 (m, 14H), 2,06 (s, 2H), 2,14-2,25 (m, 1H), 2,43-2,77 (m, 4H), 3,48 (s, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,63-3,86 (m, 1H), 4,00 (t app, *J* = 14,7 Hz, 1H), 4,12-4,17 (m, 1H), 4,53-4,65 (m, 1H), 5,45 (c, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,27-6,50 (m, 2H), 6,99-7,10 (m, 2H), 7,14-7,22 (m, 1H), 7,32-7,38 (m, 1H). CLEM (*m/z*) 596,4 [M+H], Tr = 2,51 min.
- 15

Ejemplos 29 y 30



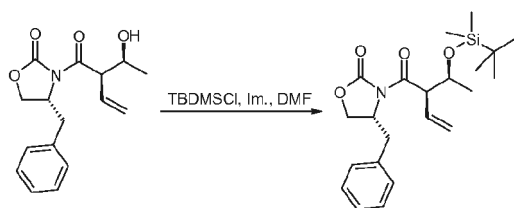
Compuesto 29

Compuesto 30

- 20 El Compuesto 28 (155 mg, 0,26 mmol) se disolvió en una mezcla 1:1 de acetonitrilo/agua a una concentración de 7,8 mg/ml. Después, esta solución se eluyó a través de un sistema de HPLC de fase inversa equipado con una columna Phenomenex Gemini 10μ 110A, 250 x 21,2 mm, usando un flujo isocrático de 2:3 de acetonitrilo/agua a 20 ml/min. La mezcla se resolvió en los 2 diaestereoisómeros separados. Durante la concentración, cada diaestereoisómero separado produjo un sólido de color blanco. La estereoquímica de cada isómero no se determinó. Primer isómero eluido, Compuesto 29 (15 mg, 10 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,89-1,05 (m, 8H), 1,20-1,44 (m, 10H), 1,51-1,79 (m, 3H), 1,83-1,99 (m, 4H), 2,03-2,27 (m, 3H), 2,33-2,67 (m, 3H), 2,76 (t app, *J* = 12,3 Hz, 1H), 3,09 (t app, *J* = 12,3 Hz, 1H), 3,22-3,38 (m, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,54-3,62 (m, 1H), 4,17 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 4,59 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 5,39-5,53 (m, 1H), 6,01 (s, 1H), 6,09-6,23 (m, 1H), 6,30-6,55 (m, 2H), 6,99-7,23 (m, 4H). CLEM (*m/z*) 596,4 [M+H], Tr = 2,53 min.
- 25
- 30

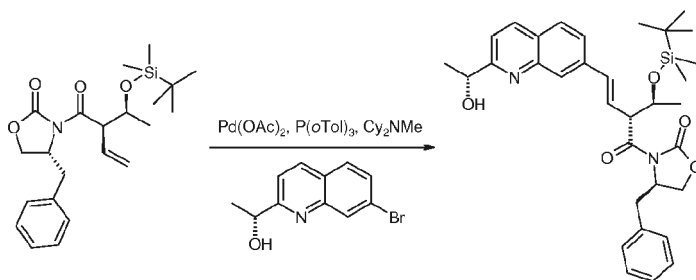
- Segundo isómero eluido, Compuesto 30 (22 mg, 14%). RMN ¹H (300 MHz, CD₃CN) δ 0,98-1,04 (m, 6H), 1,26-1,38 (m, 7H), 1,62-1,80 (m, 5H), 1,83-2,00 (m, 4H), 2,03-2,14 (m, 1H), 2,16-2,25 (m, 2H), 2,36-2,51 (m, 2H), 2,54-2,66 (m, 1H), 2,68-2,82 (m, 1H), 3,03-3,16 (m, 1H), 3,26-3,34 (m, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,64-3,73 (m, 1H), 3,76-3,86 (m, 1H), 4,00 (t app, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,16 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 4,55-4,66 (m, 1H), 5,41-5,53 (m, 1H), 5,97-6,06 (m, 1H), 6,10-6,22 (m, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,38-6,49 (m, 1H), 7,00-7,11 (m, 2H), 7,14-7,23 (m, 3H). CLEM (*m/z*) 596,3 [M+H], Tr = 2,49 min.
- 35

Ejemplo 31



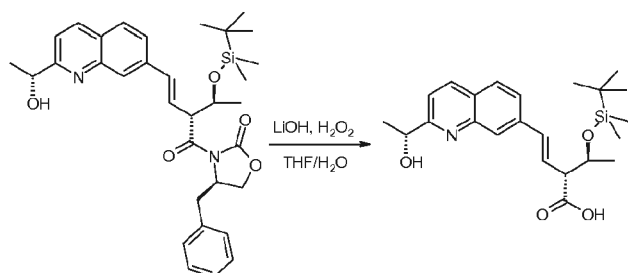
Compuesto 31a

- 5 Una solución enfriada (0 °C) de (R)-4-bencil-3-[(R)-2-((S)-1-hidroxi-etil)-but-3-enoil]-oxazolidin-2-ona (233,6 mg, 0,807 mmol, preparada como se describe en Org. Lett. 2007, 9, 1635-1638) e imidazol (241,7 mg, 3,551 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) se trató con cloruro de *tert*-butildimetilsililo (158,2 mg, 1,049 mmol). Después de agitar durante 24 h a TA, la reacción se interrumpió con cloruro de amonio saturado. La capa acuosa se extrajo con éter dietílico (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Isolute de 25 g, eluyendo con un gradiente continuo de 1:0 a 4:1 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (294,6 mg, 90%) en forma de un aceite incoloro.



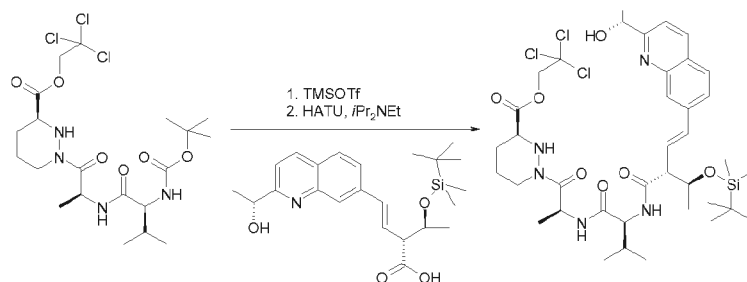
Compuesto 31b

- 15 Una solución de **31a** (294,6 mg, 0,730 mmol), (R)-1-(7-bromo-quinolin-2-il)-etanol (184,0 mg, 0,730 mmol), acetato de paladio (II) (32,8 mg, 0,146 mmol), tri-(*o*-toluil)fosfina (44,4 mg, 0,146 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (10 ml) se trató con *N,N*-diciclohexilmetilamina (250 μ l, 1,168 mmol). Después de agitar a 100 °C durante 5 h, la reacción se enfrió a TA, se diluyó con diclorometano y bicarbonato sódico saturado. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se combinaron, se filtraron a través de un separador de fases y los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Isolute de 25 g eluyendo con un gradiente continuo de 1:0 a 7:3 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (230,8 mg, 55 %) en forma de un aceite incoloro.



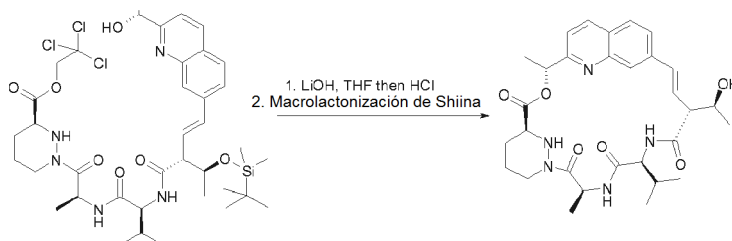
Compuesto 31c

- 25 Una solución fría (0 °C) de **31b** (230,8 mg, 0,401 mmol) en tetrahidrofurano/agua (15 ml, 2:1) se trató a continuación con peróxido de hidrógeno (acuoso al 30 %, 210 μ l, 2,005 mmol) e hidrato de hidróxido de litio (33,7 mg, 0,803 mmol). Después de agitar durante 2 h a 0 °C, la reacción se interrumpió con metabisulfito sódico (765 mg, 4,1 mmol). Después de agitar durante 3,5 h a TA, los volátiles se retiraron al vacío. Después, la mezcla se diluyó con agua y el pH se ajustó con carbonato potásico. La capa acuosa se lavó con diclorometano (2 x 20 ml) y se acidificó con ácido clorhídrico 2 M (pH ~1), después se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). Todos los orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Isolute de 25 g, eluyendo con un gradiente continuo de 1:0 a 0:1 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (69,8 mg, 42 %) en forma de un sólido de color blanco.



Compuesto 31d

El Compuesto 31d se preparó de la misma manera que **22e** usando **31c** en lugar de ácido (E)-4-[2-((R)-1-acetoxi-etil)-quinolin-7-il]-2,2-dimetil-but-3-enoico con un rendimiento del 46 %.



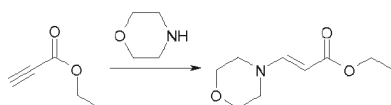
Compuesto 31

5

El Compuesto 31 se preparó de la misma manera que el Compuesto 22 usando **31d** en lugar de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-((E)-4-[2-((R)-1-hidroxi-etil)-quinolin-7-il]-2,2-dimetil-but-3-enoilamino)-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidropiridazin-3-carboxílico con un rendimiento del 10 %. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,00 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,01 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,22-1,44 (m, 4H), 1,64 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,68-1,77 (m, 4H), 1,89-2,08 (m, 3H), 2,71-2,84 (m, 1H), 3,78-3,86 (m, 1H), 4,11 (dd, $J = 8,2, 6,2$ Hz, 1H), 4,17-4,25 (m, 2H), 4,38-4,47 (m, 1H), 5,68 (c, $J = 7,1$ Hz, 1H), 5,94 (c, $J = 6,9$ Hz, 1H), 6,47 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H), 6,69 (dd, $J = 16,5, 5,3$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,76 (dd, $J = 8,7, 1,3$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 8,21 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H). CLEM (m/z) 566,1 [M+H], Tr = 1,65 min.

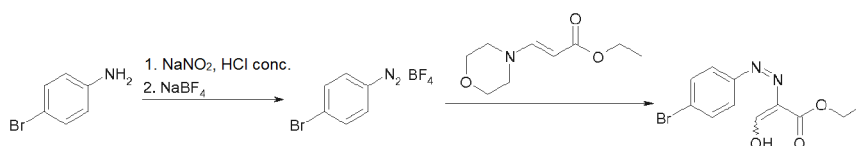
15

Ejemplo 32



Compuesto 32a

20 A una solución enfriada (0 °C) de propiolato de etilo (2 ml, 19,735 mmol) en diclorometano (50 ml) se añadió gota a gota morfolina (1,7 ml, 19,435 mmol). Después de agitar a TA durante 1,5 h, los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Isolute de 50 g, eluyendo con 20:1 de diclorometano/metanol para proporcionar el compuesto del título (3,5034 g, 97 %) en forma de un aceite incoloro.



Compuesto 32b

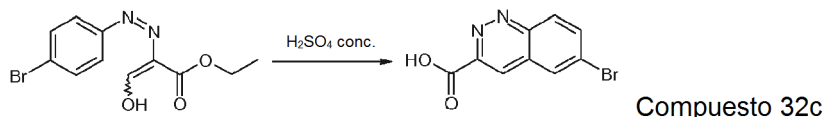
25

Una solución enfriada (0 °C) de 4-bromoanilina (2,7 g, 15,7 mmol) en agua (30 ml) se trató a continuación con ácido clorhídrico concentrado (3,5 ml) y nitrito sódico (1,3 g, 18,840 mmol). Después de 20 min a 0 °C, se añadieron ácido clorhídrico concentrado (5,3 ml) y tetrafluorborato sódico (6,9 g, 62,847 mmol). Después de 40 min a 0 °C, el diazonio intermedio se filtró, se lavó con agua, metanol y éter dietílico (2,1021 g) y se usó sin purificación adicional.

30 Una solución del diazonio (7,762 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se trató con **32a** (1,6614 g, 8,970 mmol). Después de

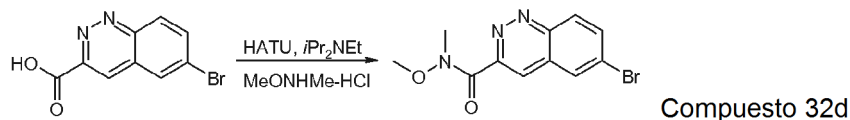
1 h a TA, se añadió gel de sílice. Después de agitar a TA durante 16 h, los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Isolute de 100 g eluyendo con un gradiente continuo de 1:0 a 9:1 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (1,9811 g, 85 %) en forma de un sólido altamente incoloro y en forma de una mezcla de tautómeros.

5



Una solución de **32b** (1,9811 g, 6,623 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (25 ml) se calentó a 100 °C durante 3 h. Después de enfriar a 0 °C, la mezcla se diluyó con agua (150 ml) y un sólido de color pardo se retiró por filtración. El filtrado se extrajo con éter dietílico (2 x 50 ml), diclorometano (2 x 50 ml) y acetato de etilo (50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y los volátiles se retiraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,5094 g, 90 %) en forma de un sólido de color naranja que se volvió oscuro después de un periodo de reposo.

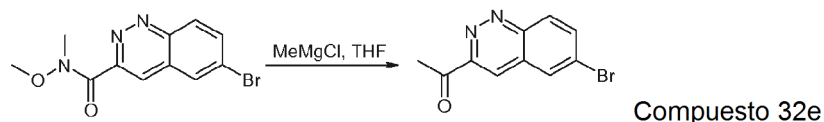
10



15

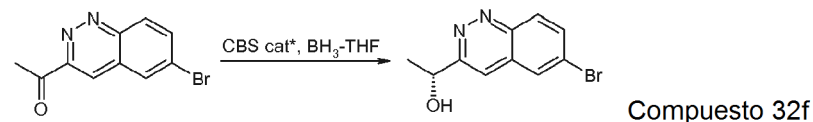
Una solución enfriada (0 °C) de **32c** (1,5094 g, 5,964 mmol), clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (755,9 mg, 7,753 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (4,2 ml, 23,856 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se trató con metanamio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (3,175 g, 8,350 mmol). Después de agitar durante 6 h a TA, la mezcla se enfrió a 0 °C y se inactivó con ácido clorhídrico 1 M (60 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Isolute de 100 g eluyendo con un gradiente continuo de 1:0 a 1:1 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (1,4229 g, 81 %) en forma de un sólido de color amarillo brillante.

20



Una solución enfriada (-78 °C) de **32d** (1,4229 g, 4,805 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se trató con cloruro de metilmagnesio (3,2 ml, 9,610 mmol, 3 M en éter dietílico). Después de 1 h a -78 °C y 3 h a 0 °C, la reacción se interrumpió con cloruro de amonio saturado (30 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Isolute de 100 g, eluyendo con un gradiente continuo de 1:0 a 4:1 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (751,5 mg, 62 %) en forma de un sólido de color amarillo.

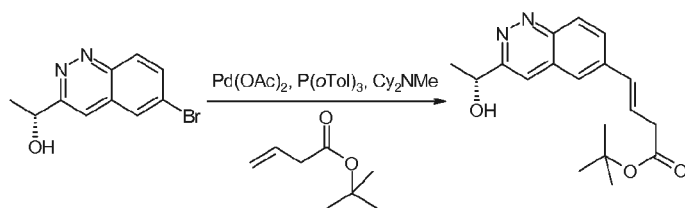
25



Una solución de **32e** (751,5 mg, 2,993 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se trató con (*S*)-(-)-2-metil-CBS-oxazaborolidina (3,6 ml, 3,592 mmol, 1 M en tolueno). Después de 10 min a TA, la mezcla se enfrió a -60 °C y se trató con complejo de borano-tetrahidrofurano (6 ml, 5,986 mmol, 1 M en tetrahidrofurano). Después de 1,5 h a -55 °C a -30 °C, la reacción se interrumpió con metanol (20 ml). Después de agitar a TA durante 16 h, los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Isolute de 50 g, eluyendo con un gradiente continuo de 1:0 a 3:2 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (345,0 mg, 45 %) en forma de un sólido de color amarillo.

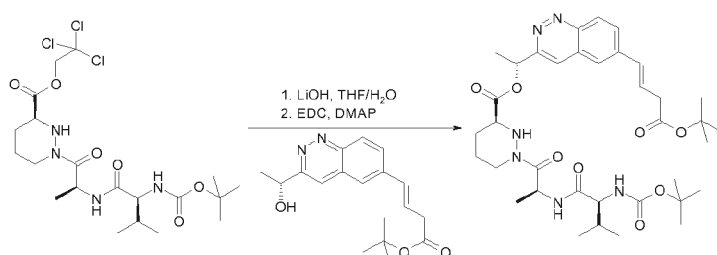
30

35



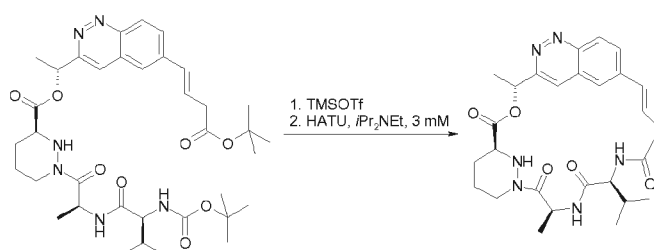
Compuesto 32g

Una solución de **32f** (345,0 mg, 1,363 mmol), acetato de paladio II (61,2 mg, 0,273 mmol), tri-(*o*-toluilo)fosfina (83,1 mg, 0,273 mmol), éster *tert*-butilico del ácido 3-butenoico (560 μ l, 3,407 mmol) y *N,N*-dicrohexilmetilamina (470 μ l, 2,181 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (20 ml) se calentó a 100 °C durante 1,7 h. Después de enfriar a TA los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Isolute de 50 g, eluyendo con un gradiente continuo de 1:0 a 2:3 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (244,1 mg, 57%) en forma de un sólido de color amarillo.



Compuesto 32h

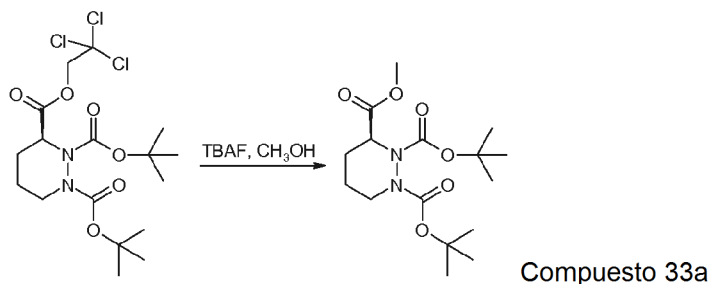
Una solución enfriada (0 °C) de **1e** (422,0 mg, 0,793 mmol) en tetrahidrofurano/agua (25 ml, 4:1) se trató con hidrato de hidróxido de litio (67,0 mg, 1,587 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 1,5 h, la reacción se interrumpió con ácido clorhídrico 1 M (20 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y los volátiles se retiraron al vacío, después el tricloroetanol residual se retiró por destilación azeotrópica con tolueno (3 x) para dar el ácido intermedio en forma de un sólido de color blanco que después se combinó con **32g** (244,1 mg, 0,793 mmol), 4-dimetilaminopiridina (97,0 mg, 0,793 mmol), clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (243,3 mg, 1,269 mmol) y diclorometano (20 ml). Después de agitar a TA durante 16 h, la reacción se interrumpió con ácido clorhídrico diluido. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (30 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se filtraron a través de un separador de fases y los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Isolute de 50 g, eluyendo con un gradiente continuo de 1:0 a 1:2 de *iso*-hexano/sacetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (164,4 mg, 30 % en 2 etapas) en forma de un vidrio de color amarillo.



Compuesto 32

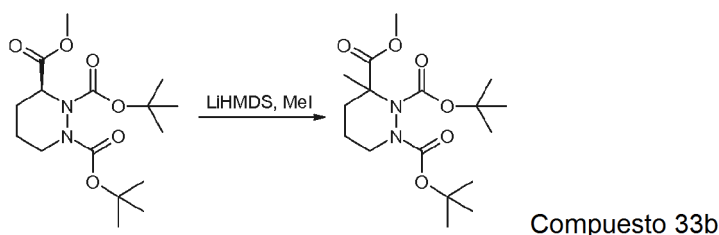
Una solución enfriada (0 °C) de **32h** (164,4 mg, 0,236 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml) se trató con metanosulfonato de trimetilsililo (170 μ l, 0,944 mmol). Después de agitar durante 1 h a 0 °C, la reacción se interrumpió con *N,N*-diisopropiletilamina (330 μ l, 1,888 mmol) y los volátiles se retiraron al vacío. Una solución enfriada (0 °C) del aminoácido en bruto en acetonitrilo (80 ml) se trató posteriormente con *N,N*-diisopropiletilamina (330 μ l, 1,888 mmol) y metanamio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (125,6 mg, 0,330 mmol). Después de agitar a TA durante 2,5 h, los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Isolute de 50 g, eluyendo con un gradiente continuo de 1:0 a 0:1 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto final (170,7 mg) en forma de una mezcla. La HPLC preparativa de fase inversa, que se eluyó con un gradiente de 95:5 a 0:100 de agua/acetonitrilo, proporcionó el compuesto del título (30,6 mg, 25 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,00 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,03 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,61 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,66-2,07 (m, 8H), 2,68-2,81 (m, 1H), 2,97-3,07 (m, 1H), 3,35-3,47 (m, 1H), 3,76-3,89 (m, 1H), 4,28 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,37-4,47 (m, 1H), 4,53-4,67 (m, 1H), 5,52 (c, *J* = 7,1 Hz, 1H), 6,36-6,51 (m, 2H), 6,72 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,97 (dd, *J* = 8,9, 1,6 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H). CLEM (*m/z*) 523,1 [M+H], Tr = 1,65 min.

Ejemplos 33 y 34



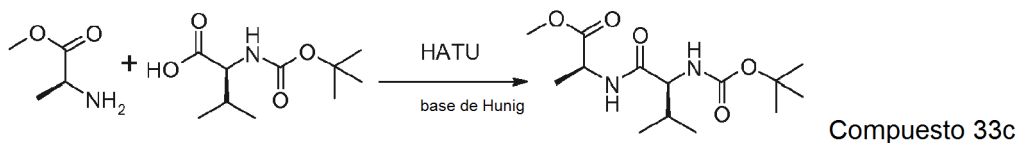
- 5 Una solución enfriada (0 °C) de 3-(2,2,2-tricloro-etil) éster de 1,2-di-*tert*-butil éster del ácido (S)-tetrahidro-piridazin-1,2,3-tricarboxílico (5,5297 g, 11,975 mmol) en tetrahidrofurano/metanol (50 ml, 1:1) se trató con fluoruro de tetrabutilamonio (23,9 ml, 23,950 mmol, 1 M en tetrahidrofurano). Después de agitar a TA durante 24 h, los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se disolvió en éter dietílico y bicarbonato sódico saturado. La capa acuosa se extrajo con éter dietílico (50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Isolute de 100 g, eluyendo con un gradiente continuo de 1:0 a 9:1 de *iso*-hexanos/acetato de etilo, donde las fracciones mixtas se purificaron adicionalmente por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Isolute de 50 g, eluyendo con un gradiente continuo de 1:0 a 4:1 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (3,9765 g, 96 %) en forma de un aceite incoloro y en forma de una mezcla de rotámeros.

15



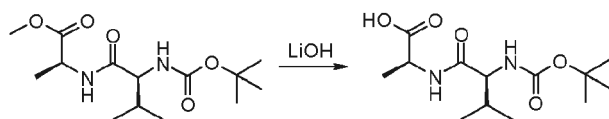
- 20 Una solución enfriada (-78 °C) de **33a** (1,4112 g, 4,097 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) se trató con bis(trimetilsilil)amida de litio (6,2 ml, 6,146 mmol, 1 M en tetrahidrofurano). Después de agitar durante 1,25 h a -78 °C, la mezcla se trató con yodometano (640 µl, 10,242 mmol). Después de agitar durante 1 h a -78 °C, 1 h a 0 °C y 1 h a TA, la reacción se interrumpió con pH 7 tamponado a 0 °C. El extracto acuoso se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Isolute de 50 g, eluyendo con un gradiente continuo de 1:0 a 4:1 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (760,7 mg, 52 %) en forma de un aceite incoloro y en forma de una mezcla de rotámeros.

25



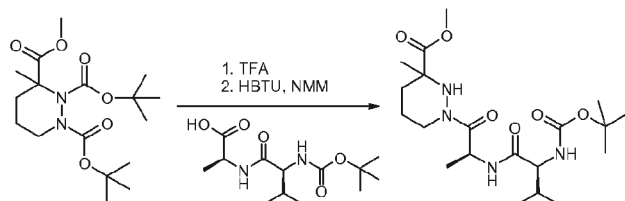
- 30 Una solución fría (0 °C) de ácido (S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico (3,020 g, 13,908 mmol), clorhidrato de éster metílico del ácido (S)-2-amino-propiónico (1,9413 g, 13,908 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (17,1 ml, 55,632 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se trató con metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurano (7,403 g, 19,471 mmol). Después de agitar a TA durante 6 h, la reacción se interrumpió con ácido clorhídrico (1 M, 100 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Isolute de 100 g eluyendo con un gradiente continuo de 1:0 a 3:2 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (4,0996 g, 97 %) en forma de un sólido de color blanco.

35



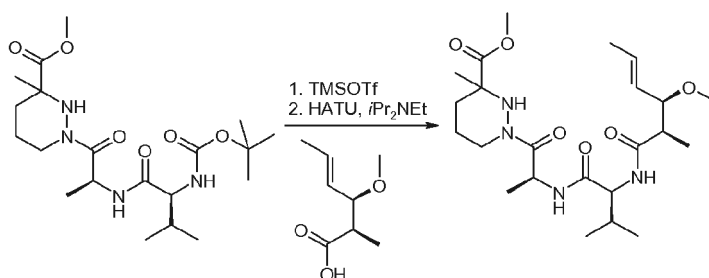
Compuesto 33d

5 Una solución enfriada (0 °C) de **33c** (317,0 mg, 1,048 mmol) en tetrahidrofurano/agua (12 ml, 5:1) se trató con hidrato de hidróxido de litio (88,0 mg, 2,096 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 2,5 h, la reacción se interrumpió con ácido clorhídrico (1 M, 30 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se filtraron a través de un separador de fases y los volátiles se retiraron al vacío para proporcionar un ácido en bruto en forma de un sólido de color blanco.



Compuesto 33e

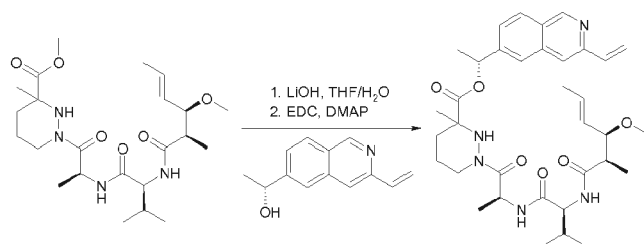
10 Una solución fría (0 °C) de **33b** (376,0 mg, 1,049 mmol) en diclorometano anhidro (15 ml) se trató con ácido trifluoroacético (5 ml). Después de agitar a 0 °C durante 30 min y a TA durante 2 h, se añadió ácido trifluoroacético (4 ml). Después de 1 h, los volátiles se retiraron al vacío y el ácido trifluoroacético residual se retiró por destilación azeotrópica con tolueno (3 x) para proporcionar la sal de amonio de ácido bis-trifluoroacético en forma de un sólido de color blanquecino. Una solución enfriada (0 °C) de la sal de amonio del ácido bis-trifluoroacético y ácido (S)-2-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-propiónico en bruto como se prepara en la etapa previa en diclorometano anhidro (15 ml) se trató posteriormente con *N*-metilmorfolina (580 µl, 5,240 mmol) y hexafluorofosfato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N'*tetrametiluronio (596,2 mg, 1,572 mmol). Después de agitar durante 19 h a TA, la reacción se interrumpió con ácido clorhídrico (1 M, 30 ml). El material acuoso se extrajo con diclorometano (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado y se filtraron a través de un separador de fases. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Isolute de 50 g, eluyendo con un gradiente continuo de 1:0 a 1:2 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (373,1 mg, 83 % en 2 etapas) en forma de una espuma de color blanco y en forma de una mezcla de diaestereoisómeros.



Compuesto 33f

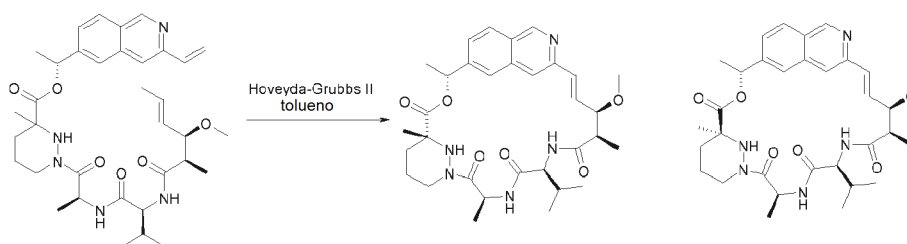
30 Una solución enfriada (0 °C) de **33e** (373,1 mg, 0,871 mmol) en diclorometano anhidro (10 ml) se trató con metanosulfonato de trimetilsililo (310 µl, 1,741 mmol). Después de agitar durante 1 h a 0 °C, la reacción se interrumpió con *N,N*-diisopropiletilamina (610 µl, 3,484 mmol) y los volátiles se retiraron al vacío. Una solución fría (0 °C) de la amina en bruto y ácido (E)-(2R,3R)-3-metoxi-2-metil-hex-4-enoico (137,8 mg, 0,871 mmol) en acetonitrilo anhidro (15 ml) se trató posteriormente con *N,N*-diisopropiletilamina (610 µl, 3,484 mmol) y metanamio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (463,7 mg, 1,219 mmol). Después de agitar a TA durante 18 h, la reacción se interrumpió con ácido clorhídrico (1 M, 30 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con bicarbonato sódico saturado (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Isolute de 25 g, eluyendo con un gradiente continuo de 1:0 a 1:2 a 1:4 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (332,2 mg, 81 %) en forma de un sólido incoloro y en forma de una mezcla de diaestereoisómeros.

40



Compuesto 33g

El Compuesto **33g** se preparó de la misma manera que (R)-1-[6-((E)-3-*tert*-butoxicarbonil-propenil)-cinnolin-3-il]-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-*tert*-butoxicarbonil-amino-3-metilbutiril-amino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico usando **33f** y (R)-1-(3-vinil-isoquinolin-6-il)-etanol en lugar de **1e** y éster *tert*-butilico del ácido (E)-4-[3-((R)-1-hidroxi-etil)-cinnolin-6-il]-but-3-enoico con un rendimiento del 30 % en 2 etapas.



Compuesto 33

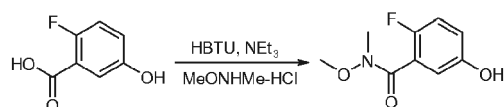
Compuesto 34

10 Una solución de **33 g** (136,2 mg, 0,214 mmol) en tolueno (70 ml) se desgasificó burbujeando gas de N₂ a través durante 20 min. Se añadió catalizador Hoveyda-Grubbs de 2^a generación (27 mg, 0,043 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2,5 h. Se añadió más catalizador Hoveyda-Grubbs de 2^a generación (20 mg) y después se agitó a reflujo durante 1 h, la mezcla se enfrió a TA, los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Isolute de 25 g, eluyendo con un gradiente continuo de 1:0 a 15
10:1 de acetato de etilo/acetona para proporcionar ambos diaestereoisómeros en mezclas separadas. Ambas mezclas se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Isolute de 10 g eluidas por gravedad con un gradiente continuo de 1:0 a 10:1 de acetato de etilo/acetona para proporcionar los diastereoisómeros más polares (19,7 mg, 15 %) en forma de un sólido de color blanco. El diastereómero menos polar se purificó adicionalmente por TLC preparativa eluyendo con acetato de etilo (4 elusiones) y posteriormente 20
TLC preparativa eluyendo con 7:3 de *iso*-hexanos/acetona (2 elusiones) para proporcionar el compuesto del título (7,6 mg, 6 %) en forma de un sólido de color blanco. La estequímica relativa no se asignó.

Diastereoisómero más polar, Compuesto 33: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,83-1,07 (m, 7H), 1,41 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,47 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,70 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,75-1,90 (m, 2H), 1,96-2,15 (m, 3H), 2,64 (dd, *J* = 7,6, 3,1 Hz, 1H), 2,70-2,84 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,90 (dd, *J* = 8,7, 3,1 Hz, 1H), 4,00 (t app, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,10 (s, 1H), 4,58-4,69 (m, 1H), 6,00 (dd, *J* = 9,4, 7,1 Hz, 1H), 6,22 (c, *J* = 6,2 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,13-7,23 (m, 1H), 7,34-7,43 (m, 1H), 7,90-7,97 (m, 2H), 8,47 (s, 1H). CLEM (m/z) 594,3 [M+H], Tr = 1,87 min.

Diastereoisómero menos polar, Compuesto 34: RMN ¹H (300 MHz, CD₃CN) δ -0,51- -0,39 (m, 5H), -0,30 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,06 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,15 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,19 (s, 0,25-0,34 (m, 4H), 0,38-0,45 (m, 1H), 0,81-1,02 (m, 2H), 1,14-1,42 (m, 2H), 2,69 (dd, *J* = 8,7, 2,9 Hz, 1H), 3,00-3,10 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 4,32 (pentuplete app, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,76 (c, *J* = 6,7 Hz, 1H), 5,53 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 5,85 (dd, *J* = 16,1, 8,9 Hz, 1H), 6,20 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 6,41 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,65-6,75 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,11 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H). CLEM (m/z) 594,3 [M+H], Tr = 1,83 min.

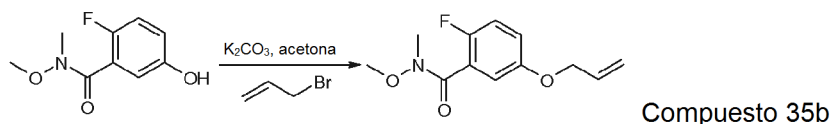
35

Ejemplo 35

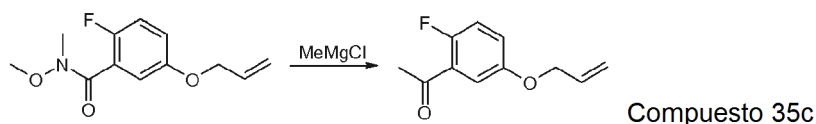
Compuesto 35a

Una solución enfriada (0 °C) de ácido 2-fluoro-5-hidroxi-benzoico (1,0051 g, 6,438 mmol), clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (1,2560 g, 12,856 mmol) y trietilamina (3,6 ml, 25,752 mmol) en diclorometano (35 ml) se trató 40

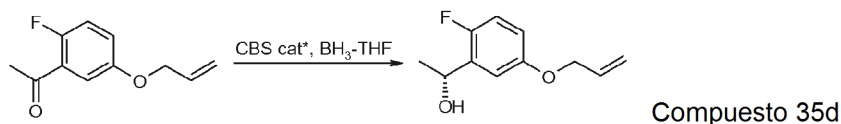
con hexafluorofosfato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (3,663 g, 9,658 mmol). Después de agitar a TA durante 20 h, la reacción se interrumpió a 0 °C con ácido clorhídrico (2 M, 30 ml). La emulsión se filtró sobre Celite, después la capa acuosa se extrajo con diclorometano (50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se filtraron a través de un separador de fases y los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Isolute de 50 g, eluyendo con un gradiente continuo de 1:0 a 1:2 de tolueno/éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (260,5 mg, 20 %) en forma de un aceite incoloro.



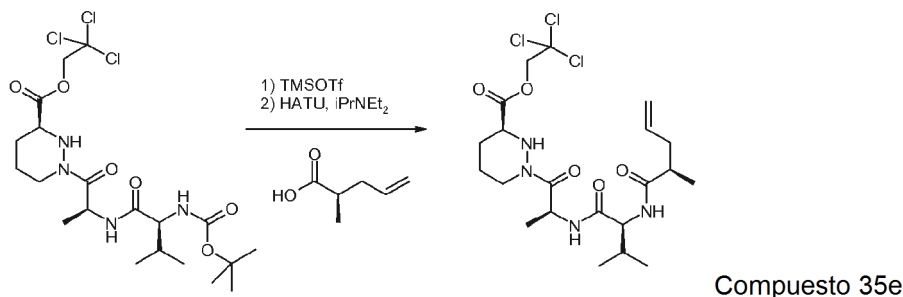
Una solución de **35a** (260,5 mg, 1,308 mmol) en acetona (20 ml) se trató posteriormente con carbonato potásico (903,8 mg, 6,539 mmol) y bromuro de alilo (340 μ l, 3,924 mmol). Después de agitar a TA durante 24 h, la reacción se interrumpió con agua (20 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se filtraron a través de un separador de fases y los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Isolute de 25 g eluyendo con un gradiente continuo de 1:0 a 3:2 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (289,7 mg, 92%) en forma de un aceite incoloro.



Una solución fría (-78 °C) de **35b** (289,7 mg, 1,210 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se trató con cloruro de metilmagnesio (810 μ l, 2,422 mmol, 3 M en éter dietílico). Después de 1,25 h a -78 °C, 2 h a 0 °C y 16 h a TA, se añadió cloruro de metilmagnesio (810 μ l, 2,422 mmol, 3 M en éter dietílico). Después de 2,5 h a -78 °C y 1,2 h a TA, la reacción se interrumpió con gel de sílice y los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Isolute de 25 g, eluyendo con un gradiente continuo de 1:0 a 9:1 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (196,7 mg, 84%) en forma de un aceite incoloro.

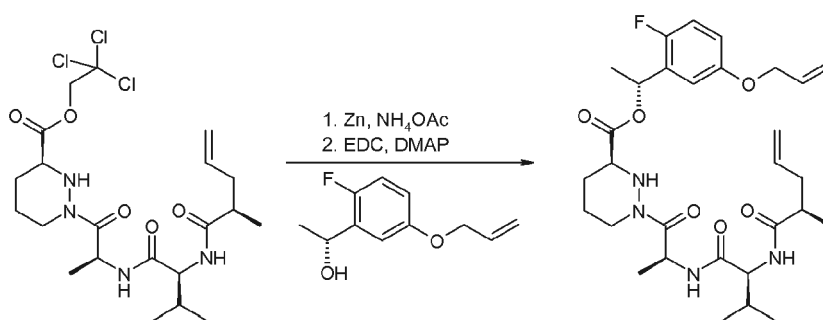


Una solución de **35c** (196,7 mg, 1,013 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se trató con (*S*)-(-)-2-metil-CBS-oxazaborolidina (1,2 ml, 1,215 mmol, 1 M en tolueno). Después de 10 min a TA, la mezcla se enfrió a -50 °C y se trató con complejo de borano-tetrahidrofurano (2,1 ml, 2,026 mmol, 1 M en tetrahidrofurano). Después de 1,5 h a de -50 °C a -40 °C, la reacción se interrumpió con metanol (6 ml). Después de agitar a TA durante 22 h, los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Isolute de 25 g eluyendo con un gradiente continuo de 1:0 a 4:1 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (179,4 mg, 90%) en forma de un sólido de color blanco.



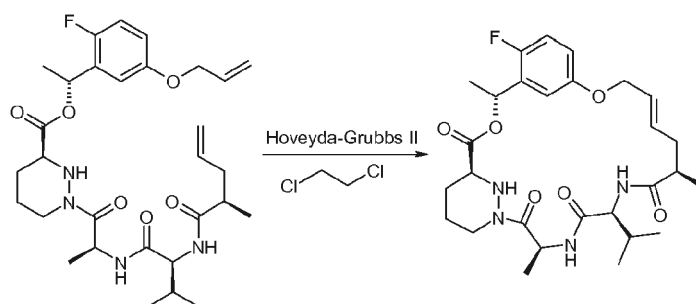
Una solución enfriada (0 °C) de **1e** (1,9973 g, 3,755 mmol) en diclorometano anhidro (40 ml) se trató con

trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (1,4 ml, 7,510 mmol). Después de 30 min a 0 °C, la mezcla de reacción se trató con *N,N*-diisopropiletilamina (2,6 ml, 15,020 mmol) y los volátiles se retiraron al vacío para proporcionar la amina correspondiente. Una solución enfriada (0 °C) de esta amina, ácido (*E*)-(2*R*,3*R*)-2-metilhex-6-enoico (428,6 mg, 3,755 mmol, preparada como se describe en Synlett 2002, 12, pp. 2039-2040) y *N,N*-diisopropiletilamina (2,6 ml, 15,020 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se trató con metanamino hexafluorofosfato de 2-(1*H*-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (1,999 g, 5,257 mmol). Después de agitar a TA durante 20 h, la reacción se interrumpió con ácido clorhídrico (1 M, 100 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con bicarbonato sódico saturado, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Isolute de 50 g, eluyendo con un gradiente continuo de 1:0 a 1:4 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (1,6735 g, 84 %) en forma de una espuma de color pardo.



Compuesto 35f

Una solución de **35e** (534,7 mg, 1,013 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se trató a continuación con polvo de cinc (1,457 g, 22,286 mmol) y una solución de acetato amónico (1,171 g, 15,195 mmol) en agua (5 ml). Después de agitar a TA durante 24 h, la mezcla se filtró a través de Celite. El sólido se aclaró con bisulfato potásico saturado y acetato de etilo. El pH del filtrado se ajustó con ácido clorhídrico 2 M, después la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y los volátiles se retiraron al vacío. El ácido acético residual se retiró mediante destilación azeotrópica con tolueno (3 x) para proporcionar el ácido correspondiente en forma de un sólido de color blanco. Una solución del ácido en bruto, (*R*)-1-(5-aliloxi-2-fluoro-fenil)-etanol (179,4 mg, 0,914 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (123,7 mg, 1,013 mmol) en diclorometano (15 ml) se trató con clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (310,8 mg, 1,621 mmol). Después de agitar a TA durante 20 h, la reacción se interrumpió a 0 °C con ácido clorhídrico (2 M, 15 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Isolute de 50 g, eluyendo con un gradiente continuo de 1:0 a 1:3 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (310,5 mg, 59 % en 2 etapas) en forma de un sólido de color blanco.

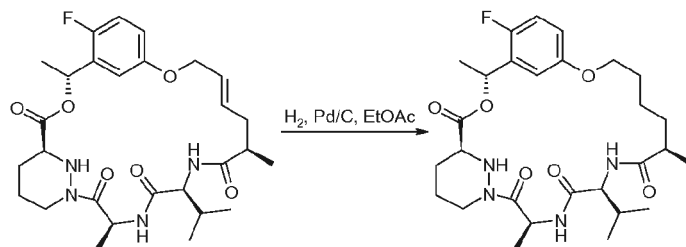


Compuesto 35

Una solución de **35f** (310,5 mg, 0,540 mmol) en dicloroetano (180 ml) se trató con catalizador Hoveyda-Grubbs de 2ª generación (67,7 mg, 0,108 mmol). Después de agitar a reflujo durante 2 h, la reacción se enfrió a TA y los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Isolute de 50 g, eluyendo con un gradiente continuo de 1:0 a 0:1 de *iso*-hexanos/acetato de etilo, después usando un cartucho Isolute de 25 g eluido por gravedad con un gradiente continuo de 1:0 a 0:1 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (109,9 mg) en una mezcla. La purificación por TLC preparativa eluyendo con 3:1 de *iso*-hexanos/acetona (3 eluciones), seguido de cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Isolute de 25 g, eluyendo con un gradiente continuo de 1:0 a 3:2 de *iso*-hexanos/acetona proporcionó el compuesto del título (58,7 mg, 20 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CD₃CN) δ 0,85-0,97 (m, 6H), 1,17-1,22 (m, 3H), 1,28-1,39 (m, 4H), 1,44-1,63 (m, 6H), 1,70-1,82 (m, 1H), 1,83-1,92 (m, 1H), 2,30-2,45 (m, 3H), 3,62-3,73 (m, 2H), 3,89 (t app, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,28 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,40-4,60 (m, 2H), 5,32 (pentuplete app, *J* = 6,9 Hz, 1H), 5,62-5,74 (m, 1H), 5,77-5,89 (m, 1H), 6,02 (c, *J* = 6,7 Hz, 1H), 6,40 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,76-6,85 (m, 2H), 7,01 (t

app, $J = 9,4$ Hz, 1H), 7,19 (s a, 1H). CLEM (m/z) 547,2 [M+H], Tr = 2,39 min.

Ejemplo 36



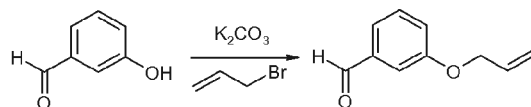
Compuesto 36

5

A una solución del Compuesto 35 (44,0 mg, 0,080 mmol) en acetato de etilo (5 ml) se añadió paladio sobre carbono (10 %, 5 mg). La atmósfera se purgó de oxígeno. Después de agitar a TA en una atmósfera de hidrógeno durante 2,5 h, los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Isolute de 20 g, eluyendo con un gradiente continuo de 1:0 a 3:2 de *iso*-hexanos/acetona para proporcionar el compuesto final (19,0 mg, 43 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,85-0,99 (m, 8H), 1,14-1,22 (m, 4H), 1,26-1,42 (m, 4H), 1,48 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 1,52-1,84 (m, 8H), 2,28-2,42 (m, 1H), 3,61-3,72 (m, 1H), 3,75-4,10 (m, 4H), 4,25 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 5,26 (pentuplete app, $J = 7,1$ Hz, 1H), 6,02 (c, $J = 6,7$ Hz, 1H), 6,34 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,75-6,86 (m, 2H), 6,95-7,12 (m, 2H). CLEM (m/z) 549,3 [M+H], Tr = 2,54 min.

10
15

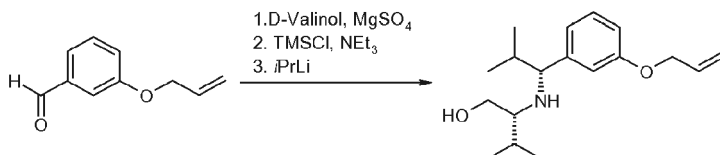
Ejemplo 37: (E)-(2R,5S,11S,14S,17R,18R)-2,14-Diisopropil-18-metoxi-11,17-dimetil-22-oxa-3,9,12,15,28-pentaaza-triciclo[21,3,1,1*5,9*]octacosina-1(27),19,23,25-tetraeno-4,10,13,16-tetraona



Compuesto 37a

20

37a se preparó de la misma manera que **35b** usando 3-hidroxibenzaldehído en lugar de 2-fluoro-5-hidroxi-*N*-metoxi-*N*-metil-benzamida con un rendimiento del 78 %.

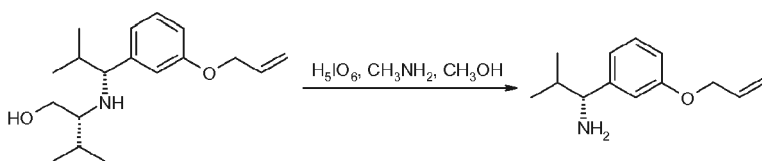


Compuesto 37b

25

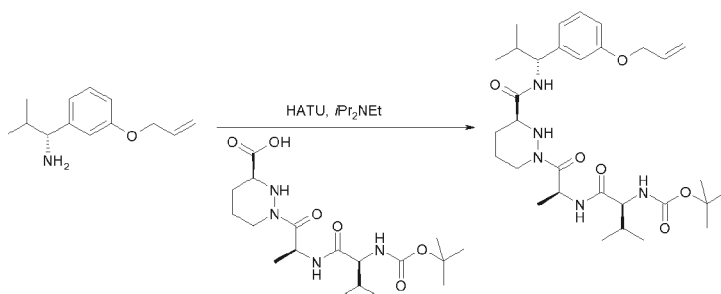
Una suspensión enfriada (0 °C) de **37a** (1,36 g, 8,434 mmol) y sulfato de magnesio (5 g) en diclorometano (40 ml) se trató con D-valinol (870,0 mg, 8,434 mmol). Después de agitar a 0 °C a TA durante 23 h, la mezcla se filtró y los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano anhidro (40 ml) y se trató posteriormente con trietilamina (1,3 ml, 9,277 mmol) y una solución de cloruro de trimetilsililo (9,3 ml, 9,277 mmol, 1 M en diclorometano). Después de agitar a TA durante 24 h, los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se trituró con éter dietílico/*iso*-hexano (100 ml, 1:1). El sólido de color blanco se retiró por filtración y el filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar la imina intermedia. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas enfriado (-40 °C), equipado con una línea de nitrógeno y un embudo adicional se introdujo éter dietílico anhidro (25 ml) y una solución de *iso*-propillitio (29 ml, 20,242 mmol, 0,7 M en pentano). A esta mezcla, se añadió gota a gota una solución de la imina en éter dietílico anhidro (25 ml) durante 15 min. Después de agitar a -40 °C durante 2,5 h, la reacción se interrumpió con ácido clorhídrico (2 M, 50 ml) y la mezcla se dejó calentar a TA. La capa acuosa ácida se basificó con microgránulos de NaOH a 0 °C y después se extrajo con éter dietílico (2 x). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Isolute de 50 g, eluyendo con un gradiente continuo de 1:0 a 1:1 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (470,1 mg, 19 % en 3 etapas) en forma de un aceite incoloro.

30
35
40



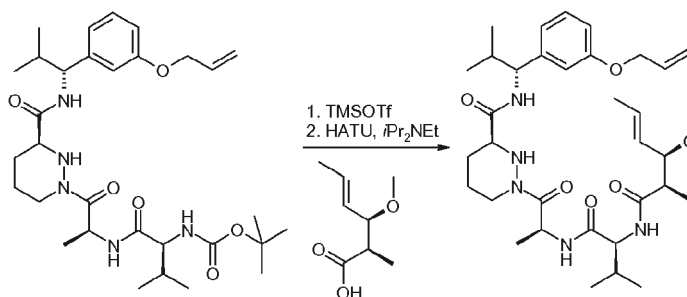
Compuesto 37c

Una solución de **37b** (470,1 mg, 1,613 mmol) en metanol (10 ml) y metilamina acuosa (3 ml, 40 % en peso en agua) se trató con ácido peryódico (1,213 g, 5,323 mmol). Después de agitar durante 24 h a TA, se añadieron más metilamina acuosa (4 ml, 40 % en peso en agua) y ácido peryódico (1,213 g, 5,323 mmol). Después de agitar durante 17 h a TA, la mezcla se filtró sobre Celite y el sólido se enjuagó con metanol. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se repartió entre agua y éter dietílico. La capa acuosa se extrajo con éter dietílico, los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Isolute de 25 g, eluyendo con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (191,8 mg, 58 %) en forma de un aceite de color amarillo claro.



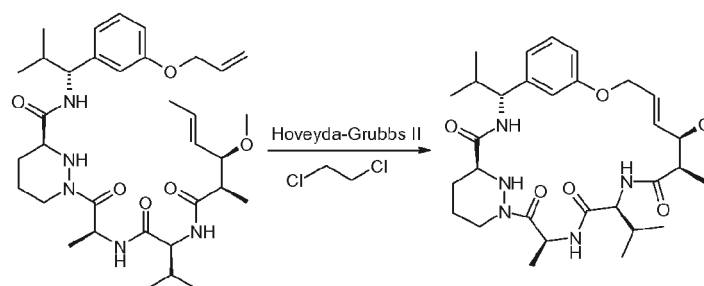
Compuesto 37d

Una solución enfriada (0 °C) de ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (324,4 mg, 0,810 mmol), **37c** (166,3 mg, 0,810 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (560 µl, 3,240 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se trató con metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (431,2 mg, 1,134 mmol). Después de agitar a TA durante 20 h, la reacción se interrumpió con ácido clorhídrico (2 M, 25 ml) a 0 °C. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Isolute de 50 g, eluyendo con un gradiente continuo de 1:0 a 0:1 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (230,5 mg, 48 %) en forma de un sólido.



Compuesto 37e

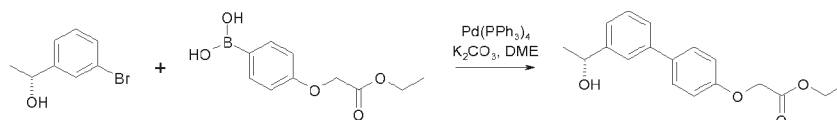
El Compuesto 37e se preparó de la misma manera que éster metílico del ácido 1-((S)-2-[(S)-2-((E)-(2R,3R)-3-metoxi-2-metil-hex-4-enoilamino)-3-metil-butirilamino]-propionil]-3-metil-hexahidropiridazin-3-carboxílico usando **37d** en lugar de éster metílico del ácido 1-[(S)-2-((S)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-propionil]-3-metil-hexahidro-piridazin-3-carboxílico con un rendimiento del 30 % en 2 etapas.



Compuesto 37

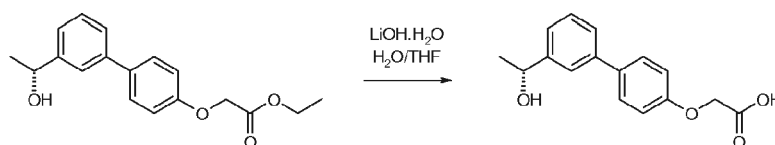
El Compuesto 37 se preparó de la misma manera que el 25 usando 37e en lugar de metil-((R)-6-vinil-indan-1-il)-amida del ácido (S)-1-((S)-2-((S)-2-((2R,3R)-3-metoxi-2-metil-hept-6-enil-amino)-3-metil-butiril-amino]-propionil)-hexahidro-piridazin-3-carboxílico con un rendimiento del 43 %. RMN ¹H (300 MHz, *d*₆-DMSO) δ 0,74-0,91 (m, 12H), 1,15 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,28 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,40-1,64 (m, 3H), 1,71-1,88 (m, 3H), 1,98 (sextuplete *app*, *J* = 6,7 Hz, 1H), 2,66-2,75 (m, 2H), 3,38-3,53 (m, 1H), 3,89 (dd, *J* = 6,7, 2,9 Hz, 1H), 4,10 (t *app*, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,14-4,22 (m, 1H), 4,42 (cd, *J* = 10,0, 4,2 Hz, 1H), 4,57 (t *app*, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,76 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 5,23 (t *app*, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,69-5,90 (m, 2H), 6,77-6,90 (m, 3H), 7,05 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,16-7,24 (m, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H). CLEM (*m/z*) 586,3 [M+H], Tr = 2,34 min.

Ejemplo 38



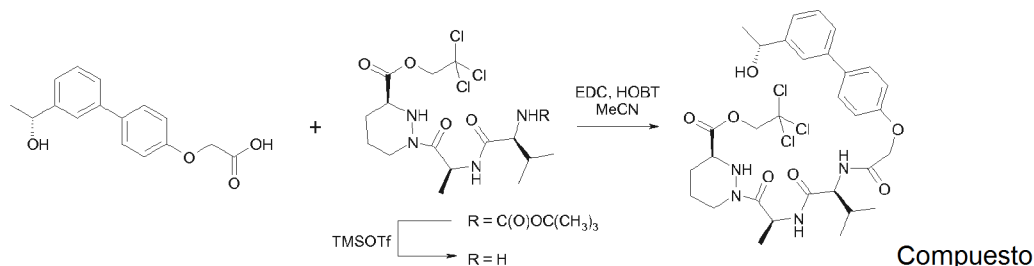
Compuesto 38a

A una mezcla de (R)-1-(3-bromo-fenil)-etanol (201 mg, 1,00 mmol), ácido 4-(2-etoxi-2-oxoetoxi)bencenoborónico (Acros Organics, 224 mg, 1,00 mmol) en 1,2-dimetoxietano (4 ml) se añadieron carbonato potásico (276 mg, 2,00 mmol) y agua (1 ml). La mezcla se agitó a TA y se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (58 mg, 0,05 mmol), después la mezcla de reacción se calentó a 100 °C en un reactor de microondas durante 30 min. Después, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. Las capas se separaron y los materiales orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de 9:1 a 7:3 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (230 mg, 76 %) en forma de un aceite.



Compuesto 38b

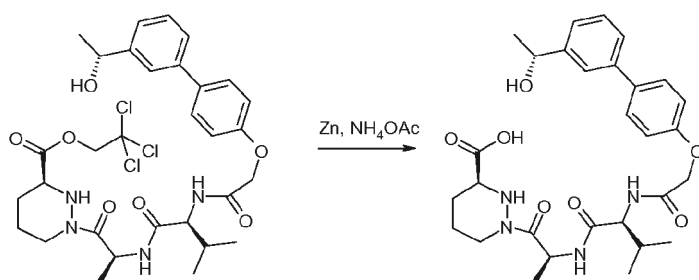
Una solución de **38a** (230 mg, 0,77 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) se agitó a 5 °C en una atmósfera de nitrógeno, se añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (92 mg, 1,54 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 2 h y después a TA durante una noche. La solución se acidificó con ácido clorhídrico 2 M y se extrajo con acetato de etilo (2 x). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (175 mg, 84 %) en forma de un sólido de color blanco.



Compuesto

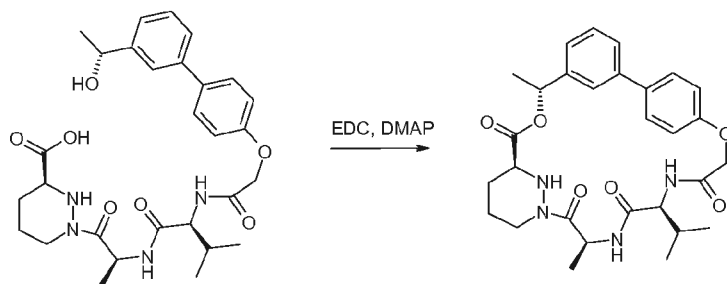
38c

Una solución de **1e** (372 mg, 0,70 mmol) en diclorometano (15 ml) se enfrió en un baño de hielo-agua en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,18 ml, 1,05 mmol) y la solución resultante se agitó durante 1 hora. Se añadió una solución fría saturada de hidrogenocarbonato sódico (15 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para proporcionar 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidropiridazin-3-carboxílico (0,70 mmol) que se usó sin purificación adicional. Una solución de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidropiridazin-3-carboxílico (0,70 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se agitó a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron **38b** (175 mg, 0,64 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (123 mg, 0,64 mmol, humedecido con no menos del 20 % en peso de agua), seguido de clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (173 mg, 0,90 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. El disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en acetato de etilo y la solución se lavó con agua (3 x) seguido de salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de 1:2 a 0:1 de *iso*-hexanos/acetato de etilo. El producto se trituró con éter dietílico y se secó para proporcionar el compuesto del título (367 mg, 83 %) en forma de un sólido de color blanco.



Compuesto 38d

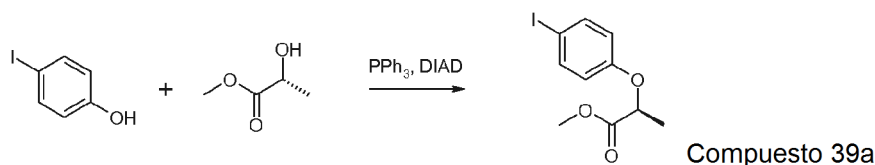
Una solución de **38c** (343 mg, 0,50 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se agitó a TA en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió polvo de cinc (715 mg, 11 mmol), seguido de una solución de acetato amónico (578 mg, 7,50 mmol) en agua (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA en una atmósfera de nitrógeno durante 70 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el lecho de filtro se lavó con acetato de etilo y ácido clorhídrico acuoso 2 M. El filtrado se acidificó a pH 2 con ácido clorhídrico acuoso 2 M, se añadió cloruro sódico sólido para saturar la capa acuosa y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. El residuo se coevaporó con tolueno (3 x) para proporcionar el compuesto del título (237 mg, 86 %) en forma de un polvo de color blanco.



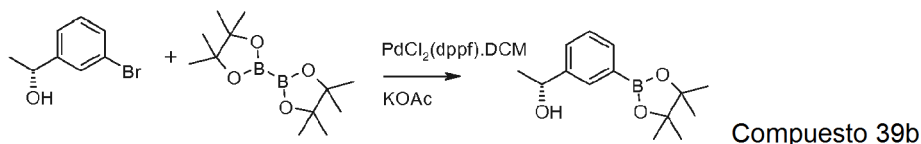
Compuesto 38

Una solución de **38d** (100 mg, 0,18 mmol) en diclorometano (180 ml) se agitó a TA en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 4-dimetilaminopiridina (33 mg, 0,27 mmol) y clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (104 mg, 0,54 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h. El disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de 1:2 a 0:1 de *iso*-hexanos/acetato de etilo, seguido de cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo a 4:1 de acetato de etilo/acetona. El residuo se coevaporó con diclorometano y después se trituró con éter dietílico para proporcionar un sólido. El sólido se lavó con éter y se secó para proporcionar el compuesto del título (8 mg, 9 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) 0,95 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 0,96 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,39 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,54-1,80 (m, 5H), 1,82-2,10 (m, 3H), 2,52-2,63 (m, 1H), 3,29-3,62 (m, 2H), 4,07 (t app, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,45 (d a, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,67 (ABC, Δ*δ*_{AB} = 0,12, *J*_{AB} = 16,0 Hz, 2H), 4,88-5,01 (m, 1H), 5,93-6,00 (m, 2H), 6,57 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,15-7,53 (m, 6 H). CLEM (m/z) 537,2 [M+H], Tr = 2,34 min.

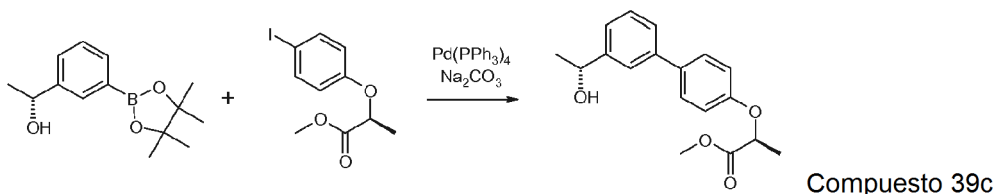
Ejemplo 39



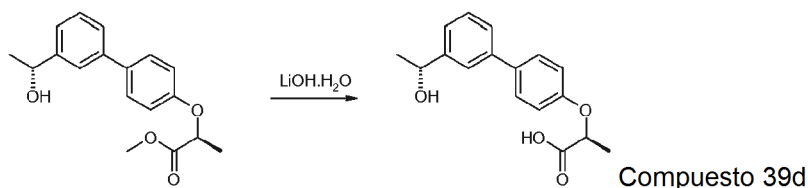
- 5 Una solución de 4-yodo fenol (2,2 g, 10,0 mmol), éster metílico del ácido (R)-2-hidroxi-propiónico (0,95 ml, 10,0 mmol) y trifetilfosfina (2,62 g, 10,0 mmol) se preparó en tetrahidrofurano (40 ml). Se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (2,0 ml, 10 mmol) y la reacción se agitó a -5 °C durante 1 hora y después a TA durante 2 h. El tetrahidrofurano se evaporó y se añadió éter dietílico/iso-hexanos (1:10, 50 ml). La mezcla se agitó a TA durante 10 min, momento en el que se formó un precipitado. El filtrado se retiró por decantación y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de 20:1 a 10:1 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (2,02 g, 66%) en forma de un aceite.



- 15 Se disolvieron (R)-1-(3-bromofenil)-etanol (1,0 g, 4,97 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,39 g, 5,47 mmol), aducto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaladio (II), diclorometano (203 mg, 0,249 mmol) y acetato potásico (976 mg, 9,94 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y la reacción se calentó a reflujo y se dejó agitar durante 3 días. La reacción se dejó enfriar a TA antes de filtrarse a través de una capa de Hyflo. Después, el lecho se lavó con acetato de etilo y después los extractos orgánicos combinados se concentraron y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente por etapas de 1:0 a 4:1 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (936 mg, 76 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

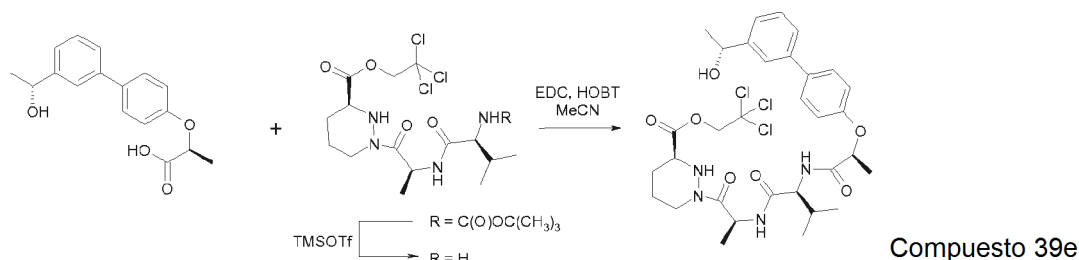


- 25 Una solución de **39b** (496 mg, 2,00 mmol) y **39a** (612 mg, 2,00 mmol) en 1,2-dimetoxietano (4 ml) se agitó a TA en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió una solución de carbonato sódico acuoso 2 M (4 ml), seguido de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (116 mg, 0,1 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de 17:3 a 1:1 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (253 mg, 42 %) en forma de una goma.

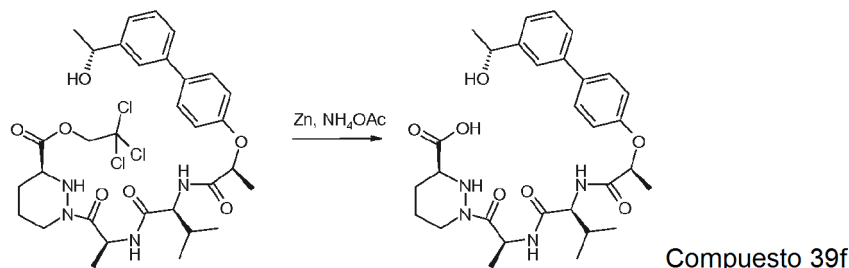


- 35 Una solución de **39c** (250 mg, 0,83 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) se agitó a 5 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (42 mg, 1,00 mmol) en agua (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó a pH 3 con ácido clorhídrico acuoso 2 M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se separaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (224 mg, 94 %) en

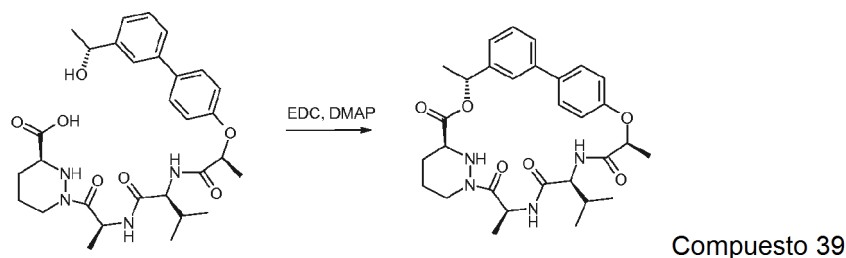
forma de una espuma de color blanco.



- 5 Una solución de **1e** (478 mg, 0,9 mmol) en diclorometano (15 ml) se enfrió en un baño de hielo-agua en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,25 ml, 1,35 mmol), y la solución resultante se agitó durante 1 h. Se añadió una solución fría saturada de hidrogenocarbonato sódico (15 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para proporcionar 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidropiridazin-3-carboxílico (0,9 mmol) que se usó sin purificación adicional.
- 10 Una solución de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (0,9 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se agitó a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron **39d** (224 mg, 0,78 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (184 mg, 0,96 mmol, humedecido con no menos de 20 % en peso de agua), seguido de clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida (225 mg, 1,17 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. El disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en acetato de etilo y la solución se lavó con agua (3 x) seguido de salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de 1:2 a 0:1 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (490 mg, 90 %) en forma de una goma.
- 15



- 20 Una solución de **39e** (490 mg, 0,70 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se agitó a TA en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió polvo de cinc (1,00 g, 15,40 mmol), seguido de una solución de acetato amónico (810 mg, 10,50 mmol) en agua (8 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA en una atmósfera de nitrógeno durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el lecho de filtro se lavó con acetato de etilo y ácido clorhídrico acuoso 2 M. El filtrado se acidificó a pH 2-3 con ácido clorhídrico acuoso 2 M. Se añadió cloruro sódico sólido para saturar la capa acuosa y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo se combinaron y se lavaron con salmuera. Los extractos orgánicos se pasaron a través de una frita hidrófoba y el filtrado se evaporó. El residuo se coevaporó con acetato de etilo (3 x), después tolueno (3 x) para proporcionar el compuesto del título (394 mg, 98 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 25
- 30

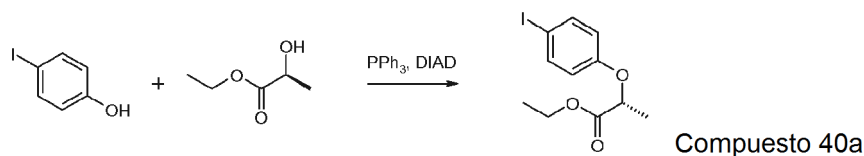


- 35 Una solución de **39f** (100 mg, 0,18 mmol) en diclorometano (180 ml) se agitó a TA en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 4-dimetilaminopiridina (44 mg, 0,36 mmol) y clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*'-etilcarbodiimida (138 mg, 0,72 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h. El disolvente se evaporó. Se añadió acetato de etilo al residuo y la mezcla se lavó con ácido cítrico acuoso (pH 4) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre

sulfato de magnesio y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de 3:7 a 0:1 de *iso*-hexanos/acetato de etilo. El residuo se trituró con 1:1 de éter dietílico/*iso*-hexanos para proporcionar el compuesto del título (10 mg, 10 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) 0,94 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,95 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,51 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,61 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,67 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,72-2,00 (m, 5H), 2,60-2,69 (m, 1H), 3,54-3,63 (m, 1H), 4,13 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 4,32 (d a, *J* = 12,9 Hz, 1H), 4,57-4,66 (m, 2H), 4,78 (c, *J* = 7,1 Hz, 1H), 5,92 (c, *J* = 6,5 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,22 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,34-7,61 (m, 5H). CLEM (m/z) 551,2 [M+H], Tr = 2,51 min.

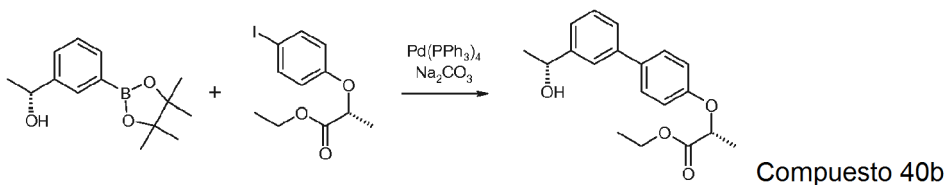
Ejemplo 40

10



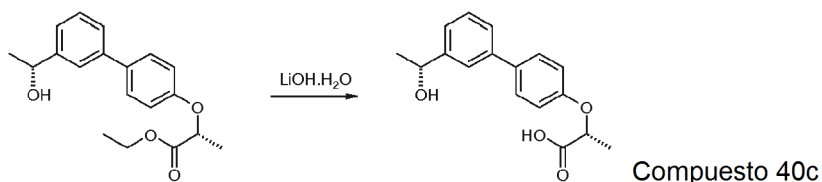
40a se preparó de la misma manera que éster metílico del ácido (S)-2-(4-yodo-fenoxi)-propiónico usando éster etílico del ácido (S)-2-hidroxi-propiónico en lugar de éster metílico del ácido (R)-2-hidroxi-propiónico con un rendimiento del 28 %.

15



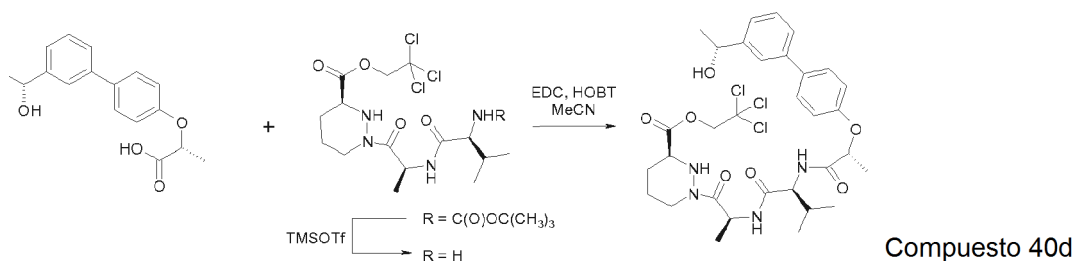
40b se preparó de la misma manera que éster metílico del ácido (S)-2-[3'-((R)-1-hidroxi-etil)-bifenil-4-iloxi]-propiónico usando **40a** en lugar de éster metílico del ácido (S)-2-(4-yodo-fenoxi)-propiónico con un rendimiento del 54 %.

20



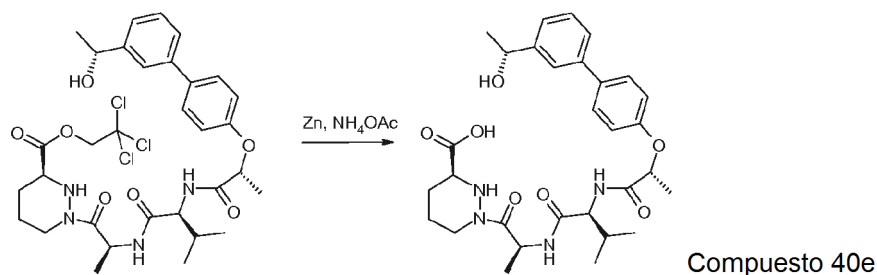
40c se preparó de la misma manera que ácido (S)-2-[3'-((R)-1-hidroxi-etil)-bifenil-4-iloxi]-propiónico usando **40b** en lugar de éster metílico del ácido (S)-2-[3'-((R)-1-hidroxi-etil)-bifenil-4-iloxi]-propiónico con un rendimiento del 71 %.

25

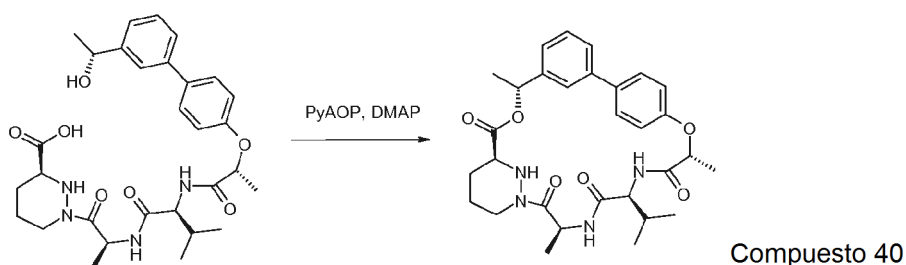


40d se preparó de la misma manera que 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-((S)-2-[3'-((R)-1-hidroxi-etil)-bifenil-4-iloxi]-propionilamino)-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidropiridazin-3-carboxílico usando **40c** en lugar de ácido (S)-2-[3'-((R)-1-hidroxi-etil)-bifenil-4-iloxi]-propiónico con un rendimiento del 71 %.

30

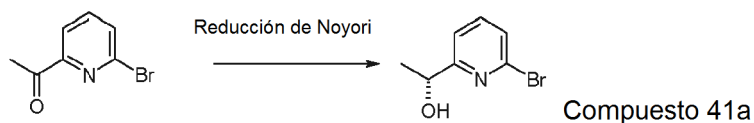


40e se preparó de la misma manera que ácido ((S)-1-[(S)-2-((S)-2-((S)-2-[3'-((R)-1-hidroxi-etil)-bifenil-4-iloxi]-propionilamino)-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidropiridazin-3-carboxílico usando **40d** en lugar de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-((S)-2-[3'-((R)-1-hidroxi-etil)-bifenil-4-iloxi]-propionilamino)-3-metil-butirilamino)-hexahidropiridazin-3-carboxílico con un rendimiento del 83 %.

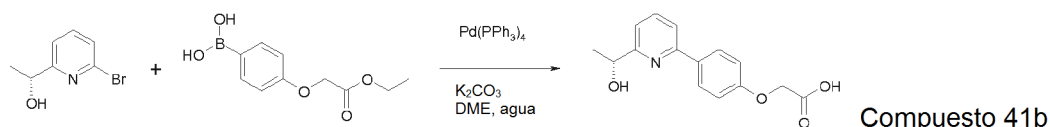


Una solución de **40e** (102 mg, 0,18 mmol) en diclorometano (180 ml) se agitó a TA en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 4-dimetilaminopiridina (44 mg, 0,36 mmol) y hexafluorofosfato de (7-azabenzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (114 mg, 0,22 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h. El disolvente se evaporó. Se añadió acetato de etilo al residuo y la mezcla se lavó con ácido cítrico acuoso (pH 4) y salmuera. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de 3:7 a 0:1 de *iso*-hexanos/acetato de etilo. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (2,8 mg, 3 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) 1,03 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,05 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,25 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,56 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,57 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 1,64-2,10 (m, 5H), 2,75-2,83 (m, 1H), 3,60-3,66 (m, 1H), 4,08 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 4,32 (d a, *J* = 12,9 Hz, 1H), 4,74 (c, *J* = 6,5 Hz, 1H), 5,22 (c, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,98 (c, *J* = 6,5 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,20-7,25 (m, 1H), 7,39-7,51 (m, 5H). CLEM (m/z) 551,2 [M+H], Tr = 2,27 min.

Ejemplo 41

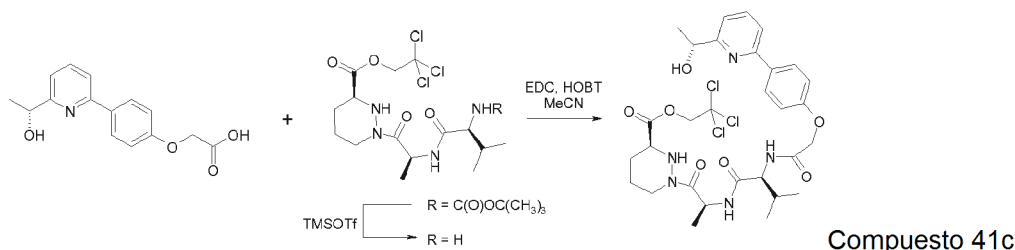


Se suspendieron dímero de dicloro (*p*-cimeno)rutenio (II) (31 mg, 0,05 mmol) y (1R,2R)-(-)-N-*p*-tosil-1,2-difeniletildiamina (44 mg, 0,12 mmol) en agua desgasificada (20 ml) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 10 min. La mezcla se agitó a 70 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 90 min. La solución de color amarillo resultante se enfrió a TA. Se añadió una solución de 1-(6-bromo-piridin-2-il)-etanona (2,0 mg, 10 mmol) en tetrahidrofurano desgasificado (10 ml) y formiato sódico (3,4 g, 50 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a 40 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de 3:1 a 0:1 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (1,78 g, 89 %) en forma de un aceite de color pardo.

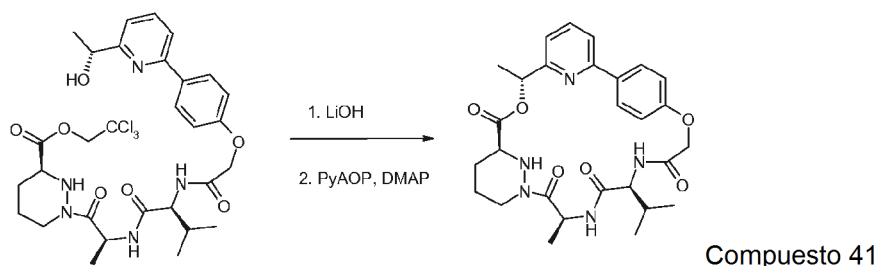


A una mezcla de **41a** (101 mg, 0,50 mmol), ácido 4-(2-etoxi-2-oxoetoxi)bencenoborónico (112 mg, 0,50 mmol) en

1,2-dimetoxietano (4 ml) se añadió una solución de carbonato potásico (138 mg, 1,00 mmol) en agua (1 ml). Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (29 mg, 0,025 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C en un reactor de microondas durante 30 min. Después, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. Se añadió ácido clorhídrico 2 M para ajustar el pH de la mezcla de reacción a pH 3 y los volátiles se evaporaron. Se añadió metanol al residuo y la mezcla se filtró a través de una frita hidrófoba. El filtrado se evaporó y el residuo se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (143 mg, 93 %) en forma de un sólido de color blanco.

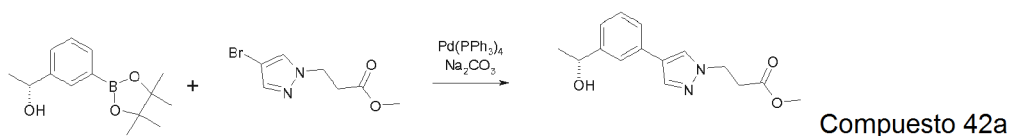


Una solución de **1e** (240 mg, 0,45 mmol) en diclorometano (15 ml) se enfrió en un baño de hielo-agua en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,12 ml, 0,68 mmol), y la solución resultante se agitó durante 1 h. Se añadió una solución fría saturada de hidrogenocarbonato sódico (15 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para proporcionar 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidropiridazin-3-carboxílico (0,45 mmol) que se usó sin purificación adicional. Una mezcla de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidropiridazin-3-carboxílico (0,45 mmol), **41b** (143 mg, 0,45 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,16 ml, 0,9 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se agitó a TA en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (108 mg, 0,56 mmol, humedecido con no menos del 20 % en peso de agua) y clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (130 mg, 0,675 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h. Se añadió *N,N*-dimetilformamida (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 22 h. Se añadió más cantidad de clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (87 mg, 0,45 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 6 h. El disolvente se evaporó. El residuo se suspendió en una mezcla de acetato de etilo y una solución acuosa de ácido cítrico (pH 3) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua, seguido de salmuera. La capa orgánica se filtró a través de una frita hidrófoba y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (71 mg, 23 %) en forma de un sólido de color blanco.

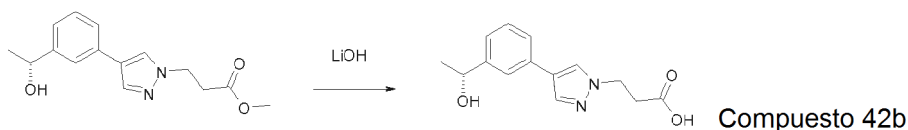


Una solución de **41c** (69 mg, 0,10 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se agitó a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno, se añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (5 mg, 0,12 mmol) en agua (0,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La solución se acidificó a pH 3 con ácido clorhídrico 2 M y el disolvente se evaporó. El residuo se coevaporó con tolueno (3 x) para proporcionar ácido (S)-1-[(S)-2-[(S)-2-(2-[4-[6-((R)-1-hidroxi-etil]-piridin-2-il]-fenoxi)-acetilamino)-3-metil-butirilamino]-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (58 mg, 0,1 mmol) en forma de un sólido de color blanco que se usó en bruto en la siguiente etapa. Una solución de ácido (S)-1-[(S)-2-[(S)-2-(2-[4-[6-((R)-1-hidroxi-etil]-piridin-2-il]-fenoxi)-acetilamino)-3-metil-butirilamino]-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (56 mg, 0,1 mmol) en diclorometano (100 ml) se agitó a TA en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió 4-dimetilaminopiridina (49 mg, 0,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 min. Se añadió gota a gota una solución de hexafluorofosfato de (7-azabenzotriazol-1-iloxi)triperilidino-fosfonio (78 mg, 0,15 mmol) en diclorometano (20 ml) durante 5 min y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (14 mg, 26%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) 0,94 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,98 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,36 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,68 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,72-2,05 (m, 5H), 2,65-2,74 (m, 1H), 3,53-3,60 (m, 1H), 4,14 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 4,30-4,38 (m, 1H), 4,66 (ABc, Δδ_{AB} = 0,13, *J*_{AB} = 15,8 Hz, 2H), 5,07 (c, *J* = 7,1 Hz, 1H), 5,87 (c, *J* = 6,5 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,26 (d a, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,71-7,78 (m, 2H), 8,06 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H). CLEM (*m/z*) 538,2 [M+H], Tr = 2,07 min.

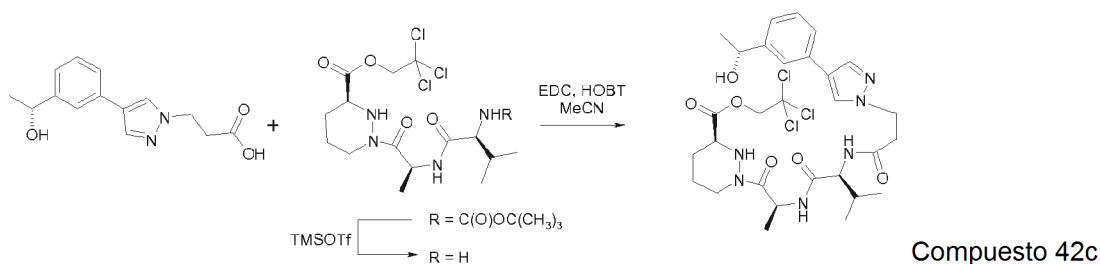
Ejemplo 42



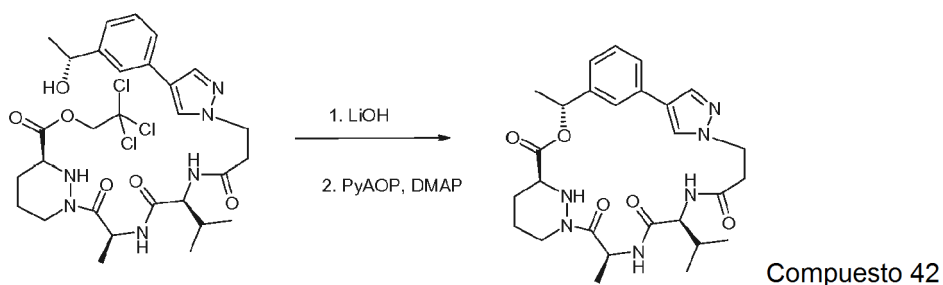
- 5 **42a** se preparó de la misma manera que éster metílico del ácido (S)-2-[3'-((R)-1-hidroxi-etil)-bifenil-4-iloxi]-propiónico usando éster metílico del ácido 3-(4-bromo-pirazol-1-il)-propiónico en lugar de éster metílico del ácido (S)-2-(4-yodo-fenoxi)-propiónico con un rendimiento del 28 %.



- 10 **42b** se preparó de la misma manera que ácido (S)-2-[3'-((R)-1-hidroxi-etil)-bifenil-4-iloxi]-propiónico usando **42a** en lugar de éster metílico del ácido (S)-2-[3'-((R)-1-hidroxi-etil)-bifenil-4-iloxi]-propiónico con un rendimiento del 96 %.

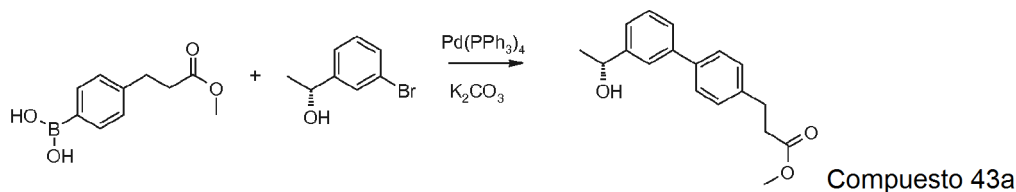


- 15 **42c** se preparó de la misma manera que el compuesto 2,2,2-tricloroetil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-[(S)-2-[(S)-2-[3'-((R)-1-hidroxi-etil)-bifenil-4-iloxi]-propionilamino]-3-metil-butirilamino]-propionil]-hexahidropiridazin-3-carboxílico usando **42b** en lugar de ácido (S)-2-[3'-((R)-1-hidroxi-etil)-bifenil-4-iloxi]-propiónico con un rendimiento del 49 %.

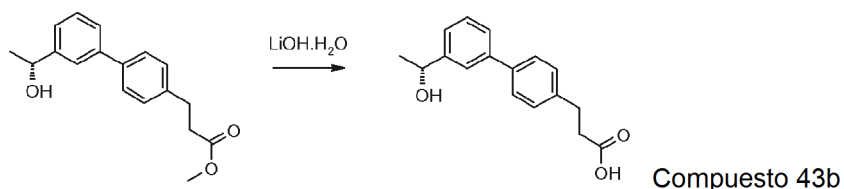


- 20 El Compuesto 42 se preparó de la misma manera que el Compuesto 41 usando **42c** en lugar de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-[(S)-2-(2-[4-[6-((R)-1-hidroxi-etil)-piridin-2-il]-fenoxi)-acetilamino]-3-metil-butirilamino]-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico con un rendimiento del 8 %. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) 0,94 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,95 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,37 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,62 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,65-2,05 (m, 5H), 2,61-2,69 (m, 1H), 2,88-3,10 (m, 2H), 3,58-3,63 (m, 1H), 3,90-4,00 (m, 1H), 4,01 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,38-4,44 (m, 1H), 4,58-4,67 (m, 1H), 5,31 (c, *J* = 7,1 Hz, 1H), 5,91 (c, *J* = 6,5 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,31 (t app, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,95 (s, 1H). CLEM (m/z) 525,2 [M+H], Tr = 4,51 min.

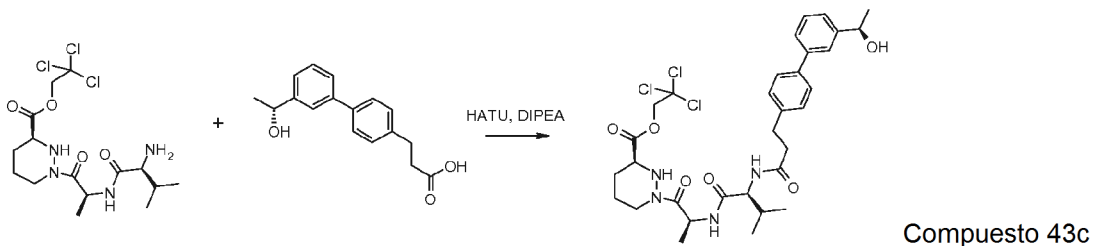
Ejemplo 43



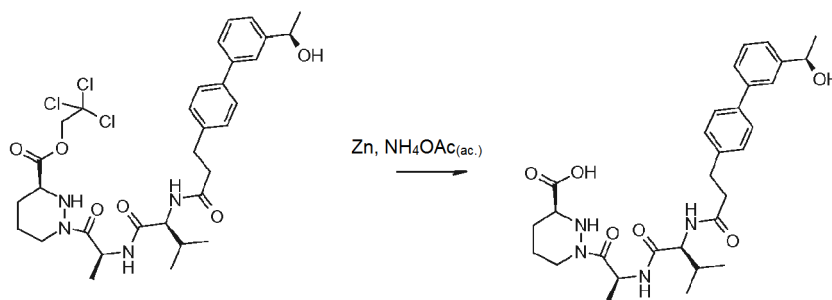
- 5 Se añadieron carbonato potásico (663 mg, 4,80 mmol) y tetraquis (trifenilfosfina)paladio (0) (139 mg, 0,12 mmol) a una solución de (R)-1-(3-bromofenil)-etanol (483 mg, 2,40 mmol) y ácido 4-(2-metoxi carboniletil) bencenoborónico (500 mg, 2,40 mmol) en 1,2-dimetoxietano (5 ml) en un recipiente de microondas de 5 ml. El recipiente se cerró herméticamente antes de calentarse en el microondas durante 20 min, usando un tiempo de parada fijo, a alta absorción a 100 °C. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Hyflo y el lecho se lavó con acetato de etilo. Después, los materiales orgánicos se concentraron y el aceite de color pardo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente por etapas de 1:0 a 3:2 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (416 mg, 61 %) en forma de un aceite de color amarillo.
- 10



- 15 Se disolvió **43a** (416 mg, 1,46 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (8 ml) y agua (2 ml) y la solución se enfrió usando un baño de hielo. Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (175 mg, 2,92 mmol) y la solución se dejó calentar lentamente a TA durante una noche. La solución se acidificó usando ácido clorhídrico 2 M y después se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml). Después, los materiales orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (250 mg, 89 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 20



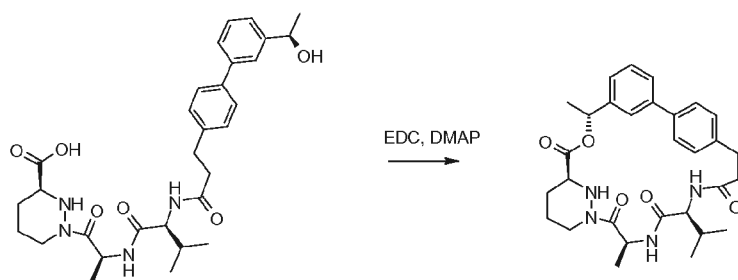
- 25 Se disolvieron 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidropiridazin-3-carboxílico (669 mg, 1,55 mmol) y **43b** (350 mg, 1,29 mmol) en acetonitrilo anhidro (10 ml) y se enfriaron usando un baño de hielo. Después, se añadieron metanamino hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (688 mg, 1,81 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (899 µl, 5,16 mmol) y la reacción se dejó calentar lentamente a TA y se dejó en agitación durante una noche. Después, el disolvente se retiró y el residuo se disolvió en acetato de etilo. Después, la solución se lavó con agua (3 x 20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró, y el aceite de color pardo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente por etapas de 1:4 a 0:1 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (314 mg, 36 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 30



Compuesto 43d

Se disolvió **43c** (314 mg, 0,459 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadió polvo de cinc (300 mg, 4,59 mmol), seguido de acetato amónico (1 M en agua, 3,21 ml, 3,21 mmol). Después, la reacción se dejó en agitación durante una noche. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Hyflo. Después, el lecho se lavó con una solución de hidrógeno sulfato potásico y acetato de etilo. La mezcla bifásica se acidificó adicionalmente usando ácido clorhídrico 2 M hasta que la solución tuvo aproximadamente pH 1. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (212 mg, 84 %) en forma de un sólido de color amarillo.

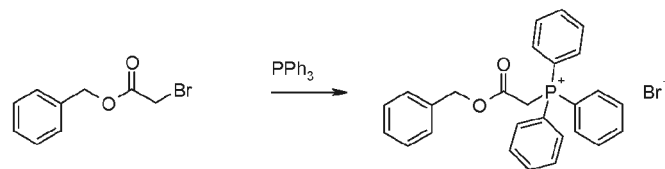
10



Compuesto 43

Se disolvió **43d** (100 mg, 0,181 mmol) en diclorometano (181 ml), en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (142 0,724 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (44 mg, 0,362 mmol) y la reacción se dejó en agitación durante una noche. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 100 % para proporcionar el compuesto del título (52 mg, 54 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,92 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H), 1,24-1,29 (m, 3H), 1,60-1,68 (m, 5H), 1,85-1,98 (m, 2H), 2,37-2,49 (m, 1H), 2,58-2,78 (m, 1H), 2,83-2,93 (m, 1H), 3,16-3,28 (m, 1H), 3,45 (m, 3H), 4,03-4,11 (m, 1H), 4,45-4,54 (m, 1H), 5,06-5,16 (m, 1H), 5,92-6,00 (m, 1H), 6,25 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,22 (s, 2H), 7,39 (t app, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,48-7,56 (m, 3H), 7,62 (s a, 1H). CLEM (*m/z*) 535,3 [M+H], Tr = 2,43 min.

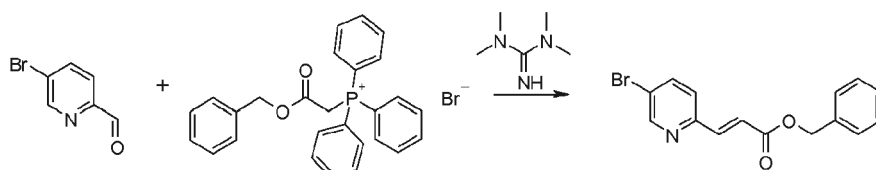
20

Ejemplo 44

Compuesto 44a

25

Se disolvieron bromoacetato de bencilo (2,07 ml, 13,1 mmol) y trifetilfosfina (3,63 g, 13,8 mmol) en tolueno (60 ml) y se dejaron en agitación durante 3 días. Un sólido de color blanco se recogió por filtración y se lavó con éter dietílico. Esto proporcionó el compuesto del título (5,86 g, 93 %) en forma de un sólido de color blanco.

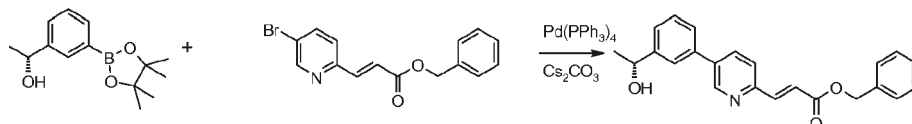


Compuesto 44b

30

Se disolvieron 5-bromo-2-piridin carboxaldehído (125 mg, 0,666 mmol) y **44a** (655 mg, 1,33 mmol) en diclorometano (5 ml). Después, se añadió 1,1,3,3-tetrametilguanidina (251 μ l, 2 mmol) y la reacción se dejó en agitación durante 3,5 h. La reacción se interrumpió con una solución saturada de cloruro de amonio y las fases se separaron.

5 Después, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. Después, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente por etapas de 1:0 a 4:1 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (186 mg, 88 %) en forma de un sólido de color amarillo.

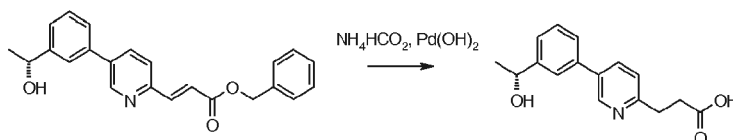


Compuesto 44c

10 **44b** (186 mg, 0,585 mmol), (R)-1-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)-fenil]-etanol (145 mg, 0,585 mmol), carbonato de cesio (476 mg, 1,46 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (66 mg, 0,0585 mmol) se pusieron en un recipiente de microondas. Se añadieron 1,2-dimetoxietano (2 ml) y agua (0,5 ml) y el recipiente se cerró herméticamente. La reacción se calentó en el microondas durante 30 min, usando un tiempo de parada fijo, a alta absorción a 150 °C. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo.

15 Después, los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. Después, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente por etapas de 1:0 a 1:1 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (150 mg, 77 %) en forma de una goma de color naranja.

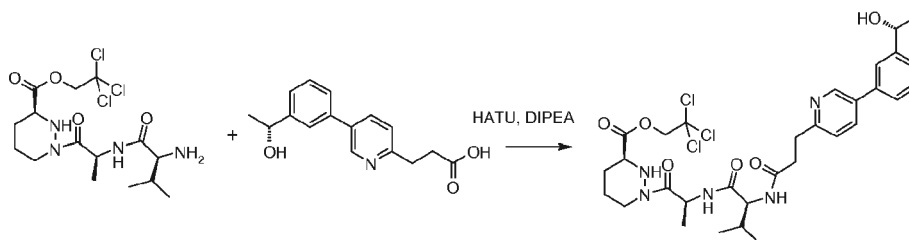
20



Compuesto 44d

44c (150 mg, 0,417 mmol) se disolvió en etanol (5 ml). Después, se añadió hidróxido de paladio (II) (20 % sobre carbono, húmedo, 40 mg), seguido de formiato amónico (132 mg, 2,09 mmol). La reacción se calentó a reflujo y se dejó en agitación durante 30 min. La reacción se dejó enfriar a TA y después se filtró a través de una capa de Hyflo.

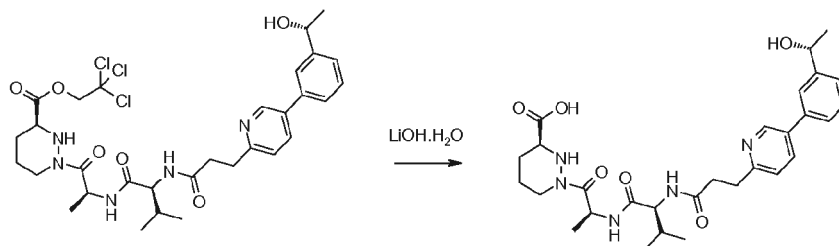
25 El lecho se lavó con etanol y los extractos orgánicos combinados se concentraron para dejar el compuesto del título (105 mg, 93 %) en forma de una goma de color naranja.



Compuesto 44e

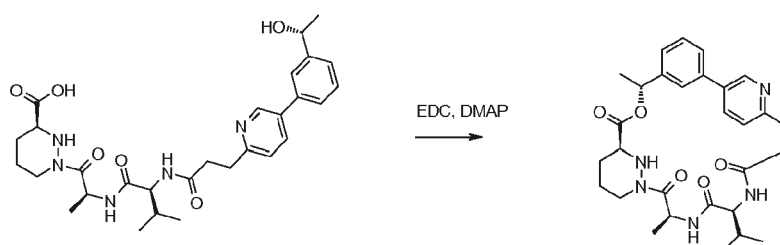
30 Se disolvieron **44d** (105 mg, 0,387 mmol) y 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (200 mg, 0,464 mmol) en acetonitrilo (5 ml) y se enfriaron usando un baño de hielo. Después, se añadieron metanamino hexafluorofosfato de 2-(1 H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (206 mg, 0,542 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (270 μ l, 1,55 mmol) y la reacción se dejó calentar lentamente a TA y se dejó en agitación durante una noche. Después, el disolvente se retiró y el residuo se disolvió en acetato de etilo. Después, la solución se lavó con agua (3 x 20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente por etapas de 3:1:0 a 0:7:3 de *iso*-hexanos/acetato de etilo/acetona para proporcionar un sólido de color pardo (110 mg). Esto se purificó adicionalmente por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente por etapas de 1:0 a 4:1 de acetato de etilo/acetona para proporcionar el compuesto del título (100 mg, 38 %) en forma de un sólido de color amarillo.

40



Compuesto 44f

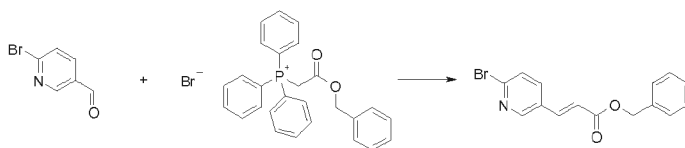
44e (100 mg, 0,146 mmol) se disolvió en una mezcla de tetrahidrofurano (3 ml) y agua (1 ml) y se enfrió usando un baño de hielo. Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (6 mg, 0,153 mmol) y la reacción se agitó durante 30 min. La solución se acidificó a pH 1 usando ácido clorhídrico 2 M y se evaporó a sequedad. Después, el residuo se purificó por cromatografía C18 usando un gradiente por etapas de 0:1 a 1:4 de acetonitrilo/agua para proporcionar el compuesto del título (25 mg, 31 %) en forma de un sólido de color blanco.



Compuesto 44

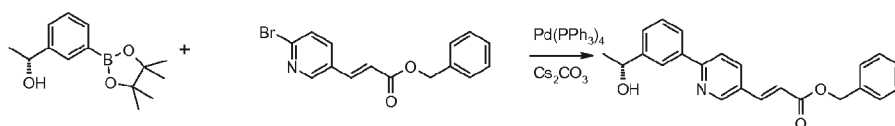
44f (25 mg, 0,045 mmol) se disolvió en diclorometano (45 ml). Se añadieron clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (35 mg, 0,148 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (11 mg, 0,009 mmol) y la reacción se dejó en agitación durante 4 h. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente por etapas de 1:0 a 3:2 de acetato de etilo/acetona para dejar un sólido de color blanco (6 mg). Después, esto se eluyó a través de un sistema de HPLC de fase inversa equipado con una columna Phenomenex Gemini 10 μ 110A, 250 x 21,2 mm, usando un flujo isocrático 2:3 de acetonitrilo/agua a 20 ml/min para proporcionar el compuesto del título (1,3 mg, 7 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,84-1,00 (m, 7H), 1,10 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,62-1,72 (m, 4H), 1,86-2,08 (m, 3H), 2,54-2,71 (m, 2H), 2,90-3,14 (m, 2H), 3,28-3,54 (m, 3H), 3,98 (t app, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,43-4,52 (m, 1H), 5,07 (t app, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,92-6,00 (m, 1H), 6,10 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,37 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,26-7,31 (m, 1H), 7,41-7,59 (m, 3H), 7,75 (dd, $J = 8,0, 2,2$ Hz, 1H), 8,78 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H). CLEM (m/z) 536,0 [M+H], Tr = 1,47 min.

Ejemplo 45



Compuesto 45a

Se disolvieron 6-bromo-3-piridinacetaldehído (500 mg, 2,69 mmol) y bromuro de benciloxicarbonilmetil-trifenilfosfonio (2,64 g, 5,38 mmol) en diclorometano (15 ml). Después, se añadió 1,1,3,3-tetrametilguanidina (1,01 ml, 8,03 mmol) y la reacción se dejó en agitación durante 3,5 h. La reacción se interrumpió con una solución saturada de cloruro de amonio y las fases se separaron. Después, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. Después, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente por etapas de 1:0 a 4:1 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (492 mg, 57 %) en forma de un sólido de color blanco.



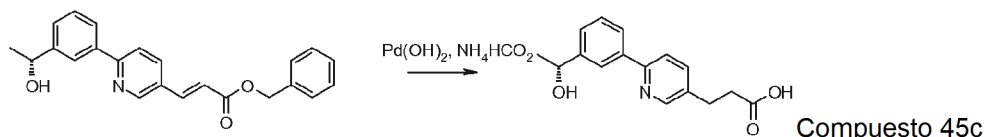
Compuesto 45b

45a (382 mg, 1,54 mmol), (R)-1-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etanol (490 mg, 1,54 mmol),

carbonato de cesio (1,06 g, 3,85 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (178 mg, 0,154 mmol) se pusieron en un recipiente de microondas. Se añadieron 1,2-dimetoxietano (4 ml) y agua (1 ml) y el recipiente se cerró herméticamente. La reacción se calentó en el microondas durante 50 min, usando un tiempo de parada fijo, a alta absorción a 150 °C. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo.

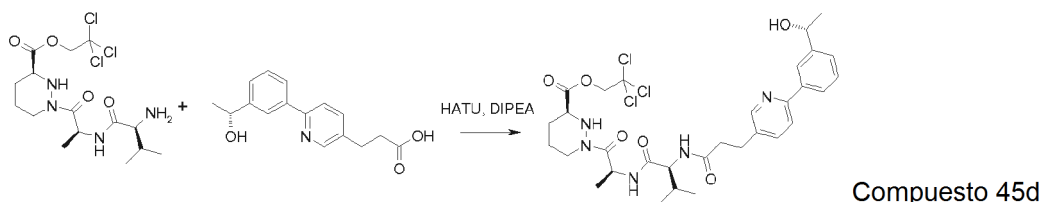
5 Después, los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. Después, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente por etapas de 1:0 a 1:1 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para proporcionar un producto impuro. Esto se sometió a una segunda ronda de purificación usando las mismas condiciones para proporcionar el compuesto del título (195 mg, 35 %) en forma de un sólido de color amarillo.

10



45b (195 mg, 0,543 mmol) se disolvió en etanol (5 ml). Después, se añadió hidróxido de paladio (II) (20 % sobre carbono, húmedo, 40 mg), seguido de formiato amónico (172 mg, 2,72 mmol). La reacción se calentó a reflujo y se dejó en agitación durante 30 min. La reacción se dejó enfriar a TA y después se filtró a través de una capa de Hyflo. El lecho se lavó con etanol y los extractos orgánicos combinados se concentraron para dejar el compuesto del título (150 mg, 100 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

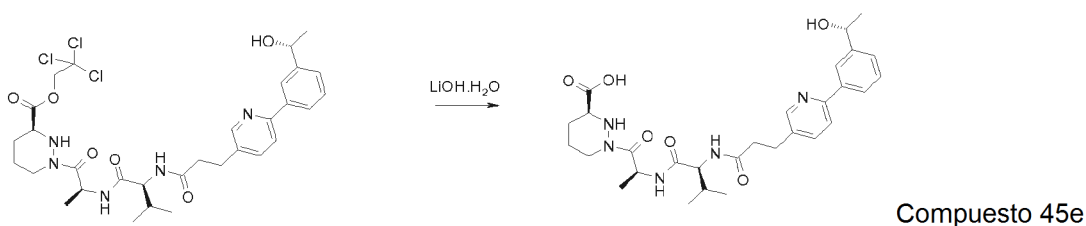
15



20 Se disolvieron **45c** (150 mg, 0,553 mmol) y 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (287 mg, 0,664 mmol) en acetonitrilo (5 ml) y se enfriaron usando un baño de hielo. Después, se añadieron metanamino hexafluorofosfato de 2-(1 H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (294 mg, 0,774 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (385 µl, 2,21 mmol) y la reacción se dejó calentar lentamente a TA y se dejó en agitación durante una noche. Después, se vertió acetato de etilo en la mezcla de reacción. Después, la solución resultante se lavó con agua (3 x 20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente por etapas de 3:1:0 a 0:7:3 de *iso*-hexanos/acetato de etilo/acetona para proporcionar un sólido (334 mg). Esto se purificó adicionalmente por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente por etapas de 1:0 a 4:1 de acetato de etilo/acetona para proporcionar el compuesto del título (167 mg, 44 %) en forma de un sólido.

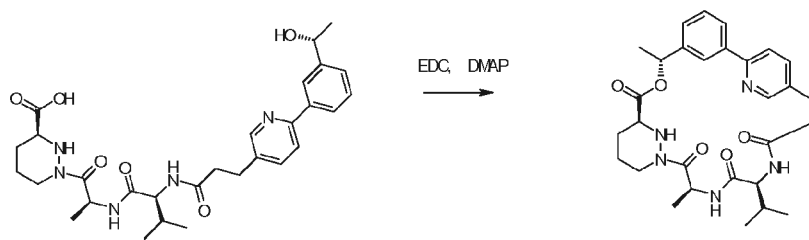
25

30



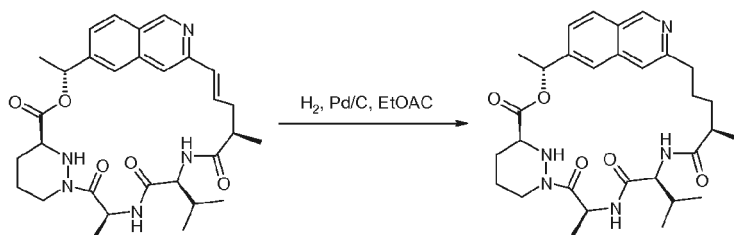
45d (160 mg, 0,234 mmol) se disolvió en una mezcla de tetrahidrofurano (4 ml) y agua (1 ml) y se enfrió usando un baño de hielo. Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (6 mg, 0,153 mmol) y la reacción se agitó durante 30 min. La solución se neutralizó usando ácido clorhídrico 2 M y se evaporó a sequedad. Después, el residuo se purificó por cromatografía C18 usando un gradiente por etapas de 0:1 a 1:4 de acetonitrilo/agua para proporcionar el compuesto del título (21 mg, 16%) en forma de un sólido de color blanco.

35



Compuesto 45

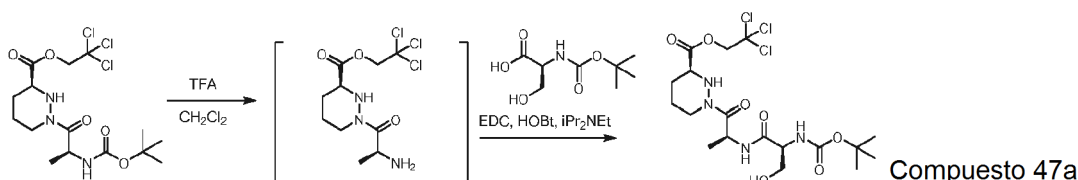
5 **45e** (21 mg, 0,0379 mmol) se disolvió en diclorometano (38 ml). Se añadieron clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (29 mg, 0,152 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (9 mg, 0,0758 mmol) y la reacción se dejó en agitación durante 4 h. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 100 %. Después, el material resultante se eluyó a través de un sistema de HPLC de fase inversa equipado con una columna Phenomenex Gemini 10 μ 110A, 250 x 21,2 mm, usando un flujo isocrático 3:7 de acetonitrilo/agua a 20 ml/min para proporcionar el compuesto del título (1 mg, 5 %). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,91 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H), 1,48 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,63-1,72 (m, 7H), 1,81-1,93 (m, 2H), 2,00-2,10 (m, 1H), 2,25-2,38 (m, 1H), 2,54-2,67 (m, 1H), 3,15-3,28 (m, 1H), 3,39-3,59 (m, 2H), 4,03 (t app, $J = 9,6$ Hz, 1H), 4,43-4,54 (m, 1H), 5,04-5,16 (m, 1H), 5,80 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 5,94 (c, $J = 6,7$ Hz, 1H), 7,22-7,27 (m, 1H), 7,43 (t app, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,55-7,57 (m, 1H), 7,69 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,19 (s a, 1H), 8,48 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H). CLEM (m/z) 536,2 [M+H], Tr = 1,61 min.

15 **Ejemplo 46**

Compuesto 46

20 Al Compuesto 21 (25 mg, 0,05 mmol) en acetato de etilo (5 ml) a TA se añadió paladio al 10 % sobre carbono (20 mg). El sistema se purgó con hidrógeno y se agitó durante 2 h. La reacción se filtró a través de Celite y se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa usando 5/1 de acetato de etilo/acetona para dar el compuesto del título (2,2 mg, 9 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) 0,96 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 0,98 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,24 ($J = 7,1$ Hz, 3H), 1,52 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,67 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,55-2,14 (m, 10H), 2,53-2,80 (m, 2H), 2,92-3,01 (m, 2H), 3,45-3,67 (m, 1H), 4,14-4,23 (m, 1H), 4,49-4,60 (m, 1H), 5,39-5,51 (m, 1H), 5,96 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 6,06 (c, $J = 6,7$ Hz, 1H), 6,43 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 8,5, 1,1$ Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 9,16 (s, 1H). CLEM (m/z) = 552,3 [M+H], Tr = 1,25 min.

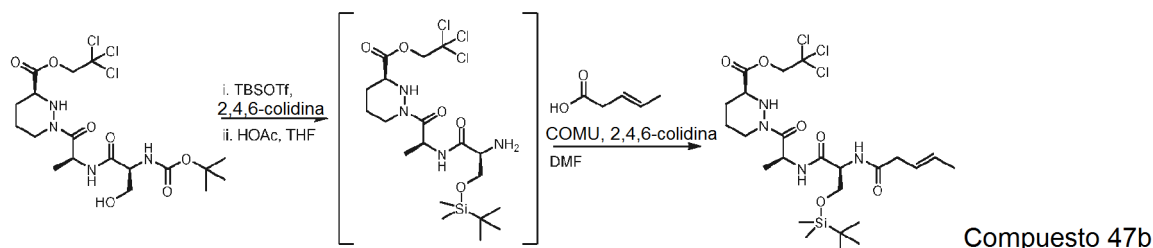
Ejemplo 47



Compuesto 47a

30 A una solución de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-propionil)-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (320 mg, 0,74 mmol) en diclorometano (8 ml) se añadió ácido trifluoroacético (2 ml). La reacción se agitó a TA durante 105 min y después se concentró al vacío. El producto en bruto resultante se disolvió en acetato de etilo (75 ml) y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 ml) y los materiales orgánicos se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron para dar un residuo en bruto que se usó sin purificación adicional. El residuo de la etapa previa, 1-hidroxibenzotriazol (152 mg, 1,12 mmol) y ácido (S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-hidroxi-propiónico (154 mg, 0,75 mmol) se disolvieron en diclorometano (6 ml). Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (190 mg, 1,5 mmol) y la solución resultante se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo. Se añadió gota a gota *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (149 mg, 0,96 mmol) durante 15 s. La reacción se agitó durante 18 h, dejando el baño de hielo expirar lentamente. Después, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar un

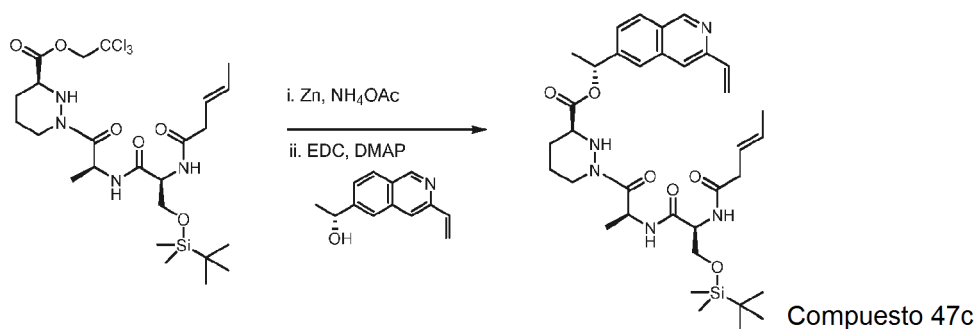
residuo en bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo del 75 al 100 % en *iso*-hexanos) para proporcionar el producto del título (211 mg, 55 %) en forma de un aceite.



5

A una solución de **47a** (64 mg, 0,12 mmol) en diclorometano (1 ml) se añadió 2,4,6-colidina (98 mg, 1,28 mmol). Se añadió gota a gota trifluorometanosulfonato de *tert*-butildimetilsililo (98 mg, 0,37 mmol) durante 20 seg. La mezcla de reacción se agitó durante 15 h y se inactivó con bicarbonato sódico acuoso saturado (1 ml). Después, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, agua y ácido clorhídrico acuoso 0,1 N para proporcionar una capa acuosa ácida. Las fases se separaron y los materiales orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo en bruto que se usó sin purificación adicional. El producto en bruto se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml). Se añadió en una porción ácido acético (115 mg, 1,9 mmol) y la solución resultante se agitó durante 3,25 h. La reacción después se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (25 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml) y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar una amina en bruto que se usó sin purificación adicional. La amina en bruto se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (1,5 ml). Se añadieron 2,4,6-colidina (31 mg, 0,26 mmol) y ácido trans-3-pentenoico (15,3 mg, 0,152 mmol) y la solución resultante se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo. Se añadió en una porción hexafluorofosfato de (1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenamino)dimetilamino-morfolino-carbenio (72,4 mg, 0,169 mmol) y la reacción se agitó durante 30 min. Después, la reacción se retiró del baño de refrigeración y se calentó a temperatura ambiente. Después de 15 h, la reacción se diluyó con acetato de etilo (35 ml), bicarbonato sódico acuoso saturado (20 ml) y salmuera (5 ml). Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico acuoso 0,1 N (25 ml) y después salmuera (5 ml). La capa acuosa ácida se extrajo con acetato de etilo (25 ml) y después las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo en bruto resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo del 50 al 80 % en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (46,9 mg, 62 % en 3 etapas) en forma de una espuma de color blanco.

25

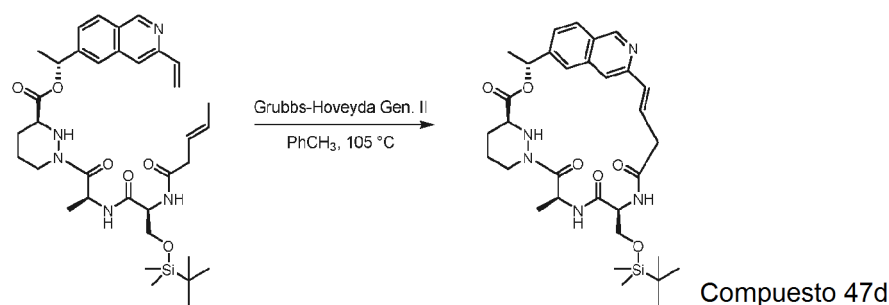


30

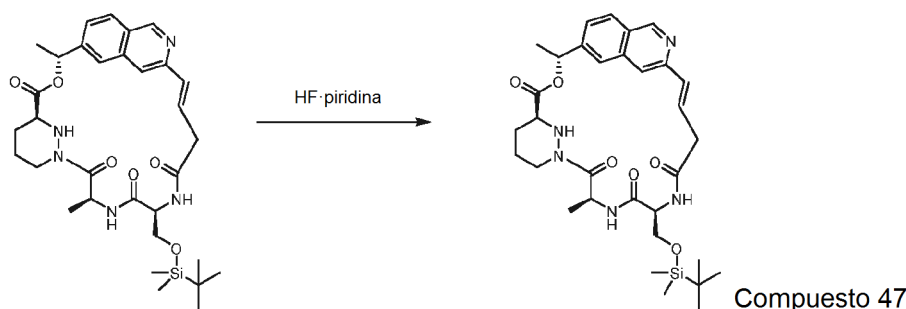
A una solución de **47b** (46,9 mg, 0,0761 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 ml) se añadió agua (0,30 ml), acetato amónico (96 mg, 1,2 mmol) y polvo de cinc (109 mg, 1,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a TA durante 17,5 h, momento en el que la temperatura se elevó a 35 °C. Después de 25,5 h, se añadió más cantidad de polvo de cinc (60 mg, 0,92 mmol) y la temperatura de reacción se elevó a 45 °C. Después de 39,5 h, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite, lavando con agua y acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 2 M (15 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para proporcionar un sólido de color blanco (34,9 mg, 95 %) que se usó sin purificación adicional. El ácido en bruto (0,072 mmol) se disolvió con (R)-1-(3-vinil-isoquinolin-6-il)-etanol (17,4 mg, 0,087 mmol) en diclorometano (1,0 ml). Se añadió 4-dimetilaminopiridina (13,3 mg, 0,109 mmol), seguido de clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (17 mg, 0,085 mmol). La reacción se agitó durante 16,5 h, momento en el que se cargó directamente en una columna de gel de sílice. La elución con acetato de etilo del 60 al 100 % en *iso*-hexanos proporcionó el compuesto del título (20 mg, 43 %) en forma de un residuo amorfo.

35

40

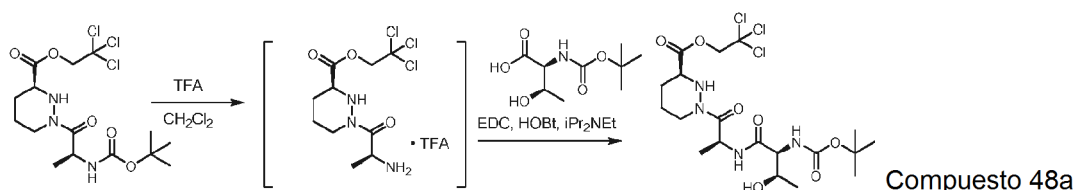


Una solución de **47c** (19,6 mg, 0,0294 mmol) en tolueno (9,4 ml) se roció con argón durante 10 min con agitación. Después se añadió catalizador Hoveyda-Grubbs de 2ª generación (2,8 mg, 0,0045 mmol) en forma de una solución en tolueno desgasificado (0,45 ml) y la solución resultante se calentó a 105 °C. Después de 25 min, se añadió una porción adicional de catalizador Hoveyda-Grubbs de 2ª generación (1,4 mg, 0,0022 mmol). Después de 10 min más, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío a ~4,5 ml. La solución se cargó directamente sobre una columna de gel de sílice, que se eluyó con acetato de etilo del 80 al 100 % en *iso*-hexanos para proporcionar el compuesto del título (6,9 mg, 38 %) en forma de un sólido amorfo.



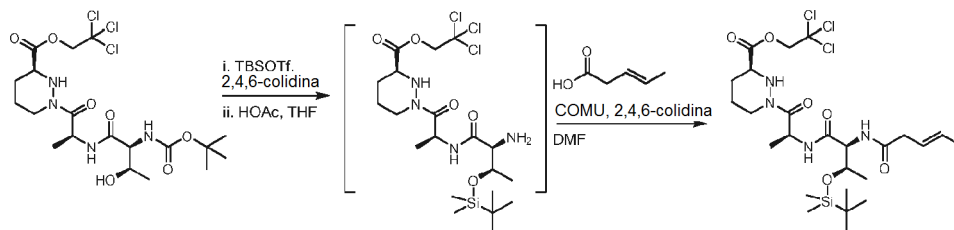
En un vial con polipropileno, se disolvió **47d** (4,7 mg, 0,0075 mmol) en tetrahidrofurano (0,90 ml) en una atmósfera de argón y la solución resultante se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo. Se añadió gota a gota HF-piridina (0,10 ml). Después de 10 min, la reacción se interrumpió mediante la adición de una mezcla agitada de acetato de etilo (15 ml) y bicarbonato sódico acuoso saturado (15 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para proporcionar un residuo en bruto. En un vial de polipropileno en una atmósfera de argón, el residuo mencionado anteriormente se disolvió en tetrahidrofurano (0,90 ml) y la solución resultante se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo. se añadió gota a gota HF-piridina (0,10 ml) y la mezcla de reacción se retiró del baño de refrigeración. Después de 45 min, la reacción se trató como se ha descrito anteriormente para proporcionar un residuo en bruto. La purificación por HPLC de fase inversa (acetonitrilo del 5 al 100 % en agua, +ácido trifluoroacético al 0,1 %) proporcionó el compuesto del título (1,6 mg, 34 %) en forma de un sólido amorfo de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) 9,54 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,90-6,75 (m, 2H), 6,18 (c, *J* = 6,9 Hz, 1H), 5,84-5,74 (m, 1H), 4,71-4,64 (m, 1H), 4,50-4,42 (m, 1H), 3,88-3,81 (m, 2H), 3,78 (dd, *J* = 11,3, 6,4 Hz, 1H), 3,52 (dd, *J* = 12,9, 6,2 Hz, 1H), 3,52 (dd, *J* = 12,9, 6,2 Hz, 1H), 2,81-2,70 (m, 1H), 2,11-2,04 (m, 1H), 1,99-1,91 (m, 1H), 1,85-1,69 (m, 2H), 1,73 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,60 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H). CLEM (*m/z*) 510,2 [M+H], Tr = 2,19 min.

30 Ejemplo 48



A una solución de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-((S)-2-*tert*-butoxycarbonilamino-propionil)-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (320 mg, 0,74 mmol) en diclorometano (8,8 ml) se añadió ácido trifluoroacético (2,2 ml). La reacción se agitó a TA durante 45 min y se concentró al vacío. El producto en bruto resultante se disolvió dos veces y se concentró en tolueno anhidro (10 ml). El residuo en bruto resultante se usó sin purificación adicional. El residuo

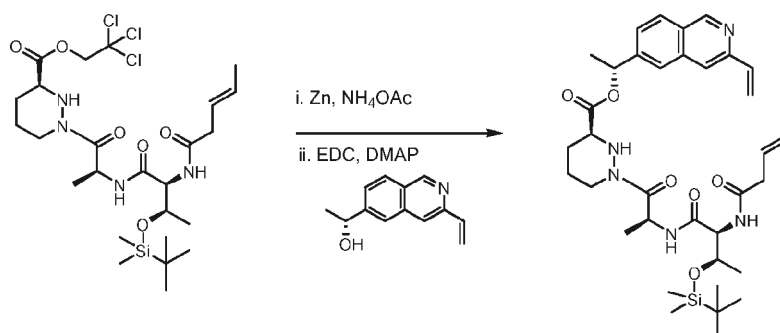
en bruto (aprox. 0,74 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (153,8 mg, 1,1 mmol) y ácido (2S,3R)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-hidroxi-butírico (161,2 mg, 0,735 mmol) se disolvieron en diclorometano (4 ml). Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (192 mg, 1,5 mmol) y la solución resultante se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo. Se añadió gota a gota *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (132 mg, 0,85 mmol) durante 15 s. La reacción se retiró del baño de refrigeración y se agitó durante 21,5 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con una solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico (30 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar un residuo en bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo del 65 al 90 % en *iso*-hexanos. Las fracciones impuras se purificaron de nuevo por cromatografía sobre gel de sílice y se reunieron con el primer producto para proporcionar el compuesto del título (230 mg, 58 %).



Compuesto 48b

A una solución de **48a** (62,3 mg, 0,12 mmol) en diclorometano (1 ml) se añadió 2,4,6-colidina (146 mg, 1,21 mmol). Se añadió gota a gota trifluorometanosulfonato de *tert*-butildimetilsililo (94 mg, 0,36 mmol) durante 20 s. La mezcla de reacción se agitó durante 15 h y se inactivó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (1 ml). La mezcla se diluyó adicionalmente con acetato de etilo (2 ml) y salmuera (1 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 x 1,5 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo en bruto que se usó sin purificación adicional. El producto en bruto se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml). Se añadió en una porción ácido acético (104 mg, 1,6 mmol) y la solución resultante se agitó durante 3,5 h. Después, la reacción se diluyó con acetato de etilo (30 ml), bicarbonato sódico acuoso saturado (20 ml) y salmuera (10 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar la amina intermedia en bruto, que se usó sin purificación adicional. La amina en bruto se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (1,5 ml). Se añadieron 2,4,6-colidina (28 mg, 0,23 mmol) y ácido *trans*-3-pentenoico (14,3 mg, 0,143 mmol) y la solución resultante se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo. Se añadió en una porción hexafluorofosfato de (1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenaminooxi)dimetilamino-morfolino-carbenio (69 mg, 0,16 mmol) y la reacción se agitó durante 30 min. Después, la reacción se retiró del baño de refrigeración y se calentó a temperatura ambiente. Después de 15 h, la reacción se diluyó con acetato de etilo (25 ml), ácido clorhídrico acuoso 0,1 N (30 ml) y salmuera (5 ml). Las fases se separaron y la capa acuosa ácida se extrajo con acetato de etilo (25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado (25 ml), con salmuera (5 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo en bruto resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo del 50 al 75 % en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (74 mg, rendimiento cuantitativo en 3 etapas) en forma de una espuma de color blanco.

35

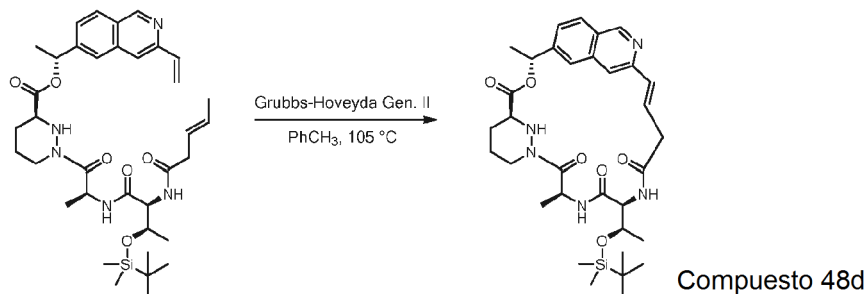


Compuesto 48c

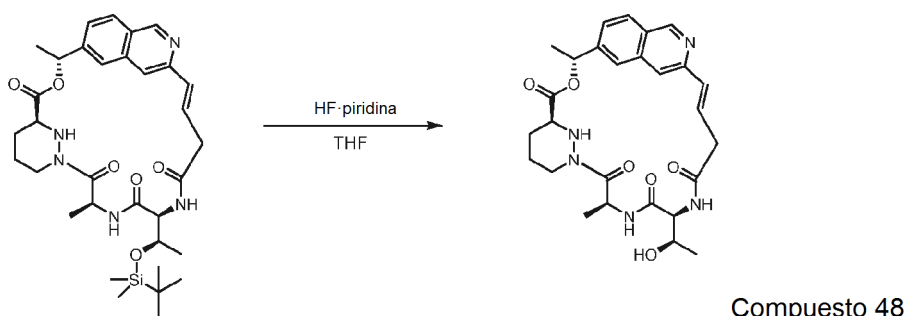
A una solución de **48b** (74 mg, 0,117 mmol) en tetrahidrofurano (2,3 ml) se añadió agua (0,47 ml), acetato amónico (138 mg, 1,8 mmol) y polvo de cinc (164 mg, 2,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a TA durante 17,5 h, momento en el que la temperatura se elevó a 35 °C. Después de 25,5 h, se añadió más cantidad de polvo de cinc (85 mg, 1,3 mmol) y la temperatura de reacción se elevó a 45 °C. Después de 39,5 horas totales, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite, lavando con agua y acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 2 N (15 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un sólido amorfo de color blanco (50 mg, 86 %) que se usó sin purificación adicional. El producto en

45

bruto (0,10 mmol) se disolvió junto con (R)-1-(3-vinil-isoquinolin-6-il)-etanol (23,9 mg, 0,12 mmol) en diclorometano (1,0 ml). Se añadió 4-dimetilaminopiridina (15 mg, 0,12 mmol), seguido de clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (17 mg, 0,019 mmol). La reacción se agitó durante 16 h, momento en el que se cargó directamente en una columna de gel de sílice. La elución con 50 a 85, y después a 100 % de acetato de etilo en *iso*-hexanos proporcionó el compuesto del título (40 mg, 58 %) en forma de un sólido.

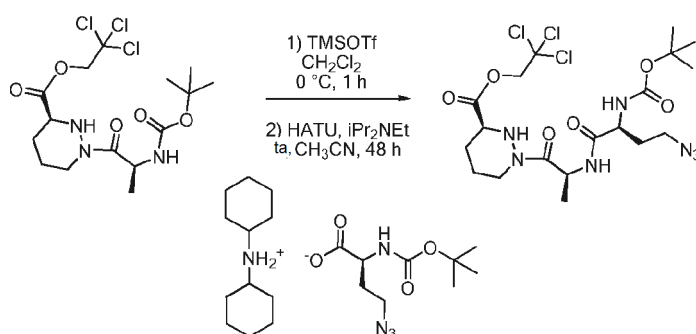


Una solución de **48c** (26 mg, 0,037 mmol) en tolueno (12 ml) se roció con argón durante varios minutos con agitación. Después, se añadió catalizador Hoveyda-Grubbs de 2ª generación (3,4 mg, 0,0054 mmol) en forma de una solución en tolueno desgasificado (0,40 ml) y la solución resultante se calentó a 105 °C. Después de 20 min, se añadió una porción adicional de catalizador Hoveyda-Grubbs de 2ª generación (1,7 mg, 0,0027 mmol) en forma de una solución en tolueno (0,20 ml). Después de 40 min más, la reacción se enfrió a TA y se concentró al vacío a ~3 ml. La solución se cargó directamente sobre una columna de gel de sílice, que se eluyó con acetato de etilo del 70 al 100 % en *iso*-hexanos para proporcionar el compuesto del título (10 mg, 42 %) en forma de un sólido amorfo.



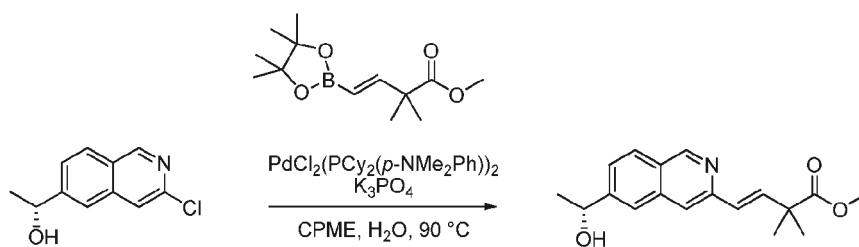
En un vial de polipropileno en una atmósfera de argón, se disolvió **48d** (10 mg, 0,016 mmol) en tetrahidrofurano (900 µl). Se añadió gota a gota HF-piridina (~70 % as HF, 100 µl) mediante una jeringa y la solución resultante se agitó durante 130 min. Después, se añadió una alícuota adicional de HF-piridina (100 µl) mediante una jeringa y la solución resultante se agitó durante 80 min más. La mezcla de reacción se inactivó mediante su adición cuidadosa a una mezcla agitada de acetato de etilo (50 ml) y bicarbonato sódico acuoso saturado (50 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un residuo en bruto, que se purificó por HPLC de fase inversa (C18, acetonitrilo del 15 al 100 %/agua, ácido trifluoroacético al 0,1 %). Las fracciones impuras de este ciclo se purificaron de la misma manera para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético (5,0 mg, 49 %) en forma de un sólido amorfo de color blanco, siguiendo liofilización. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,55 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,87 (dd, *J* = 8,7, 1,4 Hz, 1H), 6,86-6,75 (m, 2H), 6,15 (c, *J* = 6,6 Hz, 1H), 5,80-5,70 (m, 1H), 4,47 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,454,38 (m, 1H), 4,09-4,01 (m, 1H), 3,83-3,78 (m, 1H), 3,55 (dd, *J* = 13,5, 5,6 Hz, 1H), 3,11 (dd, *J* = 13,2, 4,7 Hz, 1H), 2,78-2,67 (m, 1H), 2,09-1,99 (m, 1H), 1,96-1,89 (m, 1H), 1,82-1,64 (m, 5H), 1,60-1,54 (m, 3H), 1,25 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H). CLEM (*m/z*) 524,6 [M+H], Tr = 2,15 min.

Ejemplo 49



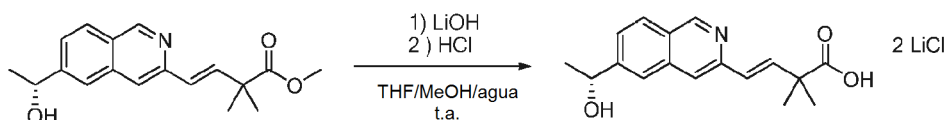
Compuesto 49a

- 5 Una solución de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-propionil)-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (865 mg, 2 mmol) en diclorometano (20 ml) se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo. Se añadió gota a gota trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (667 mg, 3 mmol) a 0 °C en una atmósfera de argón y la solución resultante se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo en bruto resultante se disolvió en acetonitrilo anhidro (25 ml) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C, se añadieron sal dicitclohexilamina del ácido (S)-4-azido-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)butanoico (936 mg, 2,2 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1034 mg, 8 mmol), seguido de metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (1065 mg, 2,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 48 h. El disolvente se evaporó, el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y la solución se lavó con una solución al 20 % de agua de ácido cítrico (2 x 100 ml), agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de 0-40 % de acetato de etilo + metanol (4/1) en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (783 mg, 70 %) en forma de un sólido de color blanco después de la evaporación. $F_r = 0,40$, *iso*-hexanos/acetato de etilo/metanol (6/4/1).



Compuesto 49b

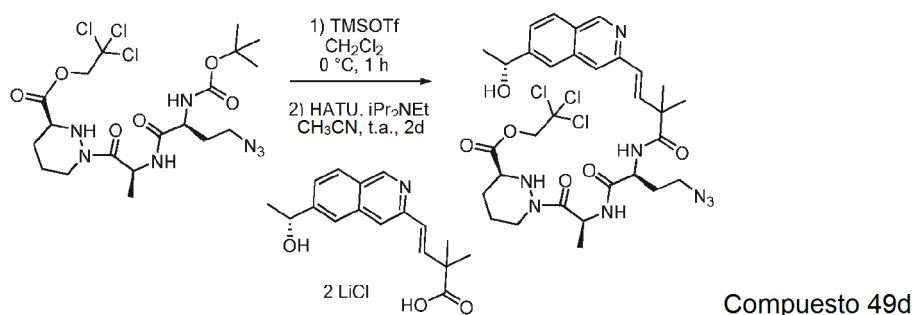
- 20 En una atmósfera de argón, se disolvieron (R)-1-(3-cloro-isoquinolin-6-il)-etanol (880 mg, 4,23 mmol), éster metílico del ácido (E)-2,2-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-but-3-enoico (1,24 g, 4,88 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PCy}_2(p\text{-NMe}_2\text{Ph}))_2$ (cloruro de bis[diciclohexil(4-dimetilaminofenil)fosfina]paladio (II)) 173 mg, 0,21 mmol) y fosfato potásico tribásico (2,64 g, 12,4 mmol) en ciclopentil metil éter (11,9 ml) y agua (5,1 ml). La mezcla bifásica resultante se agitó vigorosamente a 90 °C durante 3,5 h, momento en el que la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y agua (40 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un residuo en bruto, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo del 25 al 60 % en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (1,07 g, 85 %) en forma de un aceite de color amarillo.



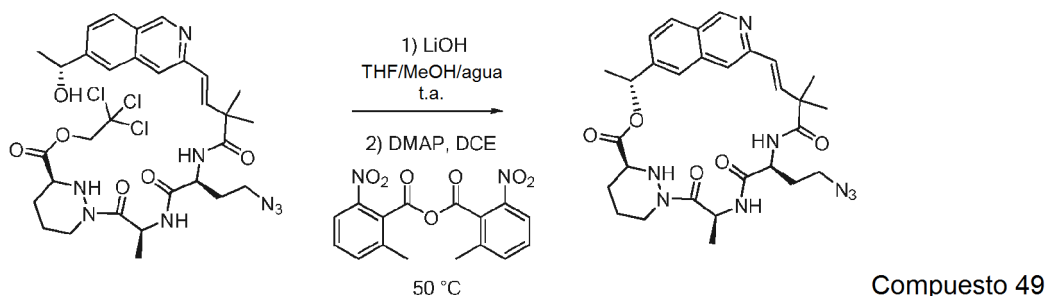
Compuesto 49c

- 35 A una solución de **49b** (600 mg, 2 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) se añadieron metanol (4 ml), agua (4 ml) e hidróxido de litio (96 mg, 4 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante 10 h y se inactivó con ácido clorhídrico 1 M (4,2 ml, 4,2 mmol). La solución resultante se concentró a un residuo en bruto, se codestiló dos veces con tetrahidrofurano (20 ml), dos veces con acetonitrilo anhidro (20 ml) y dos veces con tolueno anhidro (20 ml). El sólido de color blanco resultante se secó a alto vacío durante una noche y se usó sin purificación adicional (735 mg, rendimiento cuantitativo).

40



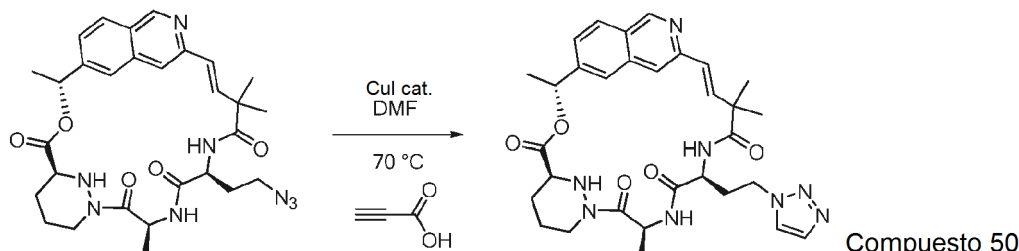
Una solución de **49a** (169 mg, 0,302 mmol) en diclorometano (10 ml) se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo. Se añadió gota a gota trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (101 mg, 0,455 mmol) a 0 °C en una atmósfera de argón y la solución resultante se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo en bruto resultante se disolvió en acetonitrilo anhidro (20 ml) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C, se añadieron ácido (E)-4-[6-((R)-1-hidroxiethyl)-isoquinolin-3-il]-2,2-dimetil-but-3-enoico (123 mg, 0,333 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (151 mg, 1,220 mmol), seguido de metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (161 mg, 0,423 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 días. El disolvente se evaporó, el residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y la solución se lavó con una solución al 20 % de agua de ácido cítrico (2 x 50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de 0-40 % de acetato de etilo y mezcla de metanol (4/1) en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (198 mg, 90 %) en forma de un sólido de color blanco después de la evaporación. $F_r = 0,18$, *iso*-hexanos/acetato de etilo/metanol (6/4/1).



A una solución de **49d** (170 mg, 0,23 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió metanol (1 ml), agua (1 ml) e hidrato de hidróxido de litio (7 mg, 0,28 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y se inactivó con ácido clorhídrico acuoso 1 M (0,30 ml, 0,30 mmol). La solución resultante se concentró a un residuo en bruto, se coevaporó dos veces con tetrahidrofurano (5 ml), dos veces con acetonitrilo anhidro (5 ml) y dos veces con tolueno anhidro (5 ml). El sólido de color blanco resultante se secó a alto vacío durante una noche y se usó sin purificación adicional (151 mg, rendimiento cuantitativo). En un matraz purgado con argón, secado al horno, se pusieron anhídrido 2-metil-6-nitrobenzoico (317 mg, 0,92 mmol), 4-dimetilaminopiridina (337 mg, 2,76 mmol) y 1,2-dicloroetano anhidro (300 ml). La solución resultante se calentó a 50 °C y ácido secund. en bruto se añadió gota a gota mediante una jeringa en forma de una solución en *N,N*-dimetilformamida seca (5 ml) durante 12 h. Se usó una porción adicional de *N,N*-dimetilformamida seca (2 x 1 ml) para completar la transferencia cuantitativa. Después de agitar durante 2 h más a 50 °C, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación y se lavó con agua (200 ml, se añadieron 10 ml de salmuera para apoyar la separación). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (250 ml) y se lavó con agua (300 ml), se añadieron 10 ml de salmuera para apoyar la separación). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (150 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (200 ml, se añadieron 10 ml de salmuera para apoyar la separación). La fase acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (150 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (150 ml) y se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de 0-40 % de acetato de etilo y mezcla de metanol (4/1) en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (76 mg, 57%) en forma de un sólido de color blanco después de la evaporación. $F_r = 0,51$, metanol al 10 % en diclorometano. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 9,03 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,46 (dd, $J = 8,5, 1,6$ Hz, 1H), 6,49 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H), 6,40 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H), 5,95 (c, $J = 6,6$ Hz, 1H), 5,51 (c, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,67 (dd, $J = 8,6, 6,3$ Hz, 1H), 4,29 (m, 1H), 3,68 (dd, $J = 11,2, 2,7$ Hz, 1H), 3,28 (td, $J = 6,8, 3,7$ Hz, 2H), 2,67-2,56 (m, 1H), 1,88 (m, 2H), 1,85-1,60 (m, 4H), 1,57 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,54 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,42 (s, 3H),

1,27 (s, 3H). CLEM (m/z) 557,3 ([M + H]), Tr = 3,15 min.

Ejemplo 50



5

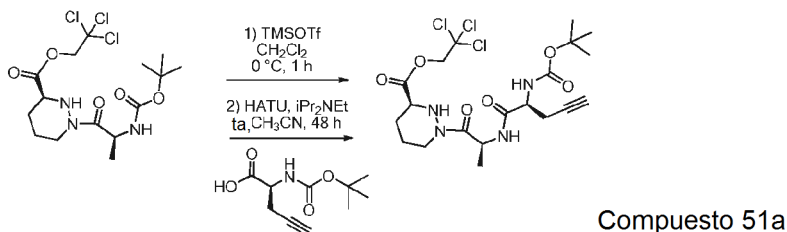
En un matraz purgado con argón, secado al horno, se añadieron el Compuesto 49 (20 mg, 0,034 mmol), yoduro de cobre (I) (1 mg, 0,005 mmol) y ácido propiólico (5 mg, 0,070 mmol). El matraz se cerró herméticamente con un septo y se purgó de nuevo tres veces con argón. Se añadió *N,N*-dimetilformamida anhidra (5 ml) y la mezcla de reacción se purgó de nuevo tres veces con argón. Esta mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 2 días. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, el residuo en bruto se disolvió en acetato de etilo (10 ml) y se filtró a través de Celite y el lecho de filtro se lavó con acetato de etilo (10 ml). Después de concentración a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 0-40 % y mezcla de metanol (4/1) en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (7 mg, 34 %) en forma de un sólido de color blanco. $F_r = 0,36$, metanol al 5 % en diclorometano. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 9,05 (s, 1H), 8,11 (s a, 1H), 8,00 (s a, 1H), 7,95 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,48 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 6,50 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H), 6,42 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H), 5,97 (m, 1H), 5,56 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,21 (m, 2H), 2,69-2,47 (m, 1H), 1,89 (m, 2H), 1,87-1,55 (m, 4H), 1,53 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,50 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,28 (s, 3H). CLEM (m/z) 603,1 [M+H] $^+$, Tr = 2,62 min.

10

15

20

Ejemplo 51

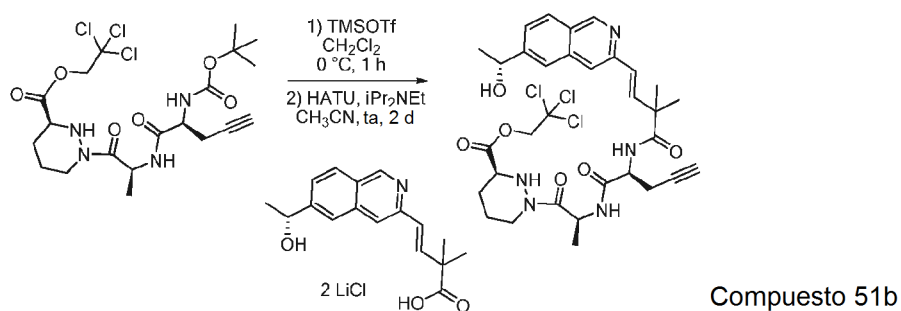


25

Una solución de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-propionil)-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (865 mg, 2 mmol) en diclorometano (20 ml) se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo. Se añadió gota a gota trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (667 mg, 3 mmol) a 0 °C en una atmósfera de argón y la solución resultante se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo en bruto resultante se disolvió en acetonitrilo anhidro (25 ml) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C, se añadieron ácido (S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)pent-4-inoico (469 mg, 2,2 mmol, fuente: Matrix Scientific, Número de catálogo 041479) y *N,N*-diisopropiletilamina (1034 mg, 8 mmol), seguido de metanamio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (1065 mg, 2,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 48 h. El disolvente se evaporó, el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y la solución se lavó con una solución al 20 % de agua de ácido cítrico (2 x100 ml), agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de 0-40 % de acetato de etilo y metanol (4/1) en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (738 mg, 70 %) en forma de un sólido de color blanco después de la evaporación. $F_r = 0,30$, *iso*-hexanos/acetato de etilo/metanol (6/4/1).

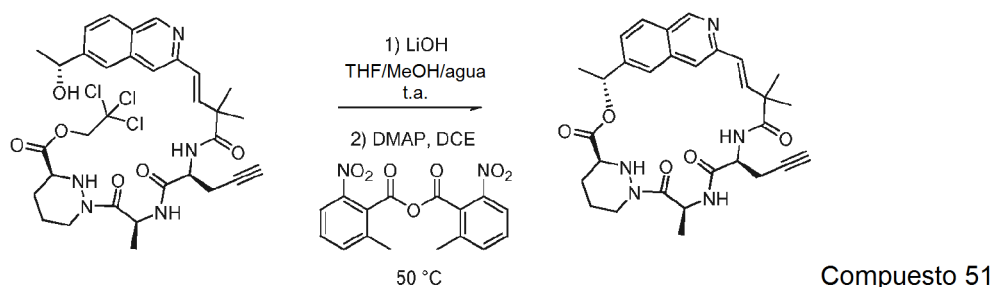
30

35



Una solución de **51a** (145 mg, 0,275 mmol) en diclorometano (10 ml) se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo. Se añadió gota a gota trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (92 mg, 0,414 mmol) a 0 °C en una atmósfera de argón y la solución resultante se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo en bruto resultante se disolvió en acetonitrilo anhidro (20 ml) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C, se añadieron ácido (E)-4-[6-((R)-1-hidroxi-etil)-isoquinolin-3-il]-2,2-dimetil-but-3-enoico (112 mg, 0,303 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (137 mg, 1,101 mmol), seguido de metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (147 mg, 0,385 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 días. El disolvente se evaporó, el residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y la solución se lavó con una solución al 20 % de agua de ácido cítrico (2 x 50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de 0-40 % de acetato de etilo y metanol (4/1) en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (163 mg, 85%) en forma de un sólido de color blanco después de la evaporación. $F_r = 0,29$, *iso*-hexanos/acetato de etilo/metanol (6/4/1).

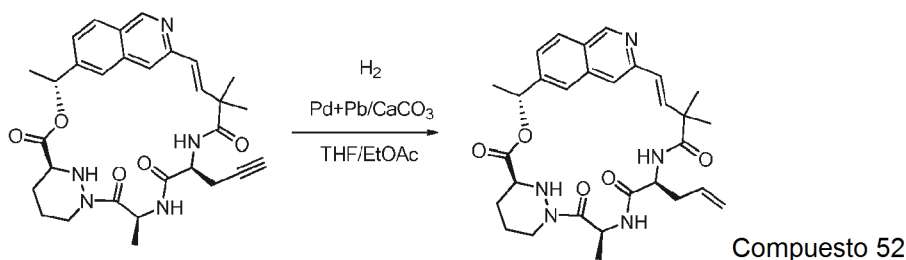
15



A una solución de **51b** (125 mg, 0,18 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió metanol (1 ml), agua (1 ml) e hidrato de hidróxido de litio (5,2 mg, 0,22 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y se inactivó con ácido clorhídrico acuoso 1 M (0,25 ml, 0,25 mmol). La solución resultante se concentró a un residuo en bruto, se coevaporó dos veces con tetrahidrofurano (5 ml), dos veces con acetonitrilo anhidro (5 ml) y dos veces con tolueno anhidro (5 ml). El sólido de color blanco resultante se secó a alto vacío durante una noche y se usó sin purificación adicional (113 mg, rendimiento cuantitativo). En un matraz purgado con argón, secado al horno, se pusieron anhídrido 2-metil-6-nitrobenzoico (248 mg, 0,72 mmol), 4-dimetilaminopiridina (264 mg, 2,16 mmol) y 1,2-dicloroetano anhidro (200 ml). La solución resultante se calentó a 50 °C y el ácido secund. en bruto se añadió gota a gota mediante una jeringa en forma de una solución en *N,N*-dimetilformamida anhidra (5 ml) durante 12 h. Se usó una porción adicional de *N,N*-dimetilformamida anhidra (2 x 1 ml) para completar la transferencia cuantitativa. Después de agitar durante 2 h más a 50 °C, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación y se lavó con agua (200 ml, se añadieron 10 ml de salmuera para apoyar la separación). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (250 ml) y se lavó con agua (300 ml, se añadieron 10 ml de salmuera para apoyar la separación). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (150 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (200 ml, se añadieron 10 ml de salmuera para apoyar la separación). La fase acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (150 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (150 ml) y se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de 0-40 % de acetato de etilo + metanol (4/1) en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (56 mg, 57%) en forma de un sólido de color blanco después de la evaporación. $F_r = 0,53$, metanol al 10 % en diclorometano. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,03 (1H), 7,94 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,45 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,52 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H), 6,40 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H), 5,95 (c, $J = 6,6$ Hz, 1H), 5,52 (c, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,70 (dd, $J = 7,7, 6,7$ Hz, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,00 (c, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,72-3,64 (m, 1H), 2,63 (m, 2,55-2,40 (m, 2H), 1,91 (s, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,57 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,53 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,27 (s, 3H). CLEM (m/z) 546,2 [M+H]⁺, Tr = 3,04 min.

40

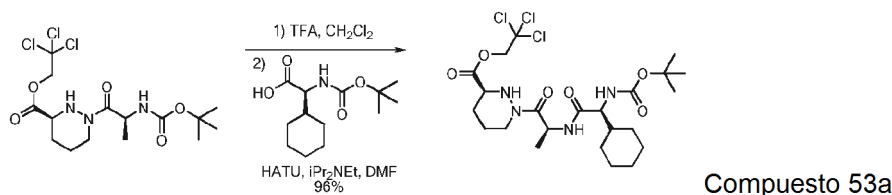
Ejemplo 52



- 5 Una solución del Compuesto 51 (10 mg, 0,018 mmol) en una mezcla de acetato de etilo (4 ml) y tetrahidrofurano (4 ml) que contenía paladio al 5 % sobre carbonato de calcio envenenado con plomo - catalizador de Lindlar (10 mg) se hidrogenó a TA y a presión de hidrógeno durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el lecho de filtro se lavó con tetrahidrofurano (10 ml). El filtrado se evaporó para proporcionar el compuesto del título (10 mg, rendimiento cuantitativo) en forma de un sólido de color blanco. $F_r = 0,19$, *iso*-hexanos/acetato de etilo/metanol (6/4/1). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 9,04 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,46 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,50 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H), 6,39 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H), 5,95 (c, $J = 6,4$ Hz, 1H), 5,76-5,62 (m, 1H), 5,57 (c, $J = 7,0$ Hz, 1H), 5,02 (d, $J = 17,0$ Hz, 1H), 4,96 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H), 4,61-4,54 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,42-2,34 (m, 1H), 2,30-2,20 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,68-1,60 (m, 2H), 1,57 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,53 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,26 (s, 3H). CLEM (m/z) 548,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Tr = 2,85 min.

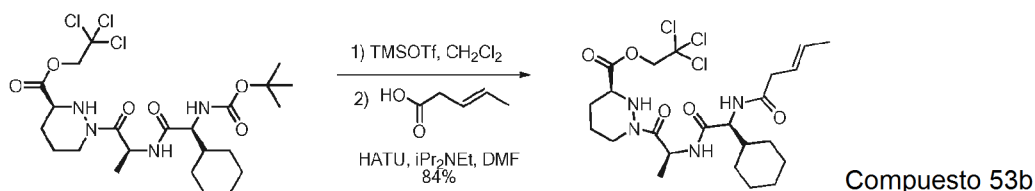
15

Ejemplo 53



- 20 A una solución de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-propionil)-hexahidropiridazin-3-carboxílico (300 mg, 0,69 mmol) en diclorometano (1,84 ml) se añadió lentamente ácido trifluoroacético (460 μl , 6,00 mmol) a 0 °C en una atmósfera de argón. Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (3,45 ml) y se añadieron secuencialmente ácido (S)-*tert*-butoxicarbonilaminociclohexil-acético (195 mg, 0,760 mmol), metanamino hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (289 mg, 0,760 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (180 μl , 1,04 mmol) a 23 °C en una atmósfera de argón. Después de 18 h, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y la mezcla resultante se lavó con salmuera (4 x 100 ml), se secó sobre sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna Combiflash HP Gold de 12 g, gradiente de 0-100 % de acetato de etilo/*iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (380 mg, 96 %) en forma de un aceite incoloro.

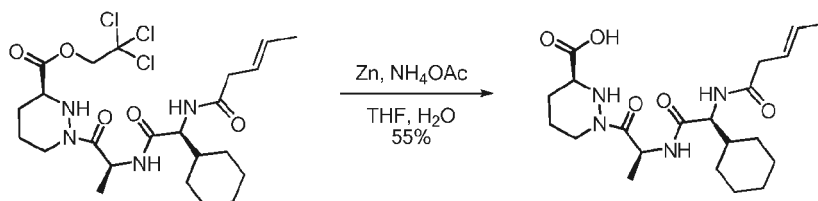
30



- 35 A una solución de **53a** (220 mg, 0,385 mmol) en diclorometano (1,92 ml) se añadió trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (128 mg, 0,587 mmol) a 0 °C en una atmósfera de argón. Después de 1,5 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con acetonitrilo (1,92 ml) y se añadieron secuencialmente con metanamino hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (146 mg, 0,385 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (267 μl , 1,54 mmol) y ácido (E)-pent-3-enoico (39,4 μl , 0,385 mmol) a 23 °C en una atmósfera de argón. Después de 20 h, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (40 ml) y la mezcla resultante se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (40 ml) y con salmuera (2 x 40 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por gel de sílice cromatografía en columna ultrarrápida (Columna Combiflash HP Gold de 12 g,

40

gradiente de 0-100 % de acetato de etilo/*iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (180 mg, 84%) en forma de un aceite incoloro. $F_r = 0,75$ (acetato de etilo) I_2 /tinte de sílice.



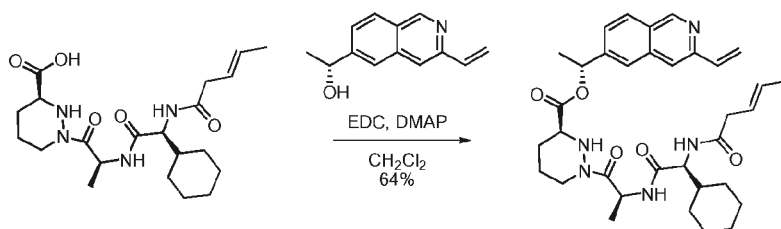
Compuesto 53c

5

A una solución de **53b** (180 mg, 0,320 mmol) en tetrahidrofurano (5,3 ml) se añadió polvo de cinc (418 mg, 6,40 mmol), seguido de una solución de acetato amónico (370 mg, 4,80 mmol) en agua (3,5 ml) a 23 °C en una atmósfera de argón. Después de 15 h, la mezcla de reacción se calentó a 45 °C. Después de 2 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a TA y se filtró a través de una capa de Celite, lavando con agua (10 ml) y acetato de etilo (10 ml). Las capas de filtrado se dividieron y la capa acuosa se diluyó con salmuera (80 ml) y se acidificó a pH 1 con una solución acuosa 12 N de cloruro de hidrógeno. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El ácido acético residual se retiró azeotrópicamente mediante la adición de tolueno (5 ml), seguido de concentración a presión reducida (3 x) para proporcionar el compuesto del título (74,5 mg, 55 %) en forma de un sólido de color blanco.

10

15

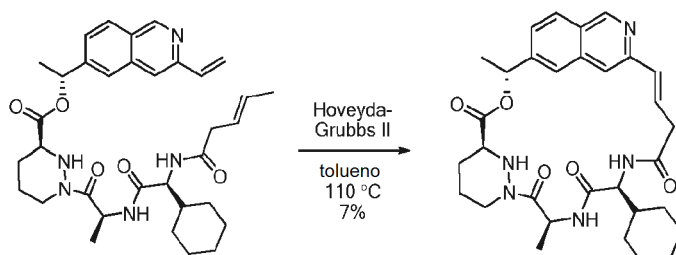


Compuesto 53d

20

A una solución de **53c** (74,5 mg, 0,176 mmol) y (R)-1-(3-vinyl-isoquinolin-6-yl)-etanol (42,1 mg, 0,212 mmol) en diclorometano (3,5 ml) se añadieron clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (47,2 mg, 0,246 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (11 mg, 88 μ mol) a 23 °C en una atmósfera de argón. Después de 18 h, la mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía sobre gel de sílice (Columna Combiflash HP Gold de 12 g, gradiente de 0-100 % de acetato de etilo/*iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (67,6 mg, 64 %) en forma de un sólido de color blanco.

25



Compuesto 53

30

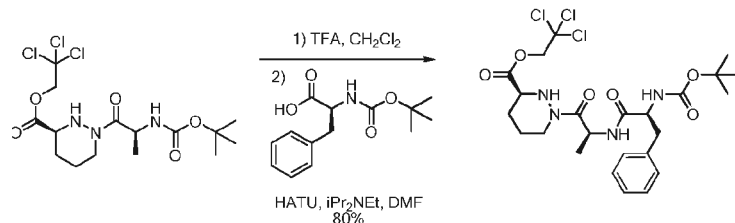
A una solución de **53d** (25 mg, 41 μ mol) en tolueno (8,2 ml) se añadió el catalizador Hoveyda-Grubbs de 2ª generación (2,5 mg, 4,1 μ mol) a 23 °C en una atmósfera de argón y la mezcla resultante se calentó a 110 °C. Después de 2 h, la mezcla de reacción se inactivó con etil vinil éter (300 μ l) y la mezcla resultante se dejó enfriar a 23 °C. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Columna Combiflash HP Gold de 12 g, gradiente de 0-100 % de acetato de etilo/*iso*-hexanos). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se purificaron de nuevo por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (1,7 mg, 7 %) en forma de un polvo de color blanco como una sal de ácido trifluoroacético. $F_r = 0,40$ (acetato de etilo) UV. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 9,13 (s, 1H), 8,53 (s a, 1H), 8,07 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,55 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,62 (d, $J = 16,3$ Hz, 1H), 6,55-6,45 (m, 1H), 6,04 (c, $J = 6,5$ Hz, 1H), 5,50 (c, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,40 (d, $J = 14,1$ Hz, 1H), 4,33 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 3,78 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 3,36 (dd app, $J = 14,7, 6,7$ Hz, 1H), 2,99 (dd, $J = 14,5, 4,9$ Hz, 1H), 2,90-2,66 (m, 4H), 2,02-1,83 (m, 4H), 1,82-1,70 (m, 3H), 1,68 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,65 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,33-1,16 (m, 4H), 1,16-0,94 (m, 2H). Tr de HPLC = t_R (min), 3,091 (columna Synergi 4u hidro-RP, 50 x 4,60 mm de 4 micrómetros, 7 min, 2

40

ml/min, gradiente de 5-100 % de acetonitrilo/agua, modificador de ácido trifluoroacético al 0,05 %). CLEM (m/z) 562,3 [M+H], Tr = 2,17 min.

Ejemplo 54

5

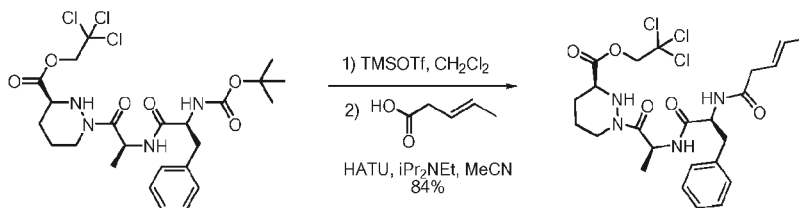


Compuesto 54a

A una solución de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-propionil)-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (300 mg, 0,69 mmol) en diclorometano (1,84 ml) se añadió lentamente ácido trifluoroacético (460 μ l, 6,00 mmol) a 0 °C en una atmósfera de argón. Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (3,45 ml) y se añadieron secuencialmente ácido (S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-fenil-propiónico (201 mg, 0,760 mmol), metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (289 mg, 0,760 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (180 μ l, 1,04 mmol) a 23 °C en una atmósfera de argón. Después de 22 h, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y la mezcla resultante se lavó con salmuera (3 x 200 ml), se secó sobre sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna Combiflash HP Gold de 24 g, gradiente de 0-100 % de acetato de etilo/*iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (319 mg, 96 %) en forma de un aceite incoloro. $F_r = 0,75$ (acetato de etilo) I_2 /tinte de sílice.

10

15



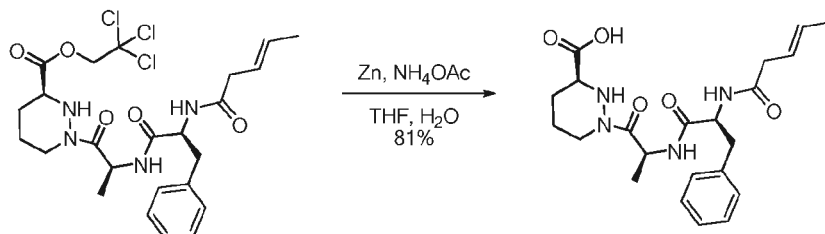
Compuesto 54b

20

25

30

A una solución de **54a** (414 mg, 0,716 mmol) en diclorometano (3,58 ml) se añadió trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (238,7 mg, 1,07 mmol) a 0 °C en una atmósfera de argón. Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con acetonitrilo (3,58 ml) y se añadieron secuencialmente metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (272 mg, 0,716 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (498 μ l, 2,86 mmol) y ácido (E)-pent-3-enoico (73,3 μ l, 0,716 mmol) a 23 °C en una atmósfera de argón. Después de 17 h, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (50 ml) y la mezcla resultante se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (386 mg, 96 %) en forma de un sólido de color blanco.



Compuesto 54c

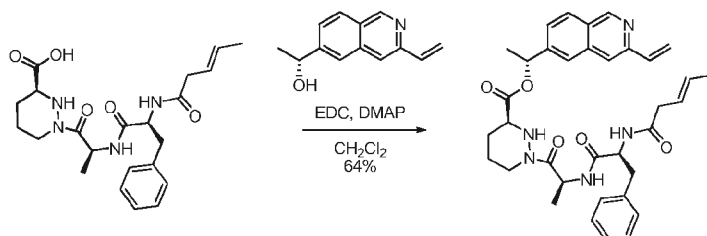
35

40

A una solución de **54b** (443 mg, 0,789 mmol) en tetrahidrofurano (13,2 ml) se añadió polvo de cinc (1,03 g, 15,8 mmol), seguido de una solución de acetato amónico (912 mg, 11,8 mmol) en agua (8,77 ml) a 23 °C en una atmósfera de argón. Después de 17 h, la mezcla de reacción se calentó a 45 °C. Después de 2 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a TA y se filtró a través de una capa de Celite, lavando con agua (10 ml) y acetato de etilo (10 ml). Las capas de filtrado se dividieron y la capa acuosa se diluyó con salmuera (20 ml) y se acidificó a pH 2 con una solución acuosa 12 N de cloruro de hidrógeno. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml) y los

extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El ácido acético residual se retiró azeotrópicamente mediante la adición de tolueno (5 ml), seguido de concentración a presión reducida (3 x) para proporcionar el compuesto del título (276,2 mg, 81%) en forma de un sólido de color blanco.

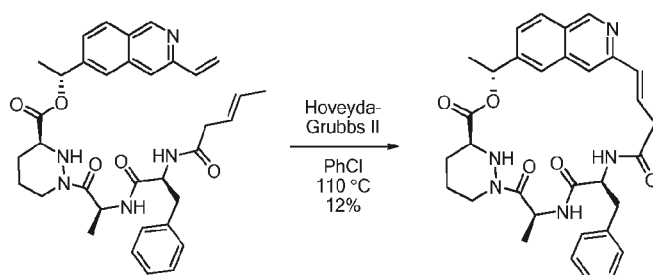
5



Compuesto 54d

A una solución de **54c** (275 mg, 0,640 mmol) y (R)-1-(3-vinil-isoquinolin-6-il)-etanol (153 mg, 0,770 mmol) en diclorometano (3,2 ml) se añadieron clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*'-etilcarbodiimida (172 mg, 0,90 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (39 mg, 32 μ mol) a 23 °C en una atmósfera de argón. Después de 23 h, la mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía sobre gel de sílice (Columna Combiflash HP Gold de 24 g, gradiente de 0-100 % de acetato de etilo/*iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (203 mg, 52%) en forma de un sólido de color blanco.

10



Compuesto 54

15

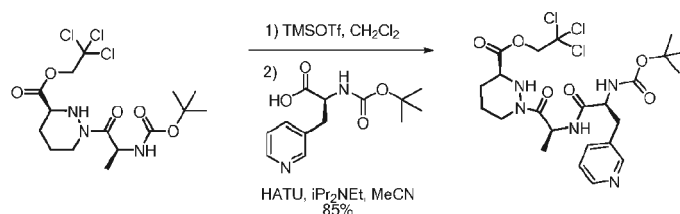
A una solución de **54d** (170 mg, 278 μ mol) en clorobenceno (56 ml) se añadió el catalizador Hoveyda-Grubbs de 2ª generación (8,7 mg, 14,0 μ mol) a 23 °C en una atmósfera de argón y la mezcla resultante se calentó a 110 °C. Después de 3 h, la mezcla de reacción se inactivó con etil vinil éter (300 μ l) y la mezcla resultante se dejó enfriar a 23 °C. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Columna Combiflash HP Gold de 12 g, gradiente de 0-100 % de acetato de etilo/*iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (18,9 mg, 12 %) en forma de un sólido de color castaño. $F_r = 0,25$ (acetato de etilo) UV. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 9,12 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,56 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,32-7,12 (m, 5H), 6,66 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H), 6,48 (dt, $J = 12,8, 5,6$ Hz, 1H), 6,05 (c, $J = 6,4$ Hz, 1H), 5,53 (c, $J = 6,7$ Hz, 1H), 4,73 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 4,43 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 3,80 (t app, $J = 10,2$ Hz, 1H), 3,30-3,22 (m, 1H), 3,09 (dd, $J = 14,5, 4,9$ Hz, 1H), 2,96-2,69 (m, 3H), 2,04-1,87 (m, 2H), 1,82-1,56 (m, 2H), 1,68 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 1,64 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). Tr de HPLC = 3,060 min. CLEM (m/z) 570,5 [M+H], Tr = 2,14 min.

20

25

Ejemplo 55

30



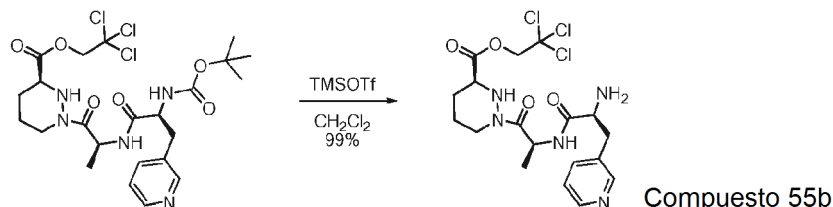
Compuesto 55a

A una solución de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-propionil)-hexahidropiridazin-3-carboxílico (500 mg, 0,1,16 mmol) en diclorometano (5,8 ml) se añadió trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (386 mg, 1,74 mmol) a 0 °C en una atmósfera de argón. Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con acetonitrilo (5,8 ml) y se añadieron secuencialmente metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (485 mg, 1,28 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (302 μ l, 1,74 mmol), *N-tert*-butoxicarbonil-3-(3-piridil)-L-alanina (337 mg, 1,27

35

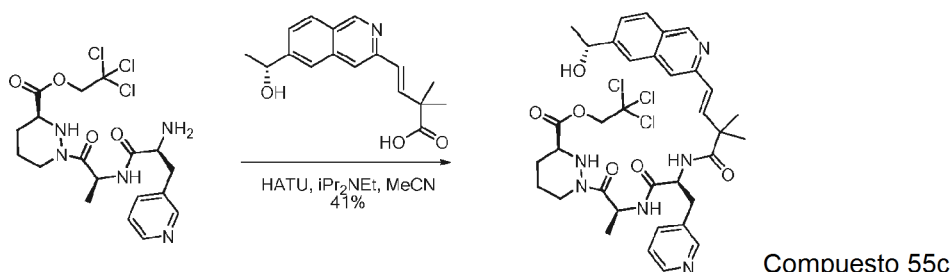
mmol) a 23 °C en una atmósfera de argón. Después de 20 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Columna Combiflash HP Gold de 40 g, gradiente de 0-100 % de acetato de etilo/*iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (570 mg, 85 %) en forma de un aceite de color amarillo claro.

5



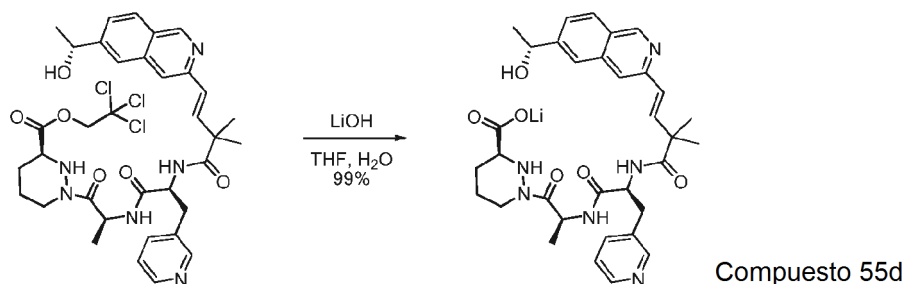
A una solución de **55a** (570 mg, 0,984 mmol) en diclorometano (5,8 ml) se añadió trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (386 mg, 1,74 mmol) a 0 °C en una atmósfera de argón. Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (478 mg) en forma de un aceite de color amarillo claro que se usó sin purificación adicional.

10



15 A una solución de **55b** (120 mg, 0,250 mmol) en acetonitrilo (1,25 ml) se añadieron secuencialmente ácido (E)-4-[6-((R)-1-hidroxi-etil)-isoquinolin-3-il]-2,2-dimetil-but-3-enoico (75 mg, 0,25 mmol), metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (95 mg, 0,25 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (173 μ l, 1,00 mmol) a 23 °C en una atmósfera de argón. Después, se añadió *N,N*-dimetilformamida (100 μ l) para promover la solubilidad de los reactivos. Después de 23 h, la mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (25 ml) y salmuera (25 ml) y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (76 mg, 41 %) en forma de un sólido incoloro.

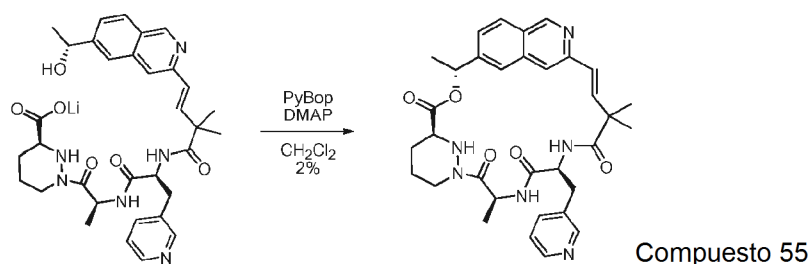
20



25

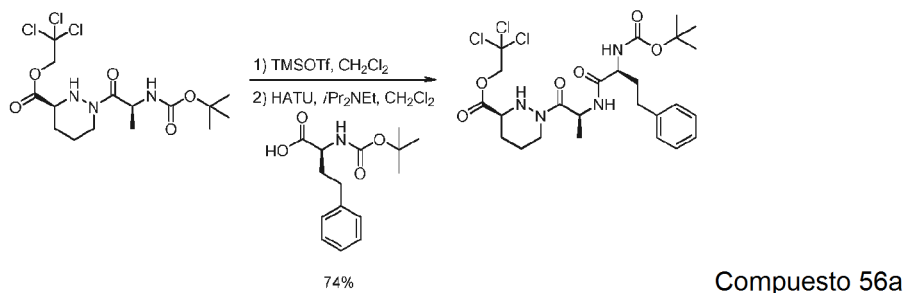
A una solución de **55c** (76 mg, 0,10 mmol) en tetrahidrofurano (0,3 ml) y agua (0,2 ml) se añadió hidrato de hidróxido de litio (2,4 mg, 0,10 mmol) a 23 °C en una atmósfera de argón. Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (61 mg, 99 %) en forma de un sólido de color blanco, sal de carboxilato de litio.

30

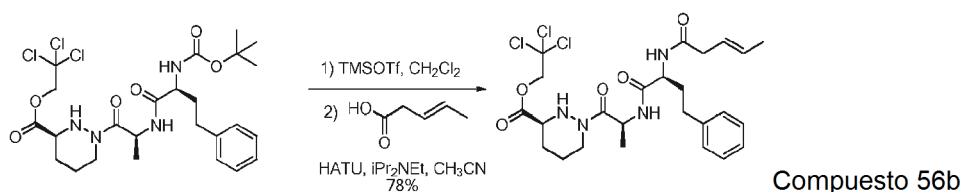


A una solución de **55d** (61 mg, 0,10 mmol) en diclorometano (50 ml) se añadieron hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidino-fosfonio (208 mg, 400 μ mol) y 4-dimetilaminopiridina (366 mg, 3,00 mmol) a 23 °C en una atmósfera de argón. Después de 17 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Columna Combiflash HP Gold de 4 g, gradiente de 0-20 % de metanol/diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (1,2 mg, 2 %) en forma de un sólido incoloro. $F_r = 0,40$ (metanol al 10 % en diclorometano) UV. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 9,03 (s, 1H), 8,31 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,27 (dd, $J = 4,9, 1,5$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,46 (dd, $J = 8,5, 1,5$ Hz, 1H), 7,24 (dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz, 1H), 6,49 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H), 6,37 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H), 5,95 (c, $J = 6,5$ Hz, 1H), 5,57 (c, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,65 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 4,32 (d a, $J = 12,1$ Hz, 1H), 3,83 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 3,73-3,65 (m, 1H), 3,00 (dd, $J = 14,2, 5,0$ Hz, 1H), 2,83 (dd, $J = 13,9, 9,7$ Hz, 1H), 2,64 (t a, $J = 11,2$ Hz, 1H), 1,95-1,73 (m, 2H), 1,69-1,59 (m, 1H), 1,57 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,54 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,16 (s, 3H). Tr de HPLC = 4,491 min

Ejemplo 56

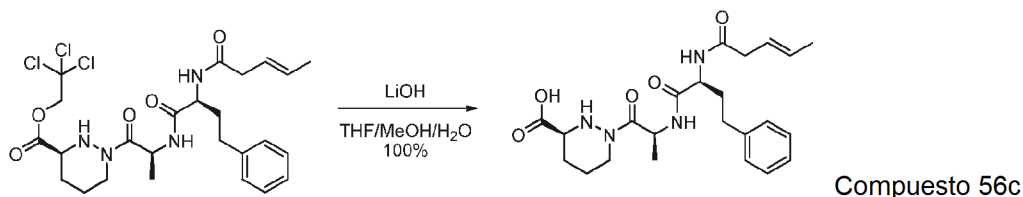


A una solución de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-((S)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-propionil)-hexahidropiridazin-3-carboxílico (791 mg, 1,82 mmol) en diclorometano (10,0 ml) se añadió lentamente trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (483 μ l, 2,73 mmol) a 0 °C en una atmósfera de argón. Después de 45 min, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con diclorometano (10,0 ml) y se añadieron secuencialmente metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (761 mg, 2,00 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (1,26 ml, 7,28 mmol) y ácido (S)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-fenilbutanoico (Fluka, 560 mg, 2,00 mmol) a 23 °C en una atmósfera de argón. Después de 18 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se preabsorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Columna Isco Rf Gold de 40 g, gradiente de 0-100 % de acetato de etilo/*iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (799 mg, 74%) en forma de un aceite incoloro.

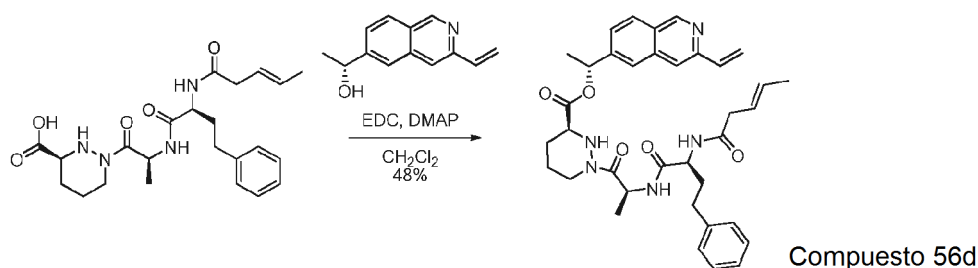


A una solución de **56a** (799 mg, 1,34 mmol) en diclorometano (10,0 ml) se añadió trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (356 μ l, 2,01 mmol) a 0 °C en una atmósfera de argón. Después de 30 min, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con acetonitrilo (6,0 ml) y se añadieron secuencialmente con metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (560 mg, 1,47 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (932 μ l, 5,36 mmol) y ácido (E)-pent-3-enoico (150 μ l, 1,47 mmol) a 23 °C en una atmósfera de argón. Después de 19 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se preabsorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título

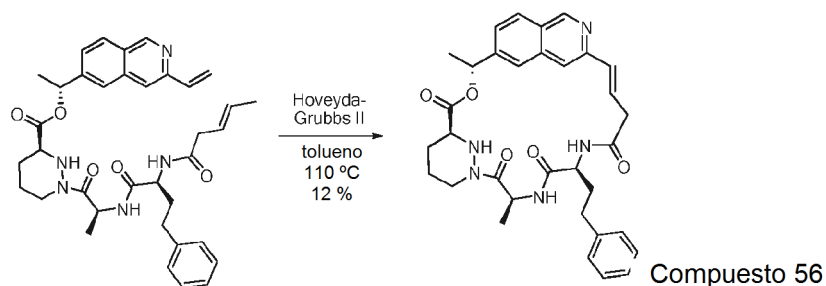
(598 mg, 78 %) en forma de un aceite incoloro.



- 5 A una solución de **56b** (167 mg, 0,29 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml), metanol (1 ml) y agua (1 ml) se añadió hidrato de hidróxido de litio (7,6 mg, 0,32 mmol) a 23 °C. Después de 15 min, la mezcla de reacción se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (25 ml) y se lavó con acetato de etilo. La capa orgánica se extrajo con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (25 ml). Las capas acuosas combinadas se acidificaron con una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico a pH ~2 y se extrajeron con acetato de etilo (3 x 25 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (129 mg, 100 %) en forma de un sólido de color blanco.

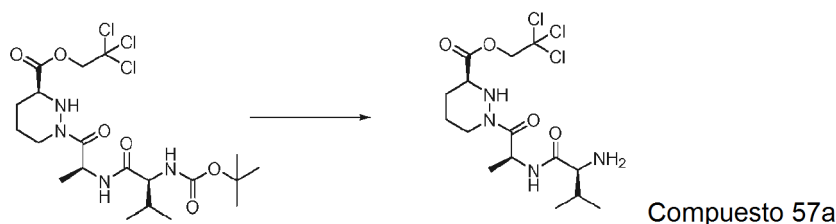


- 15 A una solución de **56c** (129 mg, 0,29 mmol) y (R)-1-(3-vinil-isoquinolin-6-il)-etanol (64 mg, 0,31 mmol) en diclorometano (3,0 ml) se añadió clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (89 mg, 0,46 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (18 mg, 0,14 mmol) a 23 °C en una atmósfera de argón. Después de 16 h, la mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (87 mg, 48 %) en forma de un sólido de color blanco.

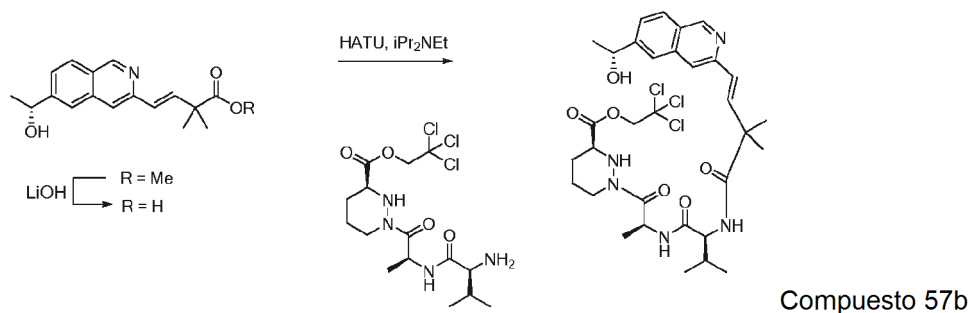


- A una solución de **56d** (84 mg, 0,13 mmol) en clorobenceno (27 ml) se añadió el catalizador Hoveyda-Grubbs de 2ª generación (8 mg, 13 μmol) a 23 °C en una atmósfera de argón y la mezcla resultante se calentó a 110 °C. Después de 2 h, se añadió el catalizador Hoveyda-Grubbs de 2ª generación (7,3 mg, 11 μmol) en una atmósfera de argón a 110 °C. Después, se añadió el catalizador Hoveyda-Grubbs de 2ª generación (5 mg, 8 μmol) tres veces en el intervalo de 30 min, momento en el que se completó la reacción. La mezcla de reacción se inactivó con etil vinil éter (1,0 μl) y la mezcla resultante se dejó enfriar a 23 °C. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Columna Isco Rf Gold de 24 g, gradiente de 0-100 % de acetato de etilo/*iso*-hexanos durante 10 min y después 100 % de acetato de etilo durante 25 min) para proporcionar el compuesto del título (9,1 mg, 12 %) en forma de un sólido de color pardo pálido. $F_r = 0,20$ (acetato de etilo). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 9,00 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,45 (dd, $J = 8,5, 1,5$ Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,20-7,08 (m, 4H), 7,08-7,00 (m, 1H), 6,55 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 6,40 (ddd, $J = 15,9, 7,0, 5,1$ Hz, 1H), 5,95 (c, $J = 6,5$ Hz, 1H), 5,40 (c, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,60 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H), 4,53 (dd, $J = 8,2, 6,9$ Hz, 1H), 4,30 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H), 3,70-3,63 (m, 1H), 3,31-3,23 (m, 1H), 2,93 (ddd, $J = 14,0, 5,1, 1,6$ Hz), 2,69-2,52 (m, 3H), 2,01-1,73 (m, 4H), 1,71-1,54 (m, 2H), 1,59 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,46 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H). Tr de HPLC = 5,108 min. CLEM (m/z) 584,3 [M+H], Tr = 2,12 min.

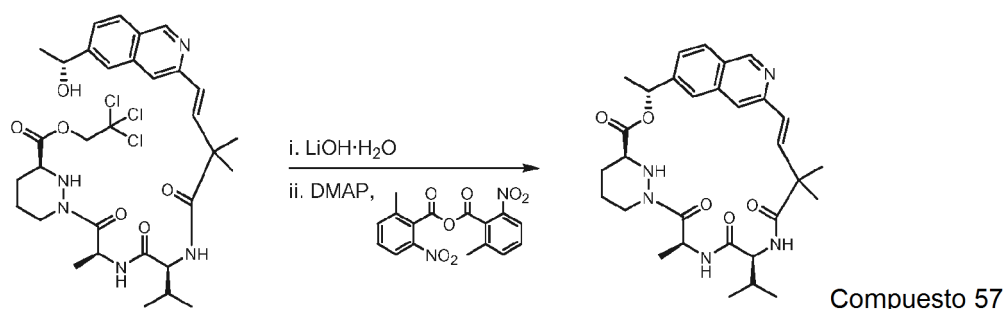
Ejemplo 57



- 5 Una solución de 2,2,2-tricloroetil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-metilbutirilamino)-propionil]-hexahidropiridazin-3-carboxílico (1,61 g, 3,03 mmol) en diclorometano (31 ml) se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo en una atmósfera de argón. Se añadió gota a gota trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (1,23 g, 5,5 mmol) y la solución resultante se agitó durante 2 h. La reacción se interrumpió con *N,N*-diisopropiletilamina (1,2 g, 9,2 mmol) y metanol (8,5 ml). La mezcla se concentró al vacío y se disolvió de nuevo y se concentró en tolueno (2 x 25 ml). El residuo en bruto resultante que contenía 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (1,05 g) se usó sin purificación adicional.



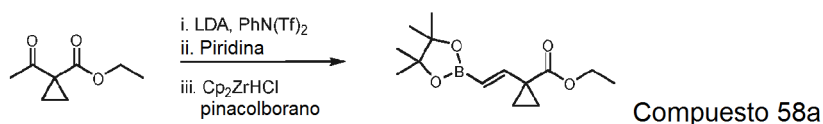
- 15 A una solución de éster metílico del ácido (E)-4-[6-((R)-1-hidroxi-etil)-isoquinolin-3-il]-2,2-dimetil-but-3-enoico (1,05 g, 3,51 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) se añadió metanol (4 ml), agua (4 ml) e hidrato de hidróxido de litio (297 mg, 7,08 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 6 h y se inactivó con ácido clorhídrico acuoso 1 M (7,2 ml, 7,2 mmol). La solución resultante se concentró a un residuo en bruto, que se disolvió de nuevo y se concentró en metanol anhidro (50 ml), seguido de tolueno (50 ml). El sólido de color amarillo resultante (1,3 g, 100 %), ácido (E)-4-[6-((R)-1-hidroxi-etil)-isoquinolin-3-il]-2,2-dimetil-but-3-enoico, se usó sin purificación adicional. Una porción de ácido (E)-4-[6-((R)-1-hidroxi-etil)-isoquinolin-3-il]-2,2-dimetil-but-3-enoico en bruto (1,05 g, 2,84 mmol) se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (12 ml) en una atmósfera de argón. Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (1,85 g, 14,3 mmol), seguido de metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (1,42 g, 3,73 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 min, momento en el que se añadió **57a** en bruto en forma de una solución en *N,N*-dimetilformamida (8,5 ml), lavando con más cantidad de *N,N*-dimetilformamida (2 x 5 ml). La reacción se agitó durante 40 min y después se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y agua (300 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (150 ml) y la segunda capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente continuo del 35 al 60 % de acetona en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (1,51 g, 71 % en 2 etapas) en forma de un aceite incoloro. F_t 0,5 (acetona al 50 % en *iso*-hexanos).



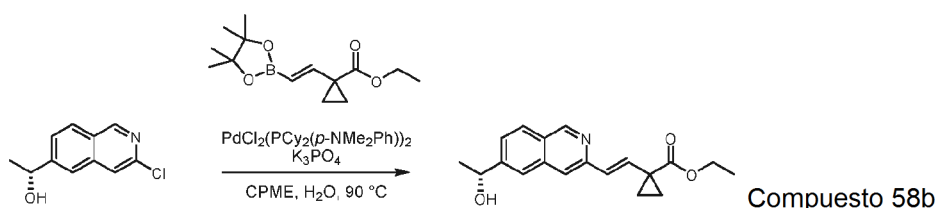
35

A una solución de **57b** (1,50 g, 2,15 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se añadieron metanol (10 ml), agua (10 ml) e hidrato de hidróxido de litio (365 mg, 8,7 mmol). La mezcla se agitó durante 75 min a temperatura ambiente y después se inactivó con ácido clorhídrico acuoso 1 M (8,8 ml, 8,8 mmol). La solución resultante se concentró al vacío y el producto en bruto se disolvió dos veces y se concentró en metanol (40 ml) y se suspendió y concentró en acetonitrilo (6 x 30 ml) para proporcionar 1,71 g de un sólido incoloro, que se usó sin purificación adicional. En una atmósfera de argón, se disolvieron anhídrido 2-metil-6-nitrobenzoico (1,85 g, 5,37 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (1,97 g, 16,1 mmol) en 1,2-dicloroetano (700 ml). La solución resultante se calentó a 50 °C y el ácido secund. en bruto se añadió gota a gota mediante una jeringa en forma de una solución en *N,N*-dimetilformamida (22 ml) durante 6 h. Después, se añadió un lavado adicional con *N,N*-dimetilformamida (1,5 ml) de la misma manera durante 15 min. Después de agitar durante 1,25 h más, la mezcla de reacción se concentró a un volumen final de 200 ml al vacío. La solución se lavó con agua (250 ml) y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (150 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (200 ml) y se lavó con agua (150 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (150 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml) y la segunda fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente continuo de 35 a 65 % de acetona en *iso*-hexanos) para proporcionar 445 mg del compuesto del título puro en forma de un sólido amorfo de color blanco, junto con 389 mg de producto puro. Las fracciones impuras se purificaron por recristalización en acetona:*iso*-hexanos para proporcionar 173,5 mg más del compuesto del título puro (total: 618,5 mg, 52 %). F_t 0,5 (acetona al 50 % en *iso*-hexanos). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 9,13 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,55 (dd, $J = 8,5, 1,6$ Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,73-6,34 (m, 2H), 6,03 (c, $J = 6,6$ Hz, 1H), 5,63 (c, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,67 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 4,47-4,21 (m, 2H), 3,81-3,73 (m, 1H), 2,76-2,64 (m, 1H), 2,08-1,81 (m, 3H), 1,80-1,58 (m, 8H), 1,51 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 0,98 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 0,93 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H). CLEM (m/z) 550,2 [M+H], Tr = 2,74 min.

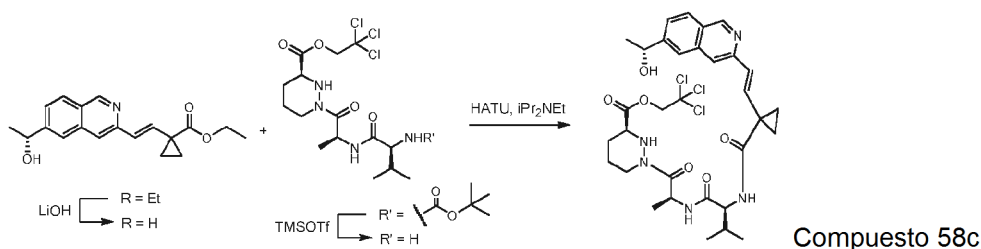
25 Ejemplo 58



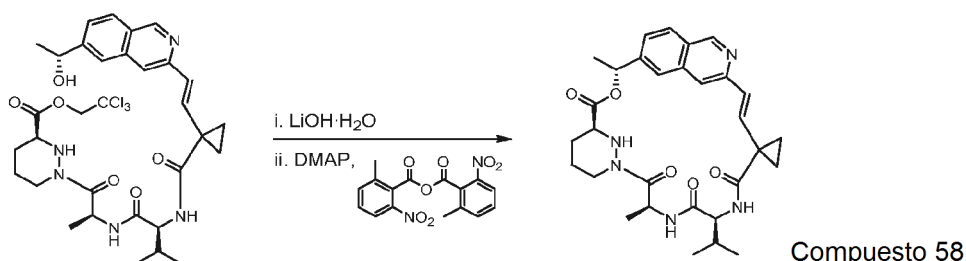
Una solución de *N,N*-diisopropilamina (2,51 g, 24,8 mmol) en tetrahidrofurano (150 ml) en una atmósfera de argón se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo. Una solución de *n*-butillitio en hexanos (2,5 M, 9,7 ml, 24 mmol) se añadió gota a gota durante 2 min y la solución resultante se agitó durante 15 minutos más. Después, la solución se enfrió a -78 °C mediante un baño de $\text{CO}_2(\text{s})$:acetona y se añadió gota a gota 1-acetilciclopropanocarboxilato de etilo (3,47 g, 22,2 mmol) durante 2 min. La solución se agitó durante 20 min más y se añadió *N*-Fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (8,4 g, 23,5 mmol) en forma de una solución en tetrahidrofurano (24 ml) mediante una cánula durante 5 min, lavando con porciones adicionales de tetrahidrofurano (2 x 5 ml). La solución resultante se retiró del baño de refrigeración. Después de 30 min adicionales, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se diluyó con éter dietílico (200 ml). La fase orgánica se lavó con hidróxido sódico acuoso 1 M (1 x 100 ml, 1 x 30 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar 6,6 g de un aceite en bruto, que se usó sin purificación adicional. Una solución del material en bruto de la etapa previa en piridina anhidra (11 ml) se calentó a 90 °C. Después de 16,5 h, la mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (200 ml) y ácido clorhídrico 3 M (100 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 3 M (50 ml) e hidróxido sódico 1 M (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para proporcionar 2,2 g de un líquido en bruto, que se usó sin purificación adicional. En un recipiente enjuagado con argón que contenía dicloruro de zirconoceno (410 mg, 1,6 mmol) se añadió una solución del producto en bruto de la etapa previa (2,2 g, aprox. 16 mmol) y pinacolborano (3,1 g, 24 mmol) en diclorometano (8 ml). Después de 116 h, la mezcla de reacción agitada se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se inactivó mediante la adición gota a gota de agua. La mezcla se diluyó adicionalmente con agua (50 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a un residuo en bruto, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente continuo de 5 a 20 % de acetato de etilo en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (1,26 g, 21 % en 3 etapas) en forma de un aceite que cristalizó después de un periodo de reposo a -15 °C.



En un matraz de fondo redondo se añadió (R)-1-(3-cloroisoquinolin-6-il)etanol (204 mg, 0,982 mmol), **58a** (314 mg, 1,18 mmol), PdCl₂(PCy₂(p-NMe₂Ph))₂ (cloruro de bis[(diclohexil)(4-dimetilaminofenil)fosfina]paladio (II)) (40 mg, 0,049 mmol) y fosfato potásico tribásico (680 mg, 3,2 mmol). El recipiente se cerró herméticamente con una tapa de septo y se lavó abundantemente con argón. Se añadieron ciclopentil metil éter (2,8 ml) y agua (1,2 ml), y la mezcla bifásica resultante se agitó vigorosamente en un baño de aceite pre-calentado a 90 °C. Después de 6,75 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y agua (40 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para proporcionar un residuo en bruto, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo del 35 al 60 % en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (266 mg, 85 %).



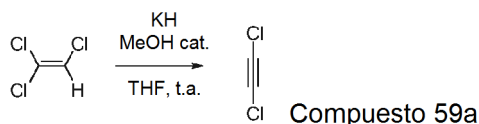
A una solución de **58b** (266 mg, 0,854 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadieron metanol (1 ml), agua (1 ml) e hidrato de hidróxido de litio (70,8 mg, 1,69 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 h y después se inactivó con ácido clorhídrico acuoso 1 M (1,8 ml, 1,8 mmol). Los volátiles se retiraron al vacío y el sólido resultante se suspendió en tolueno. Los volátiles se retiraron al vacío y el sólido de color amarillo resultante, ácido 1-((E)-2-[6-((R)-1-hidroxi-etil)-isoquinolin-3-il]-vinil]-ciclopropanocarboxílico, se usó sin purificación adicional. Una solución de 2,2,2-tricloroetil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-metilbutirilamino)-propionil]-hexahidropiridazin-3-carboxílico (486 mg, 0,914 mmol) en diclorometano (9,4 ml) se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo en una atmósfera de argón. Se añadió gota a gota trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (370 mg, 1,7 mmol) y la solución resultante se agitó durante 4 h. La reacción se interrumpió con *N,N*-diisopropiletilamina (360 mg, 2,7 mmol) y metanol (2,5 ml). La mezcla se concentró al vacío y el residuo resultante se disolvió de nuevo y se concentró en tolueno (2 x 15 ml). La amina en bruto resultante se usó sin purificación adicional. A una solución de ácido 1-((E)-2-[6-((R)-1-hidroxi-etil)-isoquinolin-3-il]-vinil]-ciclopropanocarboxílico en bruto (aprox. 0,854 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3,5 ml) en una atmósfera de argón se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (560 mg, 4,3 mmol) y metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (427 mg, 1,12 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 min, momento en el que se añadió 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico de la etapa previa en forma de una solución en *N,N*-dimetilformamida (2,5 ml), lavando con dos porciones adicionales de *N,N*-dimetilformamida (cada una de 1,5 ml). La reacción se agitó durante 45 min y se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y agua (150 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (75 ml) y la segunda capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (75 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente continuo de 35 a 60 % de acetona en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (467 mg, 78 % en 2 etapas) en forma de un aceite incoloro.



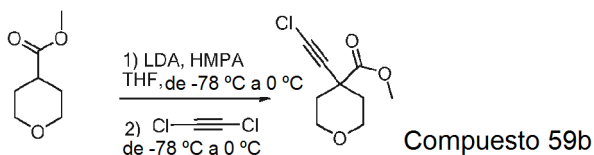
A una solución de **58c** (467 mg, 0,67 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml) se añadieron metanol (3 ml), agua (3 ml) e hidrato de hidróxido de litio (113 mg, 2,69 mmol). La mezcla se agitó durante 1,75 h a temperatura ambiente y se inactivó con ácido clorhídrico acuoso 1 M (2,8 ml, 2,8 mmol). La solución resultante se concentró al vacío, y el producto en bruto se suspendió y se concentró en acetonitrilo (5 x 20 ml) para proporcionar 530 mg de un sólido de color amarillo pálido, que se usó sin purificación adicional. En una atmósfera de argón, se disolvieron anhídrido 2-metil-6-nitrobenzoico (283 mg, 0,82 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (307 mg, 2,51 mmol) en 1,2-dicloroetano (100 ml). La solución resultante se calentó a 50 °C y se añadió gota a gota una porción del ácido secund. en bruto (260

mg, aprox. 0,33 mmol) mediante una jeringa en forma de una solución en *N,N*-dimetilformamida (3,5 ml) y 1,2-dicloroetano (10 ml) durante 6 h. Después, se añadió un lavado adicional de *N,N*-dimetilformamida (1 ml) de la misma manera. Después de agitar durante 1,25 h más, la mezcla de reacción se concentró a ~35 ml al vacío. La solución se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (100 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (75 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml). La fase acuosa secundaria se extrajo con acetato de etilo (50 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (de 35 a 60 y después a 100 % de acetona en *iso*-hexanos) para proporcionar 101 mg de producto impuro que contenía el compuesto del título. Este material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (de 0 a 5 % de metanol en acetato de etilo) seguido de HPLC de fase inversa (de 5 a 100 % de acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido trifluoroacético) para proporcionar el compuesto del título en forma de su sal de ácido trifluoroacético (37 mg, 17 % en 2 etapas). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,55 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 6,54 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 6,11 (c, *J* = 6,7 Hz, 1H), 5,75-5,67 (m, 1H), 4,46-4,36 (m, 1H), 4,36-4,28 (m, 1H), 3,90-3,78 (m, 1H), 2,80-2,68 (m, 1H), 2,05-1,86 (m, 3H), 1,80-1,68 (m, 5H), 1,66-1,57 (m, 5H), 1,40-1,30 (m, 1H), 1,30-1,21 (m, 1H), 1,03-0,93 (m, 4H), 0,90 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H). CLEM (*m/z*) 548,4 [M+H], Tr = 2,79 min.

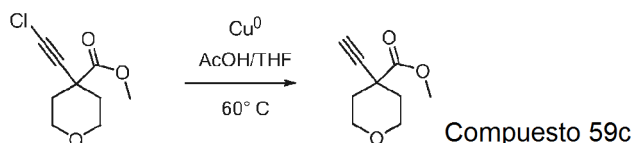
Ejemplo 59



En un matraz purgado con argón, secado al horno, se pusieron hidruro potásico exento de aceite (de 1740 mg de una dispersión a aprox. 30 % en aceite mineral, aprox. 13 mmol), tetrahidrofurano anhidro (10 ml) y hexano (1 ml). El matraz se purgó de nuevo con argón y se añadió tricloroetileno (900 μl, 1,32 g, 10 mmol), seguido de metanol seco (10 μl, 7,9 mg, 0,25 mmol). Esta mezcla se agitó a TA durante dos h. Después de este tiempo, se añadió hexano (10 ml) y la solución resultante se usó inmediatamente en la etapa posterior.

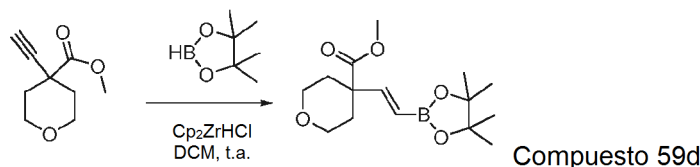


En un matraz purgado con argón, secado al horno, se añadió tetrahidrofurano (50 ml) y la solución se enfrió con un baño de hielo. Se añadió una solución 1,8 M de diisopropilamida de litio (7,2 ml, 13 mmol) en tetrahidrofurano/heptano/etilbenceno. La solución resultante se enfrió a -78 °C, y se trató gota a gota con tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo (1,20 ml, 1,30 g, 9 mmol), seguido de hexametilfosforamida (1,56 ml, 1,61 g, 9 mmol). La solución resultante se calentó a 0 °C, se agitó durante 20 min, se enfrió a -78 °C y se trató gota a gota con una solución enfriada (0 °C) de 1,2-dicloro-etina (aprox. 10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min y después se dejó calentar a TA. Después de 4 h a TA, la mezcla de reacción se vertió en hielo picado y se extrajo con éter dietílico (200 ml) (se añadieron 5 ml de salmuera para apoyar la separación). La fase orgánica se separó y se lavó con agua (200 ml). Esta fase de agua se extrajo con éter dietílico (100 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron a través de una capa de 2 cm de gel de sílice (la capa de gel de sílice se lavó con 50 ml de acetato de etilo) y después se concentró a presión reducida. El producto en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de 0-15 % de acetato de etilo en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (1,22 g, 67 %) en forma de un aceite incoloro. Fr = 0,48, 30 % de acetato de etilo en *iso*-hexanos, ácido fosfomolíbico en etanol.

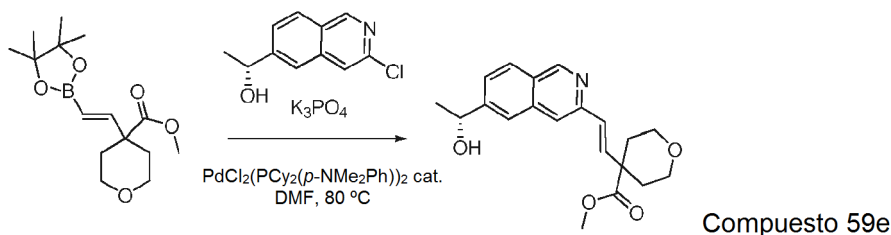


Se suspendieron **59b** (1,01 g, 5 mmol) y polvo de cobre (1,6 g, 25 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml). Se añadió ácido acético (15 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 3 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se vertió en agua (se retiró polvo de cobre por filtración con el uso del papel de filtro) y se extrajo con éter dietílico (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución saturada de cloruro de amonio (3 x 50 ml), con una solución saturada de bicarbonato sódico (2 x 50 ml) y con agua (50 ml). Esta fase de agua se

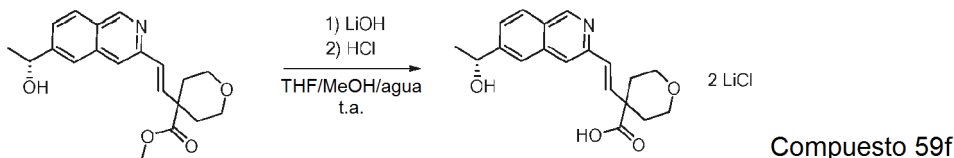
extrajo con éter dietílico (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron a través de una capa de 2 cm de gel de sílice (la capa de gel de sílice se lavó con 50 ml de acetato de etilo) y se concentraron a presión reducida. Después de secar a alto vacío durante un día, el compuesto del título se aisló (0,84 g, rendimiento cuantitativo) en forma de un aceite incoloro. $F_r = 0,37$, 30 % de acetato de etilo en *iso*-hexanos, ácido fosfomolibdico en etanol.



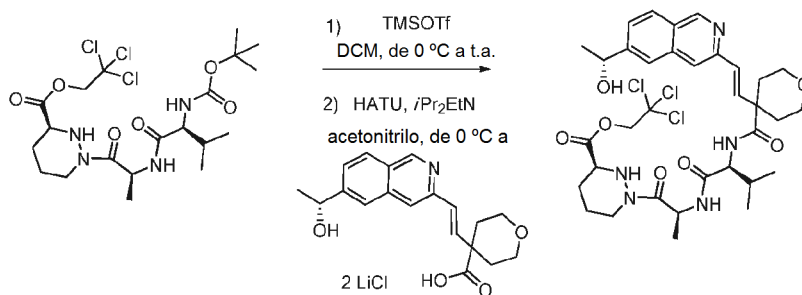
En un matraz purgado con argón, secado al horno, se pusieron **59c** (0,84 g, 5 mmol) y diclorometano (2 ml). Esta mezcla se enfrió a 0 °C. Después, se añadió gota a gota pinacolborano (0,96 g, 7,5 mmol) mediante una jeringa. Después de agitar la mezcla durante 1 min, se transfirió mediante una jeringa en otro matraz purgado con argón, secado al horno, inmerso en un baño de hielo y protegido de la luz, que contenía dicloruro de zirconoceno (0,13 g, 0,5 mmol). Se usó una porción adicional de diclorometano (2 ml) para completar la transferencia cuantitativa. Después de esto, la mezcla se calentó a temperatura ambiente, se agitó en la oscuridad durante 72 h para alcanzar una conversión completa. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se inactivó cuidadosamente con agua (1 ml). Se añadió agua (50 ml) y las fases orgánica y acuosa se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron para proporcionar el residuo en bruto, que se disolvió en *iso*-hexanos (50 ml) y se extrajo con metanol acuoso al 5-10 % (3 x 50 ml) y con salmuera (50 ml). La fase de hexano se secó sobre sulfato de magnesio. El compuesto del título se aisló en forma del compuesto cristalino de color blanco después de la evaporación (1,42 g, 93 %). $F_r = 0,38$, 30 % de acetato de etilo en *iso*-hexanos, vapor de yodo.



En un matraz purgado con argón, secado al horno, se pusieron (R)-1-(3-cloro-isoquinolin-6-yl)-etanol (0,83 g, 4 mmol), **59d** (1,40 g, 4,7 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PCy}_2(p\text{-NMe}_2\text{Ph}))_2$ (cloruro de bis[(dicrohexil)(4-dimetilaminofenil)fosfina]paladio (II)) (173 mg, 0,21 mmol) y fosfato potásico tribásico (2,64 g, 12,4 mmol). El matraz se cerró herméticamente con una tapa de septo y se purgó de nuevo con argón. Se añadió *N,N*-dimetilformamida (10 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó vigorosamente en un baño de aceite precalentado a 80 °C. Después de 2 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para proporcionar un residuo en bruto, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de 0-40 % de acetato de etilo y metanol (4/1) en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (1,06 g, 78 %) en forma de un aceite incoloro después de la evaporación. $F_r = 0,48$, *iso*-hexanos/acetato de etilo/metanol (6/4/1).



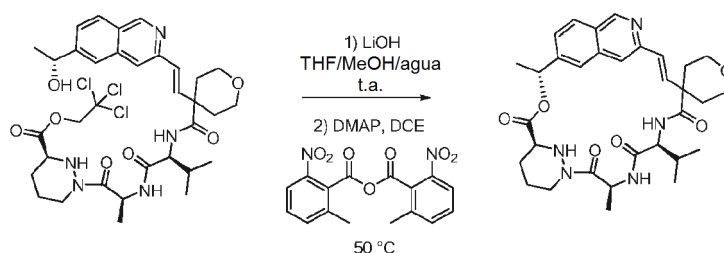
A una solución de **59e** (1,02 g, 3 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) se añadió metanol (4 ml), agua (4 ml) e hidrato de hidróxido de litio (0,15 g, 6,3 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante 10 h y se inactivó con ácido clorhídrico 1 M (6,5 ml, 6,5 mmol). La solución resultante se concentró a un residuo en bruto, se coevaporó dos veces con tetrahidrofurano (20 ml), dos veces con acetonitrilo anhidro (20 ml) y dos veces con tolueno anhidro (20 ml). El sólido de color blanco resultante se secó a alto vacío durante una noche y se usó sin purificación adicional (1,24 g, rendimiento cuantitativo).



Compuesto 59g

Una solución de **1e** (0,53 g, 1 mmol) en diclorometano (10 ml) se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo. Se añadió gota a gota trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,69 g, 1,80 mmol) a 0 °C en una atmósfera de argón y la solución resultante se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo en bruto resultante se disolvió en acetonitrilo anhidro (12 ml) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C, se añadieron **59f** (371 mg, 0,9 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (517 mg, 4 mmol), seguido de metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (570 mg, 1,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 48 h. El disolvente se evaporó, el residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y la solución se lavó con una solución al 20 % de agua de ácido cítrico (2 x 50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de 0-40 % de acetato de etilo y metanol (4/1) en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (560 mg, 84%) en forma de un sólido de color blanco después de la evaporación. $F_r = 0,13$, *iso*-hexanos/acetato de etilo/metanol (6/4/1).

15

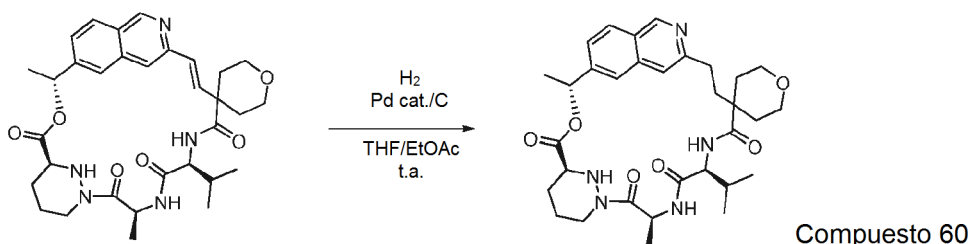


Compuesto 59

A una solución de **59g** (371 mg, 0,5 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) se añadió metanol (4 ml), agua (4 ml) e hidrato de hidróxido de litio (36 mg, 1,5 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y se inactivó con ácido clorhídrico acuoso 1 M (1,6 ml, 1,6 mmol). La solución resultante se concentró a un residuo en bruto, se coevaporó dos veces con tetrahidrofurano (20 ml), dos veces con acetonitrilo anhidro (20 ml) y dos veces con tolueno anhidro (20 ml). El sólido de color blanco resultante se secó a alto vacío durante una noche y se usó sin purificación adicional (365 mg, rendimiento cuantitativo). En un matraz purgado con argón, secado al horno, se pusieron anhídrido 2-metil-6-nitrobenzoico (258 mg, 0,75 mmol), 4-dimetilaminopiridina (275 mg, 2,25 mmol) y 1,2-dicloroetano anhidro (150 ml). La solución resultante se calentó a 50 °C y ácido secund. en bruto se añadió gota a gota mediante una jeringa en forma de una solución en *N,N*-dimetilformamida seca (10 ml) durante 12 h. Se usó una porción adicional de *N,N*-dimetilformamida seca (2 x 5 ml) para completar la transferencia cuantitativa. Después de agitar durante 2 h más a 50 °C, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación y se lavó con agua (100 ml, se añadieron 5 ml de salmuera para apoyar la separación). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (100 ml, se añadieron 5 ml de salmuera para apoyar la separación). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml, se añadieron 5 ml de salmuera para apoyar la separación). La fase acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de 0-40 % de acetato de etilo y metanol (4/1) en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (72 mg, 24%) en forma de un sólido de color blanco después de la evaporación. $F_r = 0,42$, metanol al 10 % en diclorometano. RMN 1H (400 MHz, CD_3OD): δ 9,04 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,47 (dd, $J = 8,5, 1,5$ Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,43 (m, 2H), 5,93 (c, $J = 6,6$ Hz, 1H), 5,44-5,36 (m, 1H), 4,33-4,23 (m, 2H), 3,84 (dt, $J = 11,6, 4,1$ Hz, 1H), 3,76-3,69 (m, 1H), 3,68-3,61 (m, 2H), 3,48 (m, 1H), 2,65-2,56 (m, 1H), 2,16-2,07 (m, 2H), 2,03-1,93 (m, 1H), 1,91-1,82 (m, 2H), 1,79e (m, 1H), 1,67-1,62 (m, 3H), 1,59 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,51 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,90 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 0,85 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H). CLEM (m/z) 592,3 $[M+H]^+$, Tr = 3,12 min.

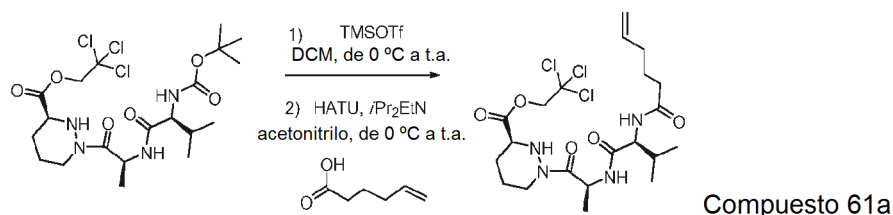
40

Ejemplo 60

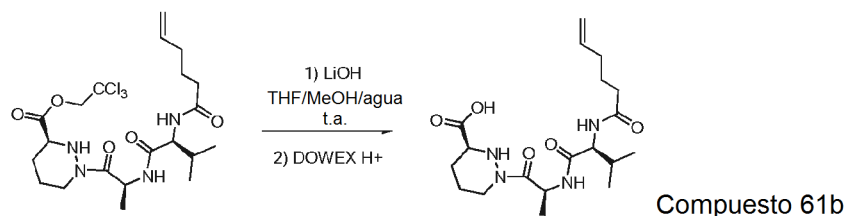


- 5 Una solución del Compuesto 59 (10 mg, 0,017 mmol) en una mezcla de acetato de etilo (4 ml) y tetrahidrofurano (4 ml) que contenía paladio al 10 % sobre carbono (10 mg) se hidrogenó a TA y a presión atmosférica de hidrógeno durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el lecho de filtro se lavó con tetrahidrofurano (10 ml). El filtrado se evaporó para proporcionar el compuesto del título (10 mg, rendimiento cuantitativo) en forma de un sólido de color blanco. $F_r = 0,47$, metanol al 10 % en diclorometano. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): 5,92 (s, 1H), 7,94 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,81 (1H), 7,44 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,02 (c, $J = 6,5$ Hz, 1H), 5,78-5,71 (m, 1H), 5,24 (m, 1H), 4,33-4,23 (m, 2H), 3,83-3,61 (m, 6H), 3,52 (m, 1H), 2,71-2,66 (m, 1H), 2,43-2,36 (m, 2,14-2,05 (m, 2H), 2,08-1,91 (m, 1H), 1,90-1,82 (m, 2H), 1,76 (m, 1H), 1,67-1,62 (m, 2H), 1,57 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,54 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,96 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 0,88 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H). CLEM (m/z) 594,3 [M+H] $^+$, Tr = 2,72 min.

15 Ejemplo 61

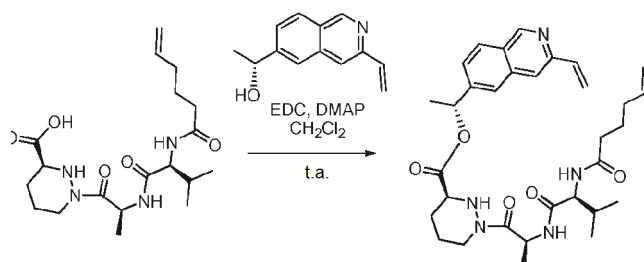


- 20 Una solución de **1e** (1064 mg, 2 mmol) en diclorometano (30 ml) se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo. Se añadió gota a gota trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (666 mg, 3 mmol) a 0 °C en una atmósfera de argón y la solución resultante se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo en bruto resultante se disolvió en acetonitrilo anhidro (25 ml) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C, se añadieron ácido hex-5-enoico (251 mg, 2,2 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1034 mg, 8 mmol) seguido de metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (1065 mg, 2,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 48 h. El disolvente se evaporó, el residuo se disolvió en acetato de etilo (200 ml) y la solución se lavó con una solución al 20 % en agua de ácido cítrico (2 x 150 ml), agua (150 ml) y salmuera (150 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de 0-40 % de acetato de etilo y metanol (4/1) en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (864 mg, 82%) en forma de un sólido de color blanco después de la evaporación. $F_r = 0,35$, *iso*-hexanos/acetato de etilo/metanol (6/4/1).



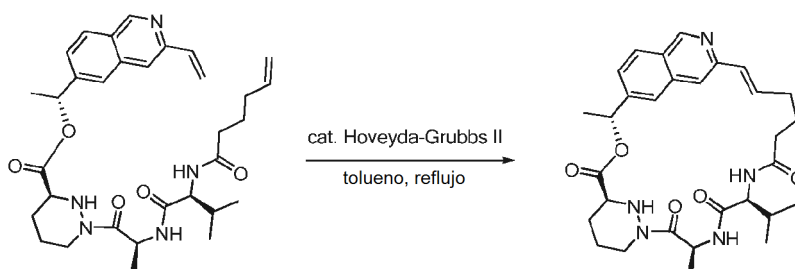
- 35 A una solución de **61a** (830 mg, 1,57 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) se añadieron agua (10 ml) e hidrato de hidróxido de litio (57 mg, 2,38 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y después se filtró a través de una capa de 5 cm de resina DOWEX D50 x 8 en ciclo de H^+ (resina lavada en primer lugar con agua). La resina se lavó con más agua (50 ml). Los filtrados se recogieron, se concentraron a presión reducida y se coevaporaron dos veces con tolueno (10 ml). Después de secar a alto vacío durante un día, el compuesto del título se aisló (590 mg, 95 %) en forma de un sólido de color blanco. $F_r = 0,4$, metanol al 30% en diclorometano.

40



Compuesto 61c

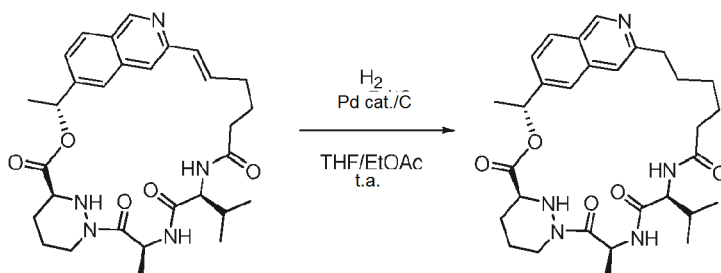
En un matraz purgado con argón, secado al horno, se añadieron **61b** (238 mg, 0,60 mmol) y (R)-1-(3-vinil-
 5 isoquinolin-6-il)-etanol (120 mg, 0,6 mmol). El matraz se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se purgó de nuevo dos veces con argón. Se añadió diclorometano anhidro (10 ml) y la mezcla de reacción se purgó de nuevo dos veces con argón. Se añadió clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (148 mg, 0,77 mmol),
 10 seguido de 4-dimetilaminopiridina (67 mg, 0,55 mmol). La mezcla de reacción se purgó rápidamente de nuevo dos veces con argón y se agitó a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (100 ml) y la solución se lavó con una solución al 20 % en agua de ácido cítrico (2 x 150 ml), agua (150 ml) y salmuera (150 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de 0-40 % de acetato de etilo y metanol (4/1) en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (307 mg, 89%) en forma de un sólido de color blanco después de la evaporación. $F_r = 0,29$, *iso*-hexanos/acetato de etilo/metanol (6/4/1).



Compuesto 61

Una solución de **61c** (209 mg, 0,362 mmol) en tolueno (150 ml) se agitó a TA en una atmósfera de argón. Se añadió catalizador Hoveyda-Grubbs de 2ª generación (23 mg, 0,036 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo en una atmósfera de argón durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se añadió acetato de etilo (50 ml).
 20 Esta solución se lavó dos veces con una solución acuosa de tris(hidroximetil)fosfina (372 mg, 3 mmol en 100 ml de agua), con agua (2 x 50 ml) y con salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de 0-40 % de acetato de etilo y metanol (4/1) en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (125 mg, 63%) en forma de un sólido de color blanco después de la evaporación. $F_r = 0,25$, *iso*-hexanos/acetato de etilo/metanol (6/4/1). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 9,00 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,41 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,64 (m, 1H), 6,29 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H), 5,97 (c, $J = 5,9$ Hz, 1H), 5,53 (c, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,37-4,18 (m, 2H), 3,65 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 2,65 (t, $J = 12,3$ Hz, 1H), 2,36-2,18 (m, 4H), 1,98 (m, 1H), 1,94-1,73 (m, 3H), 1,71-1,57 (m, 3H), 1,55 (d, $J = 5,6$ Hz, 6H), 0,83 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 0,78 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). CLEM (m/z) 550,2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, Tr = 2,55 min.

30 Ejemplo 62

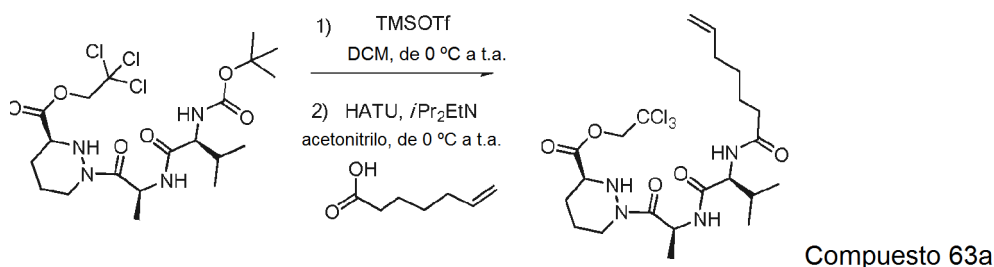


Compuesto 62

Una solución del Compuesto 61 (10 mg, 0,018 mmol) en una mezcla de acetato de etilo (4 ml) y tetrahidrofurano (4 ml) que contenía paladio al 10 % sobre carbono (10 mg) se hidrogenó a TA y a presión atmosférica de hidrógeno durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el lecho de filtro se lavó con tetrahidrofurano (10 ml).

El filtrado se evaporó para proporcionar el compuesto del título (9 mg, 89 %) en forma de un sólido de color blanco. $F_r = 0,16$, *iso*-hexanos/acetato de etilo/metanol (6/4/1). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 9,02 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,44 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,02-5,93 (m, 1H), 5,39 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 2,84 (m, 2H), 2,27 (s, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,62 (m, 4H), 1,54 (d, $J = 5,1$ Hz, 3H), 1,39 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,19 (m, 4H), 0,78 (d, $J = 5,0$ Hz, 3H), 0,73 (d, $J = 5,8$ Hz, 3H). CLEM (m/z) 552,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Tr = 2,10 min.

Ejemplo 63

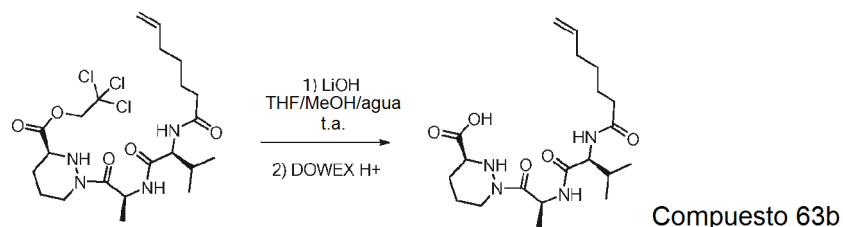


10

Una solución de **1e** (1064 mg, 2 mmol) en diclorometano (30 ml) se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo. Se añadió gota a gota trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (666 mg, 3 mmol) a 0 °C en una atmósfera de argón y la solución resultante se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo en bruto resultante se disolvió en acetonitrilo anhidro (25 ml) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C, se añadieron ácido hept-6-enoico (281 mg, 2,2 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1034 mg, 8 mmol), seguido de metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (1065 mg, 2,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 48 h. El disolvente se evaporó, el residuo se disolvió en acetato de etilo (200 ml) y la solución se lavó dos veces con una solución al 20 % en agua de ácido cítrico (2 x 150 ml), agua (150 ml) y salmuera (150 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de 0-40 % de acetato de etilo + metanol (4/1) en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (817 mg, 75%) en forma de un sólido de color blanco después de la evaporación. $F_r = 0,37$, *iso*-hexanos/acetato de etilo/metanol (6/4/1).

15

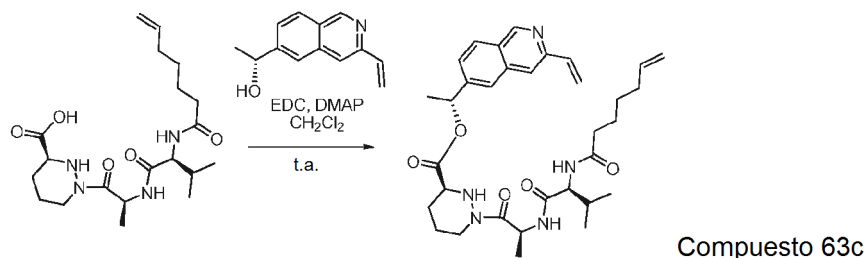
20



25

A una solución de **63a** (790 mg, 1,46 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) se añadió agua (10 ml) e hidrato de hidróxido de litio (52 mg, 2,19 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y después se filtró a través de una capa de 5 cm de resina DOWEX D50 x 8 en ciclo de H^+ (resina lavada en primer lugar con agua). La resina se lavó con más agua (50 ml). Los filtrados se recogieron, se concentraron a presión reducida y se coevaporaron dos veces con tolueno (10 ml). Después de secar a alto vacío durante un día, el compuesto del título se aisló (583 mg, 97%) en forma de un sólido de color blanco. $F_r = 0,4$, metanol al 30% en diclorometano.

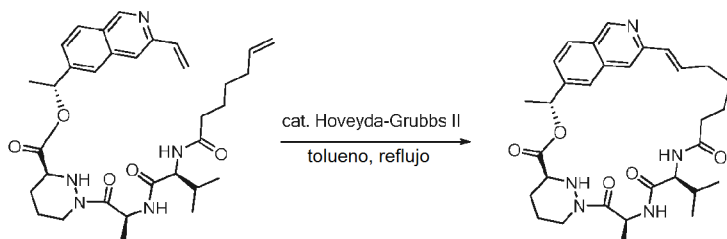
30



35

En un matraz purgado con argón, secado al horno, se añadieron **63b** (276 mg, 0,67 mmol) y (R)-1-(3-vinil-isoquinolin-6-il)-etanol (134 mg, 0,67 mmol). El matraz se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se purgó de

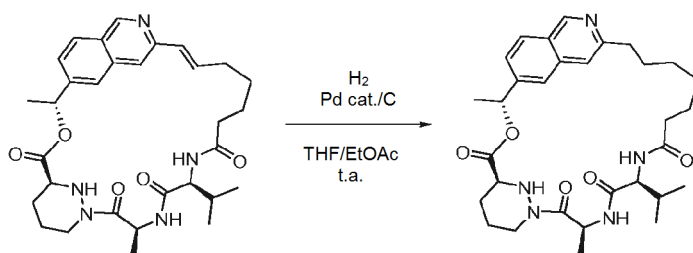
nuevo dos veces con argón. Se añadió diclorometano anhidro (10 ml) y la mezcla de reacción se purgó de nuevo dos veces con argón. Se añadió clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (168 mg, 0,87 mmol), seguido de 4-dimetilaminopiridina (75 mg, 0,62 mmol). La mezcla de reacción se purgó rápidamente de nuevo dos veces con argón y se agitó a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (100 ml) y la solución se lavó con una solución al 20 % en agua de ácido cítrico (2 x 150 ml), agua (150 ml) y salmuera (150 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de 0-40 % de acetato de etilo y metanol (4/1) en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (316 mg, 79%) en forma de un sólido de color blanco después de la evaporación. $F_r = 0,30$, *iso*-hexanos/acetato de etilo/metanol (6/4/1).



Compuesto 63

Una solución de **63c** (255 mg, 0,431 mmol) en tolueno (200 ml) se agitó a TA en una atmósfera de argón. Se añadió catalizador Hoveyda-Grubbs de 2ª generación (27 mg, 0,043 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo en una atmósfera de argón durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se añadió acetato de etilo (50 ml). Esta solución se lavó dos veces con una solución acuosa de tris(hidroximetil)fosfina (372 mg, 3 mmol en 100 ml de agua), dos veces con agua (50 ml) y con salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de 0-40 % de acetato de etilo y metanol (4/1) en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (76 mg, 31%) en forma de un sólido de color blanco después de la evaporación. $F_r = 0,20$, *iso*-hexanos/acetato de etilo/metanol (6/4/1). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 9,01 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,43 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,55 (m, 1H), 5,95 (m, 1H), 5,43 (m, 1H), 5,23 (m, 3H), 4,32 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,96 (m, 3H), 1,83 (m, 1H), 1,64 (m, 3H), 1,56 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,44 (d, $J = 7,4$ Hz, 3H), 0,92-0,72 (m, 6H). CLEM (m/z) 564,4 [M+H] $^+$, Tr = 2,60 min.

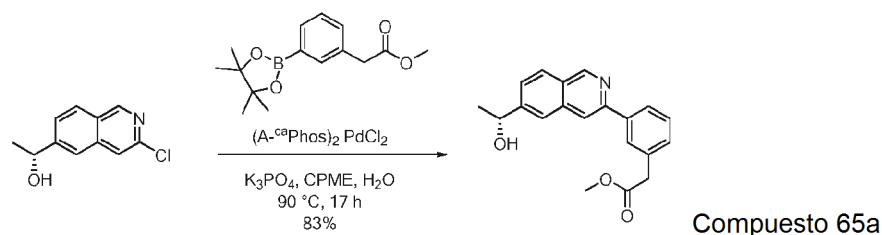
Ejemplo 64



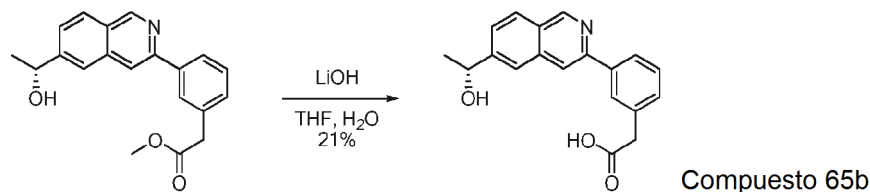
Compuesto 64

Una solución del Compuesto 63 (15 mg, 0,027 mmol) en una mezcla de acetato de etilo (4 ml) y tetrahidrofurano (4 ml) que contenía paladio al 10 % sobre carbono (10 mg) se hidrogenó a TA y a presión atmosférica de hidrógeno durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el lecho de filtro se lavó con tetrahidrofurano (10 ml). El filtrado se evaporó para proporcionar el compuesto del título (13 mg, 87%) en forma de un sólido de color blanco. $F_r = 0,11$, *iso*-hexanos/acetato de etilo/metanol (6/4/1). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 9,02 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,45 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 5,93 (c, $J = 6,3$ Hz, 1H), 5,20 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,07 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,66 (m, 1H), 2,83 (m, 4H), 2,25 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,94 (m, 2H), 1,80e (m, 1H), 1,63 (m, 3H), 1,55 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,51-1,42 (m, 2H), 1,37 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,25 (m, 4H), 0,83 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H). CLEM (m/z) 566,3 [M+H] $^+$, Tr = 2,27 min.

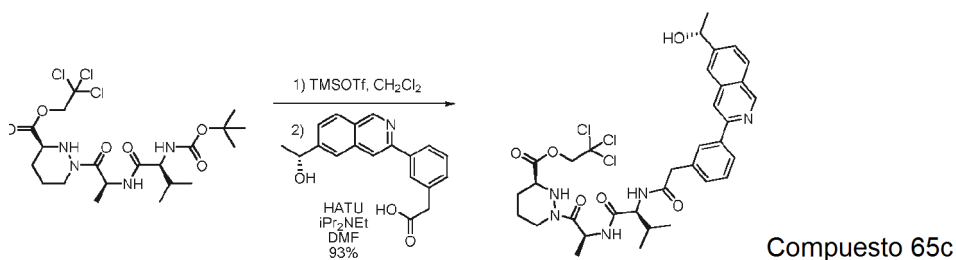
Ejemplo 65



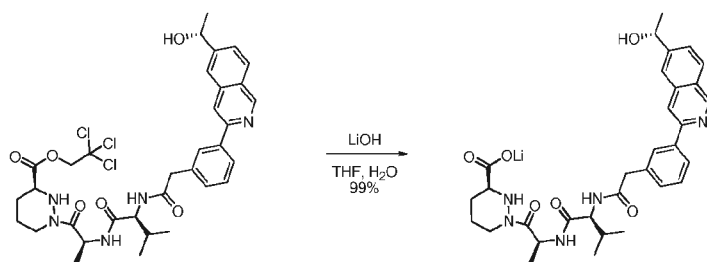
- 5 A una solución de (R)-1-(3-cloro-isoquinolin-6-il)-etanol (250 mg, 1,21 mmol) y fosfato potásico tribásico (770 mg, 3,63 mmol) en ciclopentil metil éter (4,5 ml) y agua (1,5 ml) precalentada a 90 °C en una atmósfera de argón se añadieron ácido 3-(2-metoxi-2-oxoetil)fenilborónico, éster de pinacol (Combi-Blocks, 387 mg, 1,33 mmol) y (A-^{ca}Phos)₂PdCl₂ (49 mg, 60 μmol). Después de 17 h, la reacción se dejó enfriar a 23 °C y se repartió entre diclorometano (50 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml). Las fases se dividieron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico
- 10 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna Combiflash HP Gold de 24 g, gradiente de 0-100 % de acetato de etilo/iso-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (321 mg, 83 %) en forma de un aceite de color amarillo débil.



- 15 A una solución de **65a** (320 mg, 1,00 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) y agua (2 ml) se añadió hidróxido de litio (26 mg, 1,1 mmol) a 23 °C en una atmósfera de argón. Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Columna Combiflash HP Gold de 24 g, gradiente de 0-20 % de metanol/diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (64,2 mg, 21 %) en forma de un aceite incoloro. $F_r = 0,5$ (metanol al 20 % en diclorometano) I_2 /tinte de sílice.
- 20

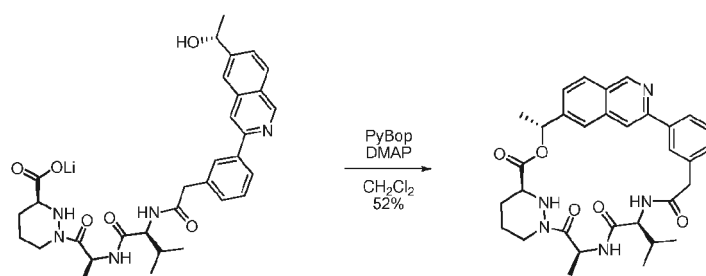


- 25 A una solución de **1e** (104 mg, 0,21 mmol) en diclorometano (1,05 ml) se añadió trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (70 mg, 1,07 mmol) a 0 °C en una atmósfera de argón. Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con acetonitrilo (1,05 ml) y se añadieron secuencialmente metanamino hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (79,8 mg, 0,210 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (140 μl, 0,840 mmol) y **65b** (64 mg, 0,21 mmol) a 23 °C en una atmósfera de argón. Después de 18 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (140 mg, 93 %) en forma de un aceite de color amarillo débil.
- 30



Compuesto 65d

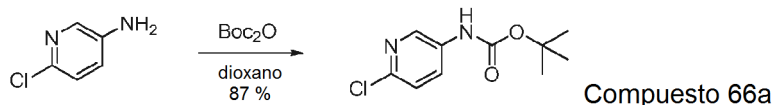
- 5 A una solución de **65c** (140 mg, 0,195 mmol) en tetrahidrofurano (0,9 ml) y agua (0,3 ml) se añadió hidrato de hidróxido de litio (4,6 mg, 0,195 mmol) a 23 °C en una atmósfera de argón. Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (131 mg, 99 %) en forma de un sólido de color blanco, sal de carboxilato de litio.



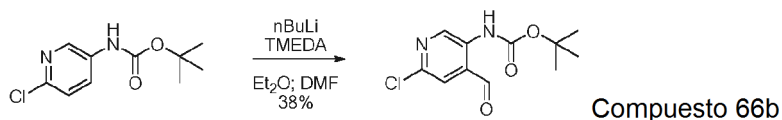
Compuesto 65

- 10 A una solución de hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (35,3 mg, 68 μ mol) y 4-dimetilaminopiridina (62,3 mg, 510 μ mol) en diclorometano (5,7 ml) se añadió **65d** (10 mg, 17 μ mol) a 23 °C en una atmósfera de argón. Después de 16 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa (columna Gemini 5u C18 110Å, acetonitrilo al 5-100 %/agua, modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar el compuesto del título (6,0 mg, 52 %) en forma de un sólido de color blanco, sal de ácido trifluoroacético. RMN 1 H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,70 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,48 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,97-7,87 (m, 2H), 7,79 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,62 (t app, J = 7,7 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,21 (c, J = 6,6 Hz, 1H), 5,84-5,71 (m, 1H), 4,45-4,29 (m, 2H), 3,96 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 3,75 (dd, J = 11,1, 2,7 Hz, 1H), 3,64 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 2,74 (td, J = 12,8, 3,1 Hz, 1H), 2,13-1,96 (m, 2H), 1,91 (d a, J = 13,0 Hz, 1H), 1,81-1,65 (m, 2H), 1,67 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,62 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,01 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,94 (d, J = 6,8 Hz, 3H). Tr de HPLC = 3,040 min. CLEM (m/z) 572,3 [M+H], Tr = 2,07 min.

Ejemplo 66

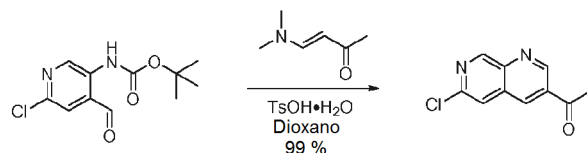


- 25 A una solución de 6-cloropiridin-3-amina (5,00 g, 38,8 mmol) en dioxano (194 ml) se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (10,2 g, 46,7 mmol) a 23 °C en una atmósfera de argón y la mezcla resultante se calentó a 100 °C. Después de 17 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a 23 °C y se diluyó con agua (500 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna Combiflash HP Gold de 120 g, gradiente de 0-100 % de acetato de etilo/*iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (7,69 g, 87%) en forma de un aceite incoloro.



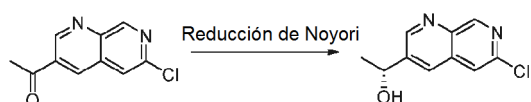
- 35 A una solución de **66a** (2,00 g, 8,80 mmol) y tetrametiletilendiamina (2,70 ml, 18,0 mmol) en éter dietílico (44 ml) se añadió *n*-butillitio (2,5 M en hexanos, 7,2 ml, 18,0 mmol) a -78 °C en una atmósfera de argón. Después de 10 min, la mezcla resultante se dejó calentar a -15 °C durante un periodo de 50 min. La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y

se añadió *N,N*-dimetilformamida (1,9 g, 26 mmol) mediante una jeringa. Después de 30 min, la mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml) y se dejó calentar a 23 °C. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna Combiflash HP Gold de 120 g, gradiente de 0-100 % de acetato de etilo/*iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (849 mg, 38%) en forma de un aceite incoloro.



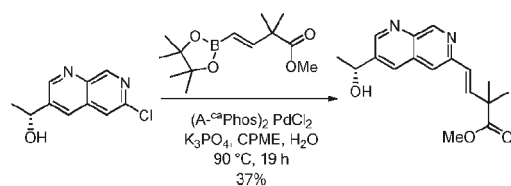
Compuesto 66c

10 A una solución de **66b** (258 mg, 1,00 mmol) y (E)-4-(dimetilamino)but-3-en-2-ona (452 mg, 4,00 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió monohidrato del ácido *p*-toluenosulfónico (761 mg, 4 mmol) a 23 °C en una atmósfera de argón y la mezcla resultante se calentó a 80 °C. Después de 2 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a 23 °C y se repartió entre una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (200 ml) y acetato de etilo (200 ml). Las capas se dividieron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (107 mg, 51 %) en forma de un sólido de color blanquecino.



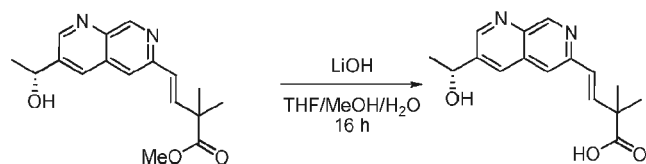
Compuesto 66d

20 Se suspendieron dímero de dicloro (*p*-cimeno)rutenio (II) (5 mg, 8 μmol) y (1*R*,2*R*)-(-)-*N*-*p*-tosil-1,2-difeniletildiamina (7 mg, 19 μmol) en agua desgasificada (6 ml) y la mezcla se desgasificó con argón durante 15 min. La mezcla se agitó a 70 °C en una atmósfera de argón durante 90 min. La solución de color amarillo resultante se enfrió a TA. Se añadieron **66c** (329 mg, 1,56 mmol), formiato sódico (543 mg, 7,98 mmol) y tetrahidrofurano desgasificado (1 ml) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a 40 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (180 mg, 54 %) en forma de un sólido.



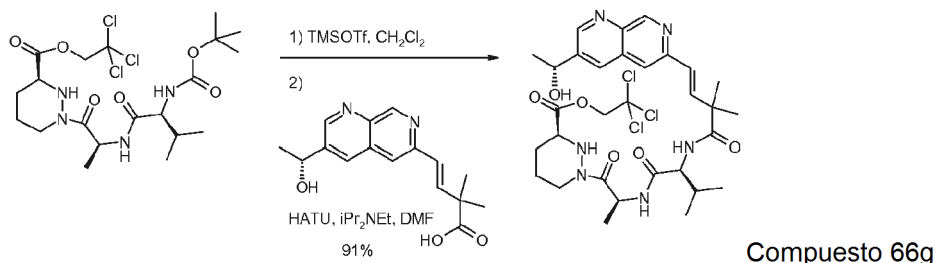
Compuesto 66e

35 A una suspensión de fosfato potásico tribásico (550 mg, 2,59 mmol) en ciclopentil metil éter (4,5 ml) y agua (3 ml) se añadió **66d** (180 mg, 0,89 mmol) y se calentó a 90 °C. A esta temperatura, se añadió (A-C₆Phos)₂PdCl₂ (35 mg, 43 μmol) y se agitó durante 2 min. Se añadió gota a gota una solución de éster metílico del ácido (E)-2,2-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-but-3-enoico (286 mg, 1,12 mmol) en ciclopentil metil éter (4,5 ml) y se agitó durante 19 h a 90 °C. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con acetato de etilo (40 ml) y agua (20 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentraron y el residuo en bruto resultante se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (Columna SiO₂ Isco Rf Gold de 24 g, gradiente de 0-100 % de acetato de etilo/*iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (95 mg, 37 %) en forma de un sólido de color pardo pálido.

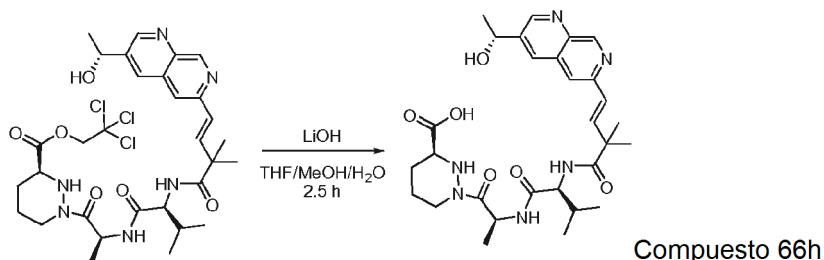


Compuesto 66f

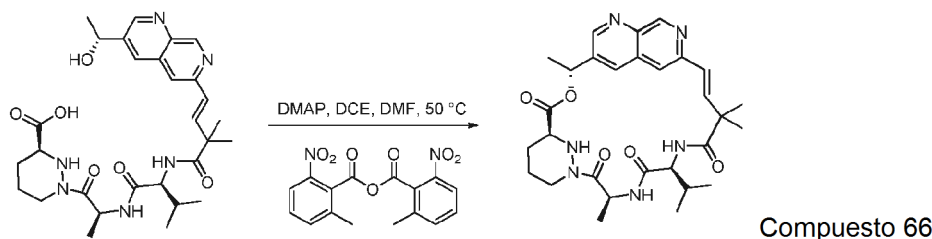
A una solución de **66e** (95 mg, 0,32 mmol) en tetrahidrofurano (1,8 ml), metanol (0,6 ml) y agua (0,6 ml) se añadió hidrato de hidróxido de litio (15 mg, 0,63 mmol) a 23 °C. Después de 16 h, la mezcla resultante se concentró a presión reducida y los disolventes residuales se retiraron azeotrópicamente mediante la adición de tolueno (5 ml), seguido de concentración a presión reducida (2 x) para proporcionar el compuesto del título. Esto se usó en el acoplamiento de amida posterior sin purificación adicional.



A una solución de **1e** (212 mg, 0,40 mmol) en diclorometano (3 ml) se añadió lentamente trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (106 μ l, 0,60 mmol) a 0 °C en una atmósfera de argón. Después de 1 h, la mezcla resultante se concentró a presión reducida y se usó en el posterior acoplamiento de amida sin purificación adicional. A una solución de **66f** (90,5 mg, 0,32 mmol) en acetonitrilo (3 ml), se añadieron secuencialmente metanamio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametiluronio (180 mg, 0,47 mmol), *N,N*-diisopropiletamina (330 μ l, 1,90 mmol) y 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metilbutirilamino)-propionil]-hexahidropiridazin-3-carboxílico (232 mg, 0,4 mmol) en acetonitrilo (2 ml) a 23 °C. Después de 16 h, la mezcla resultante se concentró a presión reducida y el residuo se purificó directamente por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (201 mg, 91 %) en forma de un sólido.



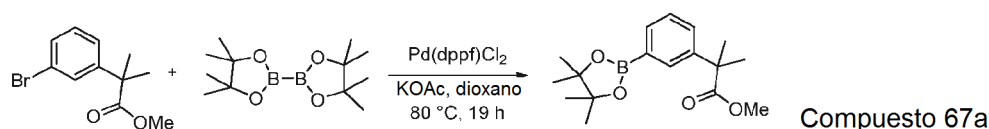
A una solución de **66g** (201 mg, 0,29 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml), metanol (0,4 ml) y agua (0,4 ml) se añadió hidrato de hidróxido de litio (14 mg, 0,57 mmol) a 23 °C. Después de 40 min, se añadió hidrato de hidróxido de litio (14 mg, 0,57 mmol) a 23 °C. Después de 1 h, la mezcla resultante se concentró a presión reducida y los disolventes residuales se retiraron azeotrópicamente mediante la adición de tolueno (2 ml), seguido de concentración a presión reducida (3 x) para proporcionar el compuesto del título. Esto se usó en la macrolactonización posterior sin purificación adicional.



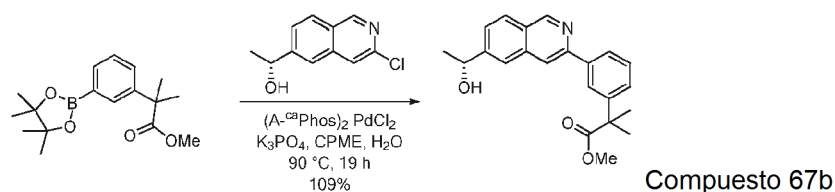
A anhídrido 2-metil-6-nitrobenzoico (43 mg, 0,12 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (48 mg, 0,39 mmol) se añadió 1,2-dicloroetano (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno y se calentó a 50 °C. A esta temperatura, se añadió gota a gota **66h** (28 mg, 0,049 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) mediante una bomba de jeringa durante 6 h. Después, se añadió un lavado adicional de *N,N*-dimetilformamida (0,5 ml) de la misma manera durante 15 min. Después de agitar durante 1,25 h más, la mezcla de reacción se enfrió a TA. Se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua (2 x 10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (columna Gemini 5u C18 110Å, acetonitrilo al 5-100 %/agua, modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco, sal de ácido trifluoroacético. Se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico para retirar las

impurezas ácidas formadas a partir de anhídrido 2-metil-6-nitrobenzoico para proporcionar el compuesto del título (1,5 mg, 5 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,19 (s, 1H), 8,86 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,67 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,89 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 6,58 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 6,46 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 6,04 (c, *J* = 6,4 Hz, 1H), 5,52-5,41 (m, 1H), 4,26 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 4,18 (t app, *J* = 9,1 Hz, 1H), 3,65 (dd, *J* = 11,4, 2,8 Hz, 1H), 2,58 (td, *J* = 12,9, 3,2 Hz, 1H), 1,91-1,75 (m, 3H), 1,68-1,53 (m, 2H), 1,63 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,51 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 0,87 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,82 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H). CLEM (m/z) 551,2 [M+H], Tr = 2,19 min.

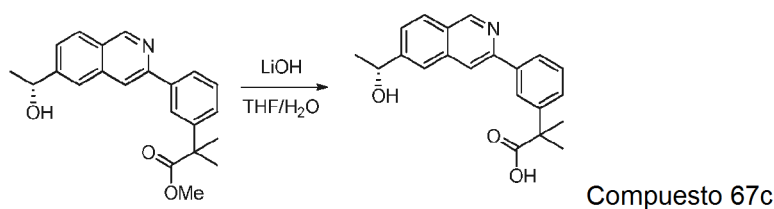
Ejemplo 67



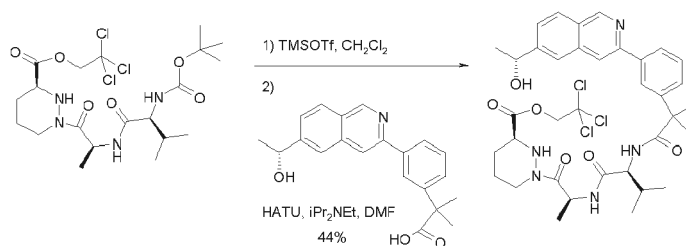
15 Se pusieron 2-(3-bromofenil)-2-metilpropanoato de metilo (Pharmabridge, Doylestown, PA, EE.UU. (190 mg, 0,74 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (206 mg, 0,81 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (27 mg, 0,04 mmol) y acetato potásico (217 mg, 2,22 mmol) en un vial con tapa de rosca y se lavó abundantemente tres veces con un ciclo de vacío y argón. Se añadió 1,4-dioxano anhidro (4 ml) en una atmósfera de argón y la mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 19 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se diluyó con acetato de etilo (20 ml). Se añadió Celite (~1 g) y se filtró a través de una capa de celite. Los disolventes se retiraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título, que se usó directamente en la siguiente reacción.



25 A una suspensión de fosfato potásico tribásico (445 mg, 2,10 mmol) en ciclopentil metil éter (2,5 ml) y agua (1,5 ml) se añadió (R)-1-(3-cloro-isoquinolin-6-il)-etanol (180 mg, 0,89 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C. A esta temperatura, se añadió (A-C₆Phos)₂PdCl₂ (28 mg, 35 μmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 min. Se añadió gota a gota una solución de **67a** (225 mg, 0,74 mmol) en ciclopentil metil éter (2,5 ml) y se agitó durante 19 h a 90 °C. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y agua (15 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentraron y el residuo en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (267 mg, cuantitativo) en forma de un sólido de color pardo pálido.

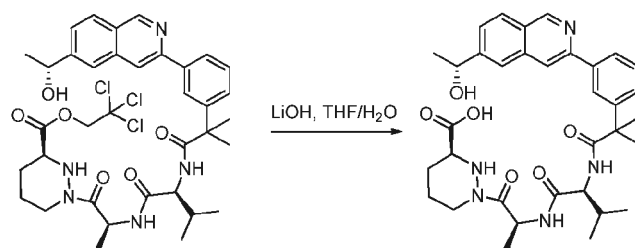


35 A una solución de **67b** (244 mg, 0,7 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y agua (2,5 ml) se añadió hidrato de hidróxido de litio (18,5 mg, 0,77 mmol) a 23 °C. Después de 48 h, se añadió hidróxido de litio hidrato (17 mg, 0,70 mmol) a la mezcla de reacción. Después de 24 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y los disolventes residuales se retiraron azeotrópicamente mediante la adición de tolueno (5 ml), seguido de concentración a presión reducida (2 x) para proporcionar el compuesto del título. Esto se usó en el acoplamiento de amida posterior sin purificación adicional.



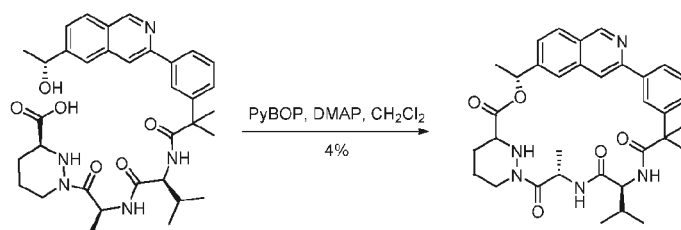
Compuesto 67d

A una solución de **1e** (397 mg, 0,75 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió lentamente trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (199 μ l, 1,12 mmol) a 0 °C en una atmósfera de argón. Después de 1 h, la mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico en forma de una sal triflato. Esto se usó en el acoplamiento de amida posterior sin purificación adicional. A una solución de **67c** (234 mg, 0,7 mmol) en acetonitrilo (7 ml), se añadieron secuencialmente metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (532 mg, 1,4 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (730 μ l, 4,2 mmol) y 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (435 mg, 0,75 mmol) en acetonitrilo (3 ml) a 23 °C. Después de 16 h, la mezcla resultante se concentró a presión reducida y el residuo se purificó directamente por cromatografía sobre gel de sílice (Columna SiO₂ Isco Rf Gold de 40 g, gradiente de 0-100 % de acetato de etilo/*iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (230 mg, 44 %) en forma de un sólido.



Compuesto 67e

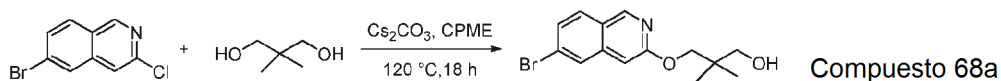
A una solución de **67d** (94 mg, 0,13 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) y agua (1 ml) se añadió hidrato de hidróxido de litio (3,1 mg, 0,13 mmol) a 23 °C. Después de 48 h, se añadió hidróxido de litio hidrato (17 mg, 0,70 mmol) a la mezcla de reacción. Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y los disolventes residuales se retiraron azeotrópicamente mediante la adición de tolueno (5 ml), seguido de concentración a presión reducida (2 x) para proporcionar el compuesto del título. Esto se usó en la macrolactonización posterior sin purificación adicional.



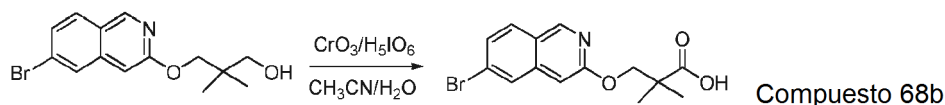
Compuesto 67

A una suspensión de **67e** (78 mg, 0,13 mmol) en diclorometano (42 ml) se añadió hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (520 mg, 0,50 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (462 mg, 4,0 mmol) a 23 °C. Después de 24 h, el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (columna Gemini 5u C18 110Å, acetonitrilo al 5-100 %/agua, modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar el compuesto del título (3,2 mg, 4 %) en forma de un polvo de color blanco y en forma de una sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,65 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,44 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,90 (dd, *J* = 8,7, 1,5 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,69 (t app, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,21 (c, *J* = 6,5 Hz, 1H), 5,92-5,84 (1H), 4,41-4,30 (m, 2H), 3,75 (dd, *J* = 14,4, 6,0 Hz, 1H), 2,71 (td, *J* = 13,0, 3,0 Hz, 1H), 2,06-1,99 (m, 1H), 1,96 (dd, *J* = 14,2, 7,1 Hz, 1H), 1,93-1,86 (m, 1H), 1,75 (s, 3H), 1,73-1,59 (m, 2H), 1,68 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,63 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,47 (s, 3H), 0,96 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,84 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H). Tr de HPLC = 5,319 min. CLEM (m/z) 600,5 [M+H], Tr = 2,71 min.

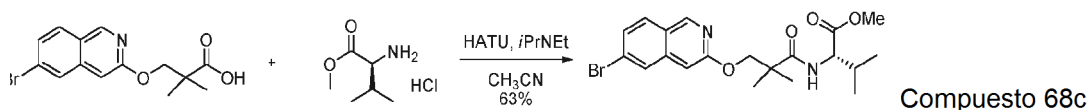
Ejemplos 68 y 69



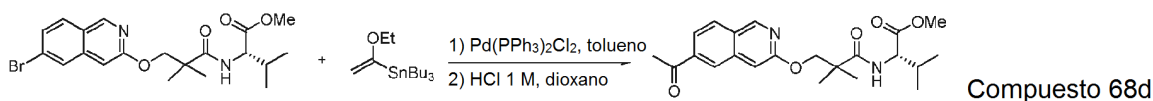
- 5 A una solución de 6-bromo-3-cloroisquinolina (Frontier Scientific, 1,594 g, 6,57 mmol) y 2,2-dimetilpropano-1,3-diol (684 mg, 6,57 mmol) en ciclopentil metil éter (20 ml) se añadió carbonato de cesio (2,354 g, 7,23 mmol) a 23 °C. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml) y la capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Columna Isco Rf Gold Columna de 80 g, gradiente de 0-100 % de acetato de etilo/*iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (461 mg, 23%) en forma de un sólido de color blanco.



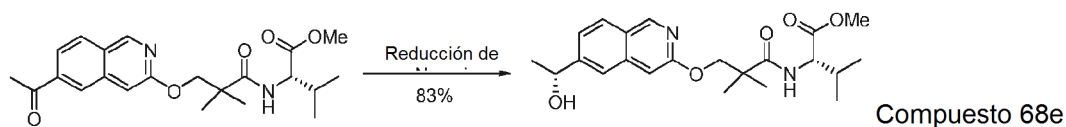
- 15 A una solución de **68a** (461 mg, 1,49 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y agua (2,5 ml) se añadió ácido peryódico (1,698 g, 7,45 mmol) a 23 °C. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió en una porción trióxido de cromo (30 mg, 0,298 mmol). Después de 2,5 hora, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título que se usó sin purificación (481 mg).



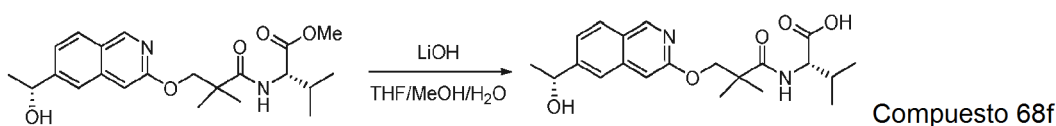
- 25 A una solución de **68b** (481 mg, 1,49 mmol) en acetonitrilo (10 ml), se añadieron secuencialmente metanamio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (1,133 g, 2,98 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (1,55 ml, 8,94 mmol) y clorhidrato de 2-amino-3-metilbutanoato de (*S*)-metilo (749 mg, 4,47 mmol) a 23 °C. Después de 16 h, la mezcla resultante se concentró a presión reducida y el residuo se purificó directamente por cromatografía sobre gel de sílice (Columna Isco Rf Gold Columna de 24 g, gradiente de 0-100 % de acetato de etilo/*iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (412 mg, 63 % en 2 etapas) en forma de un aceite de color pardo.



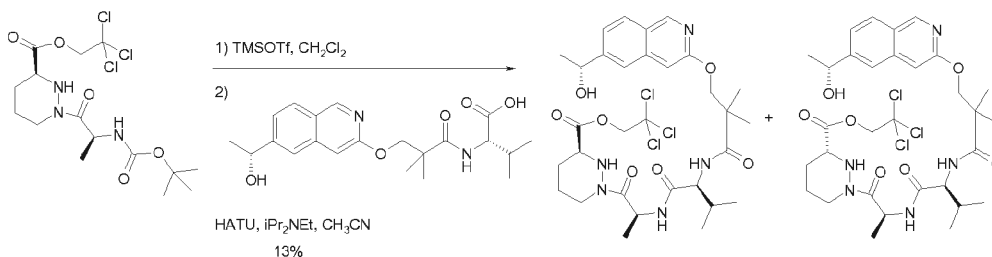
- 35 A una suspensión de **68c** (412 mg, 0,95 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) en tolueno (5 ml) se añadió tributil(1-etoxivinil)estaño (962 µl, 2,85 mmol) en una atmósfera de argón a 23 °C. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C. Después de 18 h, se añadió agua (1 ml) a 50 °C. Después de 2 h, la mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con acetato de etilo (15 ml) y se añadió una solución 1 M de fluoruro potásico (5 ml). La mezcla resultante se agitó vigorosamente a 23 °C. Después de 2 h, la mezcla se filtró a través de un lecho corto de Celite y se lavó con acetato de etilo (10 ml). El filtrado se lavó con agua (15 ml) y salmuera (15 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. Este residuo se disolvió en 1,4-dioxano (8 ml) y se añadió ácido clorhídrico acuoso 1 M (1 ml) a 23 °C. Después de 5 min, la mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de bicarbonato sódico (2 ml) y se concentró a sequedad. El residuo se recogió en acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (236 mg, 62 %) en forma de una goma de color pardo.



se suspendieron dímero de dicloro (*p*-cimeno) rutenio(II) (2 mg, 3 μ mol) y (1*R*,2*R*)-(-)-*N*-*p*-tosil-1,2-difeniletildiamina (2,6 mg, 7 μ mol) en agua desgasificada (2,5 ml) y la mezcla se desgasificó con argón durante 15 min. La mezcla se agitó a 70 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 90 min. La solución de color amarillo resultante se enfrió a TA. Se añadieron **68d** (236 mg, 0,59 mmol), formiato sódico (200 mg, 2,95 mmol) y tetrahidrofurano desgasificado (1,25 ml) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a 40 °C durante 3,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se extrajo con acetato de etilo (15 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (196 mg, 83 %) en forma de un sólido de color pardo pálido.



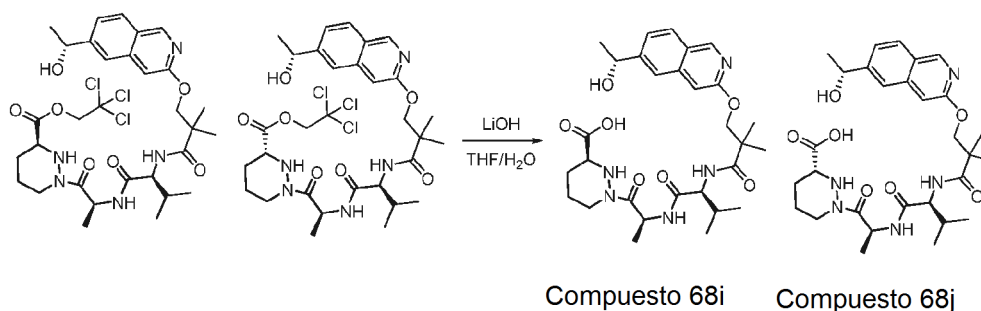
A una solución de **68e** (196 mg, 0,487 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml), metanol (1 ml) y agua (1 ml) se añadió hidrato de hidróxido de litio (23 mg, 0,97 mmol) a 23 °C. Después de 16 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml) y se acidificó con una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico a pH ~2. Las capas resultantes se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título que se usó sin purificación.



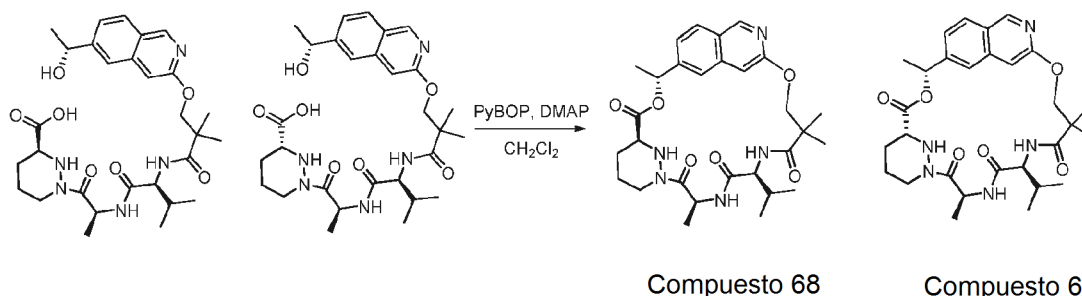
Compuesto 68g

Compuesto 68h

A una solución de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-propionil)-hexahidropiridazin-3-carboxílico (270 mg, 0,62 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió lentamente trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (165 μ l, 0,93 mmol) a 0 °C en una atmósfera de argón. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar la sal triflato de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S/R)-1-((S)-2-amino-propionil)-hexahidropiridazin-3-carboxílico en forma de un aceite de color amarillo que se usó sin purificación. A una solución de **68f** (189 mg, 0,49 mmol) en acetonitrilo (7 ml), se añadieron secuencialmente metanamio hexafluorofosfato de 2-(1*H*-7-azabenzotriazol-1-*il*)-1,1,3,3-tetrametiluronio (278 mg, 0,73 mmol), *N,N*-diisopropiletildiamina (730 μ l, 4,2 mmol) y 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S/R)-1-((S)-2-amino-propionil)-hexahidropiridazin-3-carboxílico (435 mg, 0,62 mmol) en acetonitrilo (3 ml) a 23 °C. Después de 16 h, la mezcla resultante se concentró a presión reducida y el residuo se purificó directamente por cromatografía sobre gel de sílice (Columna SiO₂ Isco Rf Gold de 40 g, gradiente de 0-100 % de acetato de etilo/*iso*-hexanos) para proporcionar una mezcla diastereomérica inseparable de los compuestos del título (43 mg, 13 %) en forma de un residuo incoloro.



5 A una solución de una mezcla de **68g** y **68h** (43 mg, 61 μ mol) en tetrahidrofurano (4 ml) y agua (2 ml) se añadió hidrato de hidróxido de litio (3,2 mg, 0,13 mmol) a 23 °C. Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y los disolventes residuales se retiraron azeotrópicamente mediante la adición de tolueno (5 ml), seguido de concentración a presión reducida (2 x) para proporcionar los compuestos del título en forma de una mezcla. Esto se usó en la macrolactonización posterior sin purificación adicional. CLEM (m/z) 572,2 [M+H], Tr = 2,21 min.

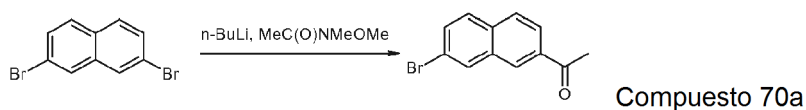


10 A una suspensión de **68i** y **68j** (34,8 mg, 61 μ mol) en diclorometano (20 ml) se añadió hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (127 mg, 0,24 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (224 mg, 1,83 mmol) a 23 °C. Después de 24 h, el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (columna Gemini 5u C18 110Å, acetonitrilo al 5-100 %/agua, modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar ambos compuestos (12 mg, 35 %) en forma de proporción de diastereómeros. Los diastereómeros se separaron usando HPLC preparativa quiral para proporcionar el primer Compuesto 68 de elusión (2,17 mg, 6 %) (Tr = 3,73 min) y el segundo Compuesto 69 de elusión (1,85 mg, 5%) (Tr = 5,713 min).

20 Compuesto 68: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,89 (s, 7,94 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,37 (dd, J = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,09 (c, J = 6,5 Hz, 1H), 5,54 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 4,36-4,26 (m, 3H), 4,21 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 3,69 (dd, J = 11,2, 2,6 Hz, 1H), 2,77 (td, J = 12,9, 3,0 Hz, 1H), 2,00-1,84 (m, 2H), 1,83-1,77 (m, 1H), 1,76-1,62 (m, 2H), 1,67 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,47 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 0,99 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,95 (d, J = 6,7 Hz, 3H). Tr de HPLC = 5,866 min. CLEM (m/z) 554,2 [M+H], Tr = 2,44 min.

25 Compuesto 69: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,78 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,24 (dd, J = 8,6, 1,6 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,93 (c, J = 6,7 Hz, 1H), 5,35 (c, J = 6,8 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,18 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 4,02 - 3,97 (m, 2H), (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,65 (dd, J = 10,8, 2,8 Hz, 1H), 2,71 (td, J = 12,7, 2,8 Hz, 1H), 1,98 - 1,89 (m, 1H), 1,87 - 1,77 (m, 2H), 1,73 - 1,64 (m, 1H), 1,57 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,49 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 0,89 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,85 (d, J = 6,5 Hz, 3H). Tr de HPLC = 5,951 min. CLEM (m/z) 555,2 [M+H], Tr = 2,49 min.

Ejemplo 70

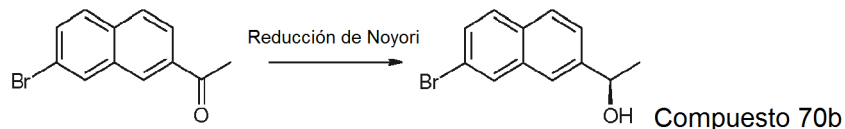


35 A 2,7-dibromonaftaleno (1 g, 3,50 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (18 ml) a -78 °C y en una atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota una solución de n-butililitio (2,5 M en hexanos, 1,5 ml, 3,67 mmol). La reacción se agitó a -78 °C durante 20 min, después de lo cual se añadió N-metoxi-N-metilacetamida (409 μ l, 3,85 mmol). Después de 15 min, la reacción se calentó a TA y se agitó durante 30 min. La reacción se interrumpió con ácido

40

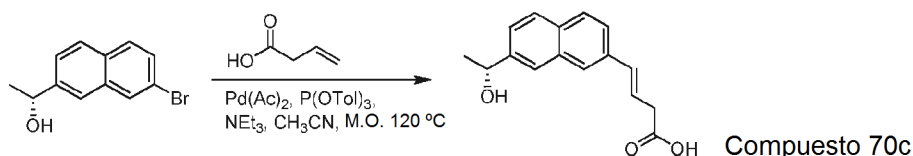
clorhídrico 2 M y se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida de sílice (*iso*-hexanos/acetato de etilo, 7/1) para proporcionar el compuesto del título (650 mg, 75 %) en forma de un sólido incoloro.

5



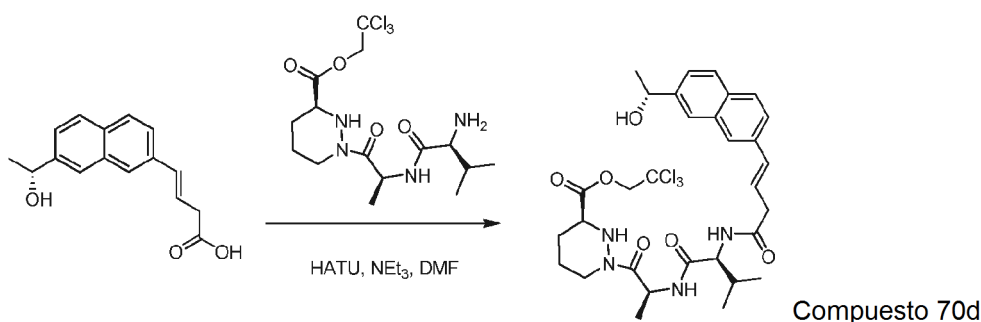
A un dímero de dicloro (*p*-cimeno) rutenio (II) (8 mg, 0,013 mmol) en agua (5 ml) a TA se añadió (1*R*, 2*R*)-(-)-*N*-*p*-tosil-1,2-difeniletildiamina (11,5 mg, 0,031 mmol). El sistema se desgasificó durante 15 min y después se calentó a 70 °C durante 1,5 h. La reacción se enfrió y se añadió una solución de **70a** (650 mg, 2,61 mmol) en tetrahidrofurano anhídrido desgasificado (2 ml), seguido de formiato sódico (874 mg, 13,1 mmol). La reacción se calentó a 40 °C durante 3 h, se enfrió a TA y se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (*iso*-hexanos/acetato de etilo, 4/1) para proporcionar el compuesto del título (450 mg, 69%) en forma de un sólido incoloro.

15



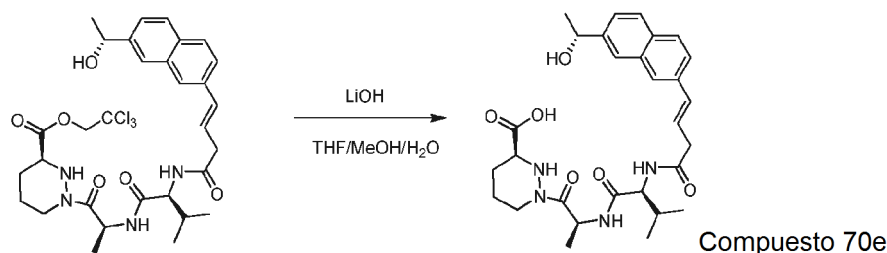
Se disolvió **70b** (42 mg, 0,17 mmol) en acetonitrilo (2 ml) en un vial de microondas, a la mezcla se le añadió ácido 3-butenoico (35 mg, 0,41 mmol), acetato de paladio (II) (4 mg, 0,017 mmol), tri-(*o*-tolil)fosfina (10 mg, 0,034 mmol) y trietilamina (0,12 ml). El vial se calentó a 120 °C en el reactor de microondas durante 15 min. Después, la mezcla de reacción se filtró, el disolvente se evaporó y se purificó por cromatografía en columna combiflash (1:3 de eluyente de metanol/diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (35 mg, 81 %) en forma de un sólido de color amarillo.

25

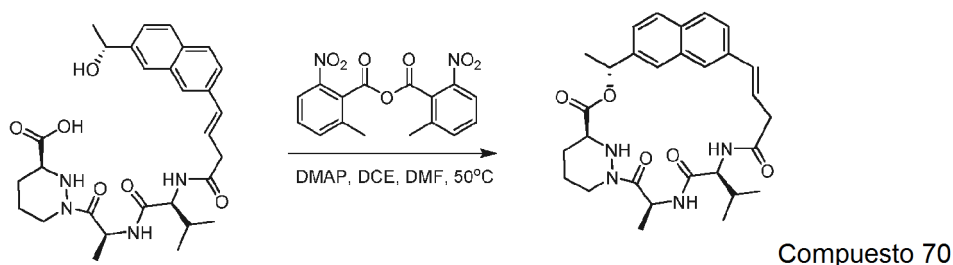


Se disolvió **70c** (40 mg, 0,08 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml), a la solución se añadió metanamino hexafluorofosfato de 2-(1*H*-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (36 mg, 0,1 mmol), la mezcla de reacción se agitó a TA durante 10 min. Después, se añadió 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metilbutirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (0,18 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) a la mezcla de reacción anterior, seguido de trietilamina (32 mg, 0,32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h y después se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con salmuera. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo y el disolvente orgánico combinado se evaporó y se purificó con cromatografía en columna combiflash (1:10 de eluyente de metanol/diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (68 mg, 65 %) en forma de un sólido de color amarillo.

35

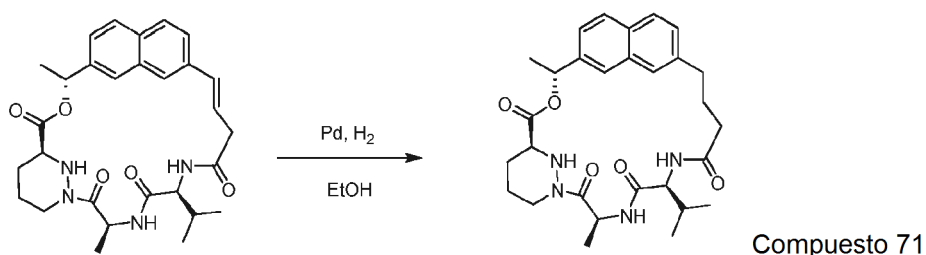


Se disolvió **70d** (55 mg, 0,08 mmol) en la mezcla de tetrahidrofurano (2 ml), metanol (1 ml) y agua (1 ml). A la solución se le añadió hidrato de hidróxido de litio (4 mg, 0,16 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. Se añadieron diclorometano (10 ml) y agua (10 ml) a la mezcla de reacción. Se añadió ácido clorhídrico 1 N a la capa acuosa hasta que el pH alcanzó 2, la capa acuosa ácida se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). Después, el disolvente orgánico se evaporó para proporcionar el compuesto del título (37 mg, 84 %) en forma de un sólido de color blanco.



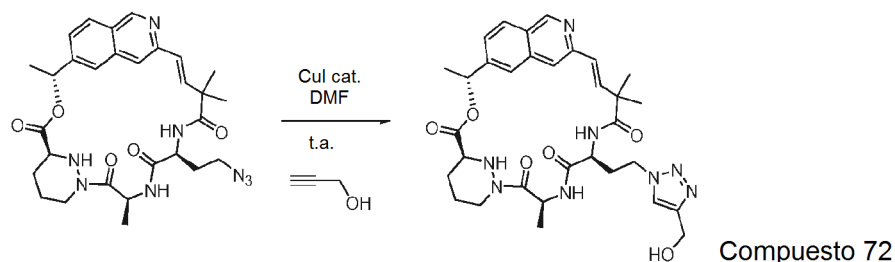
Se disolvieron anhídrido 2-metil-6-nitrobenzoico (19 mg, 0,056 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (23 mg, 0,185 mmol) en 1,2-dicloroetano (18 ml) y la solución se calentó a 50 °C. A la solución anterior se añadió **70e** (20 mg, 0,037 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) mediante una bomba de jeringa en 10 h. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2 h después de la finalización de la reacción. Después, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (0-100 % de acetonitrilo/agua) para proporcionar el compuesto del título (4 mg, 22 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,79-7,72 (m, 3H), 7,52 (dd, *J* = 1,6, 8,8 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,33 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 6,48 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 6,31-6,24 (m, 1H), 6,02 (c, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,64 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 4,40 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 4,30 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,78-3,72 (m, 1H), 3,36-3,32 (m, 2H), 2,99-2,93 (m, 1H), 2,77-2,71 (m, 1H), 1,99-1,69 (m, 5H), 1,66 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,58 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,99 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H). CLEM (*m/z*) 521,1 [M-H], Tr = 3,18 min.

Ejemplo 71



El Compuesto 70 (5 mg, 0,01 mmol) se disolvió en etanol (5 ml) en una atmósfera de argón, a la solución se añadió Pd (10 % sobre carbono activado, 3 mg). Después, el matraz de reacción se purgó y después se cargó con H₂ usando un globo. La reacción se filtró a través de Celite después de 2 h, el filtrado se evaporó a presión reducida y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (0-100 % de acetonitrilo/ agua) para proporcionar el compuesto del título (3,2 mg, 64 %) en forma de un polvo de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,47 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,69-7,62 (m, 3H), 7,31 (s, 1H), 7,24-7,19 (m, 2H), 5,97 (dd, *J* = 12,8, 6,0 Hz, 1H), 5,62 (pent, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,76-4,16 (m, 1H), 4,10 (t app, *J* = 12,8 Hz, 1H), 4,05-3,69 (m, 1H), 2,85 (s a, 1H), 2,73-2,41 (m, 2H), 2,40-2,37 (m, 1H), 2,10-1,93 (m, 1H), 1,92-1,70 (m, 6H), 1,53 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,49 (d, *J* = 7,6 Hz, 3H), 0,99 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H). CLEM (*m/z*) 523,140 [M+H], Tr = 3,16 min.

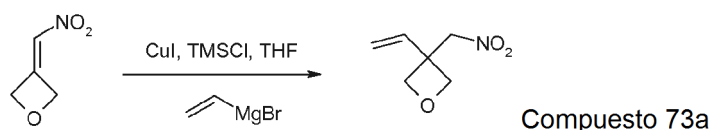
Ejemplo 72



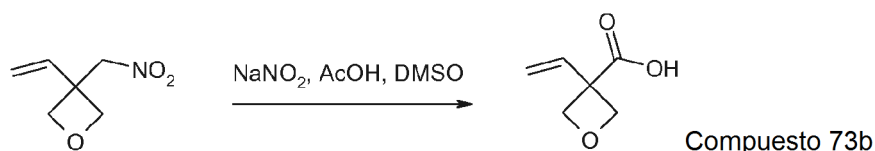
- 5 En un matraz purgado con argón, secado al horno se añadieron el Compuesto 49 (10 mg, 0,017 mmol), yoduro de cobre (I) (1 mg, 0,005 mmol) y prop-2-in-1-ol (4 mg, 0,07 mmol). El matraz se cerró herméticamente y se purgó de nuevo tres veces con argón. Se añadió *N,N*-dimetilformamida anhidra (5 ml) y la mezcla de reacción se purgó de nuevo tres veces con argón. Esta mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, el residuo en bruto se disolvió en acetato de etilo (10 ml) y se filtró a través de un
- 10 auxiliar de filtrado y el lecho de filtro se lavó con acetato de etilo (10 ml). Después de concentración a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de 0-40 % de acetato de etilo y metanol (4/1) en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (10 mg, 93 %) en forma de un sólido de color blanco después de la evaporación. $F_r = 0,33$, metanol al 10 % en diclorometano. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 9,05 (1H), 7,95 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,46 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,49 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 6,40 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 5,95 (m, 1H), 5,50 (m, 1H), 4,59-4,53 (m, 3H), 4,36 (m, 2H), 4,30 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,90-1,58 (m, 4H), 1,57 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,55 (d, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,27 (s, 3H). CLEM (m/z) 633,4 [M+H], Tr = 2,66 min.

Ejemplo 73

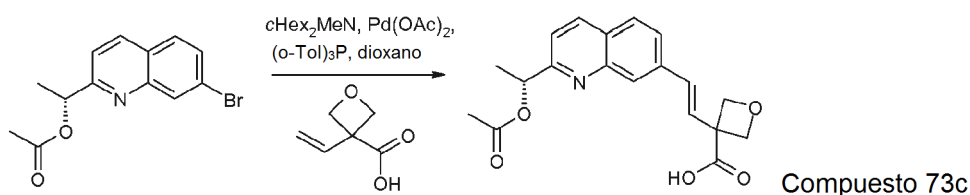
20



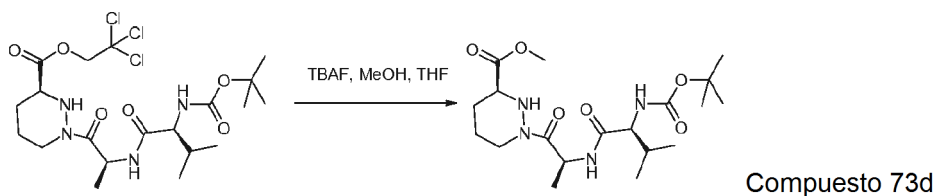
- 25 A 3-nitrometileno-oxetano (Angew. Chem. Int. Ed. 2006, 45 (46), 7736, 2,5 g, 21,7 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (40 ml) a TA y en una atmósfera de nitrógeno se añadió yoduro de cobre (I) (413 mg, 2,17 mmol) y clorotrimetilsilano (3,0 ml, 23,9 mmol). La solución de color amarillo resultante se agitó durante 5 min y se enfrió a entre -15 °C y -11 °C con un baño de metanol y hielo. Se añadió lentamente bromuro de vinil magnesio (43,5 ml, 43,5 mmol, 1,0 M en tetrahidrofurano) durante 3 h mediante una bomba de jeringa. Después de la adición, la reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se filtró y se extrajo con éter dietílico (3 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío. El residuo se purificó
- 30 por cromatografía sobre gel de sílice usando éter dietílico para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (2,0 g, 64 %).



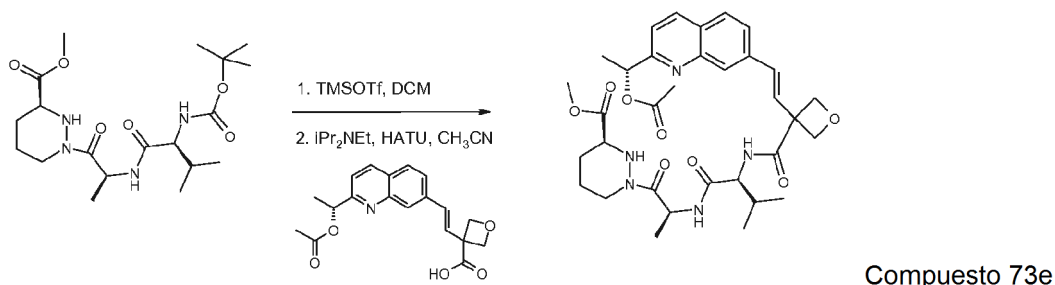
- 35 A **73a** (600 mg, 4,2 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (13 ml) se añadió ácido acético (2,4 ml, 42 mmol) y nitrito sódico (869 mg, 12,6 mmol) y la mezcla se calentó a 35 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a TA y se diluyó con agua. El pH se ajustó a pH 3-4 con ácido clorhídrico acuoso al 10 % y el producto se extrajo con éter dietílico (3 x) y éter dietílico/acetato de etilo (1:1). Los extractos orgánicos combinados se secaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexanos/acetato de etilo (2/1 después 1/1) para proporcionar un ácido impuro. Esto se disolvió en éter dietílico y se extrajo con una solución saturada de carbonato sódico. El material acuoso se acidificó a pH 2 con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con acetato de etilo (3 x). Los extractos orgánicos se secaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (228 mg, 43 %).
- 40



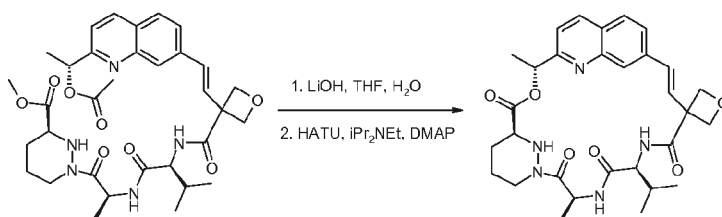
A **73b** (150 mg, 1,18 mmol) en dioxano anhidro (1 ml), se añadió (R)-1-(7-bromo-quinolin-2-il)-etil éster del ácido acético (347 mg, 1,18 mmol), seguido de diciclohexilmetilamina (0,76 ml, 3,54 mmol), acetato de paladio (II) (53 mg, 0,24 mmol) y Tri(Otolil) fosfina (72 mg, 0,24 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 1 hora. Se añadió una cantidad adicional de acetato de paladio (II) (26 mg, 0,12 mmol) y tri(o-tolil) fosfina (36 mg, 0,12 mmol) y se continuó calentando a 100 °C durante 45 min más. La reacción se enfrió a TA y se añadió HCl 2 M hasta que se alcanzó pH 3-4. El producto se extrajo con acetato de etilo (3 x) y acetato de etilo/metanol al 10 % (2 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo.



Una solución de **1e** (3,01 g, 5,66 mmol) en tetrahidrofurano:metanol (1:1, 60 ml) se agitó a 0 °C. Se añadió fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (1 M en tetrahidrofurano, 11,3 ml, 11,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 22 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexano a 1:1 de *iso*-hexano/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (2,14 g, 91 %) en forma de una espuma de color blanco.



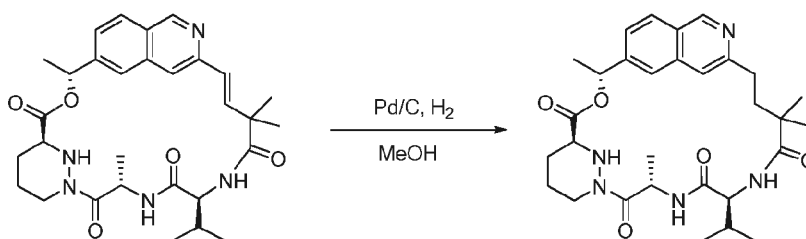
A **73d** (365 mg, 0,88 mmol) en diclorometano anhidro (15 ml) a 0 °C y en una atmósfera de nitrógeno, se añadió trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (239 μ l, 1,32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora antes de añadir *N,N*-diisopropiletilamina (613 μ l, 3,52 mmol) y después se concentró al vacío y se coevaporó con tolueno para proporcionar 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico en forma de un sólido de color blanco. A **73c** (300 mg, 0,88 mmol) en acetonitrilo anhidro (9 ml) a 0 °C y en una atmósfera de nitrógeno se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (766 μ l, 4,4 mmol) y metanamio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (401 mg, 1,06 mmol). La solución se agitó a 0 °C durante 3 min antes de añadir una solución de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico en acetonitrilo anhidro (2 ml). La reacción se calentó a TA, se agitó durante 2 h. La reacción se interrumpió con HCl 1 M y se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un aceite viscoso de color amarillo (160 mg, 22 %, 2 etapas).



Compuesto 73

5 A **73e** (160 mg, 0,25 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y agua (2 ml) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (53 mg, 1,25 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 2 h y se interrumpió añadiendo ácido clorhídrico acuoso 2 M (0,63 ml). La reacción se concentró al vacío, seguido de coevaporación en tolueno/metanol (3 x) y después tolueno (3 x) y se secó a alto vacío durante 15 min. El residuo resultante se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (83 ml) y a TA se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (223 μ l, 1,25 mmol), metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (114 mg, 1,3 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (3 mg, 0,03 mmol). La reacción se agitó durante 24 h, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con HCl 1 M (1 x) y salmuera (1x). La capa orgánica se secó a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando 1:0 de acetato de etilo/metanol, después 20/1 para dar un aceite viscoso de color amarillo (52 mg). Esto se purificó adicionalmente por cromatografía preparativa de capa fina (acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, que se trituró con éter dietílico, se filtró y se secó al vacío. (22 mg, 16 %, 2 etapas). RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) 0,96 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,00 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,50 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,69 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,81 - 2,16 (m, 4H), 2,63 - 2,74 (m, 1H), 3,26 - 3,38 (m, 1H), 3,70 - 3,83 (m, 1H), 3,98 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 4,28 (t, *J* = 9,8 Hz, 1H), 4,33 - 4,43 (m, 1H), 4,57 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,86 (c, *J* = 6,7 Hz, 2H), 5,13 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 5,73 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H), 5,96 (c, *J* = 6,7 Hz, 1H), 6,24 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 6,61 - 6,73 (m, 1H), 7,00 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 7,09 - 7,20 (m, 1H), 7,40 (*J* = 8,5 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,81 - 7,93 (m, 2H), 8,22 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H). CLEM (*m/z*) = 564,2 [M+H], Tr = 1,96 min.

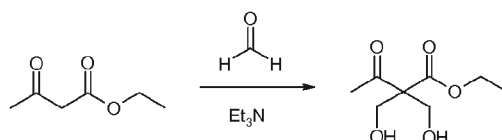
Ejemplo 74



Compuesto 74

25 El Compuesto 57 (20 mg, 0,036 mmol) se disolvió en metanol (5 ml) y se añadió una cantidad catalítica de Pd al 10 % sobre carbono. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 2 h. El catalizador se retiró por filtración y el eluyente se concentró a presión reducida. La purificación por HPLC preparativa de fase inversa dio el compuesto del título (8,4 mg, rendimiento del 42 %) en forma de un polvo de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 9,61 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,83 (s a, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,27-6,21 (m, 1H), 5,92-5,82 (m, 1H), 3,96-3,5 (m, 4H), 3,28-3,19 (m, 1H), 3,08-2,98 (m, 1H), 2,30-2,20 (m, 1H), 2,10-1,90 (m, 4H), 1,78-1,72 (m, 5H), 1,56-1,51 (m, 6H), 1,21 (s, 3H), 0,89 (d, *J* = 7,2 Hz, 6H). CLEM (*m/z*): 552,3 [M+H], Tr = 1,74 min.

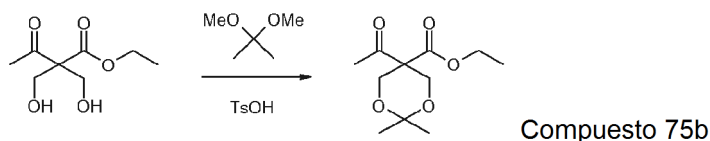
Ejemplo 75



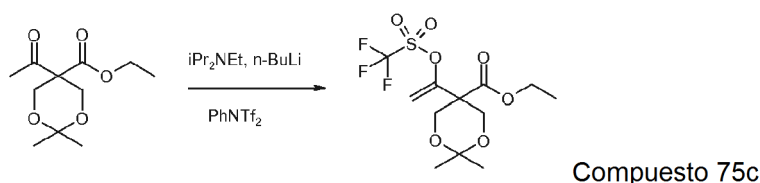
Compuesto 75a

40 Una solución de acetoacetato de etilo (20 g, 19,4 ml, 0,154 mol) en una mezcla de dioxano (120 ml) y formaldehído acuoso (solución al 37 % en agua, 57,7 ml, 0,77 mol) se agitó a TA. Se añadió trietilamina (1,0 M en tetrahidrofurano, 7,7 ml, 7,7 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 20 h y después se calentó a 100 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se vertió en agua (1500 ml). La solución acuosa se lavó con tolueno. La capa acuosa se concentró a ~50 % del volumen inicial y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de *iso*-hexano a 1:1 de *iso*-hexano/acetato de etilo, seguido de cromatografía sobre gel de

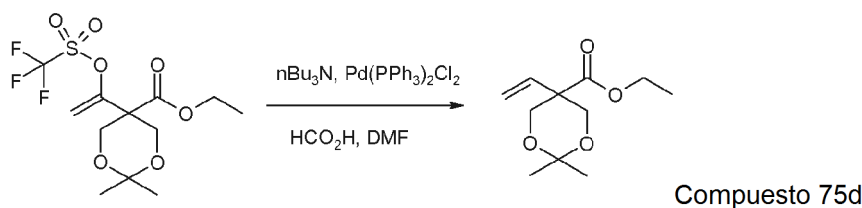
sílice usando un gradiente de *iso*-hexano a 3:2 de *iso*-hexano/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (2,33 g, 8 %) en forma de un aceite de color amarillo.



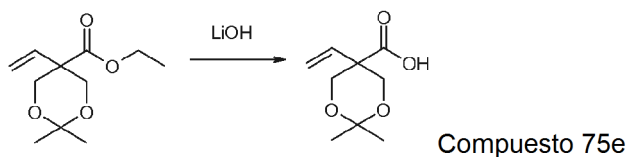
- 5 Una solución de **75a** (2,10 g, 11 mmol), 2,2-dimetoxipropano (13,5 ml, 110 mmol) e hidrato del ácido 4-toluenosulfónico (209 mg, 1,1 mmol) en acetona (8 ml) se agitó a TA durante 18 h. Se añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua y salmuera. La capa orgánica se filtró a través de una frita hidrófoba y el filtrado se evaporó.
- 10 El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de 1:5 a 3:7 de *iso*-hexano/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (1,88 g, 74 %) en forma de un aceite incoloro.



- 15 Una solución de *N,N*-diisopropiletilamina (0,55 ml, 3,9 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se agitó a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota *n*-butil litio (1,6 M en hexano, 2,25 ml, 3,6 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 min y después se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota una solución de **75b** (690 mg, 3,0 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 15 min. Se añadió gota a gota una solución de *N*-fenil-(bistrifluorometanosulfonamida) (1,18 g, 3,3 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) durante 5 min y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 15 min. El baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se calentó a TA y después se agitó a TA durante 90 min. El disolvente se evaporó y se añadió éter dietílico (30 ml). La solución se enfrió a 5 °C y se lavó con una solución fría 1 M de hidróxido sódico (3 x 30 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título (960 mg, 88 %) en forma de un aceite de color amarillo que se usó directamente en la siguiente etapa.
- 20
- 25

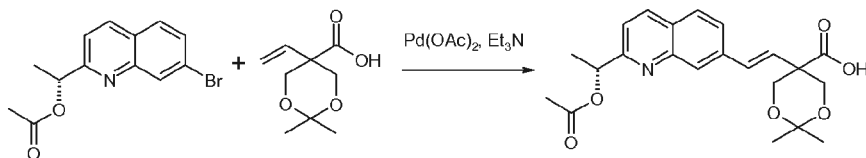


- 30 Una solución de **75c** (470 mg, 1,3 mmol) y tri-*n*-butilamina (721 mg, 0,93 ml, 3,9 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) se agitó a TA en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (45 mg, 0,065 mmol) y ácido fórmico (120 mg, 0,1 ml, 2,6 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 90 min. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se añadió acetato de etilo y agua. El extracto orgánico se separó, se lavó con agua (x 5) y salmuera. La solución orgánica se filtró a través de una frita hidrófoba y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando 1:9 de *iso*-hexano/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (1,88 g, 74 %) en forma de un aceite incoloro.
- 35



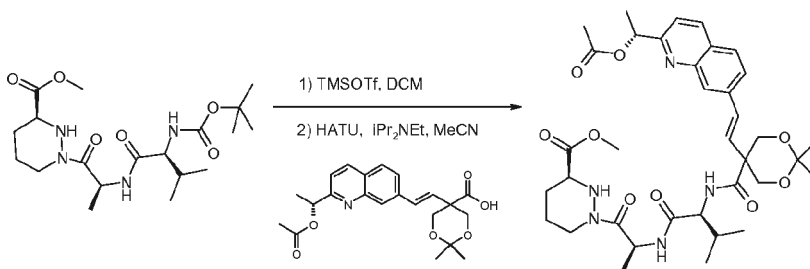
- 40 Una solución de **75d** (150 mg, 0,7 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se agitó a 5 °C en una atmósfera de nitrógeno. Una solución de monohidrato de hidróxido de litio (59 mg, 1,4 mmol) en agua (1 ml) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 30 min y después a TA durante 5 h. Se añadió metanol (0,5 ml) para dar una

solución transparente y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 22 h. El disolvente se evaporó. Se añadió agua (2 ml) al residuo y la solución se acidificó a pH 2 con ácido clorhídrico 2 M. Se añadió salmuera y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera. El extracto orgánico se separó, se lavó con agua (x 5) y salmuera. La solución orgánica se filtró a través de una frita hidrófoba y el filtrado se evaporó para proporcionar el compuesto del título (117 mg, 90 %) en forma de un aceite incoloro.



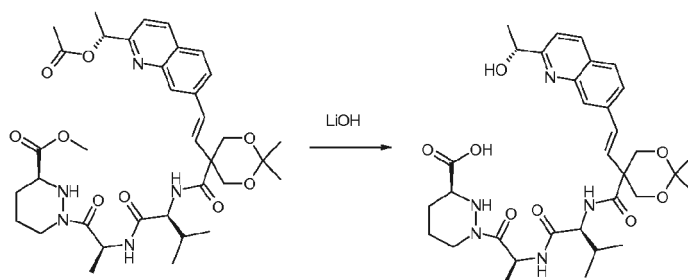
Compuesto 75f

Una mezcla de **75e** (96 mg, 0,5 mmol) y (R)-1-(7-bromo-quinolin-2-il)-etil éster del ácido acético (147 mg, 0,5 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se agitó a TA. Se añadió tri(o-tolil)fosfina (46 mg, 0,15 mmol), acetato de paladio (II) (17 mg, 0,075 mmol) y trietilamina (101 mg, 0,14 ml, 1,0 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 100 °C durante 20 min. El disolvente se evaporó. Se añadió agua y acetato de etilo y la mezcla se acidificó a pH 3-4 con ácido clorhídrico 2 M. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera. La solución orgánica se filtró a través de una frita hidrófoba y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando de 1:1 de *iso*-hexano/acetato de etilo a acetato de etilo a 5:1 de acetato de etilo/metanol. El residuo se co-evaporó con acetato de etilo y después diclorometano y se secó para proporcionar el compuesto del título (134 mg, 67 %) en forma de una goma de color amarillo.



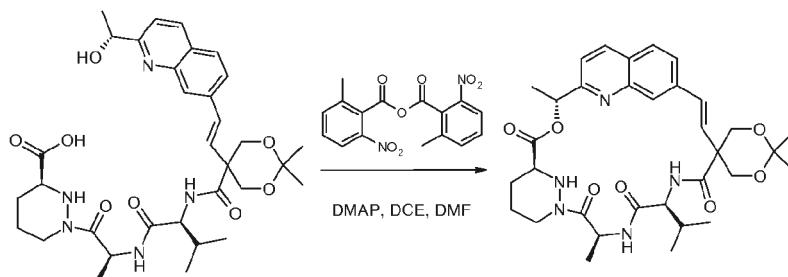
Compuesto 75g

Una solución de éster metílico del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (150 mg, 0,36 mmol) en diclorometano (5 ml) se agitó a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (160 mg, 0,13 ml, 0,72 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (186 mg, 0,25 ml, 1,44 mmol) y el disolvente se evaporó para proporcionar éster metílico del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (0,36 mmol) en forma de un sólido de color blanco que se usó sin purificación adicional. Una solución de **75f** (134 mg, 0,33 mmol) en acetonitrilo se agitó a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Una solución de éster metílico del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (0,36 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (129 mg, 0,17 ml, 1,0 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se añadió seguido de metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (175 mg, 0,46 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min y después a TA durante 1 hora. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera. La solución orgánica se filtró a través de una frita hidrófoba y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando de 1:5 de *iso*-hexano/acetato de etilo a acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (165 mg, 72 %) en forma de un sólido de color amarillo.



Compuesto 75h

Una solución de **75g** (35 mg, 0,05 mmol) en tetrahidrofurano (0,5 ml) se agitó a 5 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (8,4 mg, 0,2 mmol) en agua (0,5 ml), seguido de metanol (0,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 1 hora. Se añadió ácido clorhídrico 1 M (0,2 ml) y el disolvente se evaporó. El residuo se coevaporó con metanol/tolueno (1:1, x 2), seguido de tolueno (x 2). El residuo se trituró con éter dietílico (x 3) y se secó para proporcionar el compuesto del título (0,05 mmol) en forma de un sólido de color amarillo pálido que se usó en bruto en la siguiente reacción.

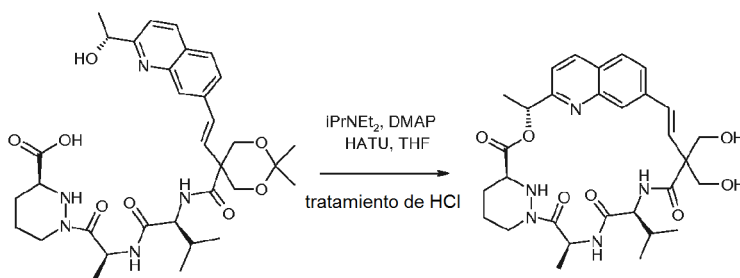


Compuesto 75

Una solución de anhídrido 2-metil-6-nitrobenzoico (86 mg, 0,25 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (46 mg, 0,38 mmol) en 1,2-dicloroetano (16 ml) se agitó a TA en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron tamices moleculares (400 mg) y la suspensión se calentó a 50 °C. Se añadió gota a gota una solución de **75h** en bruto (0,05 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) durante 4 h y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 1 hora más. La mezcla de reacción se enfrió a TA y la mezcla se filtró a través de celite. El lecho de filtro se lavó con acetato de etilo y el filtrado se evaporó. El residuo se diluyó con acetato de etilo y la solución se lavó con salmuera (x 3). La capa orgánica se separó y se evaporó. La solución orgánica se filtró a través de una frita hidrófoba y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (4,2 mg, 13 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) 1,00 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,01 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,63 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,64-1,70 (m, 2H), 1,73 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,85-2,10 (m, 3H), 2,70-2,80 (m, 1H), 3,78-3,87 (m, 1H), 3,87 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 4,03-4,07 (m, 1H), 4,26-4,46 (m, 5H), 5,72 (c, *J* = 7,1 Hz, 1H), 5,93 (c, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,38 (s, 2H), 7,42 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,61 (s a, 1H), 7,78-7,86 (m, 2H), 8,22 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H). CLEM (m/z) 622,2 [M+H], Tr = 2,24 min.

Ejemplo 76

25



Compuesto 76

Una suspensión de **75h** en bruto (200 mg, 0,25 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se agitó a TA en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (161 mg, 0,22 ml, 1,25 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (15 mg, 0,125 mmol) y la suspensión se agitó durante 5 min. Se añadió metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (133 mg, 0,35 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. Se añadió más cantidad de metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (57 mg, 0,15 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hora. El disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con acetato de etilo y ácido clorhídrico 2 M. La solución orgánica se separó y se lavó con agua, una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera. La solución orgánica se filtró a través de una frita hidrófoba y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando 7:3 de *iso*-hexano/acetato de etilo a acetato de etilo a 9:1 de acetato de etilo/metanol. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (20 mg, 14%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) 1,00 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,01 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,68 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,73 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,74-2,05 (m, 5H), 2,72-2,80 (m, 1H), 3,70 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 3,81-4,07 (m, 4H), 4,35-4,47 (m, 3H), 5,77 (c, *J* = 7,1 Hz, 1H), 5,92 (c, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,43 (s, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,82 (s, 2H), 8,21 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H). CLEM (m/z) 582,2 [M+H], Tr = 1,66 min.

Ejemplos biológicos: Inhibición de la actividad de la peptidil-propil isomerasa (PPIasa)

El ensayo de la PPIasa se basó en el procedimiento informado por Janowski *et al.* (Anal. Biochem. 1997, 252, 299). Se preequilibró el tampón de ensayo (1980 l de una solución que contenía HEPES 35 mM pH 7,8, DTT 50 M y NP40 0,01 %) a 10 °C en una cubeta de cuarzo con un agitador superior. A esta solución se añadieron 10 l de compuesto en DMSO (concentración final: DMSO al 0,5 %), seguido de 5 l de una solución madre de ciclofilina A 2 M (concentración final: 5 nM). La reacción se inició con la adición de 5 l del tetrapéptido Succ-AAPF-pNA 40 mM (concentración final 100 M) disuelto en una solución de LiCl 0,5 M en trifluoroetanol. Tras el inicio de la reacción, se controló durante cinco minutos la absorbancia del sustrato peptídico a 330 nm, utilizando un espectrofotómetro DU800 de Beckman Coulter. Las curvas de progresión se ajustaron con un modelo de descomposición exponencial de tipo único. Los valores de la Cl_{50} se calcularon con un ajuste logístico de cuatro parámetros utilizando el programa informático GraphPad Prism.

Ensayo de unión competitiva por TR-FRET (forma siglada de *time-resolved fluorescence energy transfer*, transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo) de ciclofilina A

La potencia inhibidora se midió utilizando un ensayo de unión competitiva con una lectura de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET). A un tampón de reacción que consistía en HEPES 35 mM pH 7,8, NaCl 100 mM, NP40 al 0,01 % (Pierce), DTT 1 mM y DMSO al 1 % se añadió lo siguiente: ciclofilina A modificada en el extremo N con una etiqueta de afinidad de 8xhistidinas (CypA) 5 nM; ciclosporina A modificada con un enlazador unido a un fluoróforo Cy5 (CsA-Cy5) 150 nM; anticuerpo anti (6xHis) marcado con Eu (Perkin-Elmer) 1 nM y compuesto de prueba a una de diversas concentraciones. El volumen total de la solución de ensayo era de 100 l. Tras unas dos horas de incubación, la TR-FRET se midió utilizando un lector de placas Envision de Perkin Elmer (excitación a 340 nm, emisión medida a 590 nm y 665 nm). La señal se calculó como la proporción de la emisión a 665 nm con respecto a la de a 590 nm. El valor de Cl_{50} se calculó utilizando un ajuste logístico de cuatro parámetros.

Cuando se analizaron, se descubrió que determinados compuestos de la presente invención inhiben la unión de la ciclofilina, como se indica a continuación en la Tabla 1. Las Cl_{50} se presentan como intervalos en los que A es \leq a 100 nM, B es 101 a 1000 nM y C es 1001 a 10.000 nM.

Actividad antivírica

La actividad antivírica de un compuesto puede medirse utilizando protocolos de exploración convencionales: por ejemplo, un ensayo de inmunodetección de Flavivirus basado en células y un ensayo de efecto citopático de Flavivirus basado en células, como se describe en la Patente de Estados Unidos número de Publicación US/20130022573.

En el presente documento se divulgan métodos de inhibición de infecciones víricas, que comprenden la etapa de tratar una muestra o sujeto que se sospecha que necesita tal inhibición con una composición de la invención. La actividad antivírica de un compuesto de la invención puede medirse utilizando protocolos de exploración convencionales que son conocidos.

La actividad anti VHC de los compuestos de la presente invención se analizó en la línea celular Huh-7 de hepatoma humano, que porta un replicón del VHC. El ensayo comprendió las siguientes etapas:

Etapas 1 (preparación y dilución seriada del compuesto): La dilución seriada se realizó en DMSO al 100% en una placa de 384 pocillos. Se preparó en DMSO al 100 % una solución que contenía un compuesto a una concentración de 225 veces la concentración de la dilución seriada final de partida y se añadieron 15 μ l a los pocillos especificados con anterioridad de la columna 3 o 13 de una placa de polipropileno de 384 pocillos. El resto de la placa de 384 pocillos se llenó con 10 μ l de DMSO al 100 %, excepto las columnas 23 y 24, donde se añadieron 10 μ l de un inhibidor de proteasa del VHC (ITMN-191) 500 μ M en DMSO al 100 %. El inhibidor de proteasa del VHC se utilizó como un control de inhibición del 100 % de la replicación del VHC. Después, la placa se colocó en una estación de trabajo Biomek FX para iniciar la dilución seriada. La dilución seriada se realizó durante diez rondas de dilución con factor 3 desde la columna 3 o 12 hasta la columna 13 o 22.

Etapas 2 (preparación de la placa de cultivo celular y adición de compuesto): A cada pocillo de una placa de 384 pocillos de polipropileno negra se añadieron con una estación de trabajo Biotek uFlow 90 μ l de medio para células que contenía 1600 células Huh-7 con replicón del VHC suspendidas. Se transfirió un volumen de la solución del compuesto de 0,4 μ l de la placa de diluciones seriadas a la placa de cultivo celular, en un lavador de placas Biomek FX. A cada pocillo de la placa se añadió con una estación de trabajo Biotek uFlow un volumen de 50 μ l de una solución que contenía Calceína AM 400 nM en PBS al 100 %. La placa se incubó durante 30 minutos a TA, antes de medir la señal de fluorescencia (emisión a 490 nm, excitación a 520 nm) con un lector de placas Envision de Perkin Elmer.

b) Evaluación de la inhibición de la replicación vírica: Con un lavador de placas Biotek EL405 se aspiró la solución de calceína-PBS de la placa de cultivo celular de 384 pocillos. Con una estación de trabajo Biotek

uFlow se añadió a cada pocillo de la placa un volumen de 20 µl de tampón de luciferasa Dual-Glo (Promega, reactivo de ensayo de luciferasa Dual-Glo, n.º de cat. E298B). La placa se incubó durante 10 minutos a TA. Después, se añadió un volumen de 20 µl de una solución que contenía una mezcla 1:100 de sustrato Dual-Glo Stop & Glo (Promega, reactivo de ensayo de luciferasa Dual-Glo, n.º de cat. E313B) y tampón Dual-Glo Stop & Glo (Promega, reactivo de ensayo de luciferasa Dual-Glo, n.º de cat. E314B), con una estación de trabajo Biotek uFlow. La placa se incubó a TA durante 10 minutos, antes de medir la señal de luminiscencia con un lector de placas Envision de Perkin Elmer.

Etapa 4 (cálculo): El citotoxicidad porcentual se determinó mediante la conversión de calceína AM a producto de fluorescencia. La señal de fluorescencia promedio procedente de los pocillos de control de DMSO se definió como 100 % no tóxico. La señal de fluorescencia individual procedente del pocillo tratado con el compuesto de prueba se dividió por la señal promedio procedente de los pocillos de control de DMSO y después de multiplicó por 100 % para obtener la viabilidad porcentual. La actividad anti replicación del VHC porcentual se determinó por la señal de luminiscencia procedente del pocillo de prueba en comparación con los pocillos de los controles de DMSO. La señal de fondo se determinó por la señal de luminiscencia promedio procedente de los pocillos tratados con inhibidor de proteasa del VHC y se restó de la señal procedente de los pocillos de prueba, así como de los pocillos de control de DMSO. Siguiendo de las diluciones seriadas con factor 3, se calcularon los valores de CE₅₀ y CC₅₀ ajustando la inhibición % a cada concentración a la siguiente ecuación:

$$\text{inhibición \%} = 100 \% / [(CE_{50}/[I])^b + 1]$$

en donde b es el coeficiente de Hill. Véase, para referencia, Hill, A. V., The Possible Effects of the Aggregation of the Molecules of Hæmoglobin on its Dissociation Curves, J. Physiol. 40: iv-vii. (1910). También pueden obtener de la fórmula anterior los valores de inhibición % a una concentración concreta, por ejemplo 2 µM.

Quando se analizaron, se descubrió que determinados compuestos de la presente invención inhiben la replicación vírica, como se indica a continuación en la Tabla 1. Las CI₅₀ se presentan como una inhibición %.

Tabla 1

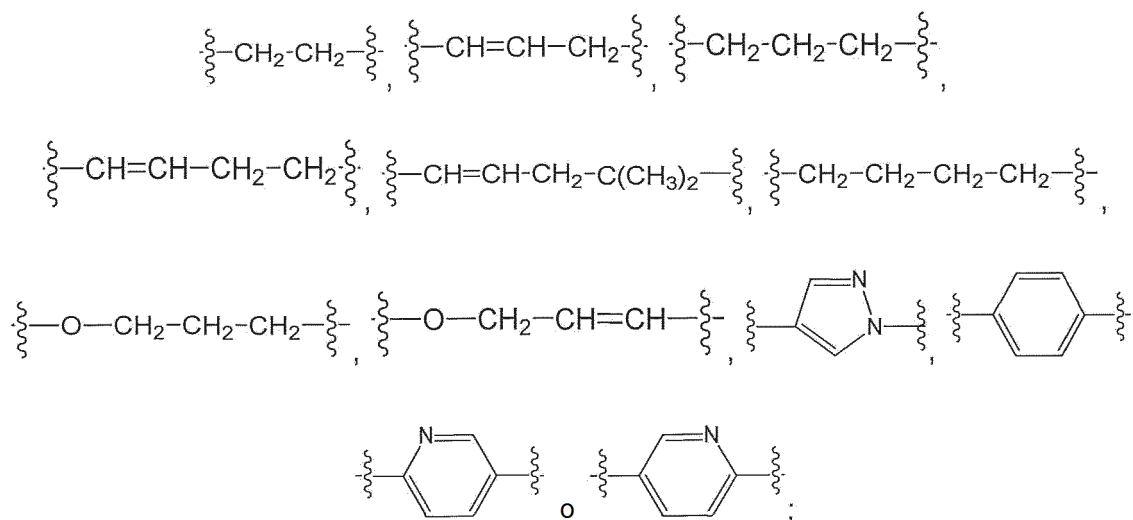
N.º de Ejemplo	TR-FRET	Inhibición % del replicón 1a a 1 µM	N.º de Ejemplo	TR-FRET	Inhibición % del replicón 1a a 1 µM
1	A	32	39	A	98
2	B	63	40	A	96
3	A	44	41	A	96
4	B	58	42	B	16
5	A	80	43	A	97
6	A	86	44	A	78
7	A	94	45	A	80
8	B	37	46	A	90
9	A	98	47	B	9
10	B	28	48	A	40
11	A	6	49	A	85
12	C	0	50	B	12
13	A	87	51	A	83
14	A	94	52	A	98
15	A	99	53	B	89
16	B	94	54	A	98
17	A	100	55	B	76
18	A	94	56	B	47
19	A	97	57	A	100
20	A	99	58	A	99
21	A	93	59	A	100
22	A	100	60	B	65
23	A	99	61	A	72
24	A	99	62	B	25
25	B	71	63	B	80
26	A	99	64	B	35
27	A	100	65	A	92
28	B	56	66	A	80
29	C	28	67	A	97
30	A	73	68	A	91
31	A	98	69	C	19
32	A	71	70	A	95
33	C	14	71	B	-

ES 2 656 087 T3

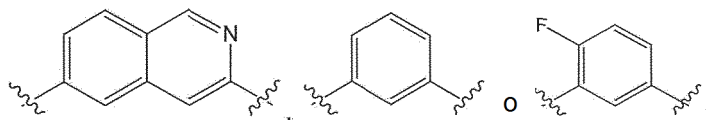
34	A	92	72	B	0
35	A	94	73	A	94
36	A	73	74	A	95
37	A	76	75	A	100
38	A	98	76	A	63

Las respuestas farmacológicas y bioquímicas específicas observadas pueden variar de acuerdo con y dependiendo del compuesto activo particular seleccionado, o si están presentes vehículos farmacéuticos, así como con el tipo de formulación y el modo de administración, y tales variaciones o diferencias esperadas en los resultados se contemplan en conformidad con la práctica de la presente invención.

5



A² es



5

X¹ es -O- o -NH-;

R^{3a} es H o alquilo (C₁-C₄);

R^{4a} es H, -OH, alcoxi (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄) o alquilo (C₁-C₈); y

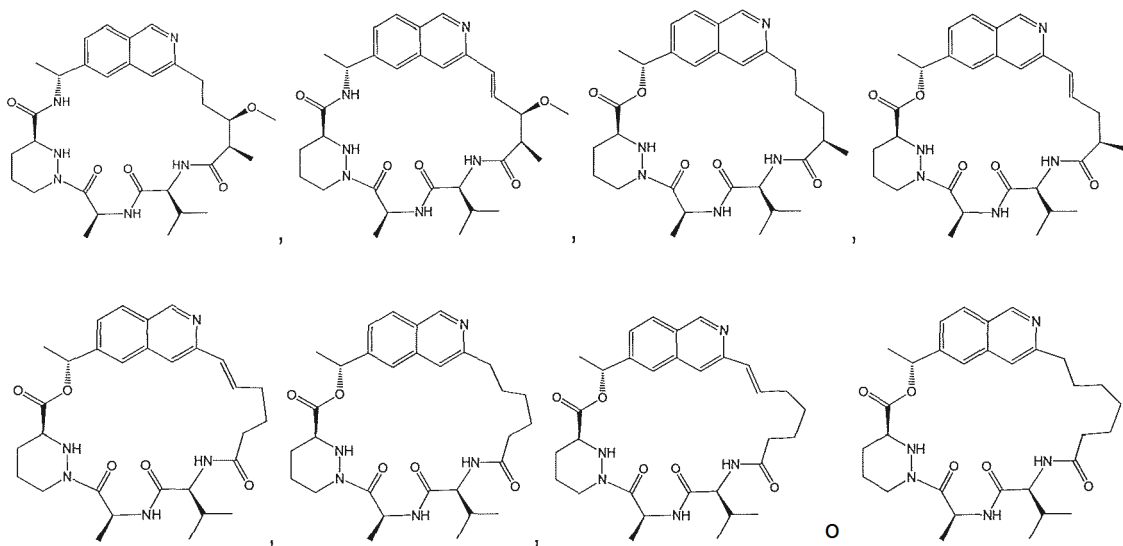
R⁵ es H o alquilo (C₁-C₄).

10

4. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que A² es heteroarileno; A¹ es alquileno (C₂-C₅), alquenileno (C₂-C₅), alquinileno (C₂-C₅), en donde A¹ está opcionalmente sustituido con uno o más alquilos (C₁-C₄); R^{3a} es H o alquilo (C₁-C₈); y R^{4a} es H, -OH o alcoxi (C₁-C₄).

15

5. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, que es



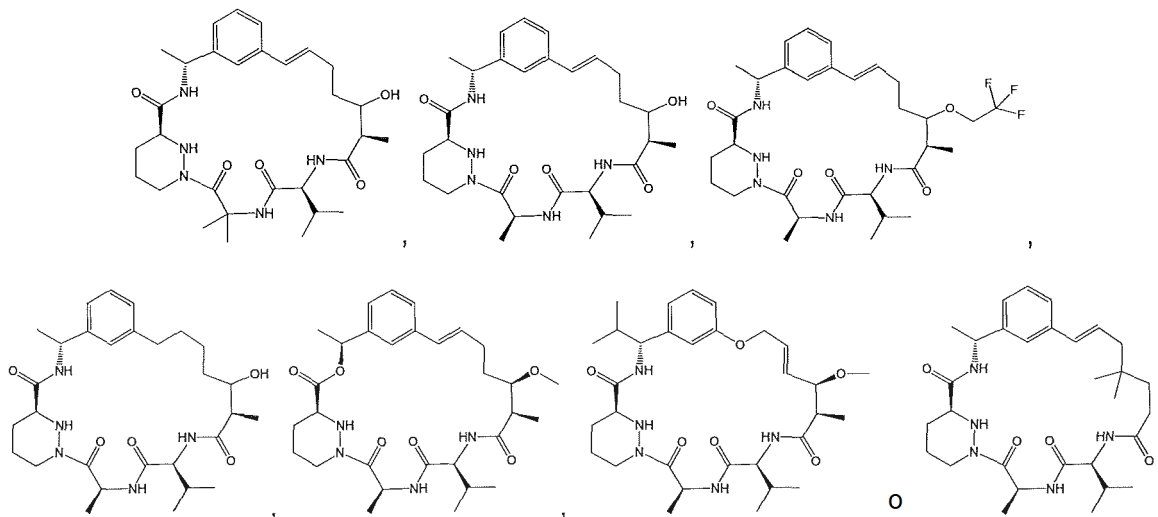
20 o una sal, un isótopo, un estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros, un tautómero o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que A² es arileno; y A¹ es alquileno (C₂-C₅), alquenileno (C₂-C₅), alquinileno (C₂-C₅), -O-alquileno (C₂-C₅), -O-alquenileno (C₂-C₄), en donde A¹

está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo (C_1 - C_4); R^{3a} es H o alquilo (C_1 - C_4); y R^{4a} es H, -OH, alcoxi (C_1 - C_4) o haloalcoxi (C_1 - C_4).

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y 6, que es

5

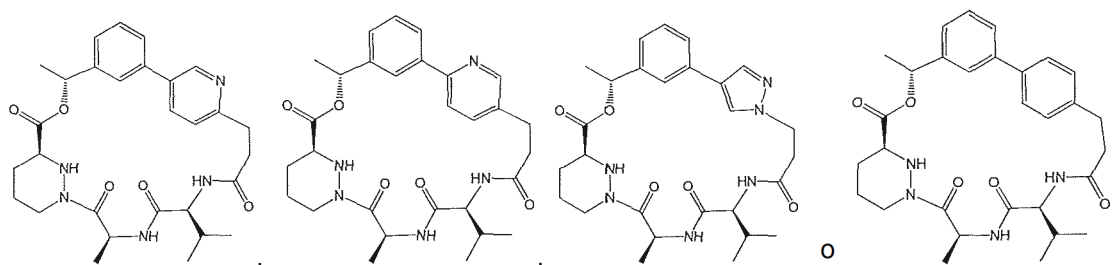


10 o una sal, un isótopo, un estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros, un tautómero o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que A^2 es arileno; y A^1 es pirazolileno, fenileno o pirimidinileno.

15

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y 8, que es

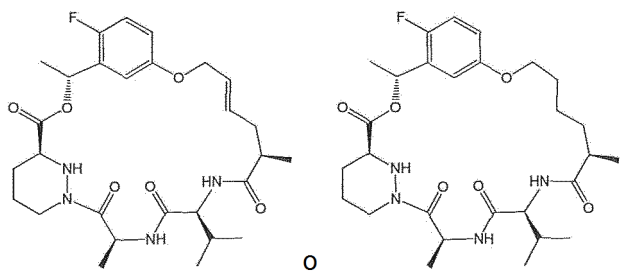


20 o una sal, un isótopo, un estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros, un tautómero o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que A^2 es haloarileno; y A^1 es -O-alquilenno (C_2 - C_5) o -O-alquenileno (C_2 - C_4).

25

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y 10, que es

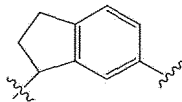


30 o una sal, un isótopo, un estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros, un tautómero o un éster

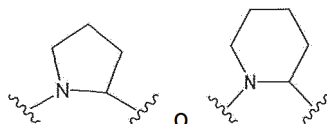
farmacéuticamente aceptables del mismo.

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que A¹ es alquileo (C₂-C₅) o alquenileno (C₂-C₅); R⁵ es metilo, o R⁵ forma

5



junto con arileno de A², o R⁵ forma

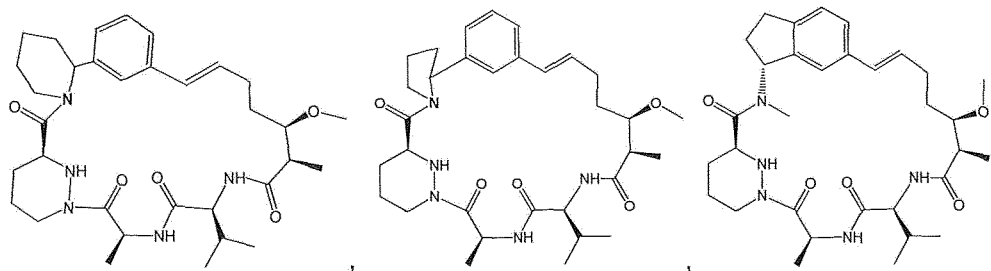


10

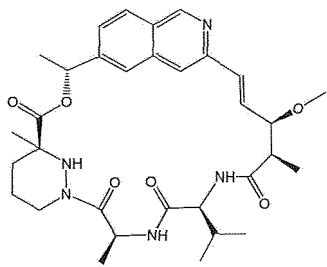
junto con -N(alquilo (C₁-C₄))- de X¹; y R⁶ es H o metilo.

13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y 12, que es

15



o



20

o una sal, un isótopo, un estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros, un tautómero o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo.

25 14. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación anterior o una sal, un isótopo, un estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros, un tautómero o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable, que comprende adicionalmente de forma opcional al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en interferones, ribavirina, inhibidores de la proteasa NS3 del VHC, inhibidores de NS5A del VHC, inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores no nucleósidos de la polimerasa NS5B del VHC y agonistas del TLR-7; o una mezcla de los mismos, en donde el al menos un agente terapéutico de adición es preferentemente ribavirina, telaprevir, boceprevir o sofosbuvir.

30 15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 o una sal, un isótopo, un estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros, un tautómero o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo para su uso en terapia.

35 16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 o una sal, un isótopo, un estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros, un tautómero o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en el tratamiento de una infección vírica por *Flaviviridae*, preferentemente una infección vírica:

40

provocada por un virus de la hepatitis C; o preferentemente

una infección vírica que provoca una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en dengue, fiebre amarilla, hepatitis C, encefalitis japonesa, enfermedad de la selva de Kyasanur, encefalitis del valle del Murray, encefalitis de San Luis, encefalitis transmitida por garrapatas o encefalitis del Nilo occidental.

- 5 17. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 16, en donde la infección vírica está provocada por un virus Zika.
- 10 18. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 o una sal, un isótopo, un estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros, un tautómero o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en el tratamiento de una infección vírica por *Coronaviridae*, preferentemente una infección vírica provocada por un coronavirus SRAG; o preferentemente una infección vírica que provoca una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en síndrome respiratorio agudo grave (SRAG), cáncer, inflamación, obesidad, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) o cirrosis.
- 15 19. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 o una sal, un isótopo, un estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros, un tautómero o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo para su uso para proporcionar inmunomodulación.
- 20 20. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 o una sal, un isótopo, un estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros, un tautómero o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo para su uso en el tratamiento de una infección vírica provocada por un virus de la hepatitis B.