

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 672 480**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 487/08</b>	(2006.01) <b>A61K 38/00</b>	(2006.01)
<b>C07D 498/08</b>	(2006.01) <b>A61K 39/05</b>	(2006.01)
<b>C07D 498/18</b>	(2006.01) <b>A61K 39/29</b>	(2006.01)
<b>C07D 498/22</b>	(2006.01)	
<b>A61K 31/504</b>	(2006.01)	
<b>A61P 31/14</b>	(2006.01)	
<b>A61K 38/12</b>	(2006.01)	
<b>A61K 38/15</b>	(2006.01)	
<b>A61K 45/06</b>	(2006.01)	
<b>C07K 5/02</b>	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.06.2013 PCT/US2013/044812**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **12.12.2013 WO13185093**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.06.2013 E 13729240 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.02.2018 EP 2861601**

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

30 Prioridad:

**08.06.2012 US 201261657562 P**

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

**14.06.2018**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**STEADMAN, VICTORIA ALEXANDRA;  
POULLENNEC, KARINE G.;  
LAZARIDES, LINOS;  
ACIRO, CAROLINE;  
DEAN, DAVID KENNETH;  
KEATS, ANDREW JOHN;  
SIEGEL, DUSTIN SCOTT;  
SCHRIER, ADAM JAMES;  
MACKMAN, RICHARD;  
JANSA, PETR;  
HIGHTON, ADRIAN;  
WATT, GREG y  
CHIVA, JEAN YVES**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 672 480 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*, *Flavivirus*, y *Hepacivirus* (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 *Flavivirus* son responsables de importantes enfermedades humanas tales como el dengue y la fiebre amarilla, mientras que los *Hepacivirus* 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 ( $\alpha$ ) (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.

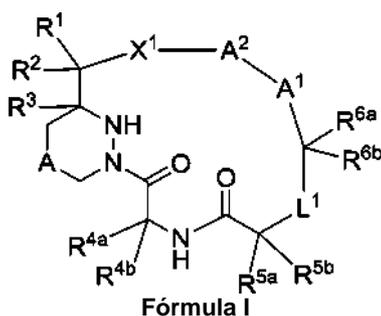
45

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:



55

o una sal farmacéuticamente aceptable, isótopo, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, tautómero o éster del mismo, en donde:

A es un grupo alquileo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>);

A<sup>1</sup> es alquileo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), alquilenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>), alquinileno (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>), arileno, heteroarileno, cicloalquileo, heterocicloalquileo, arilalquileo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), heteroarilalquileo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), cicloalquilalquileo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) o heterocicloalquilalquileo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), en donde un átomo de carbono sp<sup>3</sup> de A<sup>1</sup> se reemplaza opcionalmente por -O-, -S(O)<sub>n</sub>-, -NH- o -N((alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))-, y en donde un átomo de carbono sp<sup>3</sup> o sp<sup>2</sup> de A<sup>1</sup> se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquilenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), arilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heterocicloalquilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilheterocicloalquilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -OR<sup>9</sup>, -SR<sup>9</sup>, -S(O)R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup> y -N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub> en donde tal sustitución es químicamente factible;

A<sup>2</sup> es -CH(R<sup>8</sup>)-arileno o -CH(R<sup>8</sup>)-heteroarileno;

L<sup>1</sup> es -O-C(O)-, -O-CH<sub>2</sub>-, -NR<sup>11</sup>-C(O)-, -NR<sup>10</sup>-CH<sub>2</sub>-, -NH-C(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>- o -NH-S(O)<sub>2</sub>-, en donde cada R<sup>10</sup> es independientemente H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilenilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o cicloalquilo; y R<sup>11</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilenilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o cicloalquilo;

X<sup>1</sup> -O-, -NH- o -N(CH<sub>3</sub>)-;

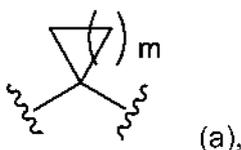
R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, cuando se toman junto con el carbono al que están unidos, forman -C(=O)-;

R<sup>3</sup> es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que está opcionalmente sustituido con halo, ciano, hidroxilo o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> son independientemente H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), arilo, arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo o cicloalquilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en donde cada R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en ciano, -COOH, halo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), arilo y heteroarilo en donde tal sustitución opcional es químicamente factible;

R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> son independientemente H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquilenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), arilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) o heterocicloalquilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en donde cada R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en -N<sub>3</sub>, ciano, -COOH, halo, hidroxilo, amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), arilo y heteroarilo, o

R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> forman juntos un espirociclo que tiene Fórmula (a):



en donde uno o más átomos de carbono en el anillo de Fórmula (a) se reemplazan opcionalmente por un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, y en donde un átomo del anillo de Fórmula (a) tiene opcionalmente uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo, =N-alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halo, hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -OC(O)R<sup>9</sup>, -C(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup> y -S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>;

R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> son independientemente H, hidroxilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquilenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CR<sup>9</sup>(=N-alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)), arilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, -SR<sup>9</sup>, -S(O)R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup> y -N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>, en donde cada uno de R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -NHS(O)R<sup>9</sup>, -NHC(O)R<sup>9</sup> y alcanóilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) en donde tal sustitución opcional es químicamente factible; o R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> forman juntos un espirociclo que tiene Fórmula (a);

cada R<sup>8</sup> es independientemente H o metilo;

cada R<sup>9</sup> es independientemente H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) o alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>);

cada n es independientemente 0, 1 o 2; y

m es 1, 2, 3, 4 o 5.

En otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable, isótopo, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, tautómero o éster 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 otra realización más, se proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable, isótopo, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, tautómero o éster del mismo para 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 otra realización más, se proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable, isótopo, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, tautómero o éster del mismo para 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

### 20 Definiciones

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

"Alcanoílo" es RC(O)-; "alcanoiloxi" es RC(O)O-; y "alcanoilamino" es RC(O)NR'-; en 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 doble enlace carbono-carbono, doble enlace  $sp^2$ . En algunas realizaciones, alquenilo es un grupo alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>, un grupo alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> o un grupo alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>. Ejemplos de grupo alquenilo incluyen, pero sin limitación, vinilo (-CH=CH<sub>2</sub>), alilo (-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), ciclopentenilo (-C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>) y 5-hexenilo (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>).

"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, pero sin limitación, 1,2-etenileno (-CH=CH-).

"Alcoxi" es RO- donde R es alquilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos no limitantes de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi y propoxi.

"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<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>). En algunas realizaciones, alquilo es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *t*-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y decilo.

"Alquileno" se refiere a un radical hidrocarburo saturado de cadena ramificada o lineal o cíclico que tiene dos centros de radical monovalentes obtenidos por la retirada de dos átomos de hidrógeno de átomos de carbono iguales o 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. Ejemplos de radicales alquileno incluyen, pero sin limitación, metileno (-CH<sub>2</sub>-), etileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), propileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) y butileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-).

"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 doble enlace carbono-carbono,  $sp$ . Por ejemplo, un grupo alquinilo puede tener de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>), de 2 a 12 átomos de carbono (es decir, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>) o de 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>). Ejemplos de grupos alquinilo incluyen, pero sin limitación, acetilénico (-C≡CH) y propargilo (-CH<sub>2</sub>C≡CH).

"Amino" se refiere a -NH<sub>2</sub>.

"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)<sub>2</sub>amino" es R<sub>2</sub>N-, donde cada uno de los grupos R es alquilo como se define en el presente documento y son iguales o diferentes. Ejemplos de grupos alquilamino incluyen, pero sin limitación, metilamino, etilamino, propilamino, butilamino, dimetilamino, dietilamino y metiletilamino.

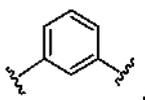
"Alquinileno" se refiere a un radical hidrocarburo insaturado de cadena ramificada o lineal o cíclico que tiene dos

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, pero sin limitación, acetileno ( $-C\equiv C-$ ), propargileno ( $-CH_2C\equiv C-$ ) y 4-pentinileno ( $-CH_2CH_2CH_2C\equiv C-$ ).

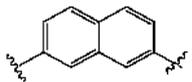
5 "Ariilo" se refiere a cualquier anillo de carbono monocíclicos o bicíclico de hasta 7 átomos en cada anillo, en donde al menos un anillo es aromático, o un sistema de anillo aromático de 5 a 14 átomos de carbono que incluye un grupo aromático carbocíclico condensado con un grupo cicloalquilo de 5 o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

10 "Ariilalquilo" se refiere a un alquilo como se define en el presente documento sustituido con un radical ariilo.

"Ariileno" se refiere a un ariilo 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 ariilo precursor. Los radicales ariileno típicos incluyen, pero sin limitación, fenileno, por ejemplo,



20 y naftileno, por ejemplo,



"Ariilalquileno" se refiere a un ariilalquilo 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 ariilo y el otro hidrógeno retirado desde el radical alquilo del grupo.

30 "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  $C_3-C_{12}$  saturado o parcialmente insaturado, ejemplos de los cuales incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

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

35 "Cicloalquilalquileno" se refiere a un resto alquileno sustituido con un grupo cicloalquilo. Ejemplos de grupos cicloalquilalquileno incluyen ciclopropilmetileno, ciclobutilmetileno, ciclopentiletileno y ciclohexilmetileno.

40 "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. Ejemplos de cicloalquileno incluyen, pero sin limitación, ciclopropileno, ciclobutileno, ciclopentileno y ciclohexileno.

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

50 "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 pero sin limitación alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, ariilo, ariilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo y derivados sustituidos de los mismos.

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

55 "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.

60 "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. Ejemplos de grupos haloalquilo incluyen, pero sin limitación,  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ , -

CFH<sub>2</sub> y -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

"Heterocicloalquilo" se refiere a un grupo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado o parcialmente insaturado de 2 a 14 átomos de carbono en el anillo y, además de átomos de carbono del anillo, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en 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 heterocicloalquilo incluyen azetidino, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzofurazano, benzopirazolo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, carbazolilo, carbolino, cinolino, furanilo, imidazolilo, indolino, indolilo, indolazino, indazolilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxazolona, isoxazolona, oxetanilo, piranilo, pirazino, pirazolilo, piridazino, piridopiridinilo, piridazino, piridilo, pirimidilo, pirrolilo, quinazolino, quinolilo, quinoxalino, tetrahidropirano, tetrahidropirano, tetrahidroisoquinolino, tetrazolilo, tetrazolopiridilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo, azetidino, 1,4-dioxano, hexahidroazepino, piperazino, piperidino, piridin-2-onilo, pirrolidino, morfolino, tiomorfolino, dihidrobenzoimidazolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidrofuranilo, dihidroimidazolilo, dihidroindolilo, dihidroisoxazolilo, dihidroisotiazolilo, dihidrooxadiazolilo, dihidrooxazolilo, dihidropirazino, dihidropirazolo, dihidropiridinilo, dihidropirimidino, dihidropirrolilo, dihidroquinolino, dihidrotetrazolilo, dihidrotiadiazolilo, dihidrotiazolilo, dihidrotienilo, dihidrotriazolilo, dihidroazetidino, metilendioxibenzoilo, tetrahidrofuranoilo y tetrahidrotienilo y N-óxidos de los mismos.

"Ariheterocicloalquilo" se refiere a un grupo heterocicloalquilo, como se define en el presente documento, en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo arilo.

"Ariheterocicloalquilalquilo" 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 heterocicloalquilo, y un átomo de hidrógeno del grupo heterocicloalquilo se ha reemplazado por un grupo arilo.

"Heterocicloalquilalquilo" 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 heterocicloalquilo.

"Heterocicloalquilalquilenos" se refiere a un grupo alquilenos, como se define en el presente documento, en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo heterocicloalquilo.

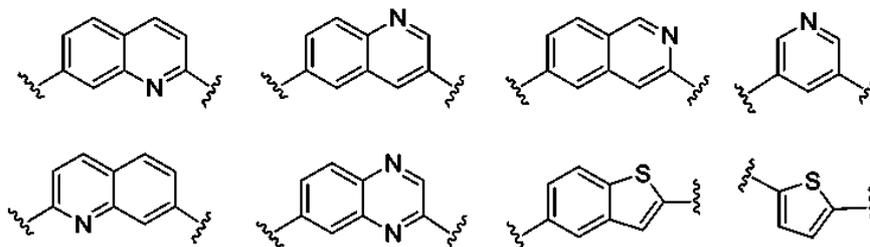
"Heterocicloalquilenos" se refiere a un heterocicloalquilo, como se ha definido anteriormente, que tiene dos centros de radical monovalentes obtenidos mediante la retirada de dos átomos de hidrógeno a partir de átomos de carbono iguales o dos diferentes de un grupo heterocicloalquilo precursor.

"Heteroarilo" se refiere a un anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene hasta 7 átomos en cada anillo, en donde 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 no limitantes de heteroarilo incluyen piridilo, tienilo, furanilo, pirimidilo, imidazolilo, piranilo, pirazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, piridazino, pirazino, quinolino, isoquinolino, benzofuranilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, benzotienilo, indolilo, benzotiazolilo, benzooxazolilo, benzoimidazolilo, isoindolilo, benzotriazolilo, purinilo, tianaftenilo y pirazino. La unión de heteroarilo puede suceder mediante un anillo aromático o, si el heteroarilo es bicíclico tricíclico y uno de los anillos 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 heteroarilo 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.

"Heteroarilalquilenos" se refiere a un grupo alquilenos, 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. Los ejemplos no limitantes de grupos heteroarileno son:



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

5 "Hidroxiálquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con al menos un grupo hidroxilo. Ejemplos de grupos hidroxialquilo incluyen, pero sin limitación, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo e hidroxibutilo.

10 La expresión "opcionalmente sustituido" se refiere a un resto en donde 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 cuando son químicamente factibles (por ejemplo, una sustitución dioxo para proporcionar -S(O)<sub>2</sub>-, sustituyentes geminales, anillos espiro cicloalquilo o heterocicloalquilo, etc.). En algunas realizaciones, "uno o más" sustituyentes es de uno a tres sustituyentes.

15 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.

20 "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, o otro ingrediente que es farmacéuticamente aceptable y con el que se administra un compuesto de la invención.

25 "Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal que puede potenciar la actividad farmacológica deseada. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido 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 bencenosulfónico, ácido p-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido 4-metilbenceno[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, magnesio, aluminio, hierro e iones de zinc. Los ejemplos de sales de amina incluyen sales con amoníaco y bases nitrogenosas orgánicas lo suficientemente fuertes para formar sales con ácidos carboxílicos.

45 Un compuesto de una fórmula dada (por ejemplo, el compuesto de Fórmula I, que también incluye Fórmula I, II, II-a, II-b, II-c y/o III) pretende incluir los compuestos de la divulgación, y las sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros, mezcla de estereoisómeros o tautómeros de tales compuestos. Adicionalmente, 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<sup>n</sup> 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.

55 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.

60 "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.

65 "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 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.

5 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 lo tanto, se entiende que los compuestos que  
10 contienen amida incluyen sus tautómeros de ácido imídico. De forma análoga, se entiende que los compuestos que contienen ácido imídico incluyen sus tautómeros de amida.

"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.  
15

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.  
20

Cualquier fórmula o estructura dada en el presente documento, incluyendo la Fórmula I, II, II-a, II-b, II-c o III, 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, pero sin limitación  $^2\text{H}$  (deuterio, D),  $^3\text{H}$  (tritio),  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$  y  $^{125}\text{I}$ . Diversos compuestos marcados isotópicamente de la presente divulgación, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{14}\text{C}$ . Tales compuestos marcados isotópicamente pueden ser útiles 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.  
25  
30  
35

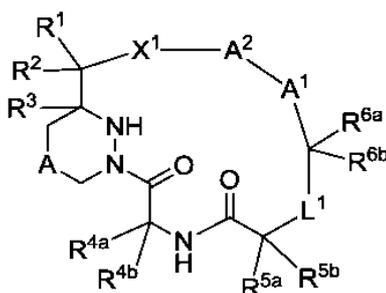
La divulgación también incluyó compuestos de Fórmula I, II, II-a, II-b, II-c o III, en el que de 1 a n hidrógenos unidos a un átomo de carbono está/están reemplazados por deuterio, en el que n es el número de hidrógenos en la molécula. Tales compuestos muestran resistencia aumentada a metabolismo y por tanto son útiles para aumentar la semivida de cualquier compuesto de la Fórmula I, II, II-a, II-b, II-c o III 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). Dichos 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.  
40

Los compuestos terapéuticos marcados o sustituidos marcados con deuterio de la descripción pueden tener propiedades mejoradas de DMPK (metabolismo de fármaco y farmacocinética), 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  $^{18}\text{F}$  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, II, II-a, II-b, II-c o III.  
45  
50  
55

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. Salvo que se indique de otra forma, cuando una posición se designa específicamente como "H" o "hidrógeno", la posición se entiende que tiene hidrógeno en su composición isotópica de abundancia natural. Por consiguiente, en los compuestos de esta divulgación cualquier átomo designado específicamente como un deuterio (D) pretende representar deuterio.  
60

## Compuestos

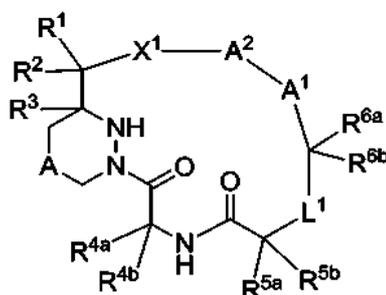
65 La presente solicitud proporciona un compuesto representado por la Fórmula I:



Fórmula I

5 o una sal farmacéuticamente aceptable, isótopo, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, tautómero o éster del mismo, en donde  $L^1$ ,  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $X^1$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^5$  y  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$  son como se han definido anteriormente.

En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula I:



Fórmula I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

15 A es un grupo alquilenos ( $C_1-C_2$ );

18  $A^1$  es alquilenos ( $C_1-C_5$ ), alquilenos ( $C_2-C_5$ ), alquilenos ( $C_2-C_5$ ), arileno, heteroarileno, cicloalquilenos, heterocicloalquilenos, arilalquilenos ( $C_1-C_2$ ), heteroarilalquilenos ( $C_1-C_2$ ), cicloalquilalquilenos ( $C_1-C_2$ ) o heterocicloalquilalquilenos ( $C_1-C_2$ ), en donde un átomo de carbono  $sp^3$  de  $A^1$  se reemplaza opcionalmente por -O-, -S(O) $_n$ -, -NH- o -N(( $C_1-C_4$ )alquil)-, y en donde un átomo de carbono  $sp^3$  o  $sp^2$  de  $A^1$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, alquilo ( $C_1-C_8$ ), alquilenos ( $C_2-C_8$ ), alquilenos ( $C_2-C_8$ ), arilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, arilalquilo ( $C_1-C_8$ ), cicloalquilalquilo ( $C_1-C_4$ ), heterocicloalquilalquilo ( $C_1-C_4$ ), arilheterocicloalquilalquilo ( $C_1-C_4$ ), -OR $^9$ , -SR $^9$ , -S(O)R $^9$ , -S(O) $_2$ R $^9$  y -N(R $^9$ ) $_2$ ;

25  $A^2$  es -CH(R $^8$ )-arileno o -CH(R $^8$ )-heteroarileno;

$L^1$  es -O-C(O)-, -O-CH $_2$ -, -NR $^{10}$ -C(O)-, -NR $^{10}$ -CH $_2$ -, -NH-C(R $^{10}$ ) $_2$ - o -NH-S(O) $_2$ -, en donde cada R $^{10}$  es independientemente H, alquilo ( $C_1-C_4$ ), haloalquilo ( $C_1-C_4$ ), alquilenos ( $C_1-C_4$ ) o cicloalquilo;

30  $X^1$  es enlace, -O-, -NH- o -N(CH $_3$ )-;

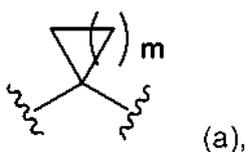
R $^1$  y R $^2$ , cuando se toman junto con el carbono al que están unidos, forman -C(=O)-;

35 R $^3$  es H o alquilo ( $C_1-C_4$ ) que está opcionalmente sustituido con halo, ciano, hidroxilo o alcoxi ( $C_1-C_4$ );

R $^{4a}$  y R $^{4b}$  son independientemente H, alquilo ( $C_1-C_8$ ), arilo, arilalquilo ( $C_1-C_4$ ), heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo ( $C_1-C_4$ ), cicloalquilo o cicloalquilalquilo ( $C_1-C_4$ ), en donde cada uno de R $^{4a}$  y R $^{4b}$  está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre ciano, -COOH, halo, hidroxilo, amino, monoalquilamino ( $C_1-C_8$ ), dialquilamino ( $C_1-C_8$ ), arilo y heteroarilo;

40 R $^{5a}$  y R $^{5b}$  son independientemente H, alquilo ( $C_1-C_8$ ), alquilenos ( $C_2-C_8$ ), alquilenos ( $C_2-C_8$ ), alcoxi ( $C_1-C_8$ ), arilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, arilalquilo ( $C_1-C_8$ ), cicloalquilalquilo ( $C_1-C_4$ ) o heterocicloalquilalquilo ( $C_1-C_4$ ), en donde R $^5$  está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre -N $_3$ , ciano, -COOH, halo, hidroxilo, amino, monoalquilamino ( $C_1-C_8$ ), dialquilamino ( $C_1-C_8$ ), arilo y heteroarilo, o

45 R $^{5a}$  y R $^{5b}$  forman juntos un espirociclo que tiene Fórmula (a):



5 en donde un átomo del anillo de carbono de Fórmula (a) está opcionalmente sustituido con uno o más heteroátomo seleccionado entre SO, SO<sub>2</sub>, O y N; y en donde un átomo un átomo del anillo de carbono de Fórmula (a) tiene opcionalmente uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

10 R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> son independientemente H, hidroxilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenoilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinoilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CR<sup>9</sup>(=N-alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)), arilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, -SR<sup>9</sup>, -S(O)R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup> y -N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>, en donde cada uno de R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -NHS(O)R<sup>9</sup>, -NHC(O)R<sup>9</sup> y alcanóilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>); o R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> forman juntos un espirociclo que tiene Fórmula (a);

15 cada R<sup>8</sup> es independientemente H o metilo;

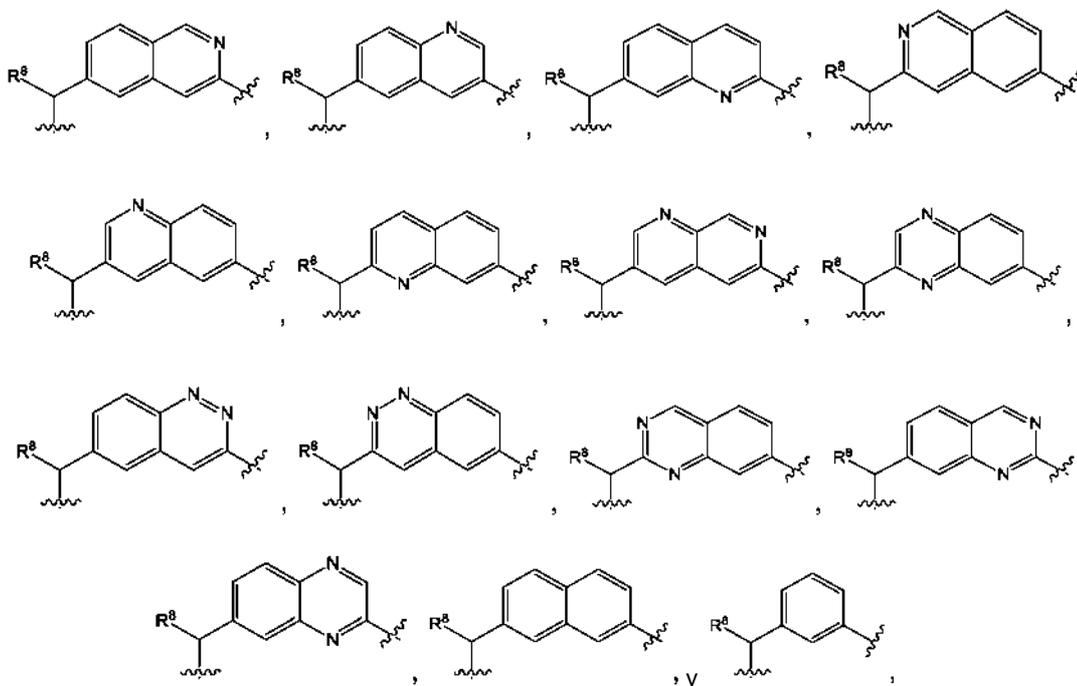
cada R<sup>9</sup> es independientemente H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquenoilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) o alquinoilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>);

20 cada n es independientemente 0, 1 o 2; y

m es 1, 2, 3, 4 o 5.

25 En un aspecto de la realización, A<sup>1</sup> es etenileno, propenileno, butenileno, etileno, propileno, butileno, oxipropileno, oxipropenileno, pirazolileno, fenileno o pirimidinileno.

En otro aspecto de la realización, A<sup>2</sup> es -CH(R<sup>8</sup>)-quinolinileno, -CH(R<sup>8</sup>)-isoquinolinileno, -CH(R<sup>8</sup>)-naftiridinileno, -CH(R<sup>8</sup>)-cinnolinileno, -CH(R<sup>8</sup>)-quinoxalinileno, -CH(R<sup>8</sup>)-fenileno, -CH(R<sup>8</sup>)-naftileno o -CH(R<sup>8</sup>)-halofenileno. En diversos aspectos de la realización, A<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en



en donde el enlace de la izquierda del engarce A<sup>2</sup> se une a X<sup>1</sup>. En determinadas realizaciones, R<sup>8</sup> es metilo.

En algunas realizaciones, X<sup>1</sup> es -O-, -NH- o -N(CH<sub>3</sub>)-; R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, cuando se toman junto con el carbono al que están unidos, forman -C(=O)-; y R<sup>3</sup> es H. En otras realizaciones, X<sup>1</sup> es -O-, -NH- o -N(CH<sub>3</sub>)-; R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, cuando se toman junto con el carbono al que están unidos, forman -C(=O)-; R<sup>3</sup> es H; uno de R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> es H y el otro es metilo; y uno

de R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> es H y el otro es *iso*-propilo.

En una realización, X<sup>1</sup> es -O-, -NH- o -N(CH<sub>3</sub>)-; R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, cuando se toman junto con el carbono al que están unidos, forman -C(=O)-; R<sup>3</sup> es H; uno de R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> es H y el otro es metilo; uno de R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> es H y el otro es *iso*-propilo; A<sup>2</sup> es -CH(R<sup>8</sup>)-heteroarileno y R<sup>8</sup> es metilo.

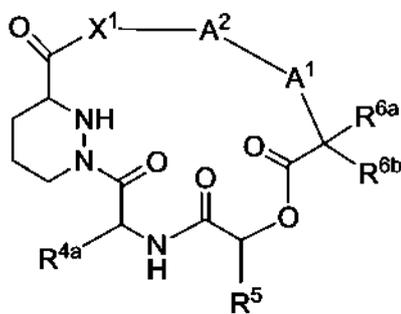
En otra realización, X<sup>1</sup> es -O- o -NH-; R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, cuando se toman junto con el carbono al que están unidos, forman -C(=O)-; R<sup>3</sup> es H; R<sup>4a</sup> es H; R<sup>4b</sup> es metilo; R<sup>5</sup> es isopropilo; y R<sup>8</sup> es metilo.

10 En una realización, uno de R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> es H; y el otro H, hidroxilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CR<sup>9</sup>(=N-alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), en donde R<sup>6a</sup> o R<sup>6b</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heterocicloalquilo, alcanóilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). En otra realización, R<sup>6a</sup> es H; y R<sup>6b</sup> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) sustituido con heterocicloalquilo, alcanóilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

15 En una realización, L<sup>1</sup> es -O-C(O)-. En otra realización, L<sup>1</sup> es -O-CH<sub>2</sub>-. En otra realización más, L<sup>1</sup> es -N(CH<sub>3</sub>)-C(O)-. En otra realización más, L<sup>1</sup> es -NH-CH<sub>2</sub>-. En determinadas realizaciones, L<sup>1</sup> es -NH-S(O)<sub>2</sub>-.

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

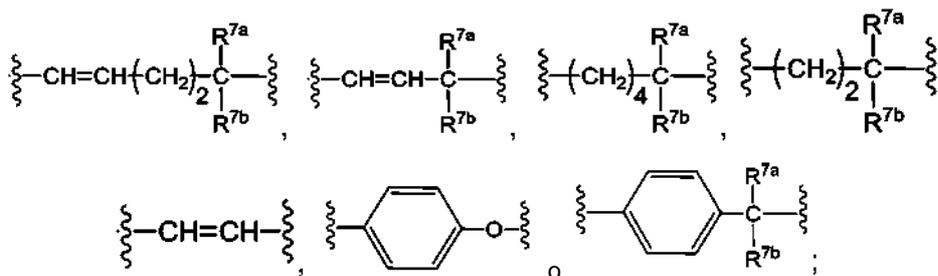
20



Fórmula II

25 o una sal farmacéuticamente aceptable, isótopo, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, tautómero o éster del mismo, en donde:

A<sup>1</sup> es



30

A<sup>2</sup> es -CH(R<sup>8</sup>)-arileno o -CH(R<sup>8</sup>)-heteroarileno;

X<sup>1</sup> es -O-, -NH- o -N(CH<sub>3</sub>)-;

35 R<sup>4a</sup> es H, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);

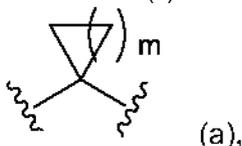
R<sup>5</sup> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquilo o heterocicloalquilo;

40 R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> son independientemente H, hidroxilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenoilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinoilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CR<sup>9</sup>(=N-alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)), arilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, -SR<sup>9</sup>, -S(O)R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup> y -N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>, en donde cada uno de R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -NHS(O)R<sup>9</sup>, -NHC(O)R<sup>9</sup> y alcanóilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) en donde tal sustitución opcional es químicamente factible; o R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> forman juntos un espirociclo que tiene

45

Fórmula (a); o

R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> forman juntos un espirociclo que tiene Fórmula (a):



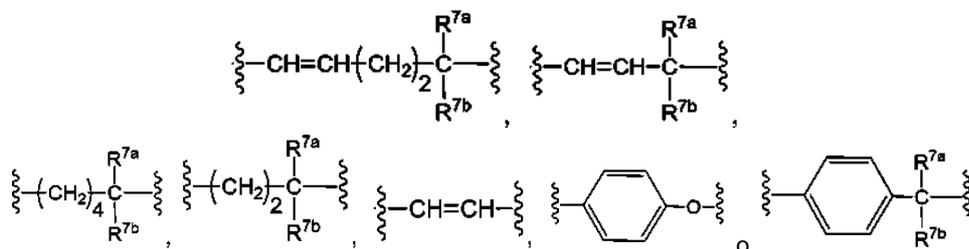
en donde uno o más átomos de carbono en el anillo de Fórmula (a) se reemplazan opcionalmente por un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, y en donde un átomo del anillo de Fórmula (a) tiene opcionalmente uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo, =N-alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halo, hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -OC(O)R<sup>9</sup>, -C(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, y -S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>;

R<sup>7a</sup> y R<sup>7b</sup> son independientemente H, -OH, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);

R<sup>8</sup> es H o metilo; y

cada R<sup>9</sup> es independientemente H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) o alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>).

En ciertas realizaciones de Fórmula II, A<sup>1</sup> es



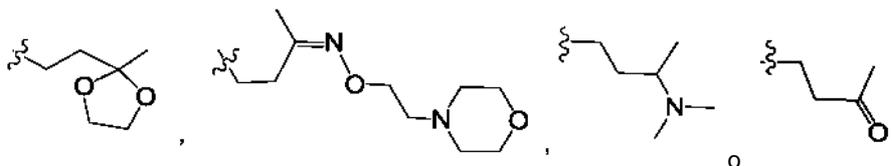
en donde el enlace de la izquierda del engarce A<sup>1</sup> está unido a A<sup>2</sup>;

A<sup>2</sup> es -CH(R<sup>8</sup>)-arileno o -CH(R<sup>8</sup>)-heteroarileno, en el que el enlace de la izquierda del engarce A<sup>2</sup> se une a X<sup>1</sup>; X<sup>1</sup> es -O-, -NH- o -N(CH<sub>3</sub>)-;

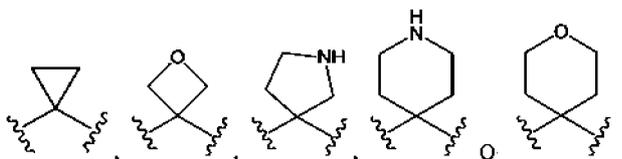
R<sup>4a</sup> es H, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);

R<sup>5</sup> es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> son independientemente H, -OH, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>),



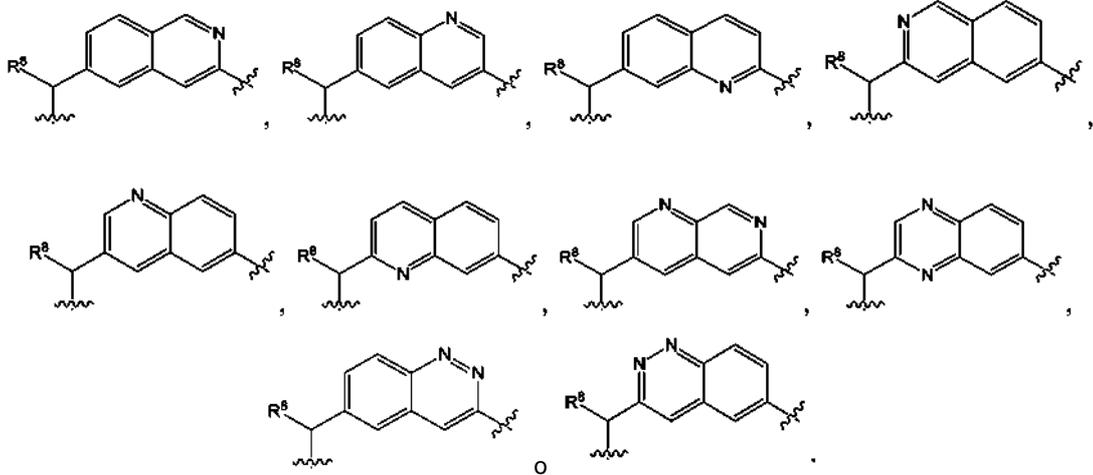
R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> forman juntos



R<sup>7a</sup> y R<sup>7b</sup> son independientemente H, -OH, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>); y

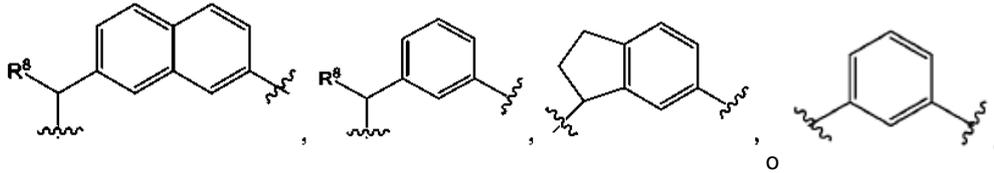
R<sup>8</sup> es H o metilo.

En ciertas realizaciones de Fórmula II, R<sup>4a</sup> es metilo; R<sup>5</sup> es *iso*-propilo; R<sup>8</sup> es metilo; y A<sup>2</sup> es



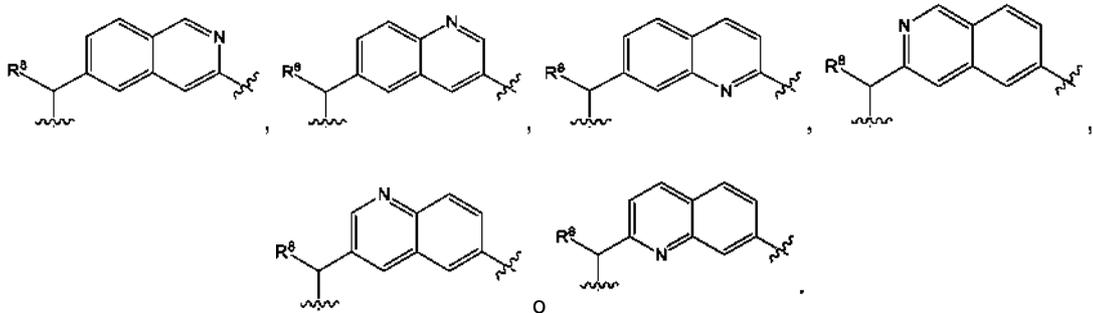
5

En ciertas realizaciones de Fórmula II, R<sup>4a</sup> es metilo; R<sup>5</sup> es *iso*-propilo; R<sup>8</sup> es metilo; y A<sup>2</sup> es



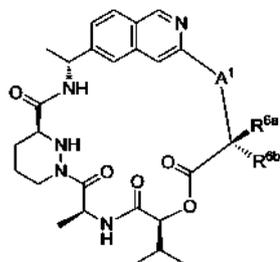
10

En una realización, R<sup>4a</sup> es metilo; R<sup>5</sup> es *iso*propilo; R<sup>8</sup> es metilo; y A<sup>2</sup> es



15

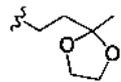
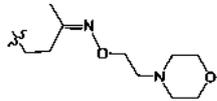
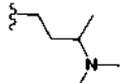
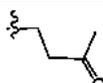
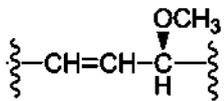
Los ejemplos no limitantes de tales compuestos incluyen los siguientes compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



Fórmula (II-a)

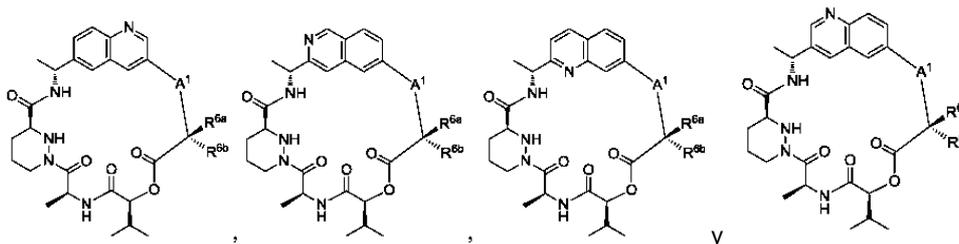
20

Compuesto n.º	A <sup>1</sup>	R <sup>6a</sup>	R <sup>6b</sup>
a-1 (Ejemplo 3)	-CH=CH-	H	H
a-2 (Ejemplo 5)	-CH=CH-	Metilo	H
a-3 (Ejemplo 5)	-CH=CH-	H	Metilo
a-4	-CH=CH-	Metilo	Metilo
a-5 (Ejemplo 4)	-CH=CHCH <sub>2</sub> -	Propilo	H
a-6 (Ejemplo 12)	-CH=CHCH <sub>2</sub> -	Metilo	Metilo

a-7 (Ejemplo 13)	-CH=CHCH <sub>2</sub> -		H
a-8 (Ejemplo 15)	-CH=CHCH <sub>2</sub> -		H
a-9 (Ejemplo 16)	-CH=CHCH <sub>2</sub> -		H
a-10 (Ejemplo 14)	-CH=CHCH <sub>2</sub> -		H
a-11		Metilo	H
a-12 (Ejemplo 11)	-CH=CHCH(CH <sub>3</sub> )-	-CH <sub>3</sub>	H
a-13 (Ejemplo 11)	-CH=CHCH(CH <sub>3</sub> )-	H	-CH <sub>3</sub>
a-14 (Ejemplo 9)	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	Propilo	H

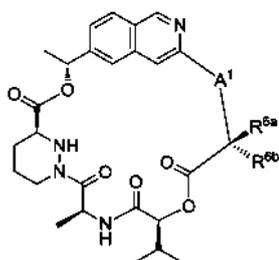
en el que el enlace de la izquierda del engarce A<sup>1</sup> está unido a A<sup>2</sup>.

5 El engarce A<sup>2</sup> de los compuestos anteriores puede reemplazarse por varios isómeros de posición. Los ejemplos no limitantes de los mismos incluyen compuestos que tienen las siguientes fórmulas:



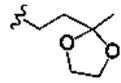
10 en las que los compuestos de las fórmulas anteriores tienen la misma combinación o patrones de sustituyentes dados en la tabla para los Compuestos a-1 a a-14.

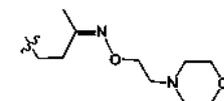
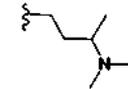
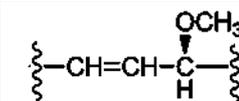
También se incluyen compuestos que tienen las siguientes fórmulas:



Fórmula (II-a2)

15

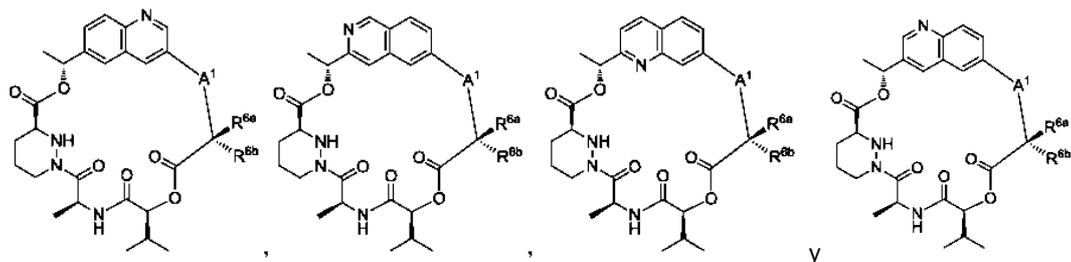
Compuesto n.º	A <sup>1</sup>	R <sup>6a</sup>	R <sup>6b</sup>
a2-1	-CH=CH-	H	H
a2-2	-CH=CH-	Metilo	H
a2-3	-CH=CH-	H	Metilo
a2-4	-CH=CH-	Metilo	Metilo
a2-5	-CH=CHCH <sub>2</sub> -	Propilo	H
a2-6	-CH=CHCH <sub>2</sub> -	Metilo	Metilo
a2-7	-CH=CHCH <sub>2</sub> -		H

a2-8	-CH=CHCH <sub>2</sub> -		H
a2-9	-CH=CHCH <sub>2</sub> -		H
a2-10	-CH=CHCH <sub>2</sub> -		H
a2-11 (Ejemplo 2)		Metilo	H
a2-12	-CH=CHCH(CH <sub>3</sub> )-	-CH <sub>3</sub>	H
a2-13	-CH=CHCH(CH <sub>3</sub> )-	H	-CH <sub>3</sub>
a2-14	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	Propilo	H

en el que el enlace de la izquierda del engarce A<sup>1</sup> está unido a A<sup>2</sup>.

El engarce A<sup>2</sup> de los compuestos anteriores puede reemplazarse por varios isómeros de posición. Los ejemplos no limitantes de los mismos incluyen compuestos que tienen las siguientes fórmulas:

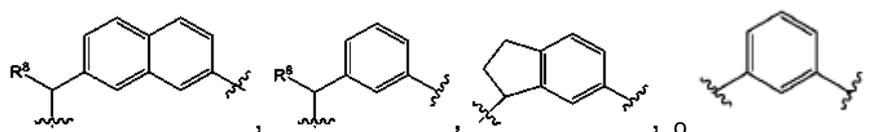
5



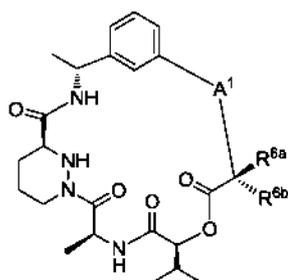
en las que los compuestos de las fórmulas anteriores tienen la misma combinación o patrones de sustituyentes dados en la tabla para los Compuestos a2-1 a a2-14.

10

En otro aspecto de la realización, R<sup>4a</sup> es metilo; R<sup>5</sup> es isopropilo; R<sup>8</sup> es metilo; y A<sup>2</sup> es



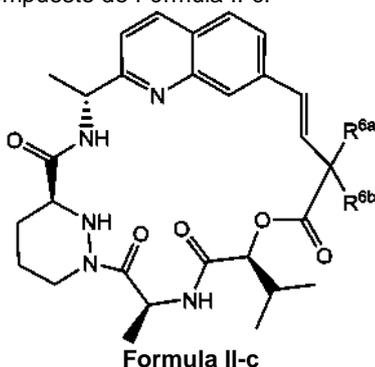
15 Los ejemplos no limitantes de tales compuestos incluyen los siguientes compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



Fórmula (II-b)

Compuesto n.º	A <sup>1</sup>	R <sup>6a</sup>	R <sup>6b</sup>
b-1 (Ejemplo 6)		H	H
b-2		Metilo	H
b-3		H	H
b-4 (Ejemplo 1)		Metilo	H
b-5 (Ejemplo 8)	-CH=CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -	H	H
b-6	-CH=CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -	Metilo	H
b-7		H	H
b-8 (Ejemplo 7)		Metilo	H
b-9		H	H
b-10 (Ejemplo 10)		Metilo	H

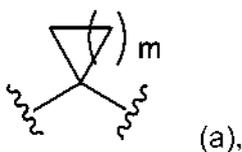
En otra realización, se proporciona un compuesto de Fórmula II-c:



5

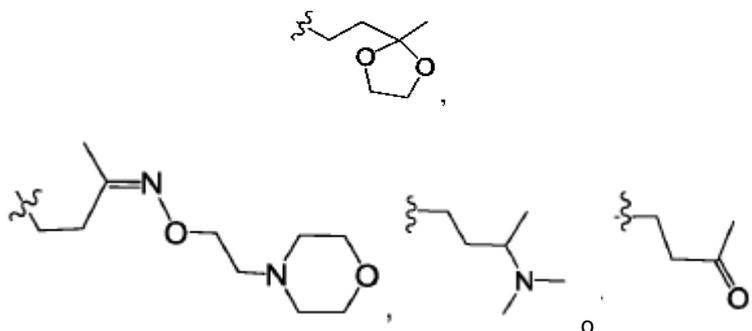
o una sal farmacéuticamente aceptable, isótopo, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, tautómero o éster del mismo, en donde:

- 10 R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> son independientemente H, hidroxilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CR<sup>9</sup>(=N-alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)), arilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, -SR<sup>9</sup>, -S(O)R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup> y -N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>, en donde cada uno de R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -NHS(O)R<sup>9</sup>, -NHC(O)R<sup>9</sup> y alcanóilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) en donde tal sustitución opcional es químicamente factible; o R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> forman juntos un espirociclo que tiene Fórmula (a); o R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> forman juntos un espirociclo que tiene Fórmula (a):
- 15

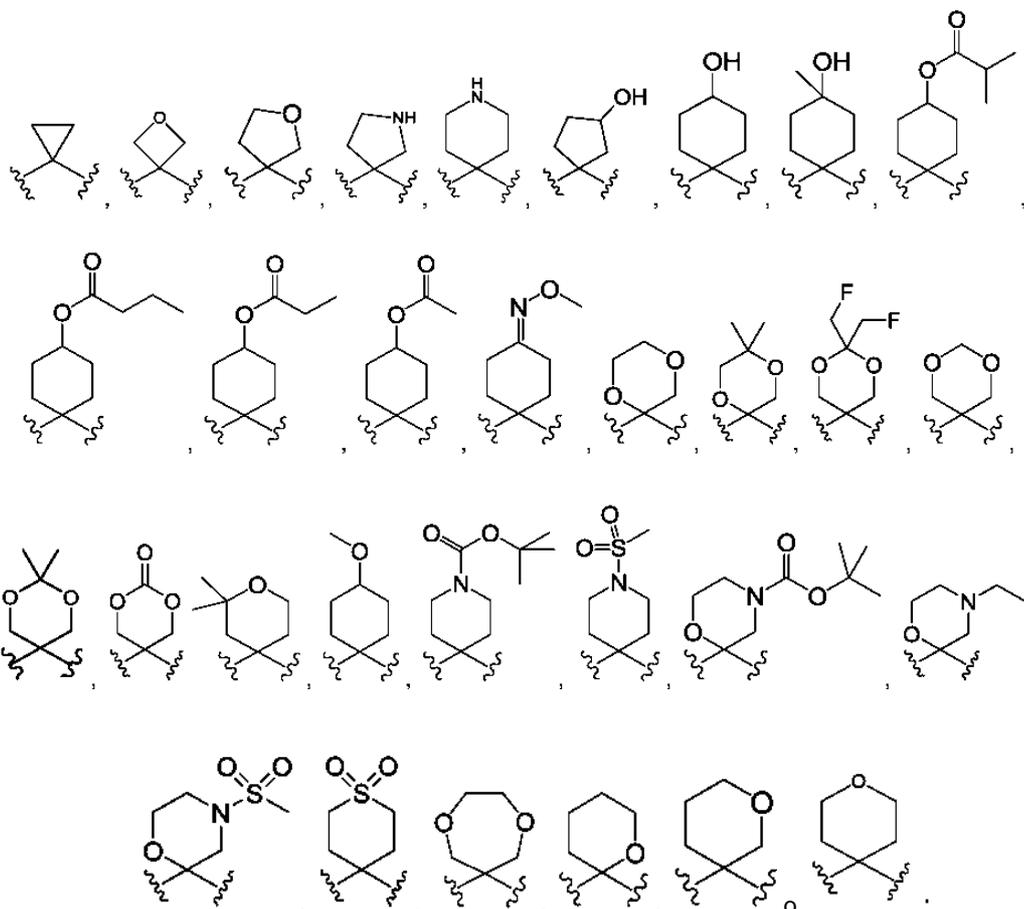


5 en donde uno o más átomos de carbono en el anillo de Fórmula (a) se reemplazan opcionalmente por un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, y en donde un átomo del anillo de Fórmula (a) tiene opcionalmente uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo, =N-alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halo, hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -OC(O)R<sup>9</sup>, -C(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, y -S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>; cada R<sup>9</sup> es independientemente H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) o alquínilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>).

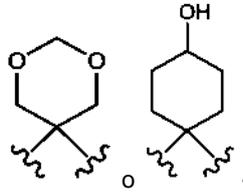
10 En una realización de los compuestos descritos en el presente documento, R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> son independientemente H, -OH, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>),



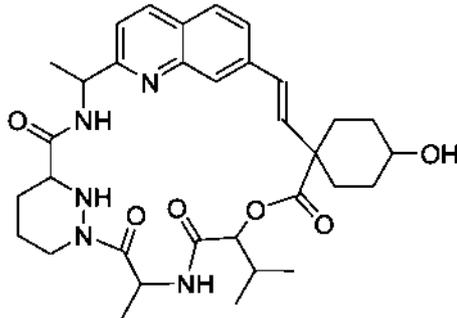
15 En una realización de los compuestos descritos en el presente documento, R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> forman juntos



En algunas realizaciones, R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> forman juntos

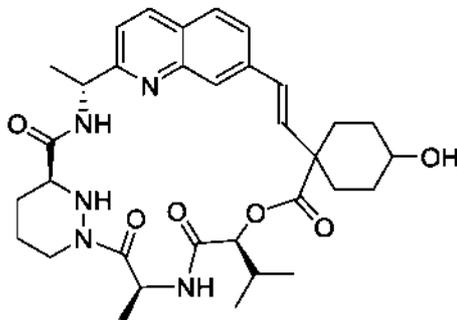


5 En una realización, el compuesto es



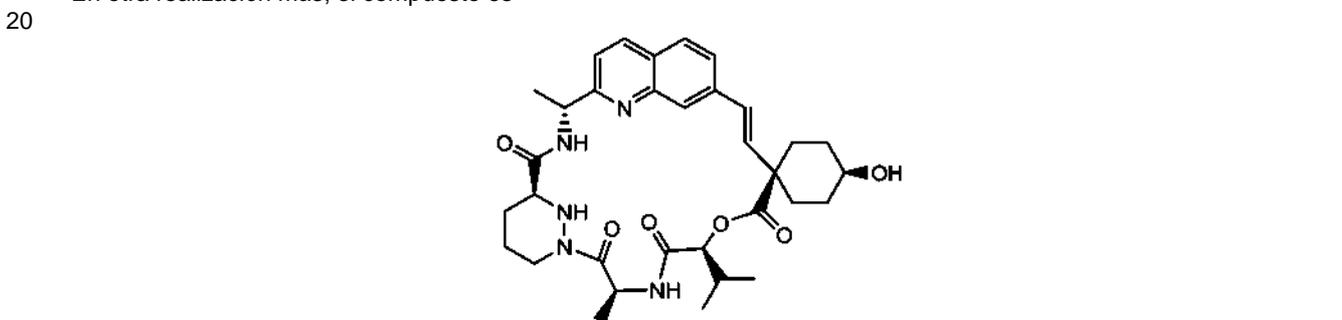
10 o una sal farmacéuticamente aceptable, isótopo, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, tautómero o éster del mismo.

En otra realización, el compuesto es



15 o una sal farmacéuticamente aceptable, isótopo, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, tautómero o éster del mismo.

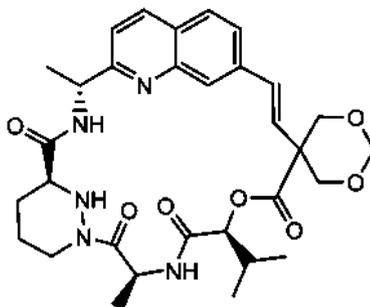
En otra realización más, el compuesto es



25 o una sal farmacéuticamente aceptable, isótopo, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, tautómero o éster del mismo.

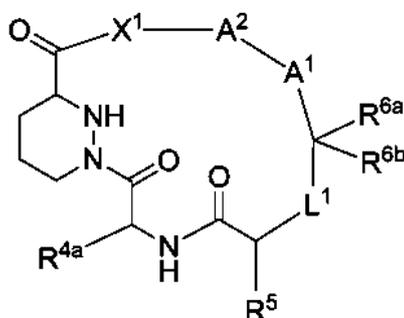
25

En una realización, el compuesto es



- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable, isótopo, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, tautómero o éster del mismo.

En determinadas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula III:



10

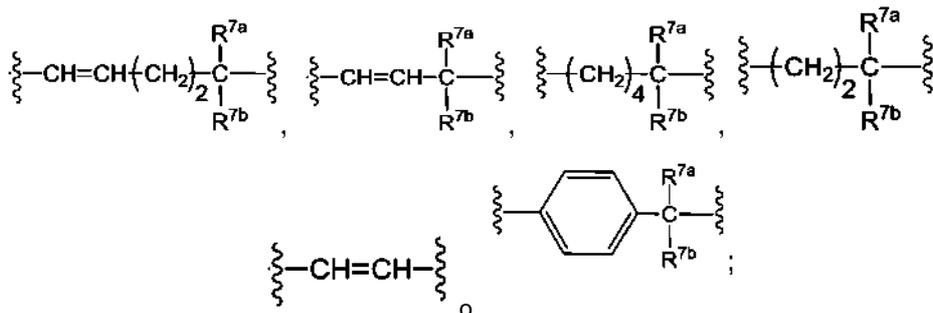
Fórmula III

o una sal farmacéuticamente aceptable, isótopo, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, tautómero o éster del mismo, en donde

15

L<sup>1</sup> es -O-CH<sub>2</sub>-, -N(CH<sub>3</sub>)-C(O)-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -NH-CH(CF<sub>3</sub>)- o -NH-S(O)<sub>2</sub>-;

A<sup>1</sup> es



20

A<sup>2</sup> es -CH(R<sup>8</sup>)-arileno o -CH(R<sup>8</sup>)-heteroarileno;

X<sup>1</sup> es -O-, -N(CH<sub>3</sub>)- o -NH-;

25

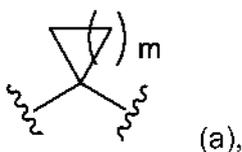
R<sup>4a</sup> es H, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);

R<sup>5</sup> es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

30

R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> son independientemente H, hidroxilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CR<sup>9</sup> (=N-alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heterocicloalquilo, alcanóilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); o

R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> forman juntos un espirociclo que tiene Fórmula (a):

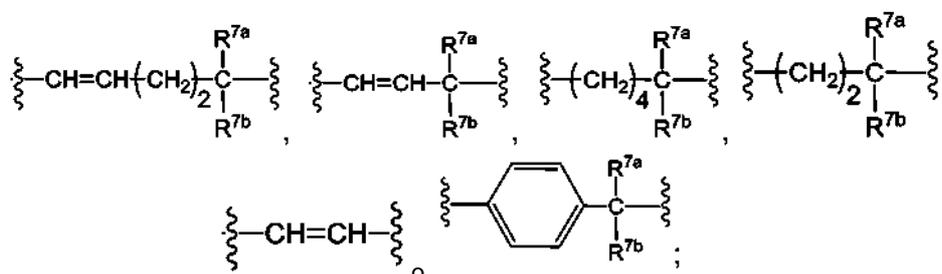


en donde uno o más átomos de carbono en el anillo de Fórmula (a) se reemplazan opcionalmente por un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, y en donde un átomo del anillo de Fórmula (a) tiene opcionalmente uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo, halo, hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -OC(O)R<sup>9</sup>, -C(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, y -S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>;

R<sup>7a</sup> y R<sup>7b</sup> son independientemente H, -OH, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>); y

R<sup>8</sup> es H o metilo.

En algunas realizaciones de Fórmula III, L<sup>1</sup> es -O-CH<sub>2</sub>-, -N(CH<sub>3</sub>)-C(O)-, -NH-CH<sub>2</sub>- o -NH-S(O)<sub>2</sub>-; A<sup>1</sup> es



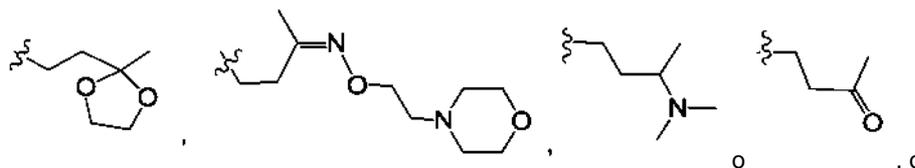
A<sup>2</sup> es -CH(R<sup>8</sup>)-arileno o -CH(R<sup>8</sup>)-heteroarileno;

X<sup>1</sup> es -O-, -N(CH<sub>3</sub>)- o -NH-;

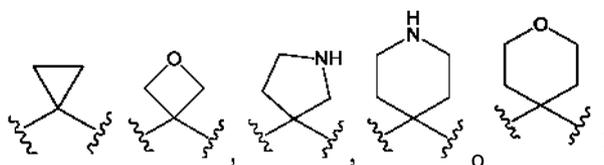
R<sup>4a</sup> es H, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);

R<sup>5</sup> es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> son independientemente H, -OH, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>),



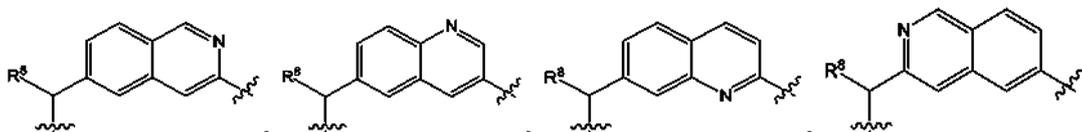
R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> forman juntos

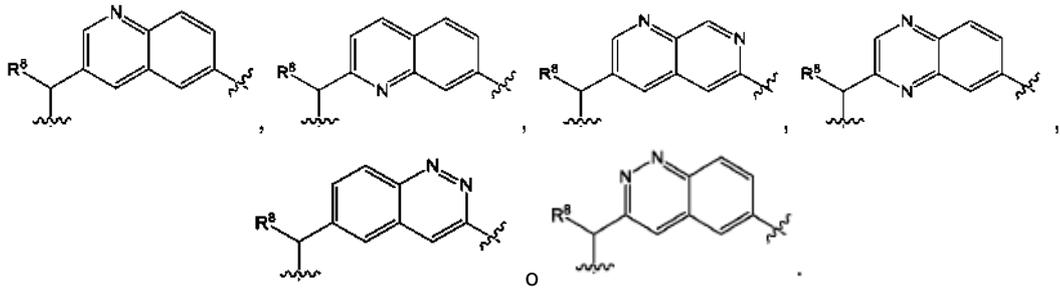


R<sup>7a</sup> y R<sup>7b</sup> son independientemente H, -OH, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>); y

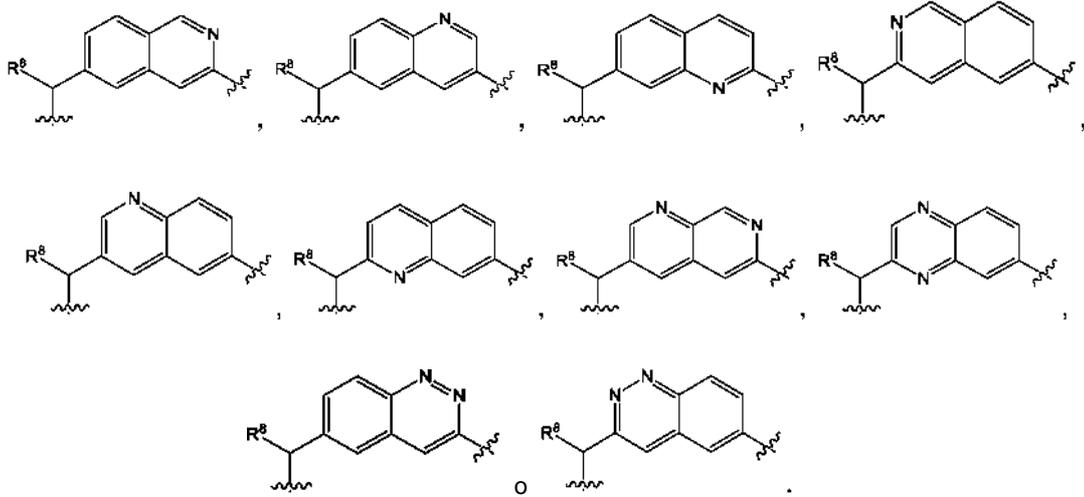
R<sup>8</sup> es H o metilo.

En una realización, L<sup>1</sup> es -NH-CH<sub>2</sub>-; R<sup>4a</sup> es metilo; R<sup>5</sup> es *iso*-propilo; R<sup>8</sup> es metilo; y A<sup>2</sup> es

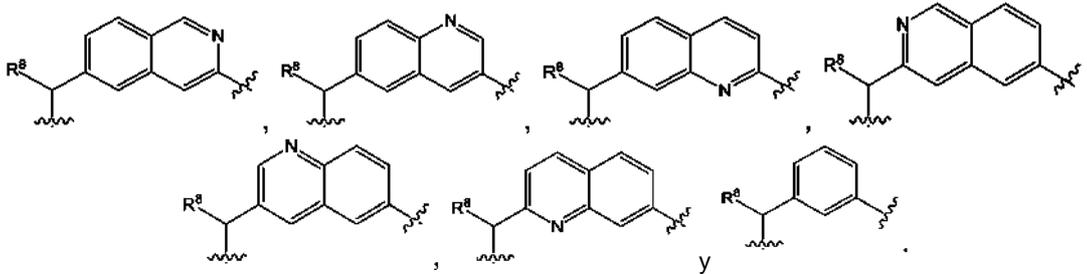




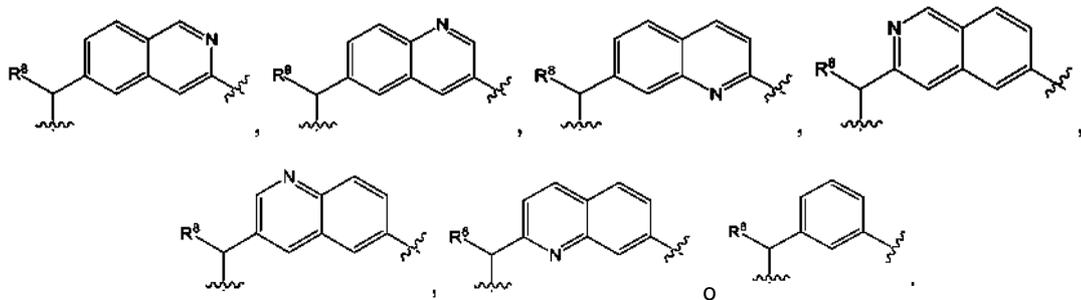
5 En una realización, L<sup>1</sup> es -NH-S(O)<sub>2</sub>-; R<sup>4a</sup> es metilo; R<sup>5</sup> es *iso*-propilo; R<sup>8</sup> es metilo; y A<sup>2</sup> es



10 En diversos aspectos de esta realización, A<sup>2</sup> se selecciona entre

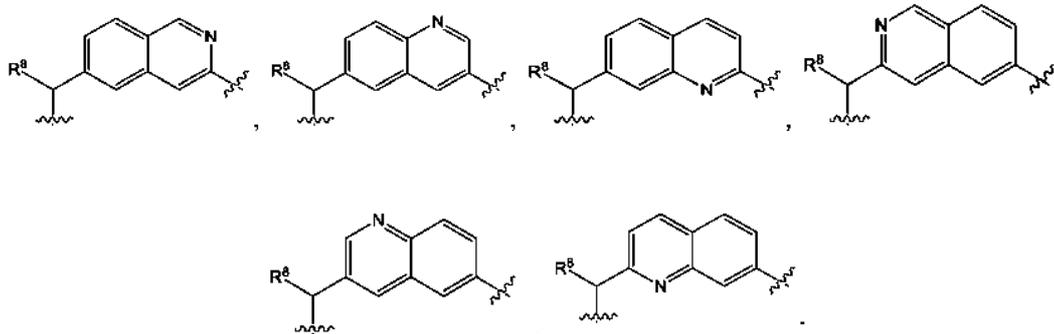


15 En una realización, L<sup>1</sup> es -N(CH<sub>3</sub>)-C(O)-; R<sup>4a</sup> es metilo; R<sup>5</sup> es *iso*-propilo; R<sup>8</sup> es metilo; y A<sup>2</sup> es

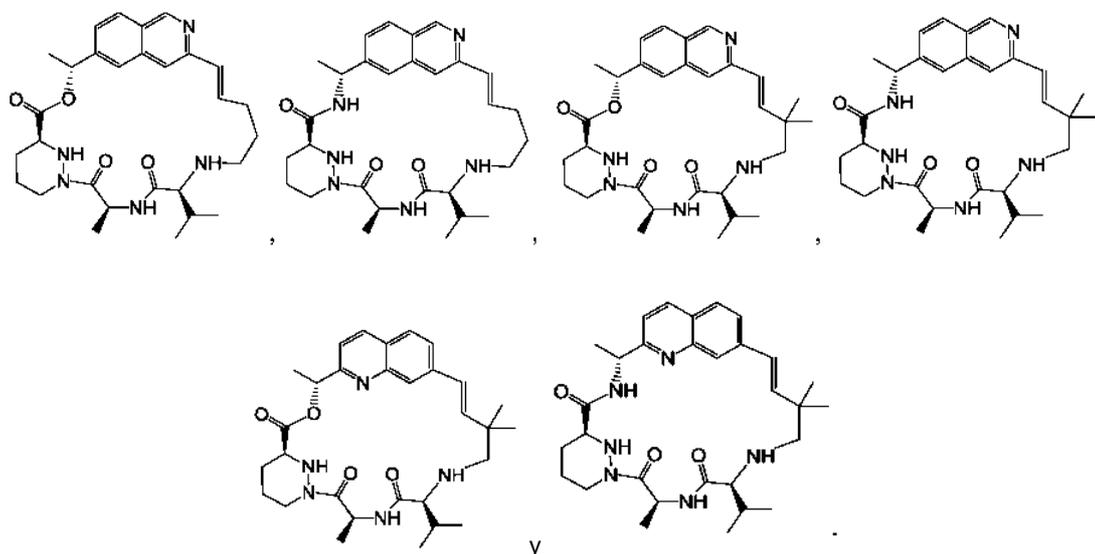


20

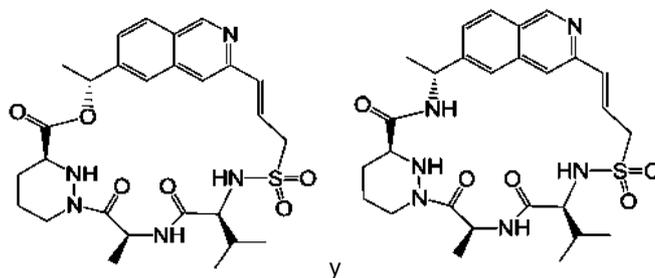
En una realización, L<sup>1</sup> es -O-CH<sub>2</sub>-; R<sup>4a</sup> es metilo; R<sup>5</sup> es *iso*-propilo; R<sup>8</sup> es metilo; y A<sup>2</sup> es



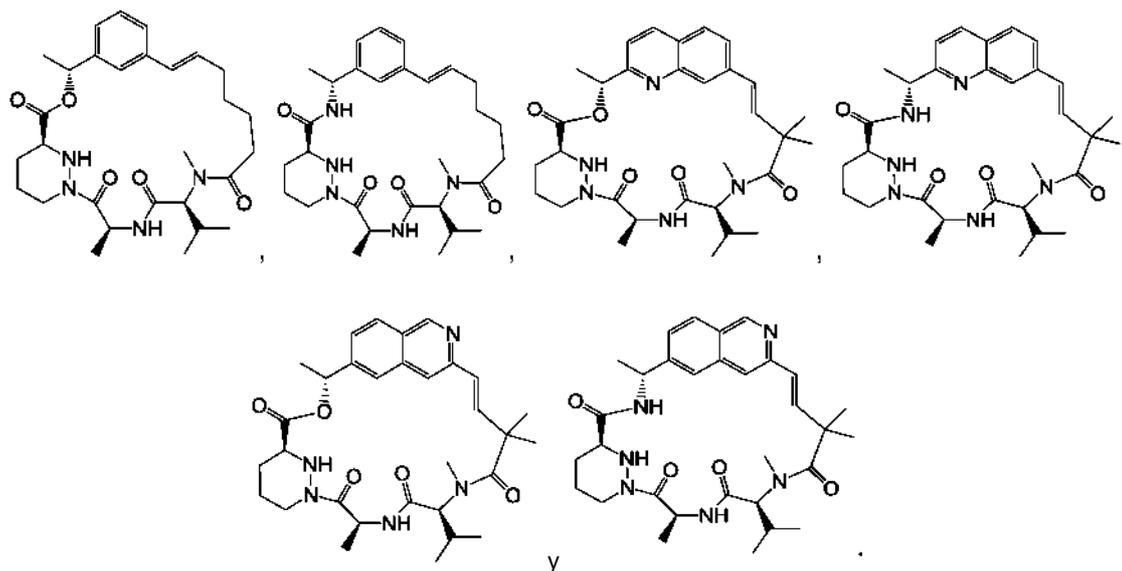
En un aspecto de la realización, L<sup>1</sup> es -NH-CH<sub>2</sub>-; R<sup>4a</sup> es metilo; R<sup>5</sup> es isopropilo; y R<sup>8</sup> es metilo. Los ejemplos no limitantes de tales compuestos incluyen los siguientes compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



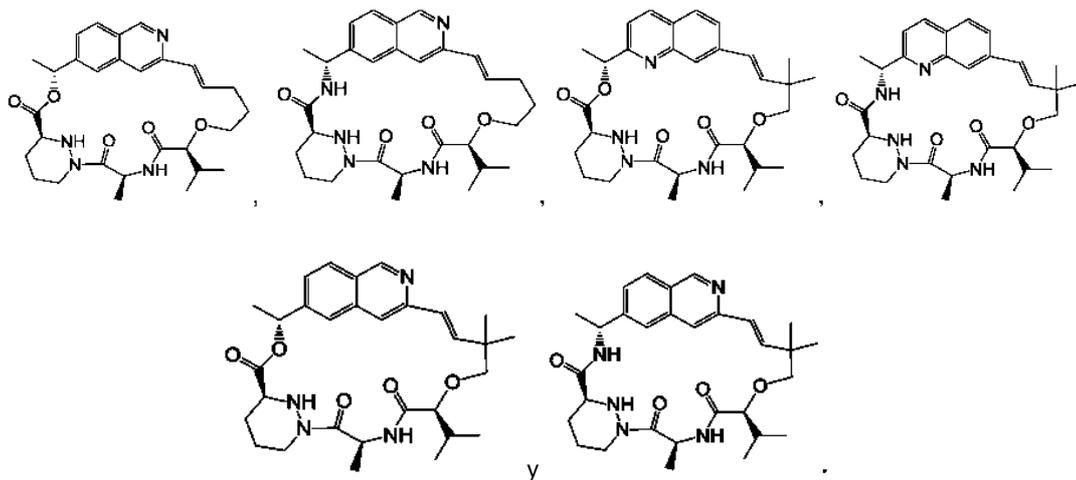
En un aspecto de la realización, L<sup>1</sup> es -NH-S(O)<sub>2</sub>-; R<sup>4a</sup> es metilo; R<sup>5</sup> es isopropilo; y R<sup>8</sup> es metilo. Los ejemplos no limitantes de tales compuestos incluyen los siguientes compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



En un aspecto de la realización, L<sup>1</sup> es -N(CH<sub>3</sub>)-C(O)-; R<sup>4a</sup> es metilo; R<sup>5</sup> es isopropilo; y R<sup>8</sup> es metilo. Los ejemplos no limitantes de tales compuestos incluyen los siguientes compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



5 En un aspecto de la realización, L<sup>1</sup> es -O-CH<sub>2</sub>-; R<sup>4a</sup> es metilo; R<sup>5</sup> es isopropilo; y R<sup>8</sup> es metilo. Los ejemplos no limitantes de tales compuestos incluyen los siguientes compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

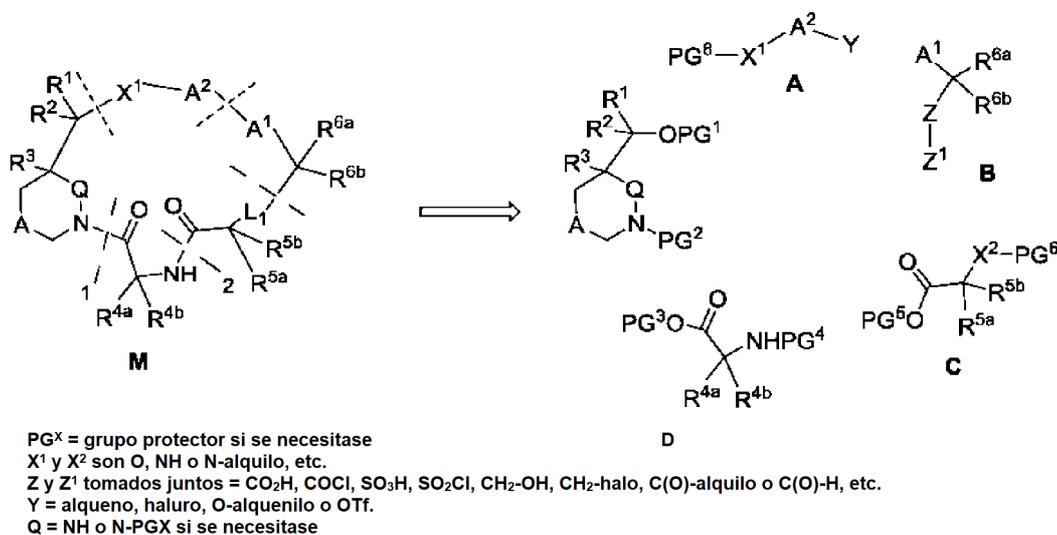


15 Un experto en la técnica reconocerá que los sustituyentes y otros restos de los compuestos las fórmulas genéricas en el presente documento deben seleccionarse para proporcionar un compuesto que sea lo suficientemente estable para proporcionar un compuesto farmacéuticamente útil que pueda formularse en una composición farmacéutica aceptablemente estable. Los compuestos que tienen tal estabilidad se contemplan como que entran dentro del alcance de la presente invención, siempre que entren en las reivindicaciones. 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, II, II-a, II-b, II-c o III 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 (PG<sub>1</sub>-PG<sub>5</sub>) 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. Normalmente, las Conexiones 3, 4 o 5 se usan como la etapa final de macrociclación.

Esquema 1



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

10 Conexiones 1 y 2 son enlaces 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 materia. Los socios de acoplamiento ácido y amina se combinan con el agente de acoplamiento en un disolvente orgánico, por ejemplo, DMF, diclorometano, acetonitrilo, etc., en presencia de una base, por ejemplo, DIPEA, trietilamina, etc., a temperatura ambiente o temperatura ligeramente elevada. Cuando se elige cualquiera de estos pasos como el paso de macrociclación final, entonces se prefieren las condiciones de macrolactamización. Los procedimientos de macrolactamización incluyen, pero sin limitación, los encontrados en las siguientes referencias: 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. Preferentemente, 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 Y en A es un alqueno, preferentemente  $-CH=CH_2$ , y  $A_1$  en B contiene un alqueno terminal o  $Me-CH=CH-$ , después 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 las condiciones de RCM (por ejemplo, condiciones más diluidas para evitar la 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.

30 Como alternativa, cuando la Conexión 4 se hace a través de una reacción de acoplamiento 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)<sub>2</sub>, un ligando de fosfina, por ejemplo, P(o-tolueno)<sub>3</sub>, P(t-butilo)<sub>3</sub>, 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)Cl<sub>2</sub>(p-NMe<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub> y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> o tetraquis(trifenilfosfina)paladio (O) 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, tal que A es un bornonato de arilo o vinilo y B contiene un haluro o triflato de vinilo o arilo.

5 Como alternativa, La Conexión 4 puede ser un enlace 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, NaHMDS, 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.

20 La Conexión 5 es normalmente un enlace de amida ( $X_1$  NHNH o N sustituido) o de éster ( $X_1$  es O). Cuando se forma el enlace de amida, pueden usarse procedimientos de acoplamiento estándar descritos para las Conexiones 1-3. A menudo, 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 incluyen, pero sin limitación, los encontrados en las siguientes referencias: Davies, J. S. J. Peptide Sci. 2003, 9, 471-501.

25 Cuando se forman los reactivos de acoplamiento de enlace éster (por ejemplo, EDC, DCC, PyBOP, HATU, COMU) pueden usarse, o cuando ésta es la etapa final en la formación del macrociclo, se prefieren procedimientos de macrolactonización (por ejemplo, Shiina, Yamaguchi). Un método 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 La Conexión 5 también puede ser un enlace éter en donde  $R^1$  y  $R^2$  son ambos hidrógeno o grupos alquilo. En este ejemplo, los procedimientos de formación de enlaces carbono-oxígeno descritos anteriormente para la Conexión 4 se usan para conectar los 2 componentes. La Conexión 5 puede ser también un enlace amina en el que  $R^1$  y  $R^2$  son ambos hidrógeno o grupos alquilo y los procedimientos para conectar los componentes amina y carbonilo también se describen anteriormente con respecto a la Conexión 4.

40 La Conexión 3 es un C-N, C-O, o S(O)<sub>2</sub>-N. Las reacciones de formación de enlaces adecuadas para el Componente C y el Componente B incluyen los siguientes métodos.

45 Cuando el enlace formado en la Conexión 3 es  $L^1$  es -OC(O)- (es decir,  $X^2$  es O en C y  $Z/Z^1$  es -CO<sub>2</sub>H o -CO-halógeno en B), este se realiza usando procedimientos de formación de éster convencionales utilizando los reactivos de acoplamiento descritos anteriormente. Cuando ésta es la etapa final en la formación del macrociclo, se prefieren procedimientos de macrolactonización, como se ha descrito anteriormente.

50 Como alternativa, cuando la Conexión 3 es  $L^1$  es -N(alquil)C(O)- (es decir,  $X^2$  es N(alquilo) en C y  $Z/Z^1$  es CO<sub>2</sub>H o CO-halógeno en B) esta etapa se realiza usando procedimientos de formación de éster convencionales utilizando los reactivos de acoplamiento descritos anteriormente. Cuando ésta es la etapa final en la formación del macrociclo, se prefieren procedimientos de macrolactamización como se ha descrito anteriormente.

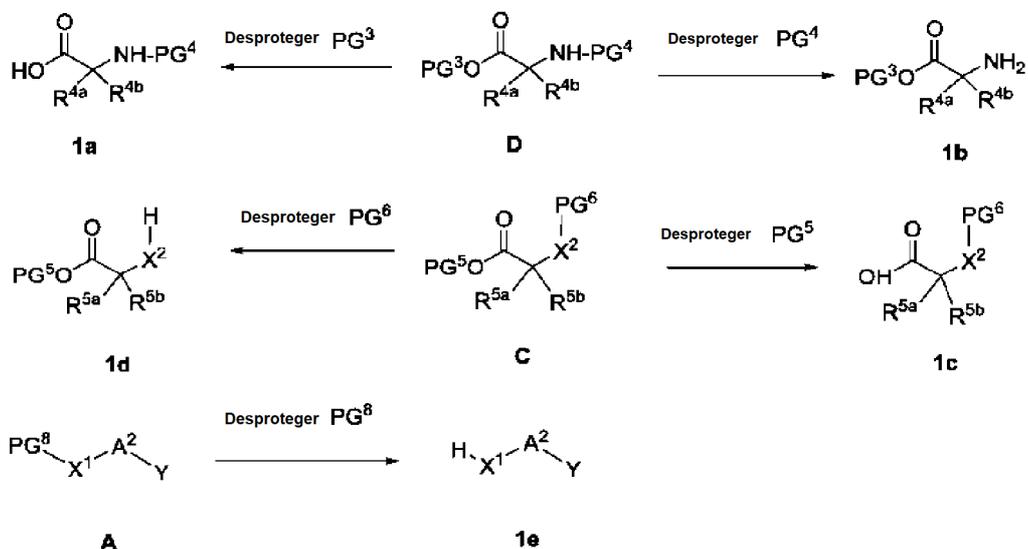
55 Como alternativa, cuando la conexión 3 es  $L^1$  es -NHS(O)<sub>2</sub>- (es decir,  $X^2$  es -NH- en C and  $Z/Z^1$  es -S(O)<sub>2</sub>OH o -S(O)<sub>2</sub>-halógeno en B), este se realiza usando procedimientos de formación de amida convencionales utilizando los reactivos de acoplamiento descritos anteriormente, o cuando esta es la etapa final en la formación del macrociclo, se prefieren procedimientos de macrolactamización como se ha descrito anteriormente.

Como alternativa, cuando la Conexión 3 es  $L^1$  es -NH-CH<sub>2</sub>- (es decir,  $X^2$  es -NH- en C y  $Z/Z^1$  es cetona o aldehído en B), esta se realiza usando procedimientos de aminación reductora convencionales como se ha descrito anteriormente.

60 Como alternativa, cuando la Conexión 3 es  $L^1$  es -O-CH<sub>2</sub>- (es decir,  $X^2$  es O en C y  $Z/Z^1$  contiene un grupo saliente tal como un haluro o triflato en B), esta se realiza usando procedimientos de alquilación nucleófila convencionales descritos anteriormente.

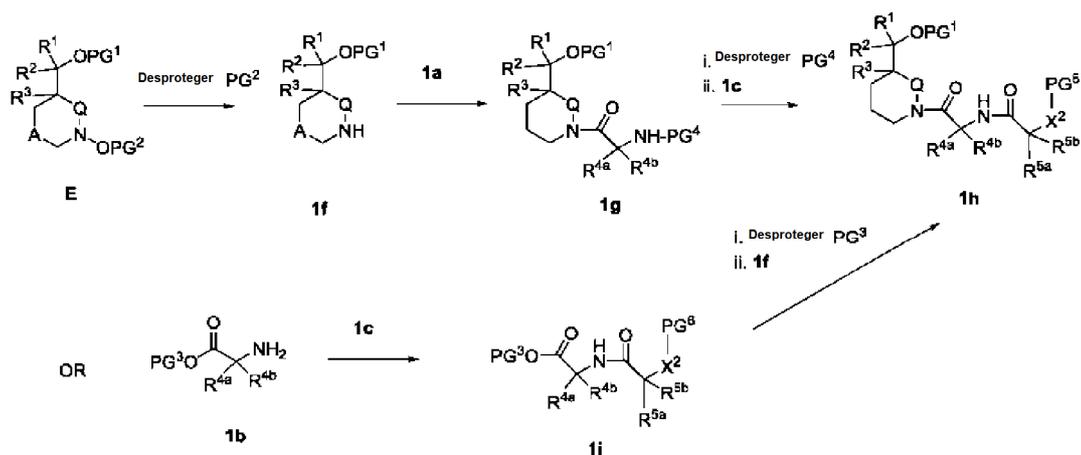
65 Los siguientes esquemas generales proporcionan ejemplos generales y secuencias para construir compuestos macrocíclicos M a partir de los precursores comunes A - E.

Esquema 2: Método RCM



5

Esquema 2 (cont.): Método RCM



10 Los compuestos A-E se desprotegen primero (PG<sup>2</sup>-PG<sup>8</sup>) usando las condiciones descritas en Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Inc. para proporcionar los Compuestos 1a-1f.

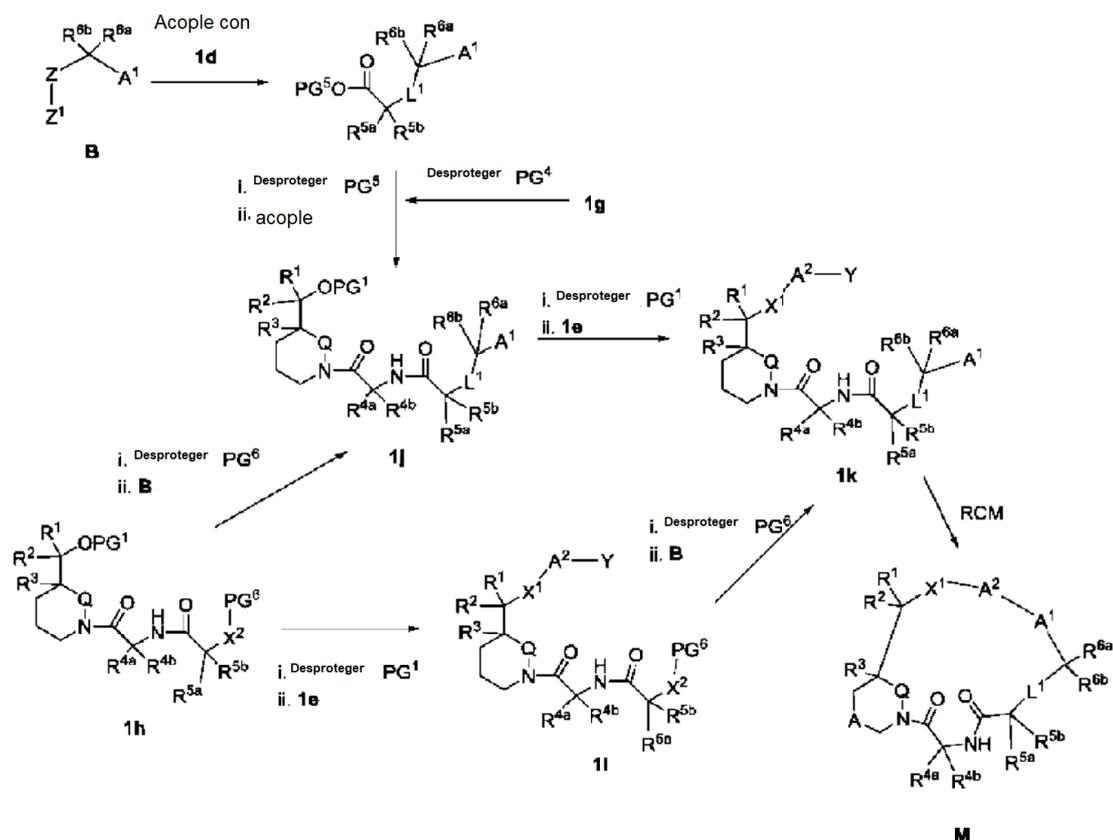
En muchos casos, los grupos protectores óptimos y sus métodos de desprotección son como se indican a continuación. Para el Compuesto E, el grupo protector típico PG<sup>1</sup> para el ácido (cuando R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son C = O) es un éster de metilo o tricloroetilo. Los ésteres de metilo y tricloroetilo pueden retirarse por base, por ejemplo, LiOH en un  
 15 disolvente polar, por ejemplo, THF acuoso, etc. El tricloroetil éster también puede retirarse por tratamiento con zinc y acetato amónico en un disolvente polar, por ejemplo, THF. Normalmente, PG<sup>2</sup> y PG<sup>4</sup> son grupos ácidos lábiles, por ejemplo, BOC y se desprotegen usando HCl en dioxano o TMSOTf en dioxano, diclorometano. Normalmente, PG<sup>3</sup> y PG<sup>5</sup> son grupos éster, retirados por tratamiento con hidróxido de metal alcalino en THF acuoso o dioxano. Normalmente PG<sup>6</sup> es un grupo ácido lábil, por ejemplo, BOC para la amina y se retira como se describe para PG<sup>2</sup>; o silil éter para un grupo hidroxilo y eliminado por tratamiento con HF.piridina o TBAF en un disolvente orgánico, por  
 20 ejemplo, diclorometano. Normalmente PG<sup>8</sup> es una amina grupo protector, por ejemplo, BOC y se retira como se describe para PG<sup>2</sup> o un éster silílico de un grupo hidroxilo se retira como se describe para PG<sup>6</sup>, o un grupo protector de acetato retirado por tratamiento con hidróxido de metal alcalino en THF acuoso o dioxano.

25

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 con PG<sup>4</sup> usando las condiciones descritas en Greene and Wuts y se acopla al ácido 1c para proporcionar 1h usando las condiciones descritas anteriormente para la Conexión 2. Una secuencia alternativa para generar 1h, primero se acopla la amina 1b al ácido 1c usando las  
 30 condiciones descritas para la conexión 2 anterior, para formar 1i; la desprotección del grupo protector PG<sup>3</sup> en 1i

usando las condiciones descritas en Greene and Wuts, y finalmente acoplando con la amina 1f usando condiciones descritas para la Conexión 1 anterior para formar 1 h.

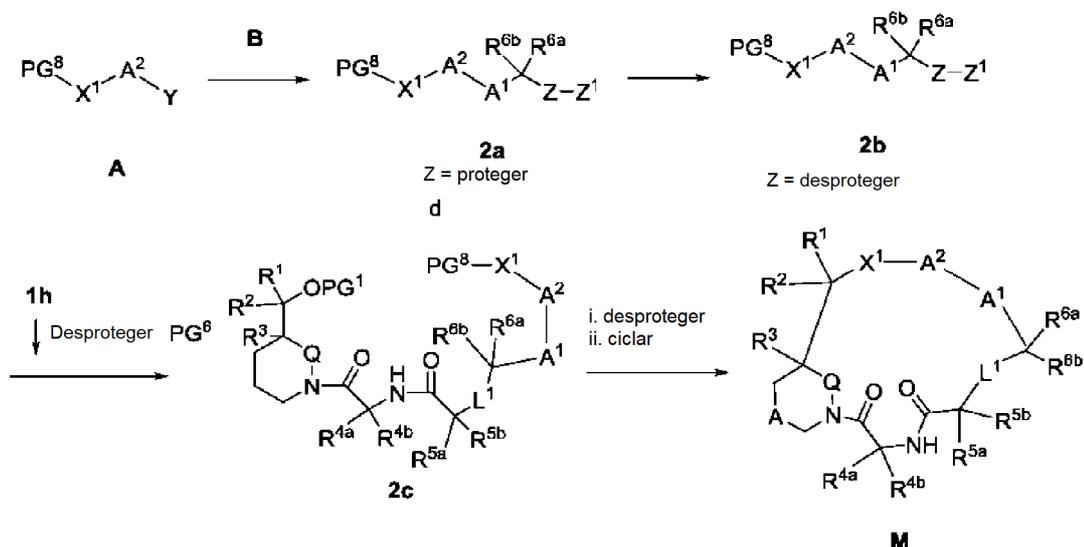
### 5 Esquema 3: Método RCM



- 10 El compuesto 1 h se desprotege en  $PG^6$  usando las condiciones descritas en Greene and Wuts y después se acopla a B usando las condiciones descritas anteriormente para la Conexión 3 para formar 1j. También se ilustra una ruta alternativa a 1j. El Componente B se acopla a 1d usando los métodos descritos anteriormente para la Conexión 3. Después, el grupo protector  $PG^5$  se retira usando las condiciones descritas en Greene and Wuts y el producto se acopla con el dipéptido producido a partir de  $PG^4$  desprotegido 1 g, para proporcionar 1j. El grupo protector  $PG^1$  en el Compuesto 1j se elimina a continuación usando las condiciones descritas en Greene and Wuts, y el ácido se acopla luego a 1e usando las condiciones descritas para la Conexión 5 para formar el intermedio 1k. Una secuencia alternativa a 1k desde el intermedio 1 h es primero, la desprotección de  $PG^6$  y después el acoplamiento a 1e como se describe para la Conexión 5; y después la desprotección de  $PG^6$  como se describe en Greene and Wuts, seguido del acoplamiento a B usando las condiciones descritas para la Conexión 3 para formar 1k. El producto 1k se somete después a la RCM como se describió anteriormente para la conexión 4 para formar el compuesto M.

20

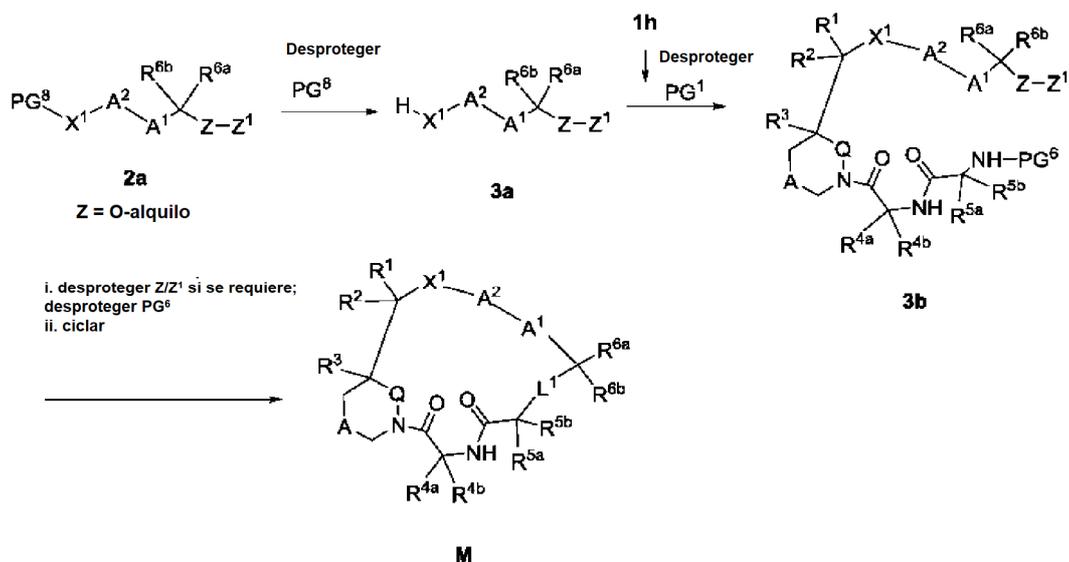
Esquema 4: Macrolactamización/Macrolactonización Conexión 5



- 5 El Compuesto A se acopla al Compuesto B usando las condiciones descritas anteriormente para la Conexión 4 para generar 2a. Normalmente en esta secuencia, el Compuesto B estaría protegido, por ejemplo, un ácido sería un éster, un ácido sulfónico, un éster de sulfonato, una cetona o aldehído y un acetal, por ejemplo. El compuesto 2a se desprotege después como se describe en Greene and Wuts para generar ácido 2b. El ácido 2b se acopla entonces al producto desprotegido de 1 h (preparado a partir de 1 h por desprotección de PG<sup>6</sup> descrito en Greene and Wuts) para generar el precursor 2c. La desprotección de 2c tanto en PG<sup>8</sup> como en PG<sup>1</sup> se realiza usando condiciones descritas en Greene and Wuts, y después el producto se cicla usando las condiciones descritas anteriormente para la macrolactamización o macrolactonización en la Conexión 5, para proporcionar el Compuesto M.

Esquema 5: Macrolactamización/Macrolactonización Conexión 5

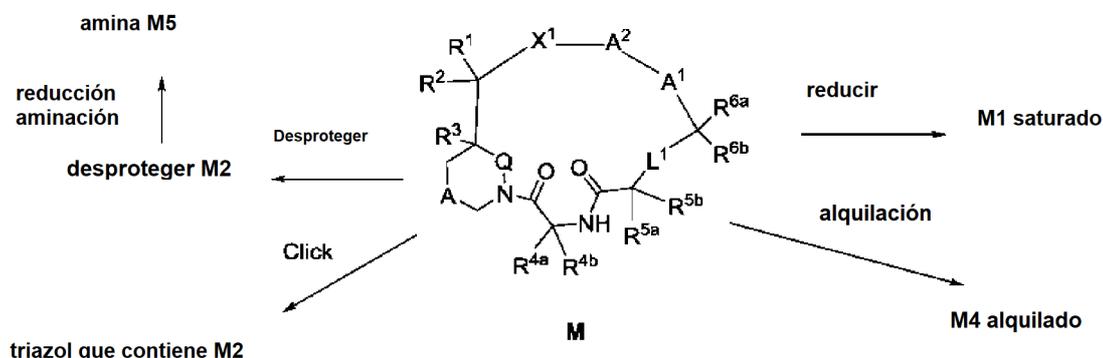
15



- 20 El Compuesto 2a se desprotege en PG<sub>8</sub> como se describe en Greene and Wuts para generar 3a que se acopla después, usando las condiciones descritas anteriormente para la conexión 5, al producto desprotegido PG<sup>1</sup> de 1 h, (preparado a partir de 1 h mediante desprotección de PG<sup>6</sup> descrito en Greene and Wuts), para generar el precursor 3b. La desprotección de 3b tanto en PG<sup>8</sup> como en Z/Z<sup>1</sup> si se requiere se lleva a cabo usando las condiciones descritas en Greene and Wuts, y luego el producto se cicla usando las condiciones descritas anteriormente para macrolactamización o macrolactonización en la conexión 3, para proporcionar el Compuesto M.

25

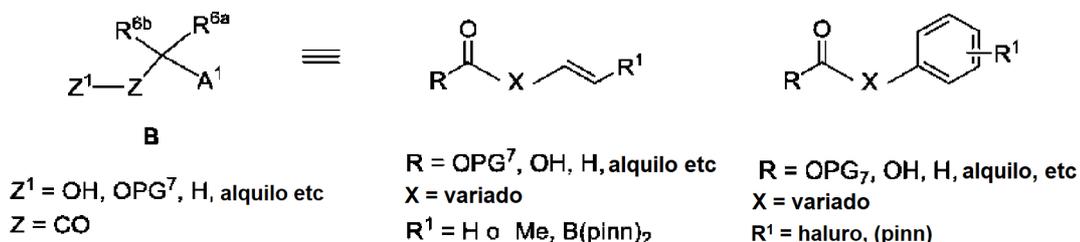
Esquema 6: Transformación adicional de los compuestos macrocíclicos M a M1-M5



5 El macrociclo M final de los Esquemas 4-6 a menudo contiene funcionalidades de grupos protectores en cadenas laterales que requieren una eliminación adicional para generar el compuesto final M. Por ejemplo, cuando M contiene C=C como resultado de RCM, el Compuesto M se mezcla en un disolvente como etanol, metanol, etc., en presencia de paladio sobre carbono catalizador en una atmósfera de gas hidrógeno para proporcionar el Compuesto M1 reducido. Los grupos protectores en el R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, R<sup>5</sup>, A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> y/o X<sup>1</sup> se retiran usando condiciones 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.

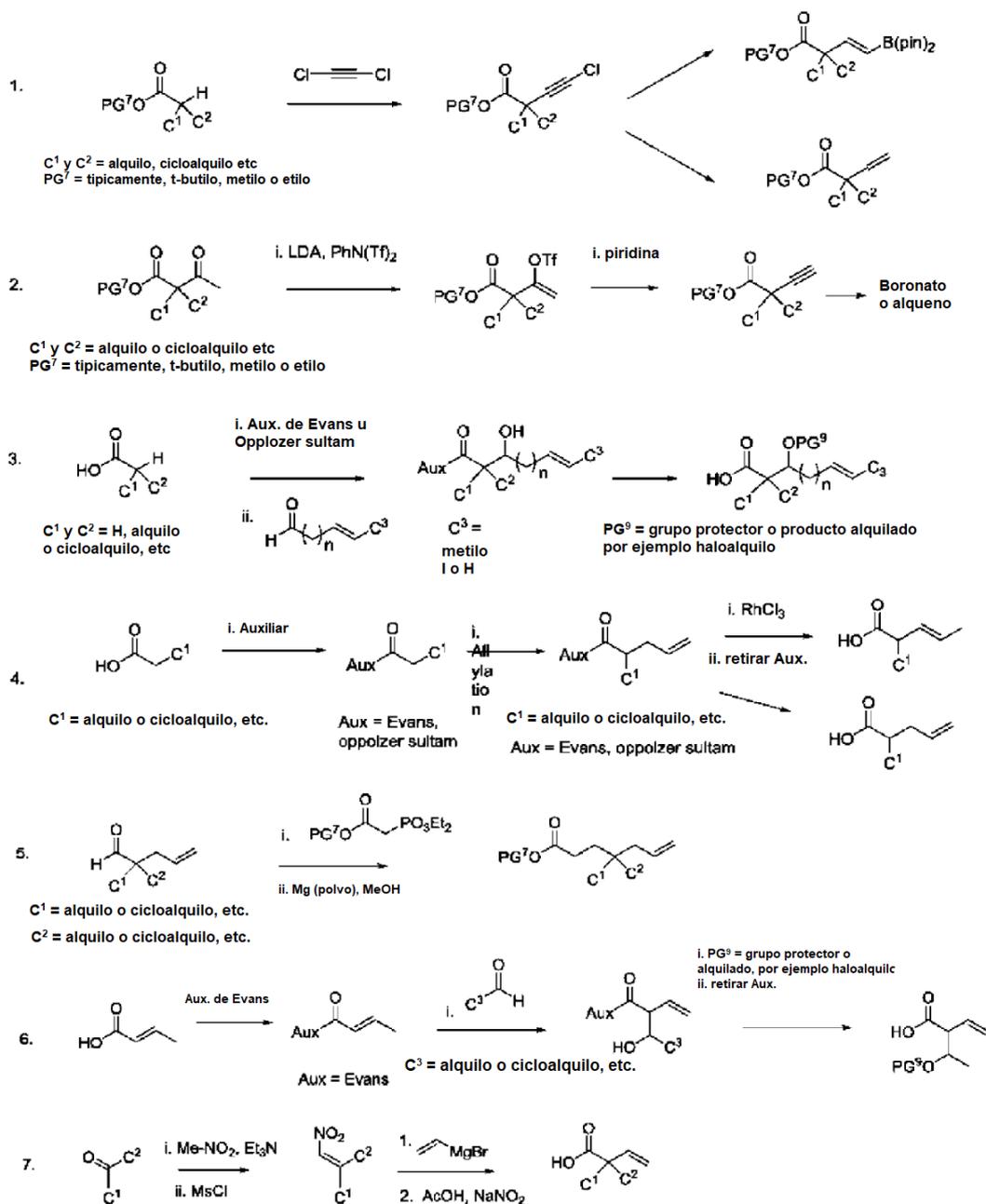
15 El compuesto desprotegido M2 puede transformarse adicionalmente después de la desprotección en macrociclo adicional M, por ejemplo: El tratamiento de M2 que contiene OH con un haluro de alquilo en presencia de base, por ejemplo, carbonato de cesio, en un disolvente, por ejemplo, DMF, acetonitrilo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

20 **Esquema 7: Preparación de ácidos, ésteres, cetonas y aldehídos B**



25 Muchos ácidos, ésteres, cetonas, aldehído, ácido sulfónico o componente de haluro B con un alqueno terminal, Me-CH=C-, o vinil/aryl boronato, o haluro en A1 están disponibles en el mercado o se describen en la bibliografía y estos pueden usarse en los esquemas anteriores directamente. Además, los siguientes esquemas a continuación son ejemplos de métodos que pueden usarse por un experto en la materia para generar B.

Esquema 8: Preparación de ácidos, ésteres, cetonas y aldehídos B



5 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  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  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 al 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  $Cp_2ZrHCl$  en diclorometano, en presencia de pinnacolborano para formar el vinil boronato.

15 En el Esquema 8, parte 2 a *beta-ceto* éster con sustitución *alfa* se convierte en el vinil triflato, por ejemplo tratando una solución THF del *beta-ceto* éster con una base, por ejemplo, LDA en THF a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , seguido de la adición de  $PhN(Tf)_2$ . Después, el producto de triflato se trata con piridina a temperatura elevada para formar el alquino. El alquino se trata después como se ha descrito anteriormente en el Ejemplo 1 para generar los productos alqueno o boronato de vinilo.

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, pág. 2767) usando las condiciones de formación de enlace amida estándar descritas para la conexión 1-3. El producto auxiliar de Oppolzer se trata con el aldehído de elección, TBDMSOTf y base, por ejemplo, trietilamina en disolvente anhidro, por ejemplo, diclorometano.

5 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, TiCl<sub>4</sub>, SnCl<sub>4</sub> o BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub>. 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

10 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 libre de ácido.

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 RhCl<sub>3</sub> en etanol y después se retira el auxiliar mediante una base y un peróxido, por ejemplo, LiOH y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en THF/Agua. Como alternativa, el auxiliar se retira directamente mediante LiOH y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en THF/Agua para proporcionar el alqueno terminal.

15

En el Esquema 8, parte 5, se usa una reacción de Horner Wadsworth Emmons sobre un aldehído (que contiene un alqueno terminal) para generar el éster alfa-beta insaturado beta que se reduce después selectivamente al éster. Por ejemplo el fosfonato se trata con 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.

20

En el Esquema 8, parte 6, un ácido *alfa-beta* insaturado se convierte en el auxiliar de Evans insaturado (véase Organic Letters 2007, 9, pág. 1635) 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 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en THF/Agua. El hidroxilo también puede alquilarse como se ha descrito anteriormente para el aldol del Esquema 8, parte 3.

25

En el Esquema 8, parte 7 a 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 nitrato sódico y ácido acético en un disolvente inerte polar, por ejemplo, DMSO.

30

Para generar las cetonas, aldehídos, hidroxilo o compuestos de haluro, los productos de ácido/éster descritos en el Esquema 8 pueden transformarse usando métodos estándar conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, la conversión del ácido en la amida de Weinreb con un agente de acoplamiento en un disolvente, por ejemplo, THF, diclorometano, seguido de tratamiento con un nucleófilo, por ejemplo, MeMgBr, CF<sub>3</sub>SiMe y similares, genera cetonas; se producen grupos hidroxilo por tratamiento de los ésteres con hidruro de litio y aluminio en un disolvente, por ejemplo, THF, diclorometano etc. Los hidroxilos se activan a triflatos con tratamiento con anhídrido triflico y una base, por ejemplo, diisopropilietilamina en disolvente, por ejemplo, THF. La conversión del hidroxilo a un haluro, por ejemplo, bromuro, se realiza por tratamiento con PPh<sub>3</sub> y tetrabromuro de carbono.

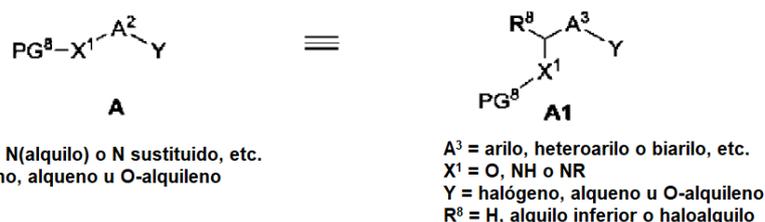
35

Varios tipos de A (o A1 como se muestra) están disponibles en el mercado o se describen en la bibliografía, en donde X<sup>1</sup> es O o NH e Y es un haluro o alqueno. Los esquemas siguientes describen métodos generales adicionales para generar A1.

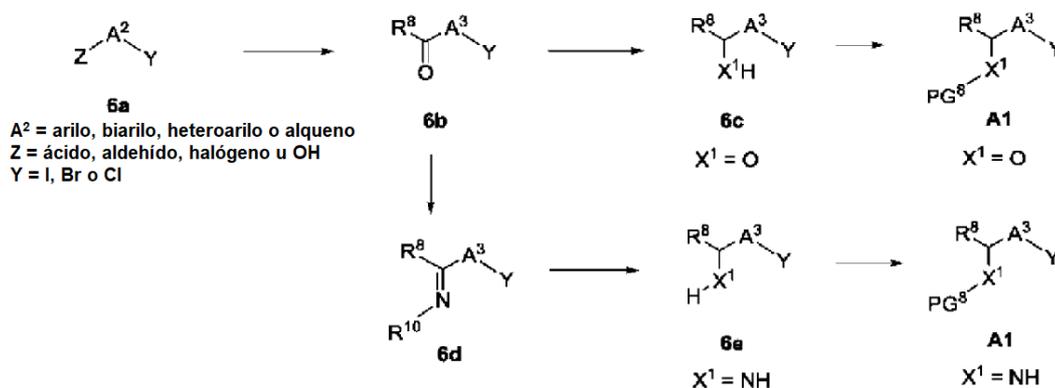
40

45

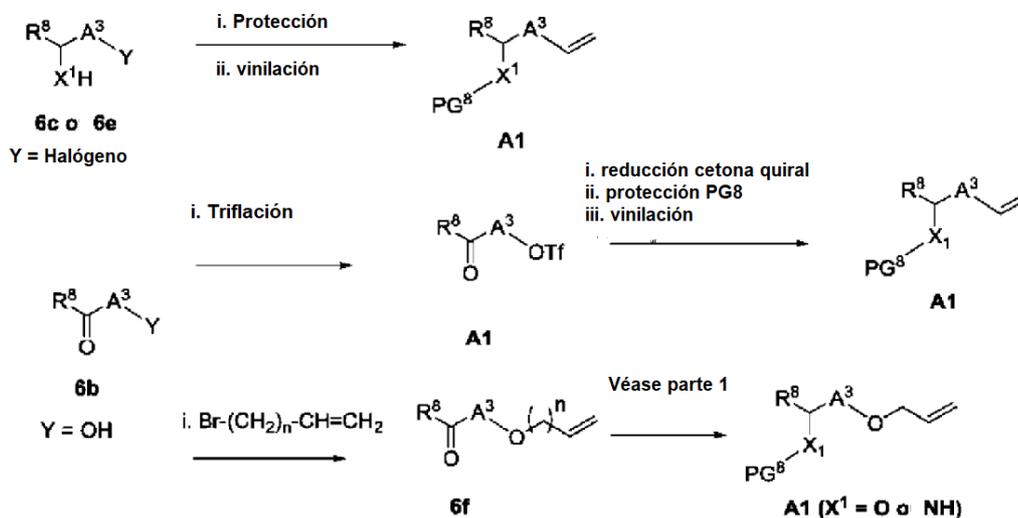
Esquema 9: Preparación de A



1. Cuando Y = halógeno en A1



2. Cuando Y = alqueno en A1



5 En el Esquema 9, parte 1 (Y es a halógeno en A1); el compuesto de partida 6a es normalmente un compuesto aromático disponible en el mercado, que contiene halógeno Y y un grupo Z que puede transformarse a la cetona 6b. Son grupos Z típicos haluro, ácido, aldehído, por ejemplo.

10 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<sub>3</sub> para formar la cetona 6b sustituida con CF<sub>3</sub> o con un agente de Grignard, por ejemplo, MeMgBr en un disolvente, por ejemplo, THF a -78 °C para formar la metil cetona 6b.

15 Cuando Z es halógeno, después la conversión inicial, si es necesario, 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, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,

seguido de tratamiento del producto con HCl 2 M para proporcionar la cetona 6b. En algunos casos, la formación de un reactivo de alquil litio del grupo haluro puede realizarse mediante tratamiento con nBuLi a -78 °C en THF y luego la adición de una N-metoxi-N-metilamida para proporcionar la cetona 6b (por ejemplo, N-metoxi-N-metilacetamida proporciona R<sup>9</sup>=metilcetona 6b). Un método final para generar la cetona 6b es a través de un grupo vinilo. 6a se trata con un trifluoroborato de vinilo en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo, PdCl<sub>2</sub>(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<sub>3</sub> o un reactivo de Grignard, por ejemplo, MeMgBr para proporcionar un producto de alcohol secundario. El alcohol secundario se oxida después con Peryodinano de Dess Martin para dar la cetona deseada 6b o puede usarse como A1 en sí mismo.

El alcohol quiral (X<sup>1</sup> es O) y la amina (X<sup>1</sup> es NH) A1 se generan usando métodos de reducción quiral en la cetona 6b. El alcohol quiral 6c se forma a partir de 6b usando uno de los numerosos métodos de reducción quiral 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 la ambiente y el reflujo para producir 6c en el que X<sup>1</sup> 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 6c quiral. La protección del OH en 6c se realiza utilizando los métodos descritos en Greene and Wuts, normalmente un éter TBS o un grupo acetilo se usan para proporcionar A1 (X<sup>1</sup> es O).

Como alternativa para preparar A1 quiral (X<sup>1</sup> es NH), la cetona 6b se convierte primero en una imina quiral (R<sup>10</sup> es un grupo quiral) y después se reduce usando varios métodos descritos en la bibliografía. Por ejemplo, se hace reaccionar una sulfonamida quiral con la cetona 6b para proporcionar una sulfonimina quiral 6d, que después se reduce con un agente reductor adecuado, normalmente NaBH<sub>4</sub> 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 en donde X<sub>1</sub>=NH. Después, la protección del grupo NH puede realizarse como se describe en Greene and Wuts para generar A1 (X<sup>1</sup> es NH).

En la parte 2 del Esquema 9, la síntesis del Compuesto A1 en el que Y es -CH=CH<sub>2</sub>, se ilustra un precursor para las reacciones de metátesis y de acoplamiento cruzado. Los métodos a modo de ejemplo son como se indica a continuación.

El Compuesto 6c o el 6e generado en el Esquema 9, parte 1 se protege opcionalmente en primer lugar en X<sup>1</sup> 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 sp<sup>2</sup>. 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, PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub> o Pd Cl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo, acetonitrilo, diclorometano, etc., con calentamiento térmico o por microondas, proporciona alqueno A1.

Otro método típico que puede usarse para introducir un grupo vinilo es partiendo de la cetona 6b en la que Y es OH. Inicialmente, la trifilación del alcohol se realiza por tratamiento con Tf<sub>2</sub>O 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 que usa cetona 6b es mediante la introducción de un grupo alilo. Por lo tanto, 6b en donde Y es OH se trata en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada, por ejemplo, carbonato de metal alcalino, preferentemente carbonato potásico con bromuro de alilo para formar 6f. Entonces, el compuesto 6f es similar a la cetona 6b y por lo tanto puede transformarse como se ha descrito anteriormente en la parte 1 al Compuesto A1 en el que X<sup>1</sup> es O o NH con el grupo protector PG<sup>8</sup>.

## 55 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, cargas, aglutinantes y similares. 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 conteniendo cada una, 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, electuario o 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 ser humano adulto de aproximadamente 70 kg de peso corporal variará entre 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. Ejemplos no limitantes de agentes activos adecuados para ser combinados 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 de TLR-7, inhibidores de ciclofilina, inhibidores de IRES del VHC, potenciadores farmacocinéticos y otros fármacos para el tratamiento del VHC; o mezclas de los mismos.

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

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

2) ribavirina y sus análogos, *por ejemplo*, ribavirina (Rebetol, Copegus) y taribavirina (Viramidina);

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);

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

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;

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;

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;

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

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

12) potenciadores farmacocinéticos, *por ejemplo*, BAS-100, SPI-452, PF-4194477, TMC-41629, GS-9350, GS-

9585 y roxitromicina;

13) otros fármacos para el tratamiento del VHC, *por ejemplo*, timosina alfa 1 (Zadaxin), nitazoxanida (Alinea, NTZ), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilón (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 zaragóxico);

15) antagonistas del receptor de la angiotensina II, *por ejemplo*, losartan, irbesartan, olmesartán, candesartán, valsartán, telmisartán, eprosartán;

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

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

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

En otra realización más, 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 nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleotídicos 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 ( $\pm$ -FTC), D-d4FC, emtricitabina, fosfazida, fozivudina tidoxilo, fosalvudina tidoxilo, apricitibina (AVX754), amdoxovir, KP-1461, abacavir + lamivudina, abacavir + lamivudina + zidovudina, zidovudina + lamivudina, 4) un inhibidor nucleotídico 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 fenético del ácido caféico, derivados de éster fenético 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, FB006 M, 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, feferon, 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 de benzoimidazol, 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, bavituximab, oglufanida, PYN-17, KPE02003002, actilón (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, 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 roxítromicina, 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, citolin, polimun, VGX-410, KD247, AMZ 0026, CYT 99007, A-221 HIV, BAY 50-4798, MDX010 (iplimumab), PBS119, ALG889 y PA-1050040.

- 5 En un aspecto específico 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 secuencialmente, 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.

Uno o más compuestos de la descripción se administran por cualquier ruta apropiada a la condición a tratar. Las rutas adecuadas incluyen oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural), y similares. Se apreciará que la ruta preferida puede variar, por ejemplo, con la afección del receptor. Una ventaja de los compuestos de esta descripción es que son biodisponibles oralmente y se pueden dosificar oralmente.

#### Método para el tratamiento de la infección vírica

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

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

35 La inhibición o el tratamiento de una enfermedad comprende administrar a un animal una composición que comprende una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la invención o un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición a administrar puede contener adicionalmente un agente terapéutico secundario, como se describe anteriormente.

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

45 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 río Murray, encefalitis de San Luis, encefalitis transmitida por garrapatas o encefalitis del Nilo occidental.

50 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.

55 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, obesidad, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), o cirrosis.

65 Los compuestos divulgados en el presente documento pueden utilizarse para tratar el cáncer. En otro aspecto más, 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.

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

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

#### *Lista de abreviaturas y acrónimos*

<b>Abreviatura</b>	<b>Significado</b>
°C	Grado Celsius
di-tBuXPhos	2-Di- <i>terc</i> -butilfosfino-3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-triiisopropil-1,1'-bifenilo
2,6-lut.	2,6-lutidina
MNBA	Anhidruo 2-metil-6-nitrobenzoico
4AMS	tamices moleculares de 4 ángstrom
Ac	Acetilo
app	Aparente
ac	Acuoso
atm	atmósfera
BINAP	(2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo)
Bn	Bencilo
Boc	<i>terc</i> -Butoxicarbonilo
BOP	Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio
a	Ancho
Bu	Butilo
cat	Catalítico
cm	Centímetro
cod	ciclooctadieno
COMU	Hexafluorofosfato de (1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenamino)dimetilamino-morfolin-carbenio
CP/Cp	Ciclopentilo
CPME	Ciclopentil metil éter
CSA	Ácido alcanforsulfónico
Cy/cHex	Ciclohexilo
d	Doblete
DAST	Trifluoruro de dietilaminoazufre
dba	dibencilidenoacetona
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCC	N,N'-diciclohexilcarbodiimida
DCE	Dicloroetano
DCM	Diclorometano
dd	Doblete de dobletes
DIPEA	N,N-Diisopropiletilamina
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
dc	Doblete de cuarteto
EDC	1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
equiv	Equivalentes
IEN	Ionización por electronebulización
Et	Etilo
g	Gramos
HATU	Hexafluorofosfato de (dimetilamino)-N,N-dimetil(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metaniminio
HDMS	Hexametildisilazano
HOBT	Hidroxibenzotriazol

HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
hr./h	Horas
Hz	Hercio
CI <sub>50</sub>	Concentración inhibidora semi máxima
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
m-CPBA	Ácido meta-cloroperoxibenzoico
Me	Metilo
mg	Miligramo
MHz	Megahercio
min	Minuto
ml	Mililitro
mM	Milimolar
mm	Milímetro
mmol	Milimol
mol	Mol
Ms	Metanosulfonilo
MW	Microondas
nM	Nanomolar
RMN	Resonancia magnética nuclear
o-Tol	o-Tolilo
Ph	Fenilo
Pin	Pinacolato
Piv	Pivaloilo
ppm	partes por millón
pTSA	Ácido p-toluenosulfónico
py	Piridina
c	Cuartete
cuant	Cuantitativo
rac	Racémica
Fr	Factor de retención
TA/ta/t.a.	Temperatura ambiente
f	Singlete de segundos
sat.	Saturado
SEMCI	Cloruro de 2-trimetilsiletioximetilo
t	Triplete
TBAF	Fluoruro de tetra-n-butilamonio
TBDMS/TBS	<i>tert</i> -butildimetilsililo
td	Triplete de dobletes
TEA	Trietilamina
Tf	Trifluorometanosulfonilo
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía de capa fina
TMS	Trimetilsililo
Tr/tr	Tiempo de retención
Ts	Tosilo
UV	Ultravioleta
δ	Desplazamiento químico
ml	Microlitro

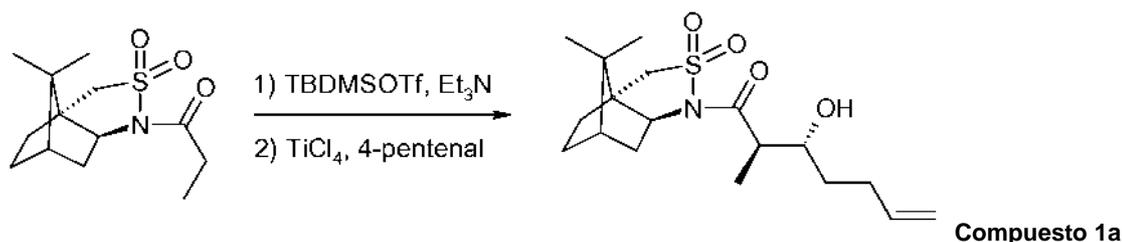
$\mu\text{M}$  Micromolar  
 $\mu\text{mol}$  Micromol

Para los Ejemplos 1 a 58, y los Ejemplos 93 a 107, a menos que se indique otra cosa, se realizó HPLC preparativa en un sistema Gilson HPLC, usando un Agilent Eclipse XDB/C18 de 7 micrómetros, columna 250 x 21,2 mm semi-preparativa y una fase móvil de acetonitrilo/agua en un caudal de 20 ml/min.

5

Para los Ejemplos 59 a 92, y los Ejemplos 108 a 112, a menos que se indique otra cosa, se realizó HPLC preparativa en un sistema Shimadzu HPLC, usando una columna de 21,2 x 250mm 10 micrómetros C18 Phenomenex Gemini semi-preparativa y una fase móvil de acetonitrilo/agua en un caudal de 20 ml/min.

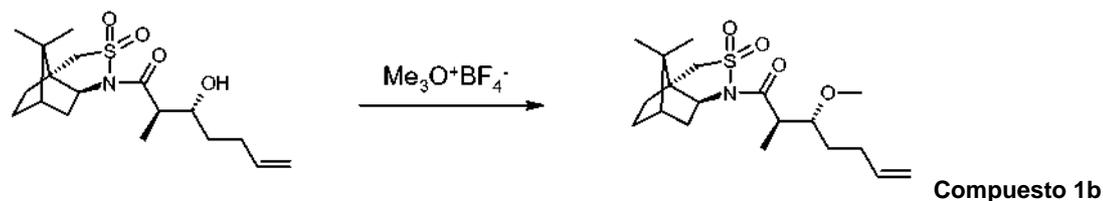
10 **EJEMPLO 1: (S)-2-Metil-1-((S)-1-metil-2-oxo-etilcarbamoil)-propil éster del ácido (E)-(2R,3R)-7-(3-((R)-1-((S)-hexahidro-piridazin-3-carbonil)-amino]-etil)-fenil)-3-metoxi-2-metil-hept-6-enoico - Compuesto 1**



15 **Síntesis del Compuesto 1a:** Se preparó una solución de 1-((1R,5S)-10,10-dimetil-3,3-dioxo-3 $\lambda$ 6\*-tia-4-azatriciclo[5.2.1.0\*1,5\*]dec-4-il)-propan-1-ona (3,95 g, 14,55 mmol) en tolueno (50 ml), después se evaporaron 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 *tert*-butildimetilsililo (3,83 ml, 14,5 mmol) y trietilamina anhidra (2,33 ml, 16,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente (TA) en una atmósfera de nitrógeno durante 15 horas ("h"). La solución resultante se evaporó para producir una pasta espesa, que se volvió a disolver en diclorometano anhidro (15 ml) y se añadió gota, a gota a una solución agitada de 4-pentalenal (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 min antes de diluirse con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con más 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

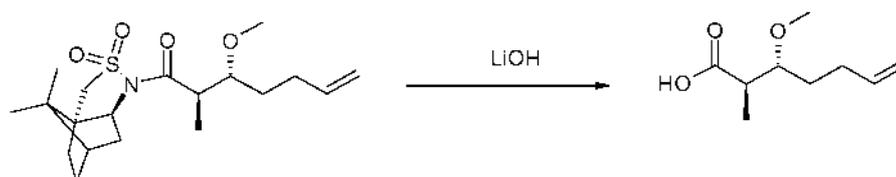
25



30

35 **Síntesis del Compuesto 1b:** Se preparó una solución de 1a (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 temperatura ambiente 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 *iso*-hexano/acetato de etilo 4:1 para dar el compuesto del título (223 mg, 86 %) en forma de una goma incolora.

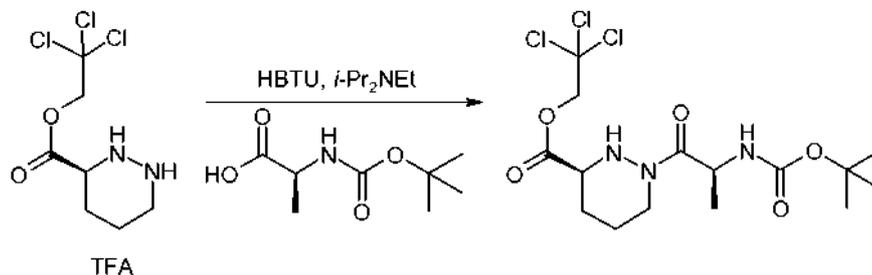
35



40

**Síntesis del Compuesto 1c:** Se añadió una solución 2 M de hidróxido de litio en agua (5 ml) a una solución agitada de 1b (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*-hexano/acetato de etilo para producir el compuesto del título (68 mg, 66 %) en forma de una goma de color amarillo.



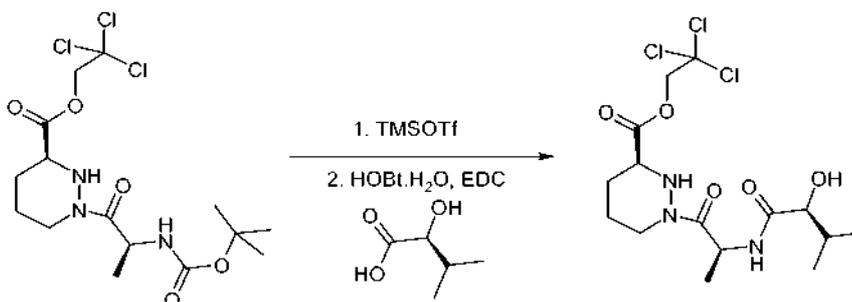
**Compuesto 1d**

5

*Síntesis del Compuesto 1d:* 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 temperatura ambiente y se agitó durante 15 h. La mezcla de reacción se evaporó, después se volvió a disolver 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 *iso*-hexano/acetato de etilo 1:1 para producir el compuesto del título (6,88 g, 92 %) en forma de una goma incolora.

10

15

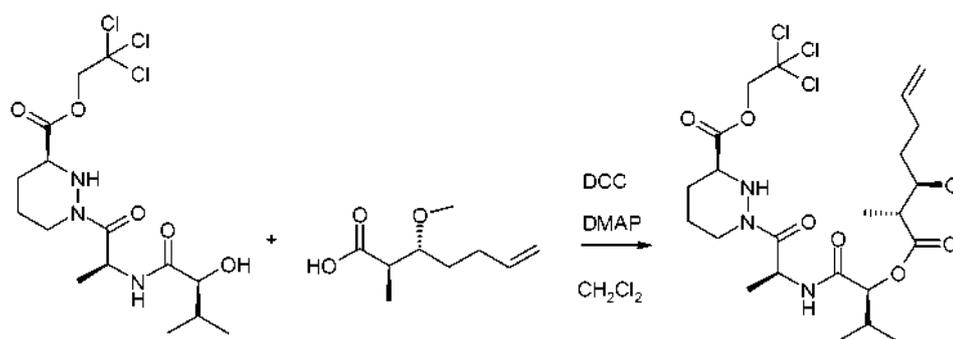


**Compuesto 1e**

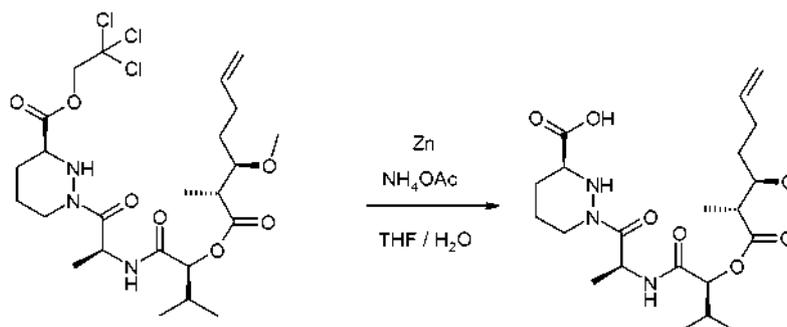
20 *Síntesis del Compuesto 1e:* A 1d (1,5 g, 3,5 mmol) en diclorometano anhidro (30 ml) a 0 °C y en una atmósfera de nitrógeno se le añadió trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (941 µl, 5,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h antes de añadirse *N,N*-diisopropiletilamina (2,2 ml, 13,9 mmol) y después se concentró al vacío para proporcionar 2,2,2-tricloroetil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidropiridazin-3-carboxílico. El residuo resultante se disolvió en acetonitrilo anhidro (20 ml) y se enfrió a 0 °C antes de añadirse ácido (S)-2-hidroxi-3-metil-butírico (413 mg, 3,5 mmol), monohidrato de hidroxibenzotriazol (796 mg, 5,2 mmol), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,02 g, 5,2 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,7 ml, 10,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 90 min, se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 72 h y se concentró al vacío. Se añadió acetato de etilo al residuo, que después se lavó con cloruro de amonio saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío.

25 El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexano/acetona 2:1 para dar el compuesto del título (1,1 g, 73 % en 2 etapas) en forma de un sólido de color blanco.

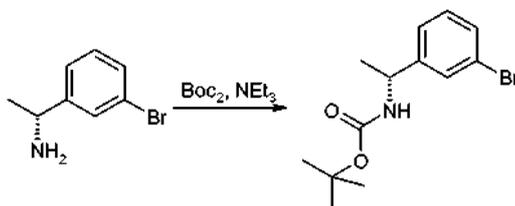
30

**Compuesto 1f**

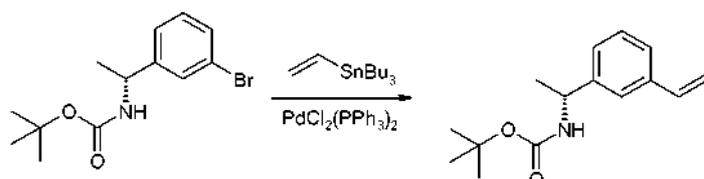
5 *Síntesis del Compuesto 1f:* Se preparó una solución agitada de 1e (830 mg, 1,92 mmol) en diclorometano (20 ml) se preparó y se añadieron 1c (34 mg, 2,00 mmol), *N,N*-diciclohexilcarbodiimida (594 mg, 2,88 mmol) y *N,N*-dimetilaminopiridina (23 mg, 0,192 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió una cantidad adicional de 1c (34 mg, 2,00 mmol), *N,N*-diciclohexilcarbodiimida (594 mg, 2,88 mmol) y *N,N*-dimetilaminopiridina (23 mg, 0,192 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante un adicional de 22 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y la capa acuosa se volvió a extraer con diclorometano (2 x 15 ml) y acetato de etilo (2 x 15 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron para dar una goma de color pardo. La goma se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexano/acetato de etilo 1:1, después acetato de etilo para dar el compuesto del título (656 mg, 58 %) en forma de un sólido de color blanco.

**Compuesto 1g**

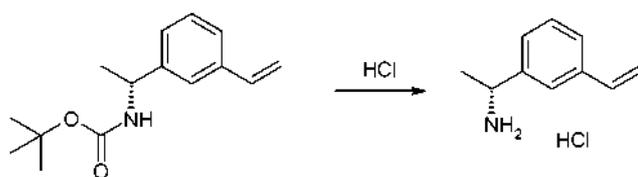
15 *Síntesis del Compuesto 1g:* Se preparó una solución de 1f (656 mg, 1,12 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) y se añadieron polvo de zinc (732 mg, 11,2 mmol) y una solución acuosa de acetato amónico (1 M, 8 ml, 8 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se filtró a través de hyflo-supercel, después se acidificó con cloruro de amonio, después adicionalmente con ácido clorhídrico 2 M a pH 1. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). El extracto se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó para dar un sólido que se destiló azeotrópicamente con tolueno (40 ml) para dar el producto del título (343 mg, 67 %) en forma de un sólido incoloro.

**Compuesto 1h**

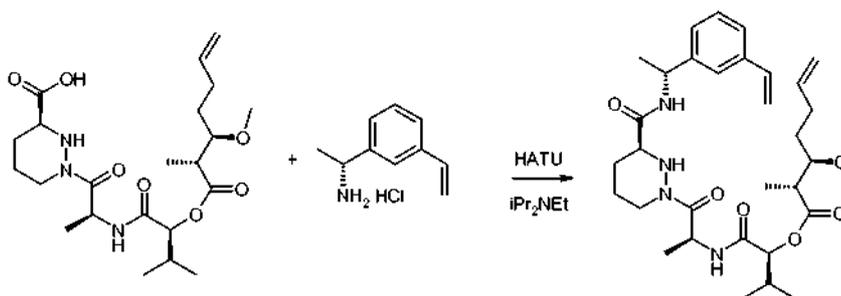
25 *Síntesis del Compuesto 1h:* Una solución de (*R*)-bromo- $\alpha$ -metilbencilamina (1,023 g, 5,112 mmol) en diclorometano (20 ml) se trató posteriormente con trietilamina (720  $\mu$ l, 5,112 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,784 g, 8,179 mmol). Después de agitarse durante una noche a temperatura ambiente, 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*-hexano/éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (1,552 g, 100 %) en forma de un sólido de color blanco.

**Compuesto 1i**

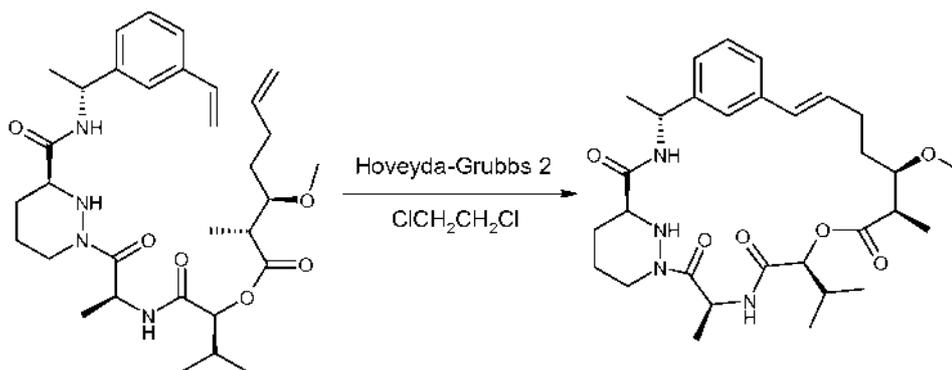
*Síntesis del Compuesto 1i:* Una solución de 1 h (10,26 g, 0,0342 mol) y tributil(vinil)estannano (32,5 g, 30 ml, 0,103 mol.) en tolueno (175 ml) se purgó con nitrógeno durante 30 minutos antes de la adición de dicloruro de bis(trifenilfosfina paladio (II)) (2,38 g, 0,0034 mol). La mezcla agitada se calentó a 60 °C durante 16 h antes de enfriarse a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de hyflo-supercel, después se evaporó para dar un aceite de color oscuro. El aceite se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexano/acetato de etilo 19:1 para producir el compuesto del título (6,95 g, 82 %) en forma de un aceite de color amarillo.

**Compuesto 1j**

*Síntesis del Compuesto 1j:* Se preparó una solución de 1i (6,95 g, 28,1 mmol.) en 1,4-dioxano (30 ml) y se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4 dioxano (4 M, 60 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, 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.

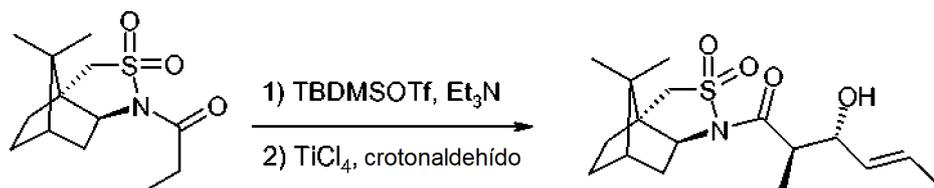
**Compuesto 1k**

*Síntesis del Compuesto 1k:* Se preparó una solución de 1 g (343 mg, 0,752 mmol), 1j (138 mg, 0,752 mmol) y N,N-diisopropiletamina (0,52 ml, 3,00 mmol) en acetonitrilo (25 ml) y se añadió metanamio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (0,40 g, 1,05 mmol). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se evaporó, después se volvió a disolver en acetato de etilo (25 ml) y agua (25 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron para dar una goma de color pardo. La goma se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexano/acetato de etilo 1:3 para dar el compuesto del título (217 mg, 49 %) en forma de un sólido incoloro.

**Compuesto 1**

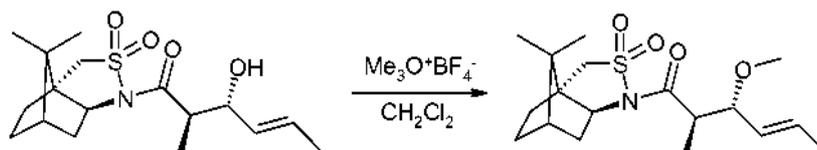
*Síntesis del compuesto del título:* Se preparó una solución agitada de 1k (217 mg, 0,37 mmol) en 1,2-dicloroetano (125 ml) y se añadió un catalizador de 2<sup>a</sup> generación Hoveyda-Grubbs (23 mg, 0,037 mmol). La solución agitada se calentó a reflujo durante 3 h. Además, se añadió un catalizador de 2<sup>a</sup> generación Hoveyda-Grubbs (46 mg, 0,074 mmol) y la reacción se calentó a 85 °C durante un adicional de 2 h. La mezcla de reacción enfriada se trató con gel de sílice. La mezcla se evaporó, después se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo para dar un sólido de color blanquecino (177 mg). Esta se volvió a purificar por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho de 5 g y acetato de etilo para dar el compuesto del título (67 mg, 32 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, d<sub>6</sub>-acetona) 0,93 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,95 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,15 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,34 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,43 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,47-1,69 (m, 3H), 1,70-1,91 (m, 3H), 1,92-2,17 (m, 3H), 2,32-2,48 (m, 1H), 3,02-3,13 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,40-3,65 (m, 3H), 4,27-4,43 (m, 2H), 4,80 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 5,00-5,15 (m, 1H), 5,32-5,44 (m, 1H), 6,20-6,33 (m, 1H), 6,42 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 7,10-7,32 (m, 3H), 7,34 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H). CLEM (*m/z*) 557,3 [M+H], Tr = 2,59 min.

## EJEMPLO 2: Compuesto 2



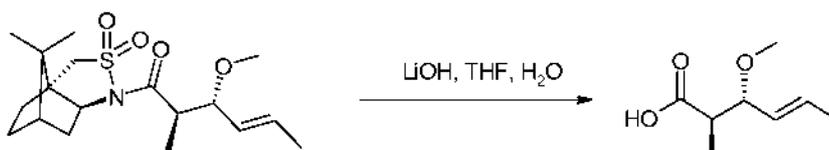
**Compuesto 2a**

*Síntesis del Compuesto 2a:* Se preparó una solución de 1-((1R,5S)-10,10-dimetil-3,3-dioxo-3λ<sup>6</sup>-tia-4-azatriciclo[5.2.1.0\*1,5\*]dec-4-il)-propan-1-ona (6,0 g, 22,1 mmol) en diclorometano anhidro (24 ml) 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 temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 15 h. Esto da 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 h, antes de la adición de una solución de cloruro de amonio (30 ml). La mezcla agitada se dejó calentar a temperatura ambiente 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 *iso*-hexano/acetato de etilo 4:1 para producir el compuesto del título (6,7 g, 89 %) en forma de un sólido incoloro.



**Compuesto 2b**

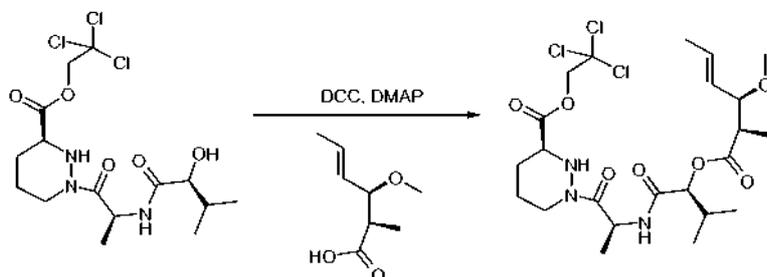
*Síntesis del Compuesto 2b:* Se preparó una solución de 2a (4,15 g, 12,1 mmol) en diclorometano anhidro (80 ml) y se añadió 1,8-bis(dimetilamino)naftaleno (7,78 g, 36,3 mmol) seguido de tetrafluoroborato de trimetiloxonio (3,6 g, 24,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se trató con metanol (3 ml) y se agitó durante 5 min antes de añadirse 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.



**Compuesto 2c**

*Síntesis del Compuesto 2c:* Una solución de hidróxido de litio en agua (2 M, 50 ml, 100 mmol) se añadió a una solución agitada de 2b (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 temperatura ambiente, 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 *iso*-hexano/éter dietílico 1:1 para dar el compuesto del título (1,132 g, 59 %) en forma de un aceite incoloro.

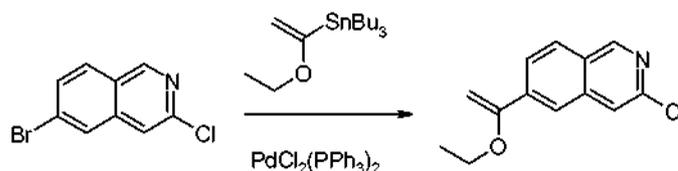


5

**Compuesto 2d:**

*Síntesis del Compuesto 2d:* Se preparó el compuesto 2d de la misma manera como el compuesto 1f reemplazando 1c con 2c (148 mg, 0,94 mmol) para proporcionar el compuesto del título (340 mg, 76 %) en forma de un sólido de color blanco.

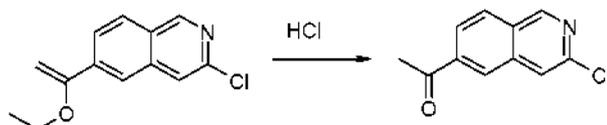
10

**Compuesto 2e**

*Síntesis del Compuesto 2e:* Una solución de 6-bromo-3-cloro-isoquinolina (Frontier Scientific, Logan, Utah Estados Unidos) (8,0 g, 33 mmol) y tributil-(1-etoxi-vinil)-estannano (14,88 g, 14 ml, 41,2 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 temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de *iso*-hexanos/acetato de etilo 20:1 a 10:1 para proporcionar el compuesto del título (7,1 g, 92 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

15

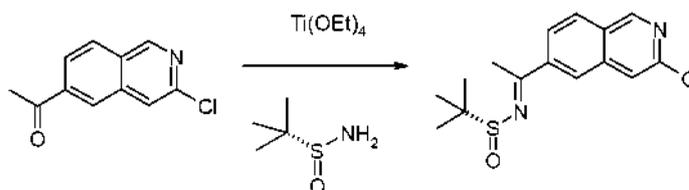
20

**Compuesto 2f**

*Síntesis del Compuesto 2f:* Una solución de 2e (7,1 g, 30 mmol) en 1,4-dioxano (60 ml) y ácido clorhídrico 2 M (30 ml) se agitó a temperatura ambiente 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 trituroó con éter al 5 % en *iso*-hexano y el sólido resultante se recogió y se secó para proporcionar el compuesto del título (rendimiento de 6,0 g) en forma de un sólido de color blanco.

25

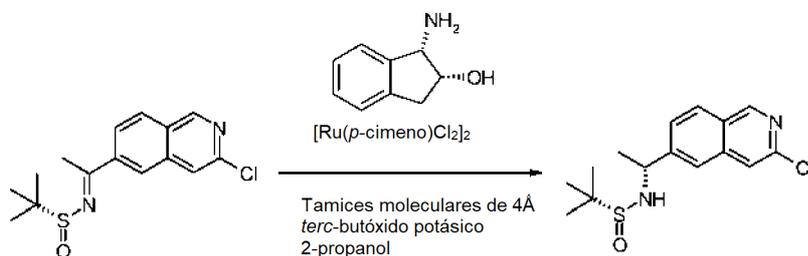
30

**Compuesto 2 g**

*Síntesis del Compuesto 2 g:* Una solución de 2f (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-metilpropanosulfonimida (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 (R)-(+)-2-metil-propanosulfonimida adicional (190 mg, 0,2 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante una adicional de 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron acetato de etilo y salmuera. La suspensión se filtró a través de celite y el lecho del filtro se lavó con acetato de etilo.

35

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 *iso*-hexanos/acetato de etilo 7:3 a 3:7 para proporcionar el compuesto del título (2,2 g, 86 %).

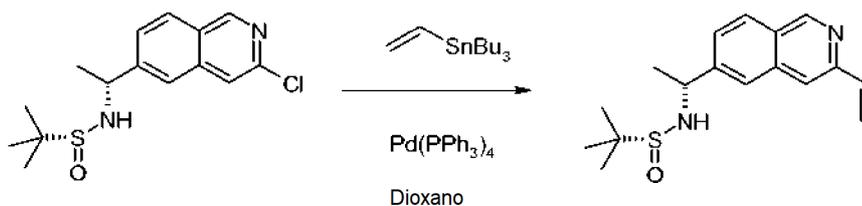


5

**Compuesto 2 h**

*Síntesis del Compuesto 2 h:* Una mezcla de (1S, 2R)-(-)-cis-1-amino-2-Indanol (60 mg, 0,4 mmol), [Ru(p-cimeno)Cl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (122 mg, 0,2 mmol) y tamices moleculares de 4 Å en polvo (2 g) se suspendió en 2-propanol anhidro (9 ml) y se agitó en 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 2 g (1,23 g, 4 mmol) en 2-propanol (28 ml) seguido de una solución de *tert*-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 en forma de una goma de color pardo (1,19 g, 96 %).

10

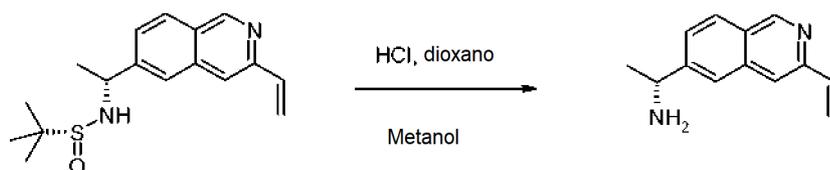


15

**Compuesto 2i**

*Síntesis del Compuesto 2i:* Una mezcla de 2 h (1,66 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 calentó 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 de reacción se combinaron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo del 25 al 100 % en *iso*-hexanos para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma de color pardo (1 g).

20

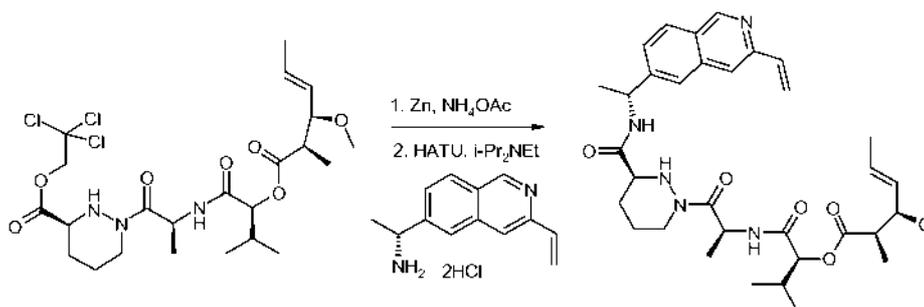


25

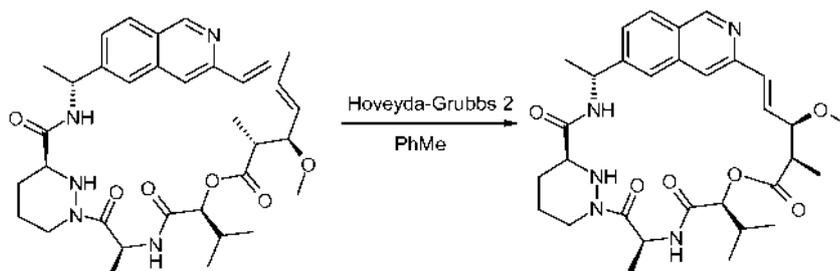
**Compuesto 2j**

*Síntesis del Compuesto 2j:* 2i se suspendió en HCl 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 para dar el compuesto del título en forma de la sal de di-HCl. 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 en forma de un sólido de color beis (530 mg, 63 % en 2 etapas).

30

**Compuesto 2k**

5 *Síntesis del Compuesto 2k:* Se preparó el compuesto 2k de la misma manera que el compuesto 1k, primero reemplazando 1 g con 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-[(S)-2-((E)-(2R,3R)-3-metoxi-2-metil-hex-4-enoiloxi)-3-metil-butirilamino]-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (340 mg, 0,59 mmol) y siguiendo la síntesis para el compuesto 1 g y después reemplazando clorhidrato de (R)-1-(3-vinil-fenil)-etilamina con diclorhidrato de 2j (160 mg, 0,59 mmol) en la síntesis del compuesto 1k para dar el compuesto del título (240 mg, 66 %, 2 etapas) en forma de un aceite viscoso de color pardo claro.

**Compuesto 2**

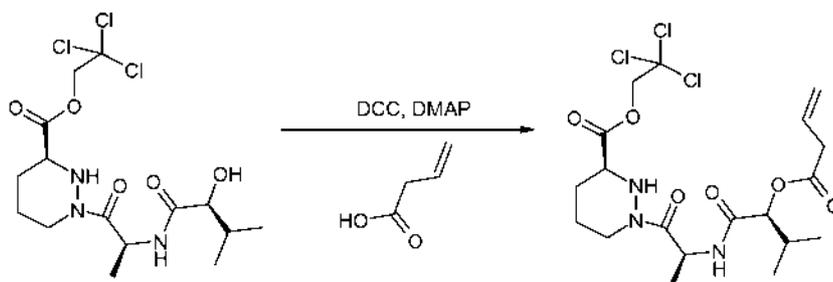
10 *Síntesis del compuesto del título:* Una solución de 2 k (300 mg, 0,48 mmol) en tolueno (161 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 10 min antes de añadir un catalizador de 2<sup>a</sup> generación Hoveyda Grubbs (61 mg, 0,1 mmol). La solución agitada se calentó a 125 °C durante 2 h antes de añadirse una cantidad adicional de catalizador de 2<sup>a</sup> generación Hoveyda Grubbs (61 mg, 0,1 mmol) y se continuó calentando durante 4 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo/acetona 1/0, después 3/1 seguido de TLC preparativa usando acetato de etilo/acetona 8/1 para producir el compuesto del título (4 mg, 1 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0,80-1,11 (m, 6H), 1,20-1,38 (m, 3H), 1,42-1,70 (m, 6H), 1,67-1,88 (m, 2H), 1,89-2,25 (m, 3H), 2,60-2,75 (m, 2H), 2,98-3,18 (m, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,58-3,77 (m, 1H), 4,36-4,67 (m, 2H), 4,91 (s, 1H), 5,18-5,43 (m, 1H), 5,61-5,76 (m, 1H), 6,40-6,65 (m, 1H), 6,82-7,10 (m, 3H), 7,36-7,50 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,85-8,01 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 9,16 (s, 1H). CLEM (m/z) = 580,3 [M+H], Tr = 1,50 min.

15

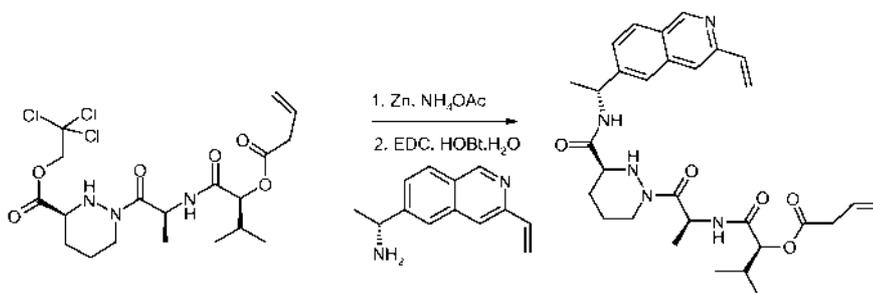
20

**EJEMPLO 3: Compuesto 3**

25

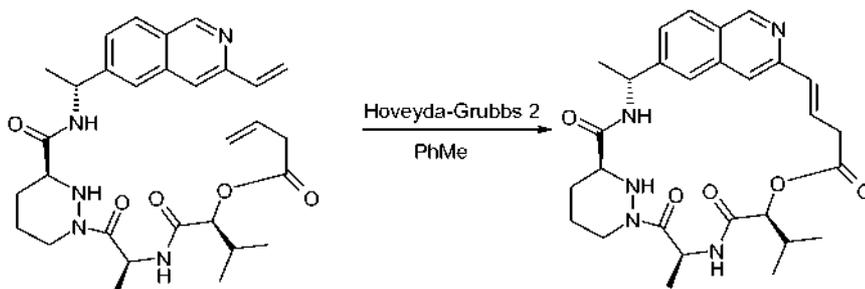
**Compuesto 3a**

30 *Síntesis del Compuesto 3a:* Se preparó el compuesto 3a de la misma manera que el compuesto 1f reemplazando 1c con ácido 3-butenoico para proporcionar el compuesto del título (397 mg, 66 %) en forma de un sólido de color blanco.

**Compuesto 3b**

5 *Síntesis del Compuesto 3b:* A una solución de 3a (390 mg, 0,78 mmol) en tetrahidrofurano (17 ml) y agua (9 ml) se le añadió zinc en polvo (1,11 g, 17,1 mmol) seguido de acetato amónico (899 mg, 11,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La reacción se filtró a través de Celite, el filtrado se acidificó a pH 2 con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío, seguido de co-evaporación a partir de tolueno (2 x). El residuo resultante se disolvió en acetonitrilo anhidro (15 ml) y se añadió 2j (211 mg, 0,78 mmol) seguido de monohidrato de hidroxibenzotriazol (119 mg, 0,78 mmol), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (210 mg, 1,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió gel de sílice a la mezcla de reacción y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexano/acetato de etilo 1/1, después acetato de etilo para dar el compuesto del título (276 mg, 57 %, 2 etapas) en forma de un sólido de color blanco.

15

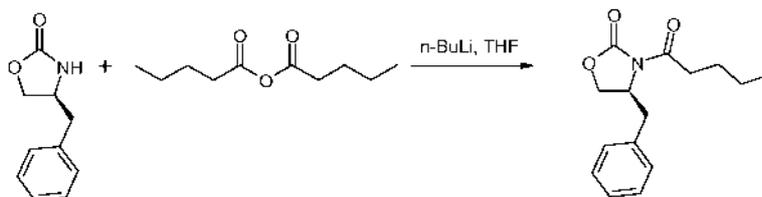
**Compuesto 3**

20 *Síntesis del compuesto del título:* A una solución a reflujo de catalizador de 2<sup>a</sup> generación Hoveyda Grubbs (85 mg, 0,14 mmol) y 2, 6-diclorobenzoquinona (8 mg, 0,05 mmol) en tolueno anhidro (150 ml) se le añadió una solución de 3b (250 mg, 0,45 mmol) en tolueno/dicloroetano (1:1, 9 ml) durante 1 h. Después de 1 h a reflujo, se añadió una cantidad adicional de catalizador de 2<sup>a</sup> generación Hoveyda Grubbs (42 mg, 0,07 mmol) y se continuó calentando se añadió durante 3 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo, después acetato de etilo/acetona 3/1 para producir una espuma de color pardo. Esta se purificó adicionalmente mediante TLC preparativa usando acetato de etilo/acetona 8/1 (2 x) para producir el compuesto del título (2 mg, 1 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0,73-1,20 (m, 9H), 1,40-2,08 (m, 5H), 2,15-2,61 (m, 4H), 3,14-4,15 (m, 6H), 4,78-5,63 (m, 3H), 6,67-7,03 (m, 2H), 7,38-7,58 (m, 2H), 7,83-8,04 (m, 2H), 9,17 (s, 1H). CLEM (m/z) = 522,2 [M+H], Tr = 1,33 min.

25

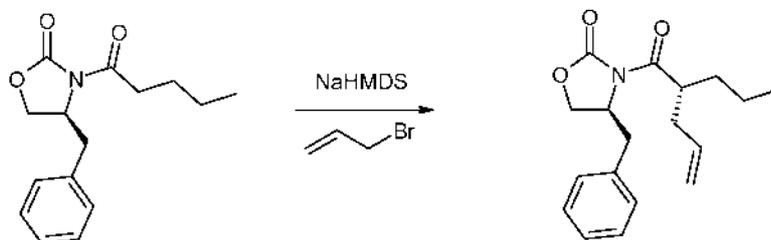
**EJEMPLO 4 - Compuesto 4**

30

**Compuesto 4a**

35 *Síntesis del Compuesto 4a:* A una solución de (S)-4-bencil-2-oxazolidinona (3,85 g, 21,7 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a -78 °C, se le añadió butillitio 2,5 M en hexanos (10 ml, 25 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min. Después, se añadió anhídrido valérico (5,15 ml, 26,1 mmol) y la solución se agitó a -78 °C durante 50 min antes de la adición de salmuera (10 ml). Después, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente cuando se añadió más

salmuera (20 ml). Los extractos orgánicos se extrajeron con acetato de etilo (2 x 50 ml) y el extracto combinado se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó para dar un aceite en bruto. Este se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexano/acetato de etilo 9:1 para producir el compuesto del título (5,24 g, 92 %).



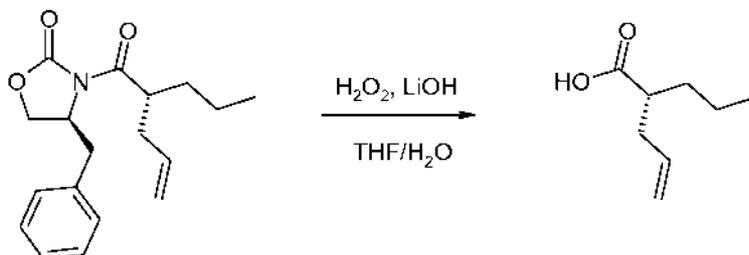
5

**Compuesto 4b**

*Síntesis del Compuesto 4b:* Una solución de 4a (5,24 g, 20,0 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota hexametildisilazano sódico 1 M en tetrahidrofurano (32,1 ml, 32 mmol) y la temperatura interna se mantuvo por debajo de -70 °C. Tras completarse la adición, se continuó agitando a -78 °C durante 1 h. Después de este tiempo, se añadió gota a gota bromuro de alilo (6,98 ml, 80,2 mmol) y la temperatura interna temperatura interna se mantuvo entre -55 °C a -40 °C. Tras completarse la adición, se continuó agitando entre -55 °C y -40 °C durante 3 h, después de lo cual se añadió cloruro de amonio saturado (20 ml) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Los extractos orgánicos se extrajeron con acetato de etilo (2 x 100 ml), se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron para dar un aceite en bruto de color amarillo. Este se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexano/acetato de etilo 1:0, después 95:5, después 9:1 para producir el compuesto del título (2,95 g, 49 %).

10

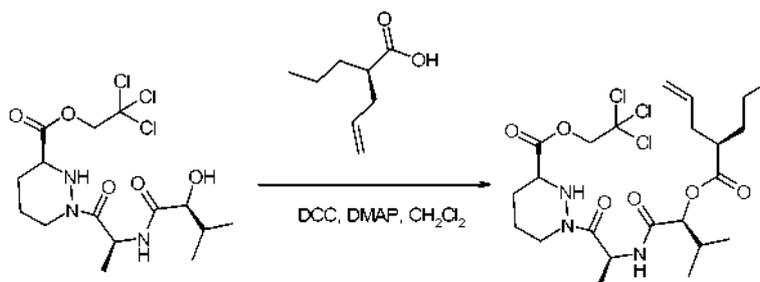
15

**Compuesto 4c**

*Síntesis del Compuesto 4c:* Se enfrió una solución de 4b (2,95 g, 9,79 mmol) en tetrahidrofurano (72 ml) y agua (36 ml) a 0 °C. Se añadió peróxido de hidrógeno acuoso al 30 % (4,72 ml, 48,9 mmol) seguido de una solución de hidróxido de litio (470 mg, 19,6 mmol) en agua (7,2 ml). La mezcla se agitó a 0 °C y después de 3,42 h se añadió una solución de sulfito sódico (11,3 g, 90 mmol) en agua (36 ml) y la solución se agitó a 0 °C durante 15 min. La solución se trató con hidrogenocarbonato sódico saturado hasta pH = 9-10, después la fase acuosa se lavó con acetato de etilo (3 x 100 ml), después se acidificó a pH = 1-2 con ácido sulfúrico 1 M y se extrajo con éter dietílico (3 x 100 ml). Los extractos de éter dietílico se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto del título (649 mg, 47 %) en forma de un aceite incoloro.

20

25

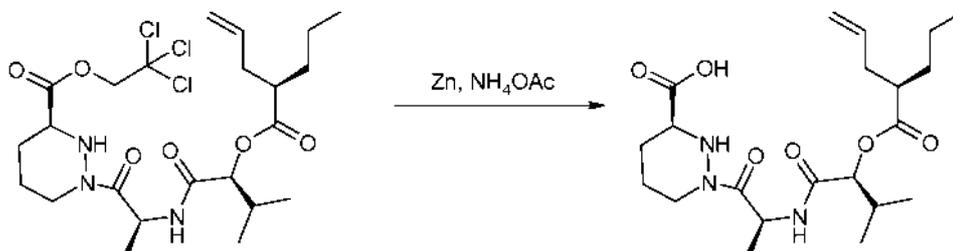
**Compuesto 4d**

30

*Síntesis del Compuesto 4d:* A una solución de 1e (790 mg, 1,82 mmol) en diclorometano (9 ml) a temperatura ambiente, se le añadieron 4c (388 mg, 2,19 mmol), *N,N*-diciclohexilcarbodiimida (564 mg, 2,74 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (223 mg, 1,82 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (50 ml) y se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio. La fase acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano (2 x 50 ml) y los extractos

35

orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron para dar un residuo de color blanco. Este se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexano/acetato de etilo 1:0 a 1:1 para producir el compuesto del título (916 mg, 90 %).

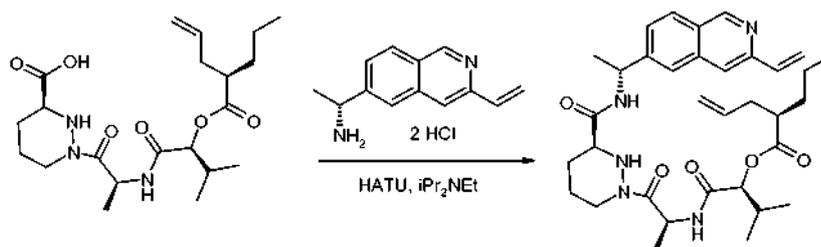


5

**Compuesto 4e**

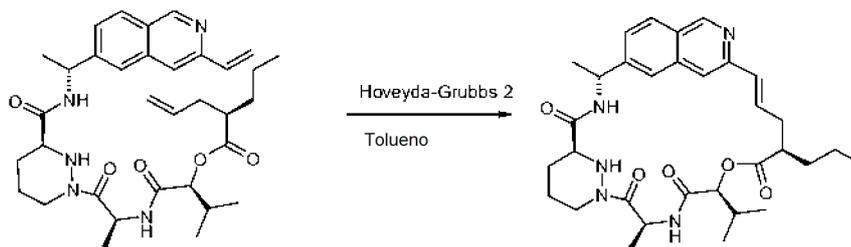
*Síntesis del Compuesto 4e:* Se preparó una solución de 4d (916 mg, 1,65 mmol) en tetrahidrofurano (41 ml) y se añadió zinc en polvo (2,37 g, 36,2 mmol) seguido de una solución de acetato amónico (1,90 g, 24,7 mmol) en agua (10,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La reacción se filtró a través de hyfflosupercel lavándose a través de con acetato de etilo y hidrogenosulfato potásico acuoso saturado. La mezcla se trató con ácido clorhídrico (1 M, 5 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 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 (675 mg, 89 %) en forma de un sólido de color blanco.

15

**Compuesto 4f**

*Síntesis del Compuesto 4f:* Se disolvió 4e (368 mg, 0,87 mmol) en acetonitrilo (5 ml) y se añadió 2j (180 mg, 0,77 mmol) seguido de *N,N*-diisopropiletamina (535  $\mu$ l, 3,07 mmol) y metanamio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (409 mg, 1,08 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 2 M (15 ml) y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se repartió entre agua (100 ml) y acetato de etilo (100 ml). La capa acuosa se separó y se volvió a extraer con acetato de etilo (100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron para dar un residuo en bruto. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo para dar el compuesto del título (440 mg, 95 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

25

**Compuesto 4**

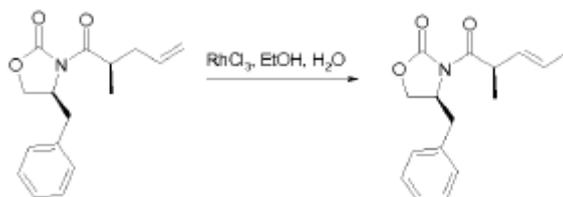
*Síntesis del compuesto del título:* Una solución de 4f (440 mg, 0,73 mmol) en tolueno (242 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 15 min, después se añadió un catalizador de 2<sup>a</sup> generación Hoveyda-Grubbs (91 mg, 0,15 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100-110 °C durante 2,5 h. Después de este tiempo, se añadió más catalizador de 2<sup>a</sup> generación (91 mg, 0,15 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 1 h y se dejó enfriar a temperatura ambiente. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de *iso*-hexano/acetato de etilo 1:1 hasta acetato de etilo puro. El producto impuro (160 mg) se purificó adicionalmente por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de diclorometano/acetona 99:1 a 4:1. El producto puro (4,4 mg) se obtuvo junto con fracciones impuras, que se purificaron adicionalmente mediante HPLC preparativa de fase inversa en donde se recogió producto puro (22,6 mg). Después de la purificación el compuesto del título se recogió (27 mg total, 6 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 0,93-1,11 (m, 11H), 1,24-1,47 (m, 6H), 1,63-1,82 (m, 3H), 1,84-2,01 (m, 3H), 2,41-2,72 (m, 2H), 2,82 (td, *J* = 13,1, 3,1 Hz, 1H), 3,59-3,70

30

35

(m, 1H), 4,46 (dd,  $J = 9,8, 3,3$  Hz, 1H), 4,70-4,79 (m, 2H), 5,17 (c,  $J = 6,9$  Hz, 1H), 5,83-5,96 (m, 1H), 6,70 (d,  $J = 16,5$  Hz, 1H), 6,85-6,99 (m, 1H), 7,59 (dd,  $J = 8,5, 1,6$  Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,03 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 8,54 (a d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 9,10 (s, 1H). CLEM (m/z) 578,3 [M+H], Tr = 1,67 min.

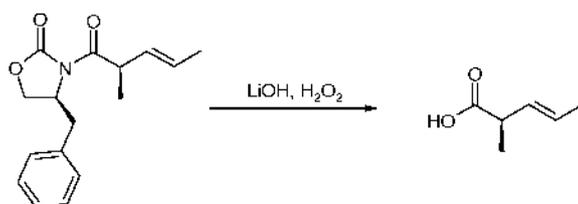
### 5 EJEMPLO 5 - Compuesto 5



**Compuesto 5a**

10 *Síntesis del Compuesto 5a:* A (S)-4-bencil-3-((R)-2-metil-pent-4-enoil)-oxazolidin-2-ona (Preparada como en JACS 1990, 112 (8) 2998-3017, 2,5 g, 9,16 mmol) en etanol (13 ml) y agua (1,5 ml) a temperatura ambiente se le añadió hidrato de tricloruro de rodio (48 mg, 0,23 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 8 h, se enfrió y se concentró al vacío. Al residuo resultante se le añadió agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío para producir el compuesto del título (2,2 g, 88 %) en forma de un aceite de color pardo.

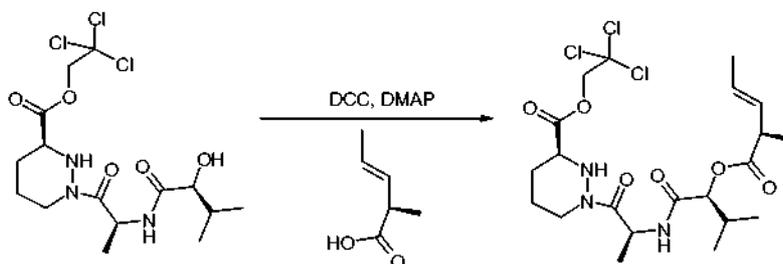
15



**Compuesto 5b**

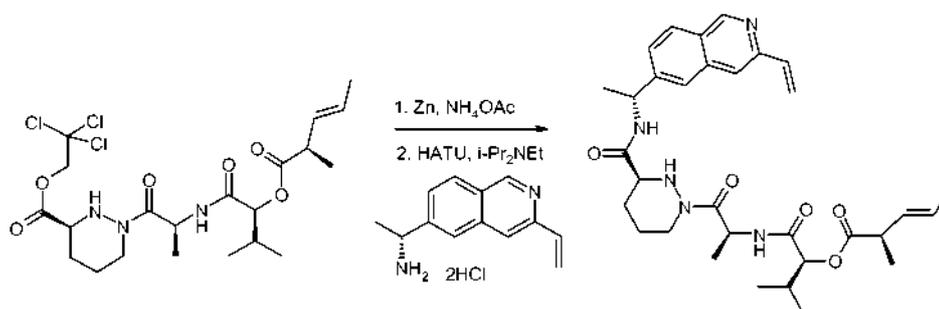
20 *Síntesis del Compuesto 5b:* A 5a (2,2 g, 8,1 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml) y agua (20 ml) a 0 °C se le añadió hidróxido de litio (16 ml, solución 2,0 M en agua, 32,2 mmol) y peróxido de hidrógeno (6,6 ml, solución acuosa 30 %, 64,5 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 16 h y después se detuvo mediante la adición cuidadosa de tiosulfato sódico acuoso. La mezcla de reacción se concentró para retirar el tetrahidrofurano y después se lavó dos veces con diclorometano. La capa acuosa se acidificó a pH 1 con ácido clorhídrico 2 M y se extrajo dos veces con éter dietílico. 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 *iso*-hexano/acetato de etilo 5/1 para proporcionar el compuesto del título (530 mg, 57 %) en forma de un aceite transparente.

25

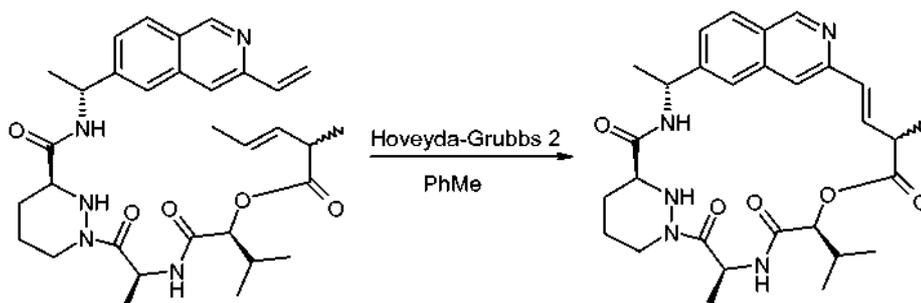


**Compuesto 5c**

30 *Síntesis del Compuesto 5c:* Se preparó el compuesto 5c de la misma manera como el 1f reemplazando 1c con 5b (250 mg, 2,2 mmol), para proporcionar el compuesto del título (750 mg, 77 %) en forma de una espuma de color blanco.

**Compuesto 5d**

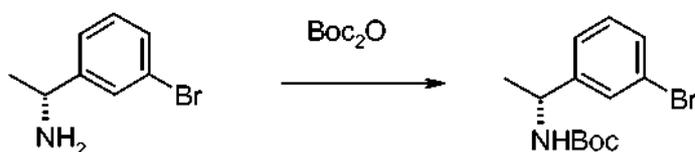
5 *Síntesis del Compuesto 5d:* A una solución de 5c (750 mg, 1,42 mmol) en tetrahidrofurano (35 ml) y agua (20 ml) se le añadió zinc en polvo (2,03 g, 31,2 mmol) seguido de acetato amónico (1,64 g, 21,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La reacción se filtró a través de Celite, el filtrado se acidificó a pH 2 con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío, seguido de co-evaporación a partir de tolueno (2 x). El residuo resultante se disolvió en acetonitrilo anhidro (15 ml) y se añadió 2j (385 mg, 1,4 mmol) seguido de *N,N*-diisopropiletilamina (743  $\mu$ l, 4,3 mmol) y metanamino hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (755 mg, 2,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió gel de sílice a la mezcla de reacción y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo para dar el compuesto del título (580 mg, 71 %, 2 etapas) en forma de un aceite viscoso transparente.

**Compuesto 5**

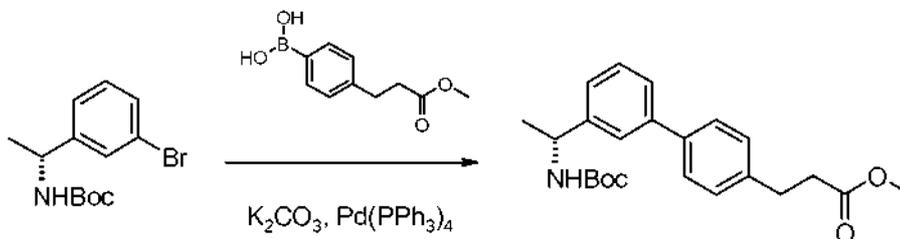
15 *Síntesis del compuesto del título:* Una solución de 5d (250 mg, 0,43 mmol) en tolueno (144 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 30 min antes de calentarse a 70 °C y añadirse un catalizador de 2ª generación Hoveyda Grubbs (54 mg, 0,09 mmol). La solución agitada se calentó a 125 °C durante 45 min. Se añadió una cantidad adicional de catalizador de 2ª generación Hoveyda Grubbs (50 mg, 0,08 mmol) y se continuó calentando durante 2 h. Se añadió otra porción de catalizador de 2ª generación Hoveyda Grubbs (27 mg, 0,04 mmol) y se continuó calentando durante 3 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió isocianoacetato potásico (120 mg) en metanol (2 ml). Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se concentró a aproximadamente la mitad de su volumen original, se trató con gel de sílice y después se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo/acetona 1/0, después 5/1 para producir un sólido de color blanco. Este se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa de fase inversa para producir el compuesto del título (2 mg, 1 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, d<sub>4</sub>-MeOH, mezcla diastereomérica 2:1, picos del diastereómero principal indicados) 0,99 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,01 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,47 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,56-1,64 (m, 6H), 1,65-1,79 (m, 1H), 1,83-2,00 (m, 3H), 2,09-2,25 (m, 1H), 2,73-2,87 (m, 1H), 3,41-3,52 (m, 1H), 3,63-3,71 (m, 1H), 4,38-4,48 (m, 1H), 5,12 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,18 (c, *J* = 6,7 Hz, 1H), 5,82 (c, *J* = 7,1 Hz, 1H), 6,47 (dd, *J* = 16,0, 6,3 Hz, 1H), 6,67 (dd, *J* = 16,0, 1,0 Hz, 1H), 7,60-7,67 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 9,14 (s, 1H). CLEM (*m/z*) = 536,2 [M+H], Tr = 1,30 min.

**EJEMPLO 6 - Compuesto 6**

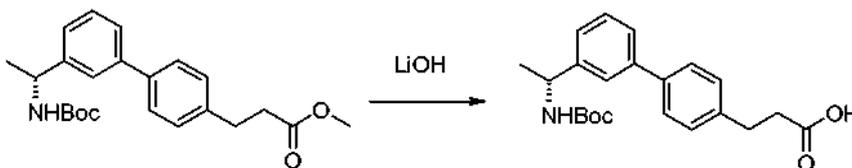
35

**Compuesto 6a**

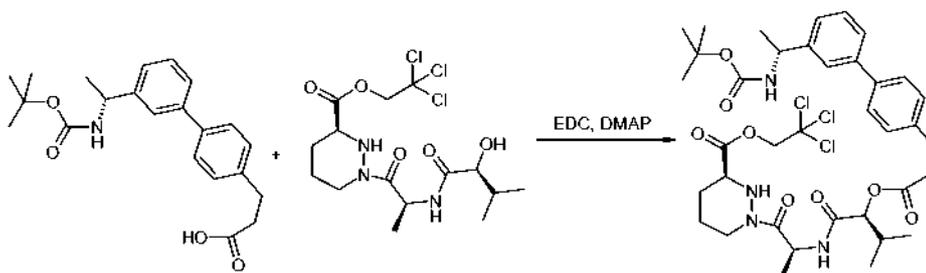
*Síntesis del Compuesto 6a:* Una solución de (R)-bromo- $\alpha$ -metilbencilamina (2,0 g, 10 mmol) en diclorometano (20 ml) se trató con una solución de dicarbonato di-*tert*-butilo (2,4 g, 11 mmol) en diclorometano (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución se lavó con ácido clorhídrico 2 M, 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 *iso*-hexano/acetato de etilo 20:1 a 6:1 para proporcionar el compuesto del título (2,51 g, 84 %) en forma de un sólido de color blanco.

**Compuesto 6b**

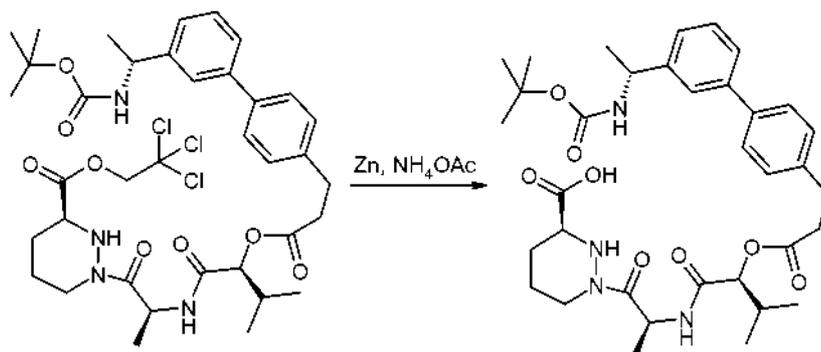
*Síntesis del Compuesto 6b:* Una mezcla de 6a (900 mg, 3 mmol), ácido 4-(2-metoxicarboniletil)fenilborónico (624 mg, 3 mmol) en 1,2-dimetoxietano (10 ml) y carbonato potásico (828 mg, 6 mmol) en agua (2 ml), se agitó a temperatura ambiente. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (172 mg, 0,15 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C en un reactor de microondas durante 1 hora. La capa orgánica se separó. 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 un gradiente de *iso*-hexanos/acetato de etilo 20:1 a 5:1 para proporcionar el compuesto del título (958 mg, 83 %) en forma de un sólido de color blanco.

**Compuesto 6c**

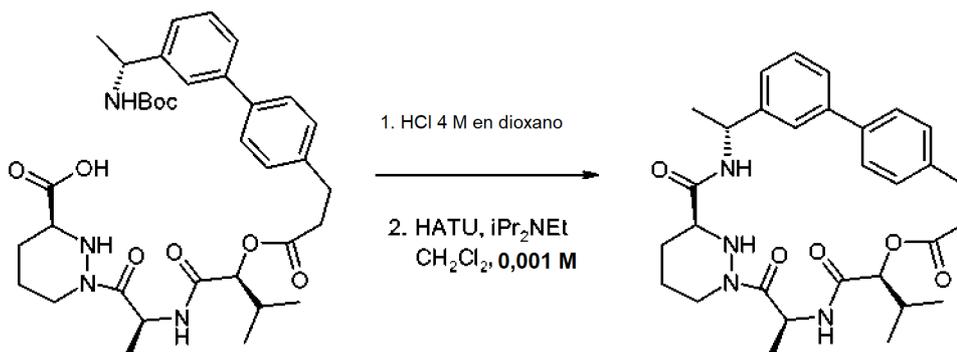
*Síntesis del Compuesto 6c:* Una solución de 6b (958 mg, 2,5 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se agitó a 5 °C. Se añadió una solución de hidrato de hidróxido de litio (300 mg, 5 mmol) en agua (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 1 hora y después a temperatura ambiente durante 1 hora. La mayoría del disolvente se evaporó y se añadió agua y se añadió ácido clorhídrico 2 M para ajustar el pH de la solución a pH 2. 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 para proporcionar el compuesto del título (883 mg, 96 %) en forma de un sólido de color blanco.

**Compuesto 6d**

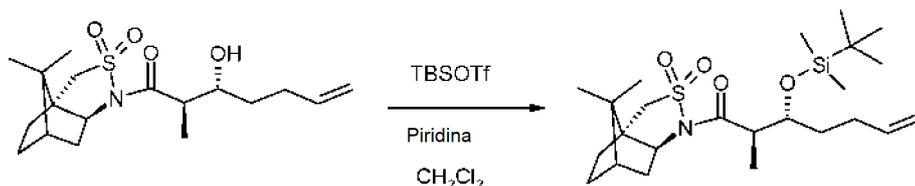
*Síntesis del Compuesto 6d:* Una solución de 6c (1,6 g, 4,3 mmol), 1e (1,86 g, 4,3 mmol) en diclorometano (60 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (1,25 g, 6,5 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (525 mg, 4,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y la solución se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico (pH 2-3), agua y 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 *iso*-hexanos/acetato de etilo 6:4 seguido de cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexanos/acetato de etilo 6:4 para proporcionar el compuesto del título (2,0 g, 60 %) en forma de una espuma de color blanco.

**Compuesto 6e**

5 *Síntesis del Compuesto 6e:* Una solución de 6d (1,96 g, 2,5 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió polvo de zinc (3,58 g, 55 mmol) seguido de una solución de acetato amónico (2,9 g, 37,5 mmol) en agua (25 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el lecho del filtro se lavó con acetato de etilo y ácido clorhídrico 2 M. El filtrado se acidificó a pH 2 con 2 M ácido clorhídrico y se añadió cloruro sódico para saturar la capa acuosa. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó. El residuo se volvió a evaporar con acetato de etilo (3 x), tolueno (4 x) y se secó para proporcionar el compuesto del título (1,56 g, 95 %) en forma de un sólido de color blanco.

**Compuesto 6**

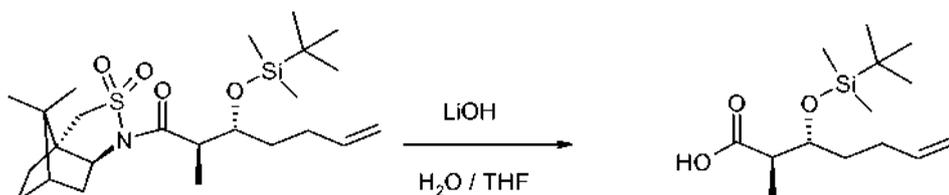
15 *Síntesis del compuesto del título:* Una mezcla de 6e (850 mg, 1,3 mmol) en HCl 4 M en 1,4-dioxano (12 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 1 h. El disolvente se evaporó y el residuo se trituró con éter dietílico (3 x). El sólido resultante se recogió, se lavó con éter dietílico y se secó para proporcionar clorhidrato del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-{3-[3'-((R)-1-aminoetil)-bifenil-4-il]-propioniloxi)-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (1,3 mmol). Una solución de clorhidrato del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-{3-[3'-((R)-1-aminoetil)-bifenil-4-il]-propioniloxi)-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (1,3 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (671 mg, 0,9 ml, 5,2 mmol) en diclorometano (1300 ml) se agitó a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió metanamino hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (988 mg, 2,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de *iso*-hexanos/acetona 7:3 a 1:1 seguido de cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo. El sólido resultante se trituró con éter y el sólido se recogió y se secó para proporcionar el compuesto del título (395 mg, 57 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 0,94 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,00 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,31 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,54 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,85-2,20 (m, 5H), 2,65-3,10 (m, 5H), 3,53-3,59 (m, 1H), 4,38-4,25 (m, 1H), 4,64 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 4,72 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 5,05 (c, *J* = 6,9 Hz, 1H), 5,24 (c, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,82-4,90 (m, 2H), 7,23-7,30 (m, 3H), 7,37-7,55 (m, 5H). CLEM (m/z) 535,2 [M+H], Tr = 5,11 min.

**EJEMPLO 7: (E)-(2R,5S,11S,14S,17R,18R)-18-Hidroxi-14-isopropil-2,11,17-trimetil-15-oxa-3,9,12,28-tetraaza-triciclo[21,3.1,1\*5,9\*]octacosona-1(26),21,23(27),24-tetraeno 4,10,13,16-tetraona - Compuesto 7****Compuesto 7a:**

5

*Síntesis del Compuesto 7a:* Una solución 1a (12,0 g, 0,034 mol) en diclorometano anhidro (520 ml) se enfrió a 0 °C antes de la adición de piridina (5,5 ml, 0,068 mol), después *tert*-butildimetilsilil éster del ácido trifluorometanosulfónico (9 ml, 0,039 mol). La reacción se agitó a 0 °C durante 15 min, después se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (400 ml). La capa acuosa se volvió a extraer con diclorometano (200 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (200 ml) y después 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.

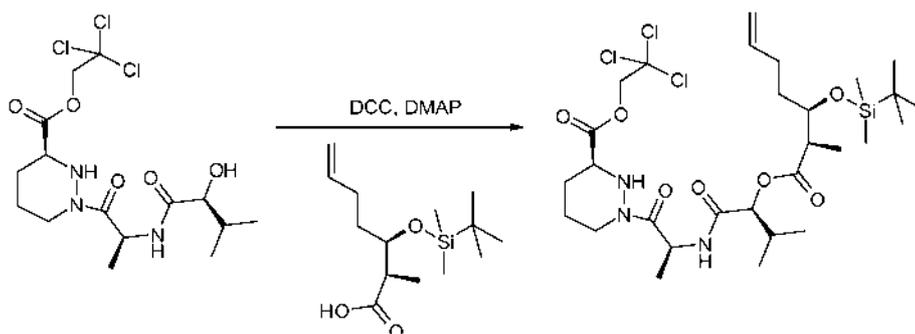
10

**Compuesto 7b**

15

*Síntesis del Compuesto 7b:* Una solución de 7a (15,29 g, 0,0325 mol) en tetrahidrofurano (300 ml) se preparó y se añadió una solución acuosa de hidróxido de litio (2 M, 120 ml). La mezcla agitada se calentó a 60 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se trató con ácido clorhídrico 2 M (250 ml). Las capas se separaron y la capa 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 blanquecino. El sólido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando éter dietílico/*iso*-hexano 3:7 para producir el producto del título (7,18 g, 81 %) en forma de una goma incolora.

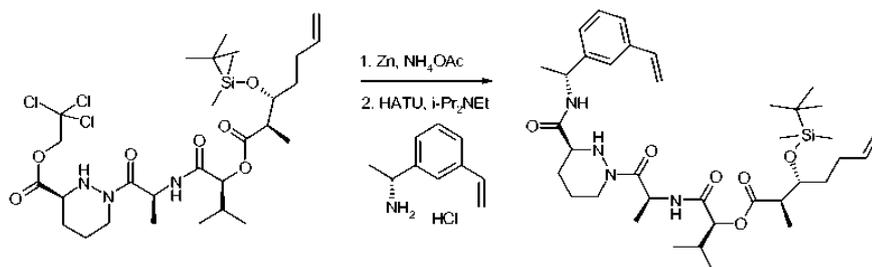
20

**Compuesto 7c**

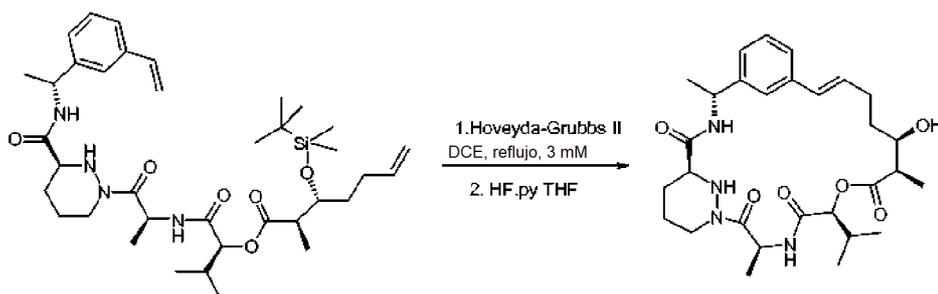
25

*Síntesis del Compuesto 7c:* A 1e (510 mg, 1,2 mmol) en diclorometano anhidro (4 ml) a temperatura ambiente y en una atmósfera de nitrógeno se le añadió 7b (385 mg, 1,41 mmol), diclohexilcarbodiimida (364 mg, 1,8 mmol) y 4-*N,N*-dimetilaminopiridina (142 mg, 1,2 mmol). La suspensión de color blanco se agitó a temperatura ambiente durante 20 h antes de la adición de gel de sílice y concentrarse al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexano/acetato de etilo 2/1 para proporcionar el compuesto del título (700 mg, 86 %) en forma de un aceite viscoso, transparente.

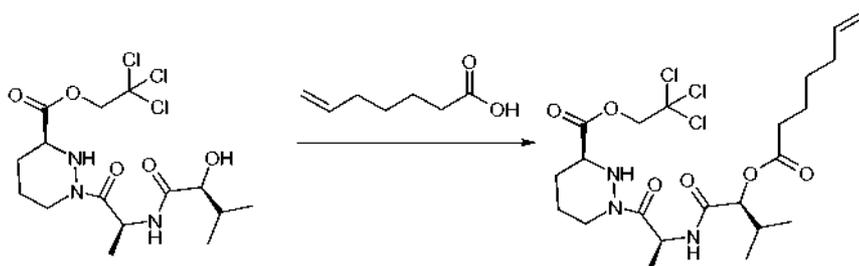
30

**Compuesto 7d**

Síntesis del Compuesto 7d: A una solución de 7c (700 mg, 1,02 mmol) en tetrahidrofurano (22 ml) y agua (13 ml) se le añadió zinc en polvo (1,46 g, 22,4 mmol) seguido de acetato amónico (1,2 g, 15,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La reacción se filtró a través de Celite y se concentró al vacío para retirar el tetrahidrofurano. La solución resultante se acidificó a pH 1-2 con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con diclorometano (2 x). Las capas orgánicas se secaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío, seguido de co-evaporación a partir de tolueno (2 x). El aceite viscoso incoloro resultante se disolvió en acetonitrilo anhidro (8 ml) y se añadió 1j (187 mg, 1,0 mmol) seguido de *N,N*-diisopropiletilamina (900  $\mu$ l, 5,1 mmol) y metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (542 mg, 1,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. Se añadió gel de sílice a la mezcla de reacción y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexano/acetato de etilo 1/1 para dar el compuesto del título (450 mg, 64 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

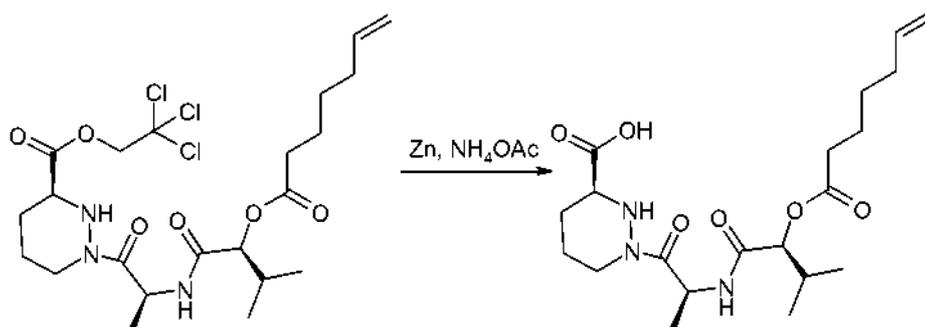
**Compuesto 7**

Síntesis del compuesto del título: Una solución de 7d (450 mg, 0,66 mmol) en 1,2-dicloroetano (219 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 15 min antes de añadir el catalizador de 2<sup>a</sup> generación Hoveyda Grubbs (41 mg, 0,07 mmol). La solución agitada se calentó a 80 °C durante 2 h. La reacción se enfrió, se concentró a aproximadamente 20 ml, se trató con gel de sílice y después se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*hexano/acetato de etilo 1/1, después 1/3 para producir (E)-(2R,5S,11S,14S,17R,18R)-18-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-14-isopropil-2,11,17-trimetil-15-oxa-3,9,12,28-tetraazatriciclo[21,3,1,1\*5,9\*]octacosano-1(26),21,23(27),24-tetraeno-4,10,13,16-tetraona (138 mg) en forma de una espuma de color pardo. La espuma (80 mg, 0,12 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (6,5 ml) y se transfirió a un vial de polipropileno. A temperatura ambiente se añadió fluoruro de hidrógeno•piridina (102  $\mu$ l, 1,2 mmol) a la mezcla de reacción seguido de agitación durante 1 h. Se añadió una cantidad adicional de fluoruro de hidrógeno•piridina (600  $\mu$ l, 7,1 mmol), seguido de agitación durante 1 h. Se añadió más fluoruro de hidrógeno•piridina (700  $\mu$ l, 8,2 mmol) y después de 1 h la reacción se interrumpió mediante la adición lenta de la mezcla de reacción a una solución agitada de acetato de etilo/cloruro de amonio acuoso saturado. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo además con acetato de etilo (2 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/acetona 8/1 para proporcionar el compuesto del título (33 mg, 16 %, 2 etapas) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>CN) 0,92 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,97 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,26 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,31 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,41 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,43-1,63 (m, 4H), 1,78-1,89 (m, 2H), 2,03-2,09 (m, 1H), 2,40-2,49 (m, 2H), 2,50-2,56 (m, 1H), 2,65-2,72 (m, 1H), 3,32 (td, *J* = 11,0, 2,4 Hz, 1H), 3,49-3,61 (m, 1H), 4,07 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 4,31 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 4,74 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,97-5,04 (m, 1H), 5,18-5,25 (m, 1H), 6,27-6,34 (m, 1H), 6,38 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 6,96-7,31 (m, 6H). CLEM (*m/z*) = 543,2 [M+H], Tr = 2,27 min.

**EJEMPLO 8: (E)-(2R,5S,11S,14S)-14-Isopropil-2,11-dimetil-15-oxa-3,9,12,28-tetraaza-triciclo[21.3.1.1\*5,9\*]octacosona-1(27),21,23,25-tetraeno-4,10,13,16-tetraona - Compuesto 8****Compuesto 8a**

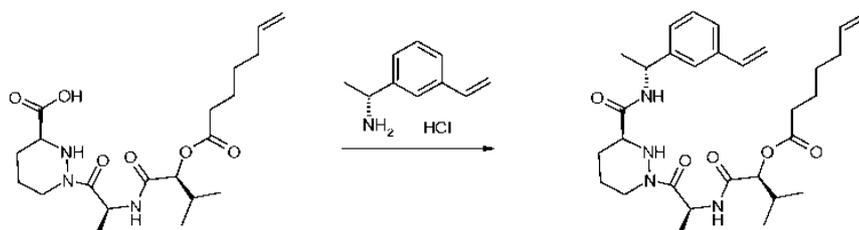
5 *Síntesis del Compuesto 8a:* A una solución de 1e (791 mg, 1,83 mmol) en diclorometano (9 ml) a temperatura ambiente, se le añadió ácido hept-6-enoico (0,296 ml, 2,19 mmol), *N,N*-diciclohexilcarbodiimida (564 mg, 2,74 mmol) y 4-*N,N*-dimetilaminopiridina (223 mg, 1,82 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de este tiempo la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (50 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La fase acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano (2 x 50 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron para dar un residuo de color blanco. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de *iso*-hexano/acetato de etilo 1:1 a acetato de etilo puro para producir el compuesto del título (774 mg, 81 %).

15

**Compuesto 8b**

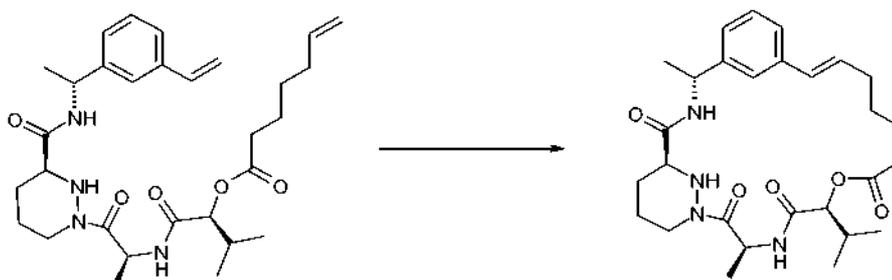
20 *Síntesis del Compuesto 8b:* Una solución de 8a (650 mg, 1,20 mmol) en tetrahidrofurano (29 ml) se preparó y se añadió zinc en polvo (1,72 g, 26,3 mmol) seguido de una solución de acetato amónico (1,38 g, 18,0 mmol) en agua (7,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. La reacción se filtró a través de hyfflosupercel lavándose a través de con acetato de etilo y hidrogenosulfato 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 100 ml) para dar el compuesto del título (492 mg, rendimiento cuantitativo) en forma de un sólido de color blanco.

25

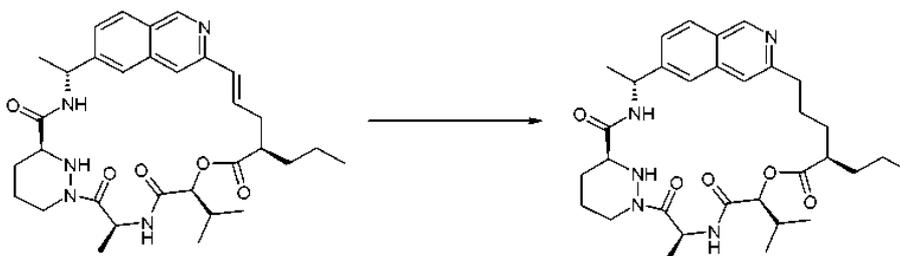
**Compuesto 8c**

30 *Síntesis del Compuesto 8c:* A 8b (257 mg, 0,63 mmol) disuelto en acetonitrilo (2 ml) se le añadió 1j (122 mg, 0,83 mmol) seguido de *N,N*-diisopropiletilamina (435  $\mu$ l, 2,5 mmol) y metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (333 mg, 0,88 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla se evaporó a sequedad durante las 48 horas, por lo que este residuo se repartió entre agua (100 ml) y acetato de etilo (100 ml). La capa acuosa se separó y se volvió a extraer con acetato de etilo (100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron para dar un residuo en bruto. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de *iso*-hexano/acetato de etilo 7:3 a 1:1 a acetato de etilo puro para dar el compuesto del título (194 mg, 57 %).

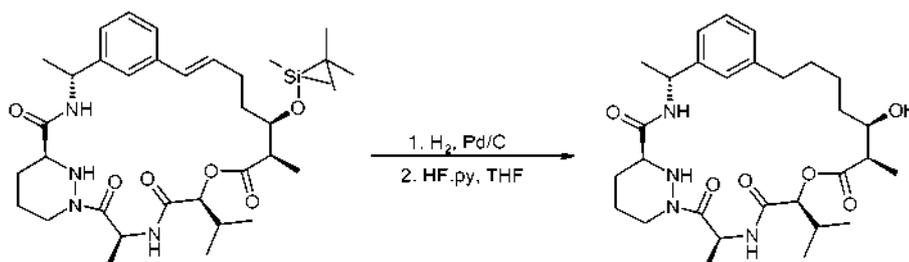
35

**Compuesto 8**

*Síntesis del compuesto del título:* Una solución de 8c (194 mg, 0,36 mmol) en 1,2-dicloroetano se desgasificó con nitrógeno durante 15 min, después se añadió catalizador de 2ª generación Hoveyda-Grubbs (23 mg, 0,04 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2,3 h. Después de este tiempo la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de isohexano/acetato de etilo 1:9 a acetato de etilo puro. Se obtuvo producto impuro (74 mg) que se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa de fase inversa en donde el compuesto del título se recogió (28 mg, 15 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD). 0,96 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,99 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,41-1,51 (m, 8H), 1,59-1,82 (m, 4H), 1,85-1,96 (m, 2H), 2,02-2,26 (m, 3H), 2,32-2,57 (m, 2H), 2,80 (td, *J* = 12,9, 2,2 Hz, 1H), 3,50 (dd, *J* = 11,0, 2,5 Hz, 1H), 4,39 (*d a*, *J* = 13,2 Hz, 1H), 4,76 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,99 (c, *J* = 6,9 Hz, 1H), 5,46 (c, *J* = 7,1 Hz, 1H), 6,19 (m, 1H), 6,40 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 7,11-7,17 (m, 1H), 7,20-7,30 (m, 3H). CLEM (*m/z*) 513,2 [M+H], Tr = 2,58 min.

**15 EJEMPLO 9 - Compuesto 9****Compuesto 9**

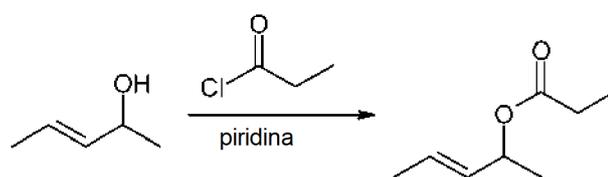
A una solución del compuesto 4 (16,6 mg, 0,0287 mmol) en acetato de etilo (10 ml) se le añadió paladio al 10 % sobre carbono (5 mg) y se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 1,5 h. Después, se añadió paladio al 10 % sobre carbono (5 mg) adicional y la agitación se continuó en una atmósfera de hidrógeno durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite para retirar el catalizador y se evaporó, después se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para producir el compuesto del título (5,3 mg, 32 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 0,89-1,05 (m, 9H), 1,29-1,46 (m, 2H), 1,59 (dd, *J* = 7,1, 1,6 Hz, 6H), 1,65-1,99 (m, 7H), 2,09-2,18 (m, 1H), 2,43-2,58 (m, 1H), 2,74-3,06 (m, 3H), 3,57-3,68 (m, 1H), 4,43 (dd, *J* = 13,4, 2,7 Hz, 1H), 4,59 (*s a*, 3H), 4,66 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,15 (c, *J* = 6,9 Hz, 1H), 5,66-5,78 (m, 1H), 7,58 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,40 (*a d*, *J* = 8,7 Hz, 1H), 9,08 (s, 1H). CLEM (*m/z*) 580,3 [M+H], Tr = 1,53 min.

**30 EJEMPLO 10: (2R,5S,11S,14S,17R,18R)-18-Hidroxi-14-isopropil-2,11,17-trimetil-15-oxa-3,9,12,28-tetraazatriciclo[21,3,1,1\*5,9\*]octacos-1(26),23(27),24-trieno-4,10,13,16-tetraona - Compuesto 10****Compuesto 10**

35 A (E)-(2R,5S, 11S, 14S, 17R, 18R)-18-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-14-isopropil-2,11,17-trimetil-15-oxa-3,9,12,28-

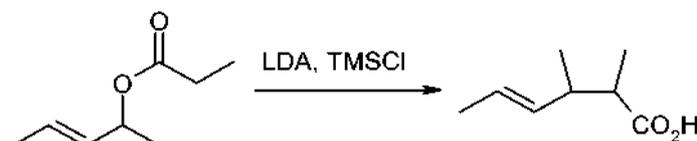
tetraaza-triciclo[21,3,1,1\*5,9\*]octacosa-1(26),21,23(27),24-tetraeno-4,10,13,16-tetraona (50 mg, 0,08 mmol) en acetato de etilo (10 ml) a temperatura ambiente se le añadió paladio al 10 % sobre carbono (50 mg). El sistema se purgó con gas hidrógeno y se agitó vigorosamente durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el lecho del filtro se lavó con metanol. El filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (5 ml) y se transfirió a un vial de polipropileno. A temperatura ambiente, se añadió fluoruro de hidrógeno•piridina (1,3 ml, 15,2 mmol) a la mezcla de reacción seguido de agitación durante 3 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se detuvo mediante la adición cuidadosa de cloruro de amonio acuoso saturado. La capa orgánica se separó, se secó a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo/acetona 5/1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Este se purificó adicionalmente triturando con éter dietílico, filtrando y secando el sólido al vacío (20 mg, 48 %, 2 etapas). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>CN) 0,90-1,00 (m, 6H), 1,24-1,30 (m, 6H), 1,43 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,32-2,08 (m, 11H), 2,45-2,81 (m, 4H), 3,23-3,36 (m, 1H), 3,47-3,59 (m, 1H), 3,67 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 4,02 (d, *J* = 11,8 Hz, 1 H), 4,29 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 4,75 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,95-5,08 (m, 1H), 5,16-5,29 (m, 1H), 7,03-7,29 (m, 6H). CLEM (m/z) = 545,3 [M+H], Tr = 2,15 min.

### EJEMPLO 11 - Compuesto 11



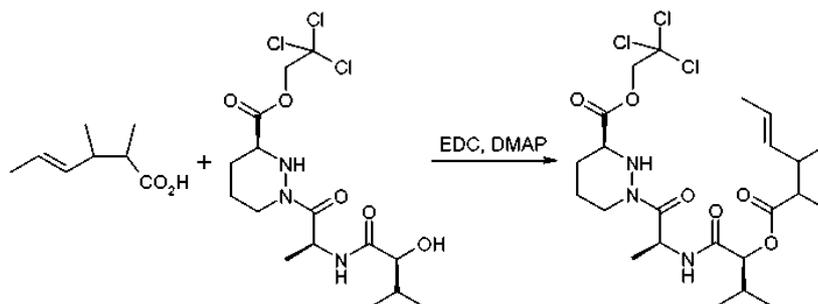
**Compuesto 11a**

**Síntesis del Compuesto 11a:** Una solución enfriada (0 °C) de (E)-pent-3-en-2-ol (1,024 g, 11,887 mmol) en diclorometano (30 ml) se trató posteriormente con piridina (1,222 g, 1,3 ml, 15,452 mmol) y cloruro de propionilo (1,430 g, 1,3 ml, 15,452 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 y después los orgánicos se combinaron, se filtraron a través de un separador de fase 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 isohexano/Et<sub>2</sub>O 1:0 a 9:1 para proporcionar el compuesto del título (787 mg, 46 %) en forma de un aceite incoloro.



**Compuesto 11b:**

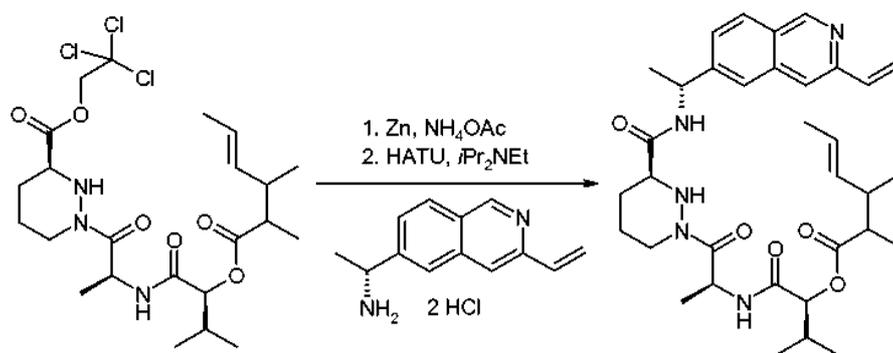
**Síntesis del Compuesto 11b:** Una solución enfriada (0 °C) de *N,N*-diisopropilamina (672,0 mg, 930 µl, 6,641 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se trató con *n*-butillitio (2,5 M en hexanos, 2,4 ml, 6,088 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 20 min, esta solución se enfrió a -78 °C y posteriormente se trató con clorotrimetilsilano (841,7 mg, 990 µl, 7,748 mmol) y una solución de 11a (787,0 mg, 5,534 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente. Después de 16 h, la reacción se detuvo con ácido clorhídrico 1 M (40 ml) y el pH se ajustó a 2 con ácido clorhídrico 2 M. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 ml), 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 50 g eluyendo con un gradiente continuo de *iso*-hexano/acetato de etilo 1:0 a 4:1 para proporcionar el compuesto del título (375 mg, 48 %) en forma de un aceite incoloro.



**Compuesto 11c**

**Síntesis del Compuesto 11c:** Se preparó el compuesto 11c de la misma manera que el Compuesto 1f usando 11b y

clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida en lugar de 1c y N,N'-diclohexil carbodiimida en un rendimiento del 60 %.

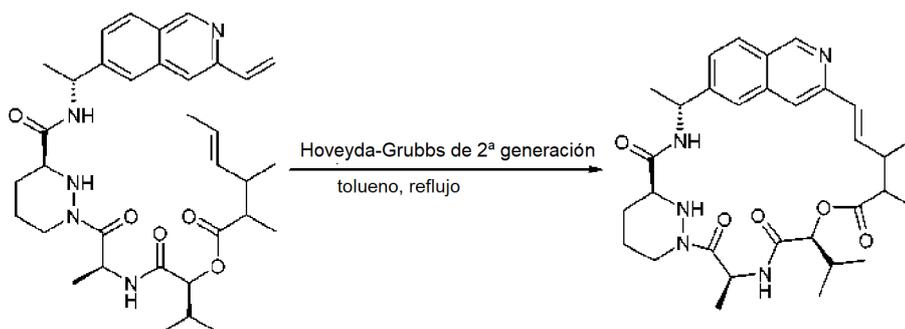


**Compuesto 11 d**

5

*Síntesis del Compuesto 11d:* Se preparó el compuesto 11d de la misma manera que el compuesto 1k, usando primero 11c en lugar de 1f en la preparación de 1 g y después, usando diclorhidrato de (R)-1-(3-vinil-isoquinolin-6-il)-etilamina en lugar de clorhidrato de (R)-1-(3-vinil-fenil)-etilamina siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de 1k a partir de 1 g, en un rendimiento del 81 %.

10



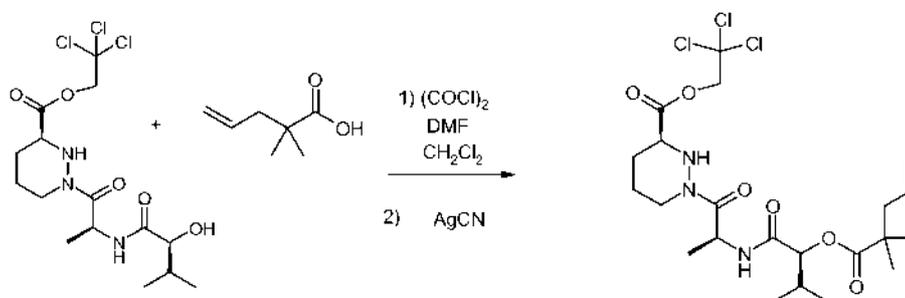
**Compuesto 11**

*Síntesis del compuesto del título:* Se preparó el compuesto 11 de la misma manera que el compuesto 1 usando 11 d en lugar de 1k y usando tolueno en lugar de dicloroetano en un rendimiento del 8 %. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 0,97-1,07 (m, 7H), 1,25 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,31 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,55-1,63 (m, 6H), 1,65-1,78 (m, 1H), 1,83-2,00 (m, 3H), 2,14 (sextuplete ap., J = 6,7 Hz, 1H), 2,69-2,79 (m, 1H), 2,80-2,90 (m, 1H), 3,65 (t ap., J = 8,0 Hz, 1H), 4,45 (da, J = 13,6 Hz, 1H), 4,78 (dd, J = 6,0, 19,6 Hz, 2H), 5,15 (ap pentuplete, J = 6,2 Hz, 1H), 5,83 (dc, J = 7,1, 19,9 Hz, 1H), 6,65 (dd, J = 6,7, 17,2 Hz, 1H), 6,79-6,93 (m, 1H), 7,53-7,61 (m, 1H), 7,71 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 9,10 (s, 1H). CLEM (m/z) 564,1 [M+H], 596,1 [M+Na], Tr = 3,73 min.

15

20

#### EJEMPLO 12 - Compuesto 12



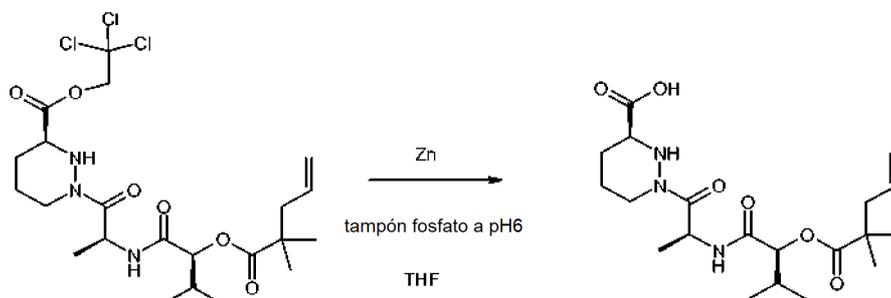
**Compuesto 12a**

25

*Síntesis del Compuesto 12a:* Una solución de ácido 2,2-dimetil-4-pentenoico (202 mg, 1,58 mmol) en diclorometano (5 ml) se preparó y se añadió cloruro de oxalilo (411 μl, 4,74 mmol) seguido de dimetilformamida (5 μl). La mezcla se sometió a efervescencia vigorosamente y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h antes de evaporarse para dar un sólido (241 mg). El sólido se disolvió en tolueno (10 ml) y se añadió 1e (433 mg, 1,0 mmol) seguido de cianuro de plata (310 mg, 2,25 mmol). El matraz se cubrió con papel metalizado para excluir la luz, antes de calentarse a 80 °C durante 10 min. Se dejó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se calentó a 80 °C durante un

30

adicional de 4,5 h, después se dejó enfriar. Se filtró y se evaporó para dar una goma de color amarillo pálido. La goma se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo/*iso*-hexano 1:3, después acetato de etilo/*iso*-hexano 1:1 para producir el compuesto del título (200 mg, 37 %) en forma de un aceite incoloro.

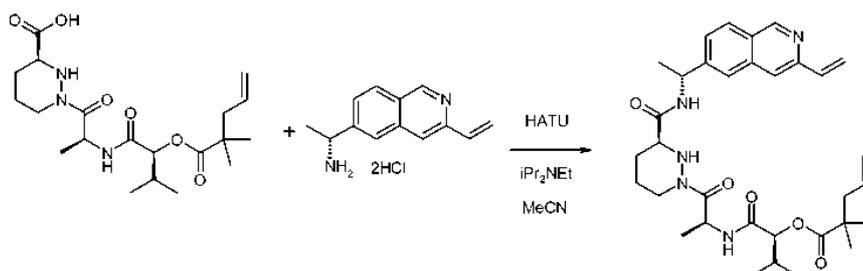


5

**Compuesto 12b**

*Síntesis del Compuesto 12b:* Se preparó una solución de 12a (100 mg, 0,184 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y se añadió polvo de zinc (360 mg, 5,52 mmol), seguido de tampón fosfato a pH 6 (1 M, 2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y se añadió polvo de zinc adicional (120 mg, 1,84 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante un adicional de 48 h. La mezcla de reacción se filtró para retirar un sólido suspendido. El sólido se lavó con tetrahidrofurano (15 ml) y tampón a pH 6 (5 ml) y este se añadió al filtrado. La solución se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía C18 usando un gradiente de acetonitrilo/agua 0:1 a 1:3 a 1:1. Esto produjo el producto del título (69 mg, 91 %) en forma de un aceite incoloro.

10

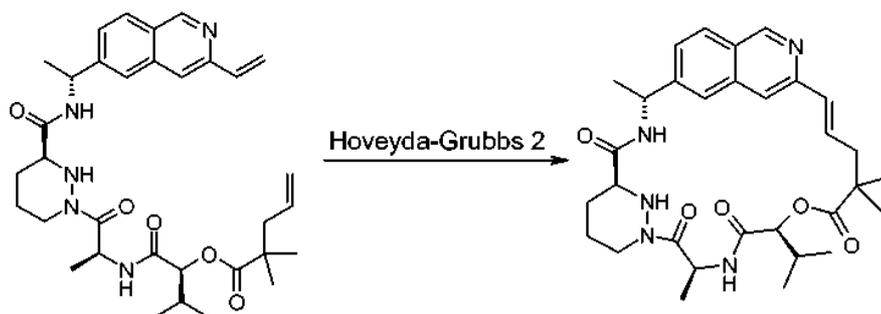


15

**Compuesto 12c**

*Síntesis del Compuesto 12c:* Se preparó una solución de 12b (94 mg, 0,23 mmol) en acetonitrilo anhidro (5 ml) y se enfrió a 0 °C antes de añadirse 2j (54 mg, 0,23 mmol.), *N,N*-diisopropiletilamina (160 µl, 0,92 mmol) y metanamio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametiluronio (122 mg, 0,32 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se evaporó sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo para dar el producto del título (119 mg, 87 %) en forma de un sólido incoloro.

20



25

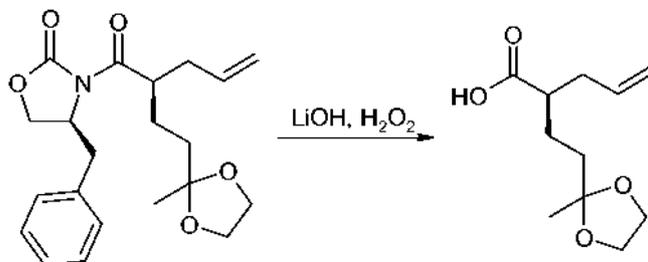
**Compuesto 12**

*Síntesis del compuesto del título:* Una solución de 12c (119 mg, 0,20 mmol) en tolueno (65 ml) se preparó y se añadió catalizador de 2ª generación Hoveyda-Grubbs (12,5 mg, 0,02 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 2 h. Se añadió una cantidad adicional de catalizador de 2ª generación Hoveyda-Grubbs (6 mg, 0,01 mmol) y la reacción se agitó a 110 °C durante un adicional de 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se filtró, antes de adsorberse sobre gel de sílice. El material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo/acetona 1:0 a 9:1. La goma resultante se trituró con éter dietílico y se secó al vacío para producir un sólido de color blanco (29 mg). Este sólido se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa de fase inversa para producir el producto del título (17 mg, 15 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 1,08 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,09 (d, *J* =

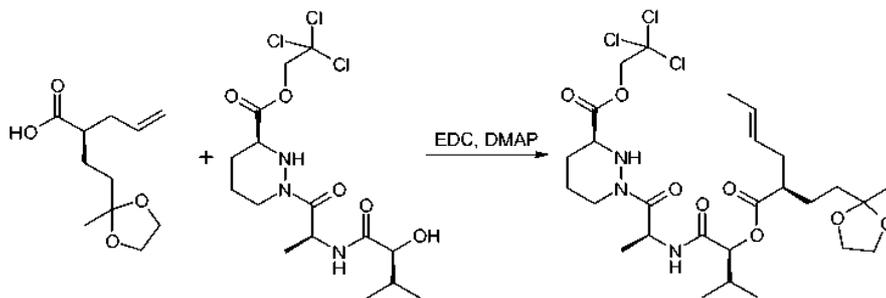
30

6,7 Hz, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,59 (d,  $J = 3,3$  Hz, 3H), 1,61 (d,  $J = 3,1$  Hz, 3H), 1,83-2,00 (m, 3H), 2,32-2,43 (m, 1H), 2,75-2,82 (m, 2H), 3,60-3,70 (m, 1H), 4,40-4,50 (m, 1H), 5,15 (c,  $J = 6,9$  Hz, 1H), 6,65 (d,  $J = 16,3$  Hz, 1H), 7,57 (dd,  $J = 8,5, 1,6$  Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,03 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 9,10 (s, 1H). CLEM (m/z) 564,1 [M+H], Tr = 3,57 min.

5

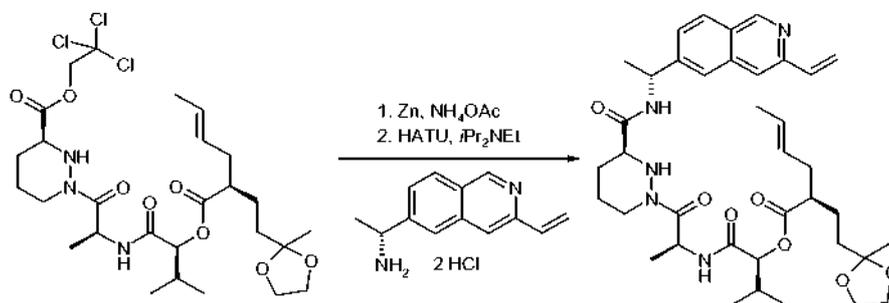
**EJEMPLO 13 - Compuesto 13****Compuesto 13a**

- 10 *Síntesis del Compuesto 13a*: Una solución enfriada (0 °C) de (S)-4-bencil-3-((R)-2-[2-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-etil]-pent-4-enoil)-oxazolidin-2-ona (939,7 mg, 2,516 mmol) como se preparó en el documento WO 2001/024797 en tetrahidrofurano/agua (45 ml, 2:1) se trató posteriormente con peróxido de hidrógeno (30 % en agua, 1,3 ml, 12,580 mmol) e hidróxido de litio (211,1 mg, 5,032 mmol). Después de 2,5 h a 0 °C, la reacción se interrumpió con hidrogenosulfito sódico (1,4 g). Después de 0,5 h, los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se diluyó con agua.
- 15 La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x), después se acidificó a pH ~2 y se extrajo con diclorometano (3 x). Estos últimos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y los volátiles se retiraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (538 mg, cuant.) en forma de un aceite incoloro.

**Compuesto 13b**

20

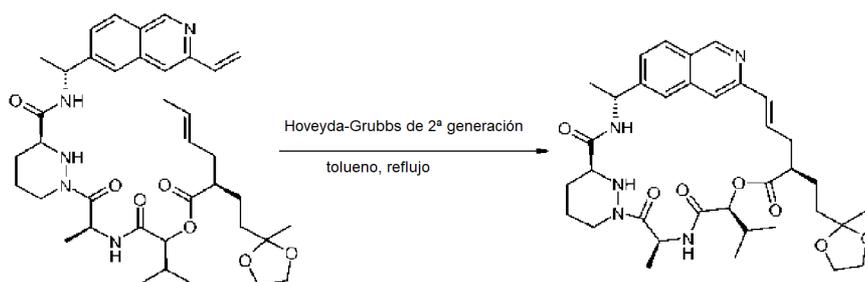
*Síntesis del Compuesto 13b*: Se preparó el compuesto 13b de la misma manera que el compuesto 1f usando 13a y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida en lugar de 1c y N,N'-diciclohexil carbodiimida en un rendimiento del 58 %.

**Compuesto 13c**

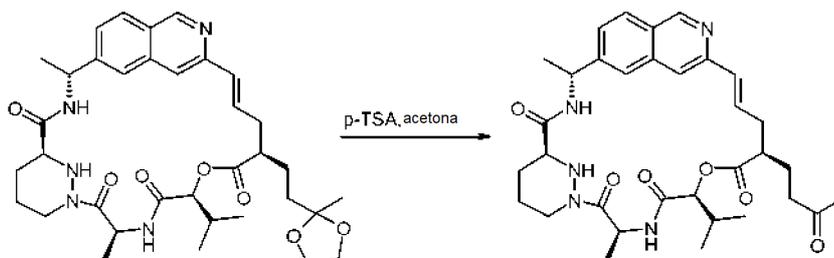
25

*Síntesis del Compuesto 13c*: Se preparó el compuesto 13c de la misma que el compuesto 1k, usando primero 13b en lugar de 1f en la síntesis de 1 g, y después usando diclorhidrato de (R)-1-(3-vinil-isoquinolin-6-il)-etilamina en lugar de clorhidrato de (R)-1-(3-vinil-fenil)-etilamina siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de 1k a partir de 1 g, en un rendimiento del 73 %.

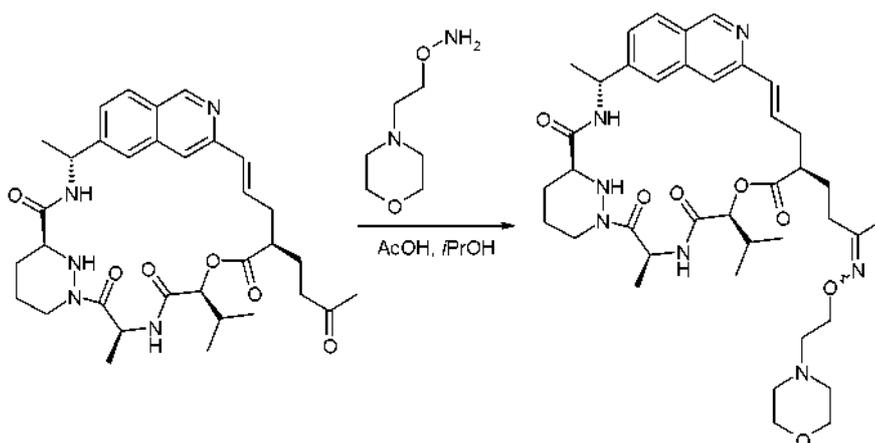
30

**Compuesto 13**

*Síntesis del compuesto del título:* Se preparó el compuesto 13 se preparó de la misma manera que el compuesto 1 usando 13c en lugar de 1k y usando tolueno en lugar de dicloroetano en un rendimiento del 32 %. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 0,88-1,00 (m, 1H), 1,06 (2d, *J* = 6,9 Hz, 6H), 1,22-1,42 (m, 4H), 1,52-1,63 (m, 7H), 1,65-1,81 (m, 3H), 1,84-1,99 (m, 3H), 2,16 (ap. pentuplete, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,38-2,50 (m, 1H), 2,51-2,61 (m, 1H), 2,62-2,74 (m, 1H), 2,83 (dt, *J* = 2,7, 13,8 Hz, 1H), 3,59-3,72 (m, 1H), 4,46 (dd a, *J* = 3,3, 13,6 Hz, 1H), 4,69-4,79 (m, 4H), 5,16 (c, *J* = 7,1 Hz, 1H), 5,89 (c, *J* = 6,9 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 6,84-6,98 (m, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 9,10 (s, 1H). CLEM (m/z) 651,2 [M+H], Tr = 3,68 min.

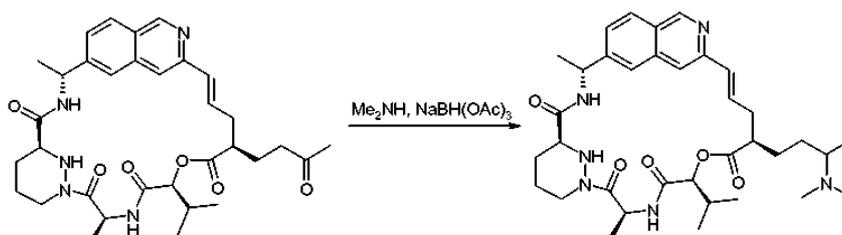
**EJEMPLO 14 - Compuesto 14****Compuesto 14**

Una solución de 13 (183,7 mg, 0,282 mmol) en acetona (10 ml) se trató con ácido paratolueno sulfónico (27 mg, 0,141 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2,5 horas, la reacción se detuvo con una solución saturada de bicarbonato sódico y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). 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 *iso*-hexano/acetona 1:0 a 2:3 y después se trituró con *iso*-hexano/acetona para proporcionar el compuesto del título (49,3 mg, 28 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 1,04 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,05 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,53-1,62 (m, 7H), 1,64-1,79 (m, 1H), 1,84-2,03 (m, 5H), 2,10-2,23 (m, 4H), 2,39-2,53 (m, 1H), 2,54-2,73 (m, 4H), 2,82 (dt, *J* = 2,9, 13,1 Hz, 1H), 3,59-3,70 (m, 1H), 4,46 (a dd, *J* = 4,0, 12,7 Hz, 1H), 5,17 (c, *J* = 6,9 Hz, 1H), 5,91 (c, *J* = 7,1 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 6,86-7,00 (m, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 9,10 (s, 1H). CLEM (m/z) 606,1 [M+H], Tr = 3,26 min.

**EJEMPLO 15 - Compuesto 15****Compuesto 15**

Se preparó una solución de reserva de O-(2-morfolin-4-il-etil)-hidroxilamina (18 mg, 0,125 mmol) y ácido acético (una gota) en 2 ml isopropanol. Al Compuesto 14 sólido (16,4 mg, 0,027 mmol) se le añadió 1 ml de la solución de reserva y después de agitarse a temperatura ambiente durante 18 h el compuesto se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar una mezcla de isómeros geométricos de la oxima (1:1, 13,3 mg, 67 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 1,00-1,10 (m, 6H), 1,54-1,64 (m, 5H), 1,65-1,78 (m, 1H), 1,81-2,04 (m, 8H), 2,09-2,22 (m, 1H), 2,23-2,33 (m, 1H), 2,34-2,90 (m, 12H), 3,53-3,76 (m, 6H), 4,18 (dt, *J* = 5,8, 8,5 Hz, 2H), 4,41-4,51 (m, 1H), 4,68-4,82 (m, 2H), 5,16 (c, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,82-5,96 (m, 1H), 6,71 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 6,84-7,00 (m, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,53 (dd a, *J* = 3,1, 9,4 Hz, 1H), 9,10 (s, 1H). CLEM (*m/z*) 734,7 [M+H], Tr = 1,08 min.

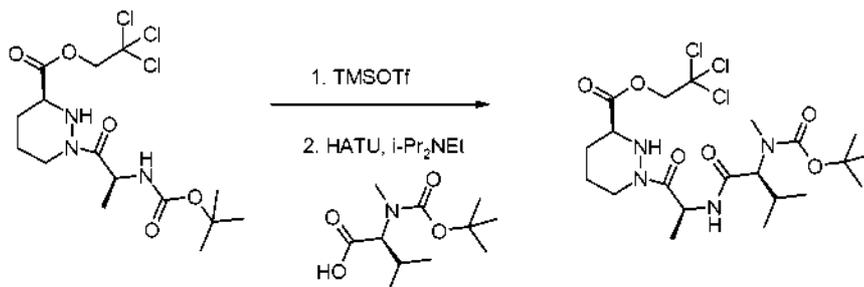
#### EJEMPLO 16 - Compuesto 16



Compuesto 16

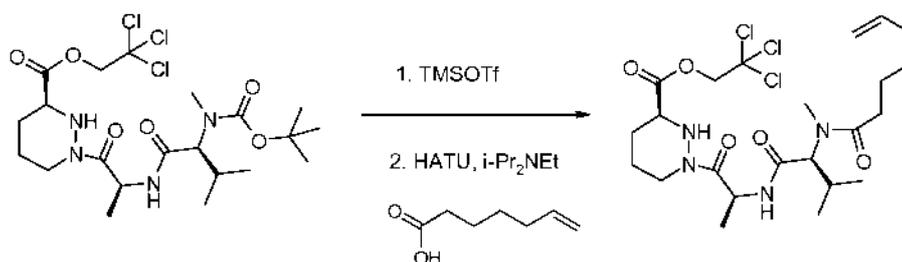
Una solución de triacetoxiborohidruro sódico (203,5 mg, 0,96 mmol) en metanol (1 ml) y ácido acético (100  $\mu$ l) se trató posteriormente con una solución 2 M de dimetilamina en metanol (480  $\mu$ l, 0,96 mmol) y el compuesto 14 (5,8 mg, 0,0096 mmol). Después de agitar durante un mes a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se cargó directamente sobre la HPLC preparativa de fase inversa que se eluyó con un gradiente de agua/CH<sub>3</sub>CN 95:5 a 0:100. Este proporcionó el compuesto del título (1,1 mg, 18 %) en forma de un sólido de color blanco y en forma de una mezcla 1:1 de diastereómeros. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  0,87-0,97 (m, 1H), 1,01-1,09 (m, 6H), 1,24 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,55-1,63 (m, 6H), 1,64-1,80 (m, 2H), 1,84-2,02 (m, 4H), 2,10-2,24 (m, 1H), 2,41-2,72 (m, 7H), 2,73-2,90 (m, 3H), 3,60-3,69 (m, 1H), 4,41-4,51 (m, 1H), 5,17 (c, *J* = 7,1 Hz, 1H), 5,85-5,95 (m, 1H), 6,71 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 6,85-6,99 (m, 1H), 7,56-7,63 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 9,06-9,13 (m, 1H). CLEM (*m/z*) 635,0 [M+H], Tr = 0,94 min.

#### Ejemplo 17: (E)-(2R,5S,11S,14S)-14-Isopropil-2,11,15-trimetil-3,9,12,15,28-pentaaza-triciclo[21,3.1,1\*5,9\*]octacosina-1(27),21,23,25-tetraeno-4,10,13,16-tetraona - Compuesto 17

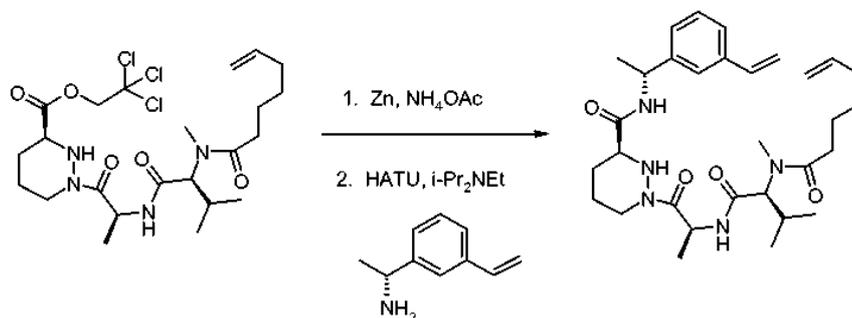


Compuesto 17a

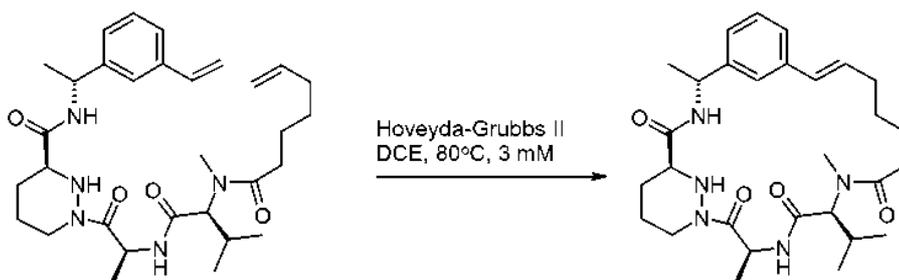
**Síntesis del Compuesto 17a:** Una solución de 1d (1,08 g, 2,5 mmol) en diclorometano (35 ml) se agitó a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (682 mg, 0,55 ml, 3,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 45 minutos. Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (1,29 g, 1,73 ml, 10 mmol) y el disolvente se evaporó para proporcionar 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-((S)-2-amino-propionil)-hexahidropiridazin-3-carboxílico en bruto (2,5 mmol), que se usó en la siguiente etapa. Una solución de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-((S)-2-amino-propionil)-hexahidropiridazin-3-carboxílico en bruto (2,5 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se agitó a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron ácido (S)-2-(*terc*-butoxicarbonil-metil-amino)-3-metil-butírico (635 mg, 2,75 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,29 g, 1,7 ml, 10 mmol) seguido de metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (1,33 g, 3,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución se lavó con agua, ácido clorhídrico 2 M, agua, solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, agua y salmuera, y después 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 *iso*-hexano/acetato de etilo 1:1 a acetato de etilo puro para proporcionar el compuesto del título (950 mg, 70 %) en forma de un sólido de color blanco.

**Compuesto 17b**

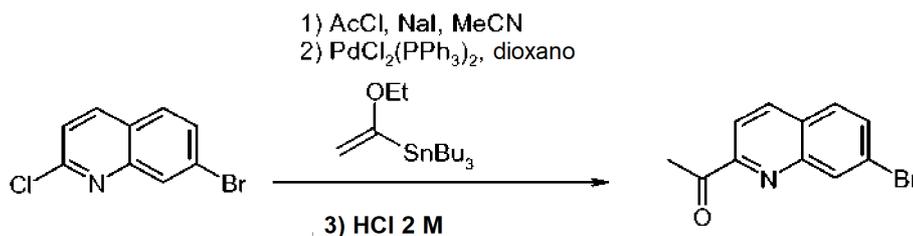
Síntesis del Compuesto 17b: Una solución de 17a (950 mg, 1,74 mmol) en diclorometano (25 ml) se agitó a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (577 mg, 0,47 ml, 2,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió trifluorometanosulfonato de trimetilsililo adicional (0,2 ml, 1,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (903 mg, 1,2 ml, 7 mmol) y el disolvente se evaporó y el residuo se secó para proporcionar 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-3-metil-2-metilamino-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico en bruto (1,74 mmol), que se usó en la siguiente etapa. Una solución de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-3-metil-2-metilamino-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico en bruto (1,74 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se agitó a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron ácido hept-6-enoico (268 mg, 0,3 ml, 2,1 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (903 mg, 1,2 ml, 7 mmol). Se añadió metanamio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (912 mg, 2,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con acetato de etilo. La solución se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, agua, ácido clorhídrico 2 M, 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 *iso*-hexano/acetato de etilo 3:1 a 1:1 para proporcionar el compuesto del título (710 mg, 74 %) en forma de un sólido de color blanco.

**Compuesto 17c**

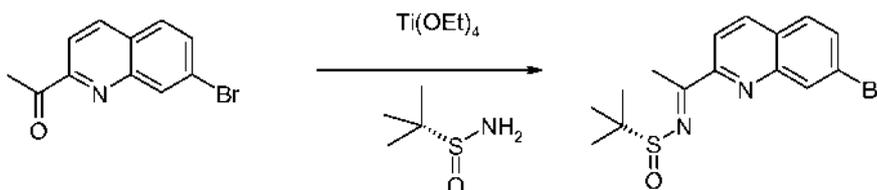
Síntesis del Compuesto 17c: Una solución de 17b (710 mg, 1,3 mmol) en tetrahydrofurano (30 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió polvo de zinc (1,86 g, 28,6 mmol) seguido de una solución de acetato amónico (1,50 g, 19,5 mmol) en agua (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el lecho de filtro se lavó con acetato de etilo y una solución de hidrogenosulfato potásico (pH ~2). El filtrado se acidificó a pH 2 con ácido clorhídrico 2 M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. 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 co-evaporó con tolueno y se secó para proporcionar ácido (S)-1-[(S)-2-[(S)-2-(hept-6-enoil-metilamino)-3-metil-butirilamino]-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (468 mg, 85 %) en forma de una goma. Una solución de ácido (S)-1-[(S)-2-[(S)-2-(hept-6-enoil-metil-amino)-3-metil-butirilamino]propionil]-hexahidropiridazin-3-carboxílico (468 mg, 1,1 mmol) en acetonitrilo (25 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 1j (200 mg, 1,1 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (710 mg, 1,0 ml, 5,5 mmol) seguido de metanamio de hexafluorofosfato de 2-(1 H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (585 mg, 1,54 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución se lavó con ácido clorhídrico 2 M, agua, solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, 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 *iso*-hexano/acetato de etilo 1:1 a acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (300 mg, 49 %).

**Compuesto 17**

*Síntesis del compuesto del título:* Una solución de 17c (276 mg, 0,5 mmol) en 1,2-dicloroetano (150 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió catalizador de 2ª generación Hoveyda-Grubbs (32 mg, 0,05 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, 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 acetato de etilo a 7:3 de acetato de etilo/acetona. 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 (112 mg, 43 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 0,82 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,90 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,34 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,39 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,40-1,90 (m, 10H), 2,60-2,75 (m, 2H), 2,86-2,92 (m, 4H), 3,28-3,36 (m, 1H), 3,93 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,33-4,38 (m, 1H), 4,58 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,85-4,99 (m, 2H), 6,16-6,51 (m, 3H), 7,12-7,30 (m, 6H). CLEM (m/z) 526,3 [M+H], Tr = 2,16 min.

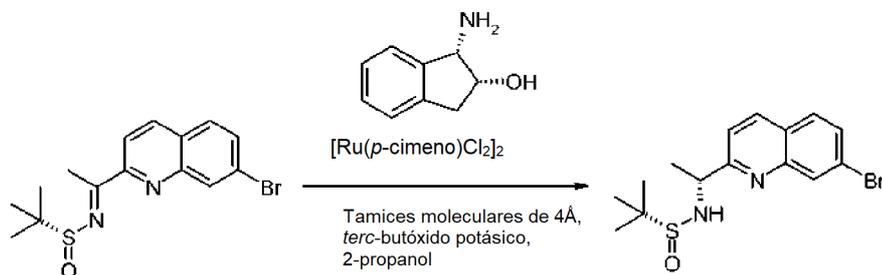
**15 EJEMPLO 18 - Compuesto 18****Compuesto 18a**

*Síntesis del Compuesto 18a:* A una suspensión agitada de 7-bromo-2-cloro-quinolina (Fluorochem, 8,10 g, 33,4 mmol) y yoduro sódico (50,0 g, 334 mmol) en acetonitrilo (27 ml) se le añadió lentamente cloruro de acetilo (3,56 ml, 50,0 mmol). El matraz se tapó, 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), solución acuosa al 5 % p/p de sulfito sódico (80 ml) y 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-yodoquinolina en bruto. A la quinolina se le añadió tributil(1-etoxivinil)estannano (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 dejarse enfriar. Se añadió ácido clorhídrico acuoso 2 M (67 ml) y la reacción se agitó durante 1 h. La mezcla se filtró y los sólidos se lavaron con acetato de etilo y el filtrado se evaporó para retirar 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 10 % p/p de carbonato potásico, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 a 6 % en *iso*-hexanos para proporcionar el compuesto del título (5,5 g, 66 %) en forma de un sólido de color blanco.

**Compuesto 18b**

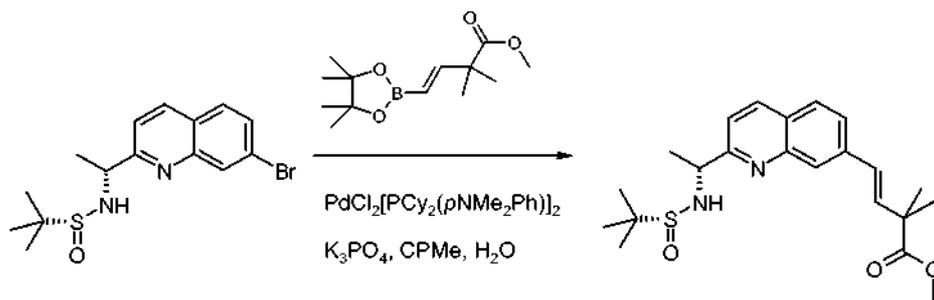
*Síntesis del Compuesto 18b:* A una solución de 18a (1,42 g, 5,68 mmol) en tetrahidrofurano (28 ml) se le añadió etóxido de titanio (IV) (2,6 g, 2,35 ml, 11,4 mmol) seguido de (R)-(+)-2-metilpropanosulfinimida (825 mg, 6,82 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 6 h y se dejó enfriar. Se añadió salmuera seguido de acetato de etilo y 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 secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 10-25 % en *iso*-hexanos para

proporcionar el compuesto del título (448 mg, 22 %).



### Compuesto 18c

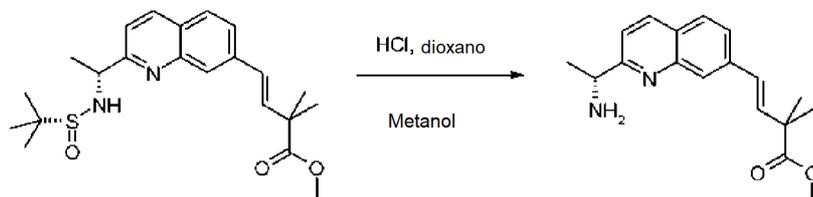
- 5 *Síntesis del Compuesto 18c:* Una mezcla de (1S, 2R)-(-)-*cis*-1-amino-2-indanol (19 mg, 0,13 mmol), [Ru(*p*-cimen)Cl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (39 mg, 0,064 mmol) y tamices moleculares de 4Å en polvo (0,7 g) se suspendió en 2-propanol anhidro (3 ml) y se agitó en una atmósfera de nitrógeno. La suspensión se calentó a 90 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a 40 °C y una solución de 18b (448 mg, 1,27 mmol) en 2-propanol (9 ml) se añadió seguido de una solución de *tert*-butóxido potásico (36 mg, 0,32 mmol) en 2-propanol (3 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 eluyendo con acetato de etilo. Después de la concentración, el residuo se purificó adicionalmente sobre sílice eluyendo con acetato de etilo en *iso*-hexanos (1:1 a 1:0) para proporcionar el compuesto del título (287 mg, 64 %).



### Compuesto 18d

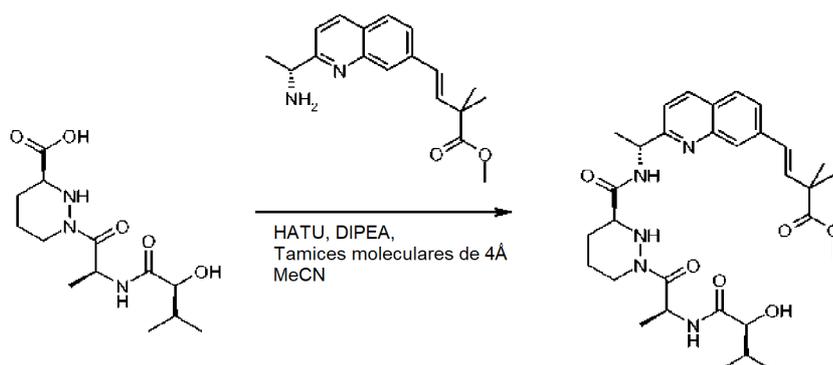
- 15 *Síntesis del Compuesto 18d:* Una mezcla de 18c (207 mg, 0,583 mmol), éster metílico del ácido (E)-2,2-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-but-3-enoico (170 mg, 0,670 mmol), cloruro de bis[(d ciclohexil)(4-dimetilaminofenil)fosfina]paladio (II) (24 mg, 0,029 mmol) y fosfato potásico tribásico (371 mg, 1,75 mmol) se suspendió en ciclopentilmetil éter (3 ml) y agua (1,5 ml) y la mezcla se agitó y se calentó a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa acuosa se separó y se lavó con acetato de etilo adicional y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo en *iso*-hexanos (1:1 a 3:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (201 mg, 86 %).

25

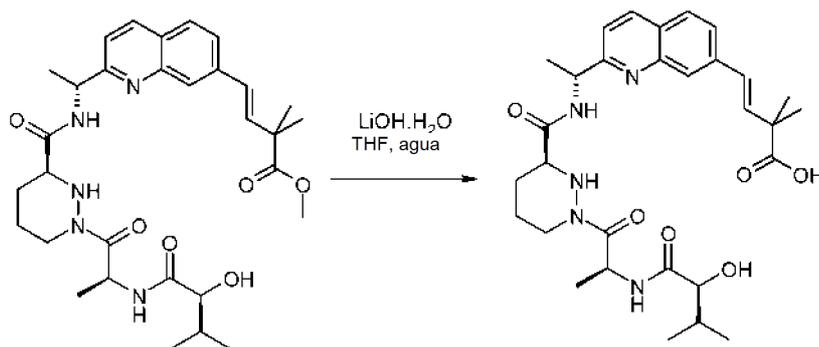


### Compuesto 18e

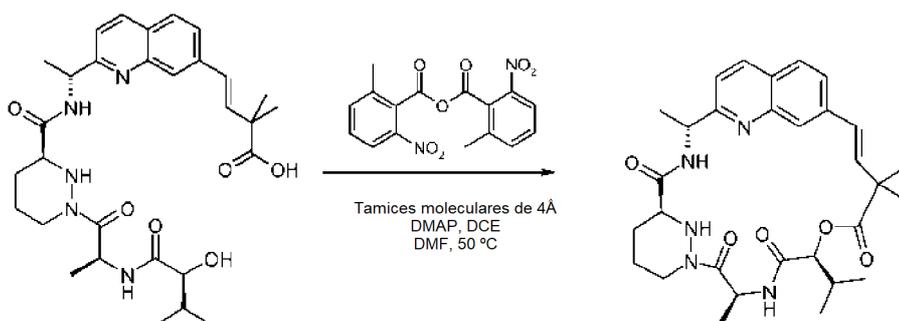
- 30 *Síntesis del Compuesto 18e:* Se suspendió 18d (193 mg, 48 mmol) en HCl 4 M en 1,4-dioxano (5 ml, 20 mmol) y se añadió metanol (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y después se evaporó. El residuo se trituró con éter para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (166 mg).

**Compuesto 18f**

5 *Síntesis del Compuesto 18f:* Ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-hidroxi-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (166 mg, 0,48 mmol), 18e (190 mg, 0,48 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (256 mg, 0,67 mmol) y tamices moleculares 4Å en polvo se suspendieron en acetonitrilo (9,6 ml) en una atmósfera de nitrógeno. A la mezcla agitada se le añadió N,N-diisopropiletilamina (186 mg, 250 µl, 1,44 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 h. La mezcla se filtró a través de un separador de fase y el filtrado se evaporó, se disolvió en diclorometano y se lavó sucesivamente con una solución saturada de bicarbonato sódico, agua y solución saturada de cloruro de amonio y después se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo en *iso*-hexanos (1:1 a 1:0) para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma amarilla (77 mg, 28 % en 2 etapas).

**Compuesto 18 g**

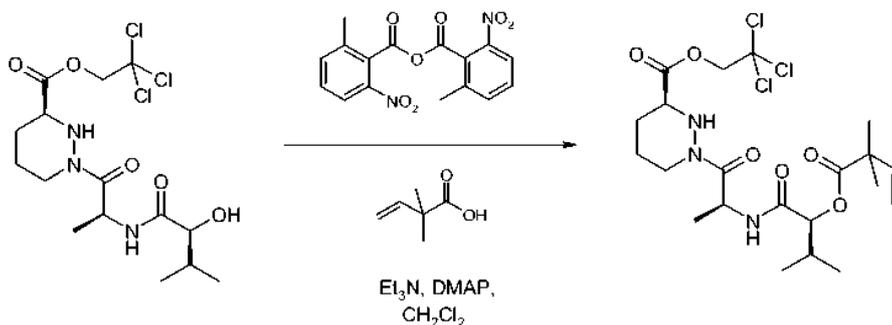
15 *Síntesis del Compuesto 18 g:* Al 18f (117 mg, 0,201 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) se le añadió, con agitación, agua (0,8 ml) y monohidrato de hidróxido de litio (9,2 mg, 0,221 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h and y después se añadió adicionalmente monohidrato de hidróxido de litio (36 mg, 0,857 mmol) y la mezcla se agitó durante un adicional de 19,5 horas. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno. El residuo se purificó por HPLC preparativa usando un gradiente de acetonitrilo del 20 al 100 % en agua para dar 18 g en forma de un sólido de color blanco (60 mg, 53 %).

**Compuesto 18**

25 *Síntesis del compuesto del título:* Una suspensión de 2-metil-6-nitrobenzoico anhídrido (177 mg, 0,500 mmol), DMAP (92 mg, 0,750 mmol) y tamices moleculares de 4Å en polvo (1 g) en 1,2-dicloroetano (33 ml) se agitó en atmósfera

de nitrógeno a 50 °C. Se disolvió 18 g (57 mg, 0,100 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) y la solución se añadió a la suspensión durante 5 h a través de una bomba de jeringa. Después de completarse la adición, el matraz original que contiene el ácido se lavó con *N,N*-dimetilformamida adicional (1 ml) y los lavados se transfirieron al recipiente de reacción durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante un adicional de una hora y después se dejó enfriar. El residuo se purificó por HPLC preparativa usando un gradiente de acetonitrilo del 5 al 100 % en agua para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (24,5 mg, 45 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,00 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,07 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,59 (d, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,64 (d, *J* = 7,4 Hz, 3H), 1,96 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 5,10 (m, 1H), 5,24 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,81 (c, *J* = 7,1 Hz, 1H), 6,46 (ABc, Δδ<sub>AB</sub> = 0,18, *J*<sub>AB</sub> = 16,3 Hz, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J* = 8,5, 1,3 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 9,41 (a d, *J* = 5,6 Hz, 1H). CLEM (m/z) 550,2 [M+H], Tr 2,05 min.

### EJEMPLO 19 - Compuesto 19

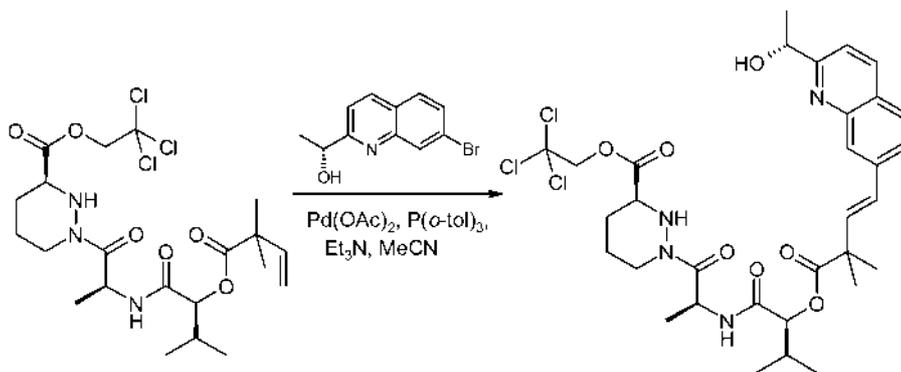


15

### Compuesto 19a

*Síntesis del Compuesto 19a:* 1e (1,08 g, 2,50 mmol), 2-metil-6-nitrobenzoico anhídrido (1,46 g, 4,25 mmol), 4-dimetilaminopiridina (122 mg, 1,00 mmol) y tamices moleculares de 4 Å en polvo se suspendieron en diclorometano seco (11 ml) y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron trietilamina (633 mg, 871 μl, 6,25 mmol) y una solución de ácido 2,2-dimetil-but-3-enoico (390 mg, 3,43 mmol) en diclorometano seco (1,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 17 h. La suspensión se pasó a través de un cartucho separador de fase y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo en *iso*-hexanos (1:4 a 2:3) para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma de color pardo (735 mg, 56 %).

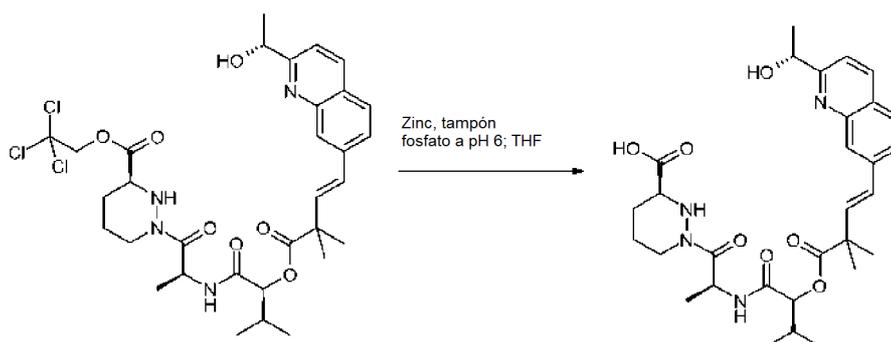
25



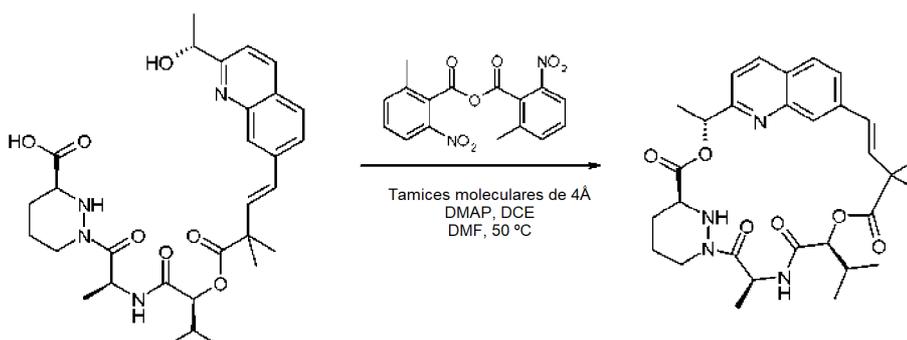
### Compuesto 19b

*Síntesis del Compuesto 19b:* 19a (124 mg, 0,235 mmol), (R)-1-(7-bromo-quinolin-2-il)-etanol (65 mg, 0,258 mmol), acetato de paladio (8 mg, 0,035 mmol), tri(*o*-tolil)fosfina (22 mg, 0,071 mmol) y trietilamina (48 mg, 66 μl, 0,47 mmol) se suspendieron en acetonitrilo (2,35 ml). La mezcla de reacción se calentó y se agitó a 120 °C durante 2 h en un reactor de microondas. El residuo se evaporó y se suspendió en acetato de etilo y una solución saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se separó y se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio, después agua y el acuoso combinado lavado se volvió a extraer con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas 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 acetato de etilo en *iso*-hexanos (1:1 a 3:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma amarilla (38 mg, 23 %).

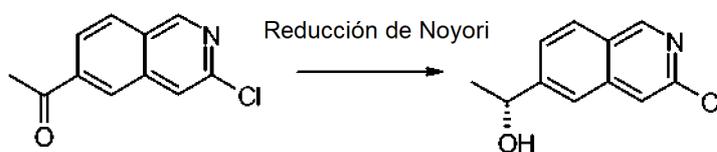
35

**Compuesto 19c**

- 5 *Síntesis del Compuesto 19c:* A una solución de 19b (58 mg, 0,083 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadieron zinc (218 mg, 3,33 mmol) y tampón fosfato a pH 6 (1 ml). La mezcla de reacción se agitó rápidamente durante 18 h. Se añadió zinc (218 mg, 3,33 mmol) y la reacción se calentó a 40 °C durante 1 h y se dejó enfriar. La mezcla se filtró a través de un separador de fase lavándose con tetrahidrofurano y tampón fosfato a pH 6. El filtrado se diluyó con acetato de etilo y agua y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. La fase acuosa se evaporó a aprox. la mitad de su volumen y se extrajo con acetato de etilo (5 x) y extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se combinaron con el resto del producto y se evaporó para dar una goma de color amarillo (51 mg).

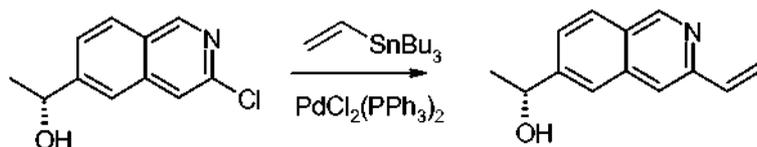
**Compuesto 19**

- 15 *Síntesis del compuesto del título:* Una suspensión de 2-metil-6-nitrobenzoico anhídrido (143 mg, 0,415 mmol), 4-dimetilaminopiridina (76 mg, 0,623 mmol) y tamices moleculares de 4Å en polvo (1 g) en 1,2-dicloroetano (27 ml) se agitó en atmósfera de nitrógeno a 50 °C. Se disolvió el 19c (51 mg, 0,083 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) y la solución se añadió a la suspensión durante 3,5 h a través de una bomba de jeringa. Después de completarse la adición, el matraz original que contiene el ácido se lavó con *N,N*-dimetilformamida adicional (1 ml) y los lavados se transfirieron al recipiente de reacción durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante un adicional de una hora y después se dejó enfriar. El residuo se purificó por HPLC preparativa usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 % en agua. El residuo se purificó adicionalmente por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo del 50 % al 60 % en *iso*-hexanos (1:1 a 3:2) para dar el compuesto del título en forma de una goma incolora (1,7 mg, 4 % en 2 etapas). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 6,094 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,99 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,65 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,68 (m, 2H), 1,73 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,89 - 2,03 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 4,39 (a d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 5,08 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 5,81 (c, *J* = 7,1 Hz, 1H), 5,93 (c, *J* = 6,9 Hz, 1H), 6,34 (ABC, Δ*δ*<sub>AB</sub> = 0,11, *J*<sub>AB</sub> = 16,6 Hz, 2H), 7,41 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,75 (dd, *J* = 8,7, 1,3 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H). CLEM (*m/z*) 551,2 [M+H], Tr 2,22 min.

**EJEMPLO 20 - Compuesto 20****Compuesto 20a**

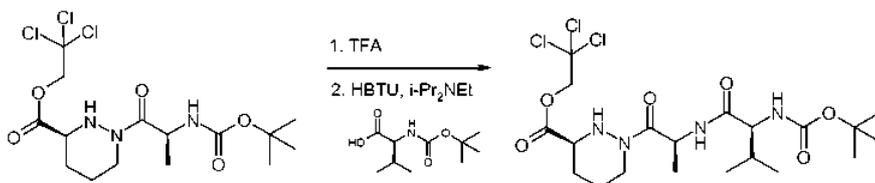
- 35 *Síntesis del Compuesto 20a:* Se suspendió dímero dicloro(*p*-cumeno)rutenio (II) (3 mg, 0,005 mmol) y (1*R*,2*R*)-(-)-*N*-

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 resultante de color amarillo se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron 2f (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 temperatura ambiente 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 *iso*-hexanos/acetato de etilo 4:1 a 2:1 para proporcionar el compuesto del título (193 mg, 92 %) en forma de un sólido de color blanco.



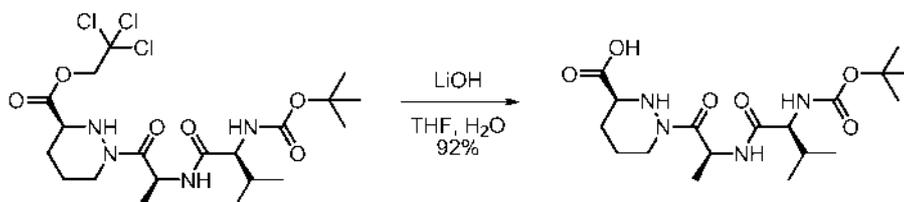
Compuesto 20b

*Síntesis del Compuesto 20b:* Se desgasificó 1,4-dioxano (5 ml) con nitrógeno, Se añadieron 20a (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. Además, se añadieron 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 temperatura ambiente y la mezcla se filtró a través de un lecho de filtro con acetato de etilo. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de *iso*-hexanos/acetato de etilo 4:1 a 2:1 seguido de cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexanos/acetato de etilo 3:1 para proporcionar el compuesto del título (100 mg, 50 %) en forma de un sólido de color blanco.



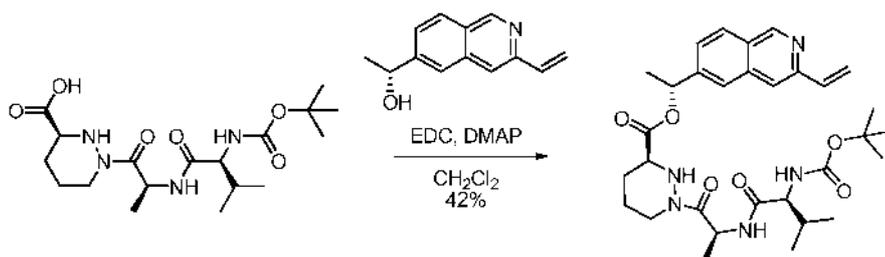
Compuesto 20c

*Síntesis del Compuesto 20c:* Una solución de 1d (6,88 g, 15,9 mmol) en diclorometano (200 ml) se preparó y se añadió ácido trifluoroacético (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente 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 *tert*-butil éster del ácido ((S)-1-carbamoil-2-metilpropil)-carbámico en acetonitrilo (300 ml) se enfrió a 0 °C antes de añadir *N,N*-diisopropiletildiamina (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 del ácido trifluoroacético 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-((S)-2-amino-propionil)-hexahidropiridazin-3-carboxílico (aprox. 15,9 mmol) en acetonitrilo (85 ml). La reacción se agitó a 0 °C durante un adicional de 20 min y después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 15 h. La mezcla de reacción se evaporó, después se volvió a disolver 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. Este se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexano/acetato de etilo 7:3, después *iso*-hexano/acetato de etilo 1:1 para producir el compuesto del título (8,2 g, 92 %) en forma de un sólido amorfo de color naranja pálido.

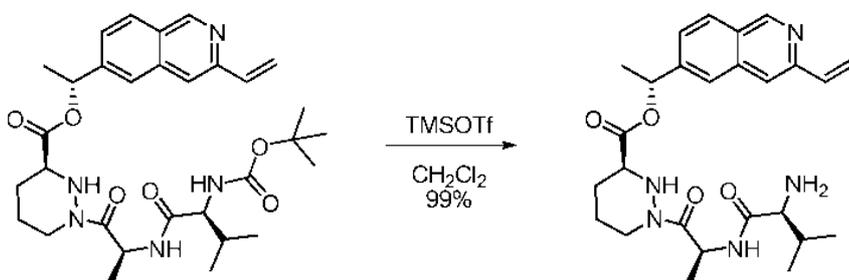


Compuesto 20d

*Síntesis del Compuesto 20d:* A una solución de 20c (530 mg, 1,00 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) y agua (2 ml) se le añadió hidróxido de litio (26 mg, 1,1 mmol) a 23 °C en una atmósfera de argón. Después de 19 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (Columna de 12 g Combiflash HP Gold, gradiente de metanol del 0-20 %/diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (339 mg, 92 %) en forma de un sólido incoloro.

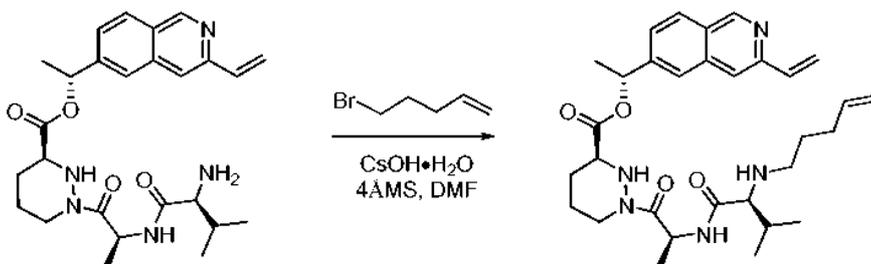
**Compuesto 20e**

5 *Síntesis del Compuesto 20e:* A una solución de 20d (339 mg, 0,920 mmol) y 20bl (183 mg, 0,920 mmol) en diclorometano (4,6 ml) se le 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 (24 g Combiflash HP Gold Columna, gradiente de acetato de etilo al 0-100 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (224 mg, 42 %) en forma de un sólido de color castaño claro.

**Compuesto 20f**

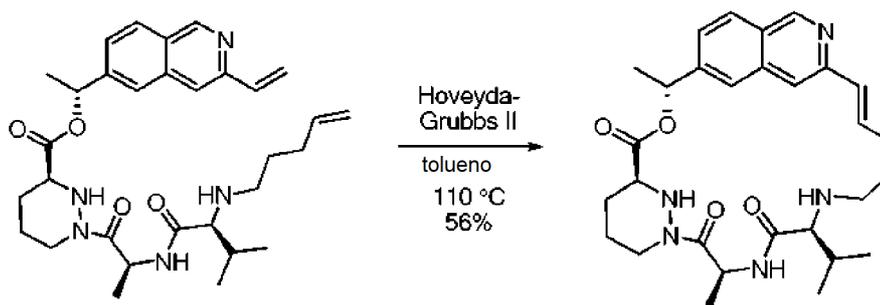
10 *Síntesis del Compuesto 20f:* A una solución de 20e (224 mg, 0,390 mmol) en diclorometano (2,0 ml) se le añadió trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (128 mg, 0,58 mmol) a 0 °C en una atmósfera de argón. Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (188 mg, 99 %) en forma de un aceite de color amarillo claro, que se usó sin purificación adicional.

15

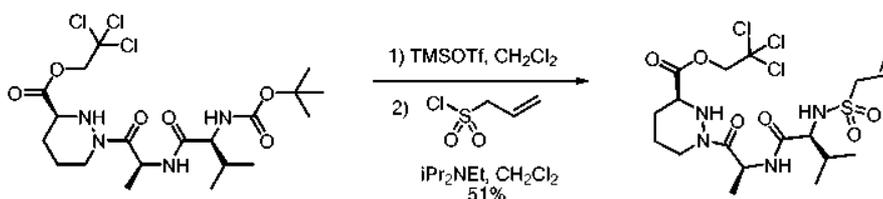
**Compuesto 20 g**

20 *Síntesis del Compuesto 20g:* A una solución de 20f (94 mg, 0,195 mmol) en dimetilformamida (1,00 ml) se le añadieron monohidrato de hidróxido de cesio (98,5 mg, 0,585 mmol) y tamices moleculares de 4Å activados (53 mg) a 23 °C en una atmósfera de argón. Después de 10 min, se añadió 5-bromopent-1-eno (29 mg, 0,195 mmol). Después de 4 d, la mezcla de reacción se diluyó con salmuera (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (Columna de 12 g Combiflash HP Gold, gradiente de metanol al 0-20 %/diclorometano) para proporcionar el compuesto del título

25 (5,7 mg, 5 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

**Compuesto 20**

5 *Síntesis del compuesto del título:* A una solución de 20 g (5,7 mg, 11  $\mu$ mol) en tolueno (3,7 ml) se le añadió el catalizador de 2ª generación Hoveyda-Grubbs (1,0 mg, 1,7  $\mu$ mol) a 23 °C en una atmósfera de argón, y la mezcla resultante se calentó a 110 °C. Después de 1,25 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a 23 °C y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparatoria (columna Gemini 5u C18 110Å, MeCN al 5-100 %/H<sub>2</sub>O, modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar el compuesto del título (3,7 mg, 56 %) en forma de una sal ácido trifluoroacético sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz):  $\delta$  9,21 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 6,57 - 6,45 (m, 1H), 5,99 (c, J = 6,7 Hz, 1H), 5,30 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 4,31 (d a, J = 12,0 Hz, 1H), 3,69 - 3,61 (m, 2H), 2,91 (t a, J = 8,1 Hz, 2H), 2,68 (td, J = 12,8, 3,2 Hz, 1H), 2,55 - 2,44 (m, 1H), 2,42 - 2,31 (m, 1H), 2,15 - 2,03 (m, 1H), 1,99 - 1,78 (m, 4H), 1,74 - 1,59 (m, 2H), 1,60 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,56 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,06 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,99 (d, J = 6,9 Hz, 3H). HPLC t<sub>R</sub> (min), 4,169, % de pureza: 99 %. (Phenomenex Kinetex 2,6u C18 100 Å, columna 100 x 4,60 mm 2,6 micrómetros, 8,5 min, 1,5 ml/min, MeCN al 2-98 %/H<sub>2</sub>O, gradiente modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %). CLEM (IEN) m/z 522,2 [M + H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 1,68 min. (columna Gemini 5u C18 110Å, 50 x 4,60 mm 5 micrómetros, 3,5 min, 2 ml/min, MeCN al 5-100 %/H<sub>2</sub>O, gradiente modificador de ácido acético al 0,1 %).

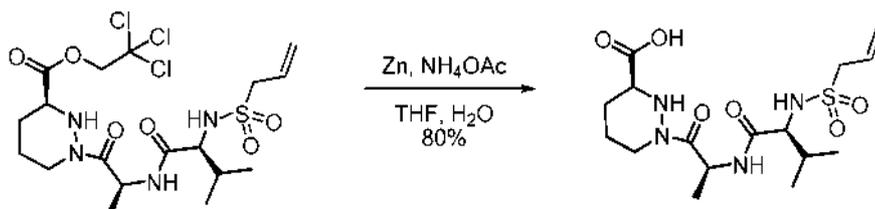
**EJEMPLO 21 - Compuesto 21**

20

**Compuesto 21a**

25 *Síntesis del Compuesto 21a:* A una solución de 20c (500 mg, 0,945 mmol) en diclorometano (4,7 ml) se le añadió trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (314 mg, 0,141 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 diclorometano (4,7 ml) y se añadieron secuencialmente *N,N*-diisopropiletilamina (657  $\mu$ l, 3,78 mmol) y cloruro de prop-2-eno-1-sulfonilo (140 mg, 0,992 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 en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (Columna de 24 g Combiflash HP Gold, gradiente de acetato de etilo al 0-100 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (256,4 mg, 51 %) en forma de un aceite de color naranja.

30

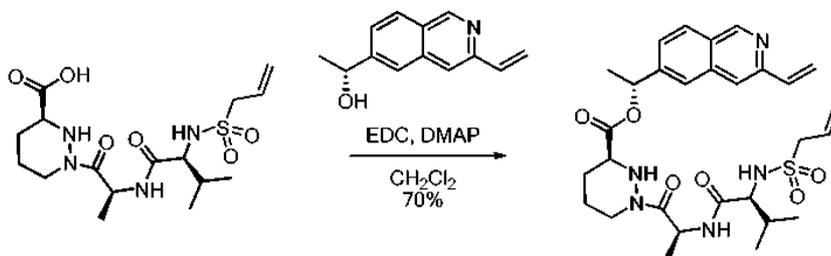
**Compuesto 21b**

35 *Síntesis del Compuesto 21b:* A una solución de 21a (256 mg, 0,478 mmol) en tetrahidrofurano (8,0 ml) se le añadieron polvo de zinc (625 mg, 9,57 mmol) seguido de una solución de acetato amónico (552 mg, 7,17 mmol) en agua (5,31 ml) a 23 °C en una atmósfera de argón. Después de 17 h, la mezcla de reacción se calentó a 45 °C. Después de 7 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través de una capa de celite lavándose con agua (10 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para retirar tetrahidrofurano y el residuo se repartió entre agua (25 ml) y acetato de etilo (25 ml). Las capas se dividieron y la capa acuosa se acidificó a pH = 2 con una solución acuosa 12 N de cloruro de hidrógeno. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 x

40

50 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 (156 mg, 80 %) en forma de un sólido de color blanco.

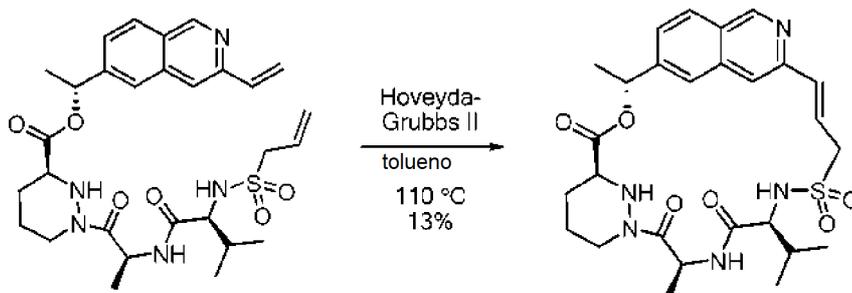
5



Compuesto 21c

*Síntesis del Compuesto 21c:* A una solución de 21b (156 mg, 0,390 mmol) y 20b (92,3 mg, 0,464 mmol) en diclorometano (1,95 ml) se le añadieron clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (105 mg, 0,546 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (23,8 mg, 195  $\mu$ mol) a 23 °C en una atmósfera de argón. Después de 21 h, la mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (Columna de 24 g Combiflash HP Gold, gradiente de acetato de etilo al 0-100 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (155 mg, 70 %) en forma de un aceite incoloro.

10



Compuesto 21

15

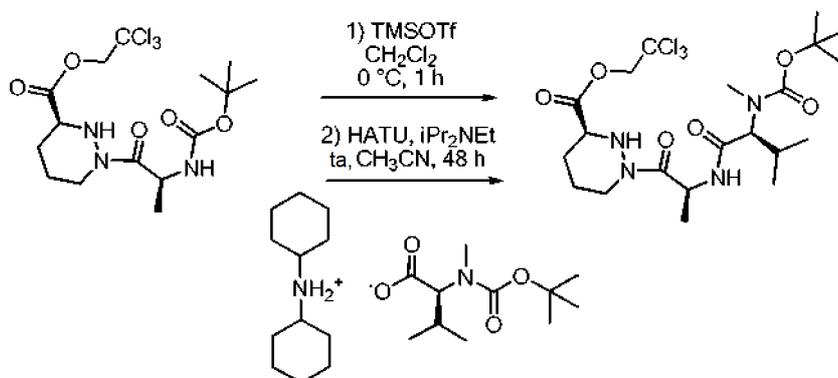
*Síntesis del compuesto del título:* A una solución de 21c (150 mg, 256  $\mu$ mol) en tolueno (51 ml) se le el catalizador de 2ª generación Hoveyda-Grubbs (16 mg, 25  $\mu$ mol) a 23 °C en una atmósfera de argón y la mezcla resultante se calentó a 110 °C. Después de 2 h, la mezcla de reacción se inactivó con etil vinil éter (500  $\mu$ 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 en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (Columna de 12 g Combiflash HP Gold, gradiente de acetato de etilo al 0-100 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (18,6 mg, 13 %) en forma de un sólido de color castaño. RMN  $^1$ H (CD $_3$ OD, 400 MHz):  $\delta$  9,37 (s, 1H), 8,23 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,77 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 1H), 6,85 (d,  $J$  = 15,8 Hz, 1H), 6,75 - 6,64 (m, 1H), 6,22 (c,  $J$  = 6,7 Hz, 1H), 5,62 - 5,52 (m, 1H), 4,40 (dd,  $J$  = 13,3, 3,3 Hz, 1H), 4,21 (dd,  $J$  = 14,8, 5,8 Hz, 1H), 4,10 (dd,  $J$  = 13,4, 7,5 Hz, 1H), 4,06 (d,  $J$  = 4,5 Hz, 1H), 3,72 (dd,  $J$  = 11,5, 2,5 Hz, 1H), 2,79 (td,  $J$  = 12,8, 3,2 Hz, 1H), 2,19 (sextuplete ap.,  $J$  = 7,0 Hz, 1H), 2,04 - 1,88 (m, 2H), 1,87-1,66 (m, 2H), 1,72 (d,  $J$  = 6,7 Hz, 3H), 1,46 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 3H), 1,05 (d,  $J$  = 6,7 Hz, 3H), 0,92 (d,  $J$  = 6,8 Hz, 3H). HPLC  $t_R$  (min), 2,882, % de pureza: 98 %. (Synergi 4u hidro-RP, columna 50 x 4,60 mm 4 micrómetros, 7 min, 2 ml/min, MeCN al 5-100 %/H $_2$ O, gradiente modificador de ácido trifluoroacético al 0,05 %). CLEM (IEN)  $m/z$  558,44 [M + H] $^+$ ,  $t_R$  = 1,88 min. (columna Gemini 5u C18 110Å, 50 x 4,60 mm 5 micrómetros, 3,5 min, 2 ml/min, MeCN al 5-100 %/H $_2$ O, gradiente modificador de ácido acético al 0,1 %).  $F_r$  = 0,25 (acetato de etilo) UV.

20

25

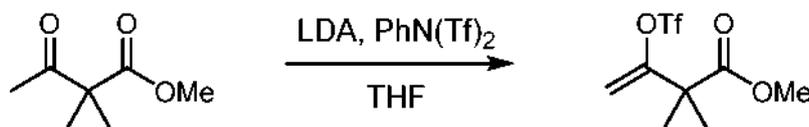
30

## EJEMPLO 22 - Compuesto 22



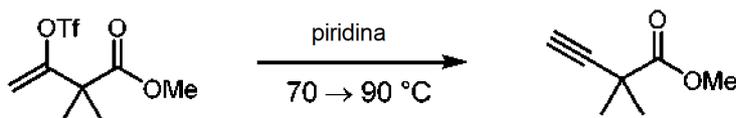
Compuesto 22a

- 5 *Síntesis del Compuesto 22a:* Una solución de 1d (865 mg, 2 mmol) en DCM (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 argón y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo en bruto resultante se disolvió en acetonitrilo seco (25 ml) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C, se añadieron sal dicitclohexilamina del ácido (S)-2-(*terc*-
- 10 butoxicarbonil(metil)amino)-3-metilbutanoico (908 mg, 2,2 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,034 g, 8 mmol) seguido de metanamio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (1,065 g, 2,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. El disolvente se evaporó, el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y la solución se lavó dos veces con una solución acuosa al 20 % de ácido cítrico (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 acetato de etilo al 0-40 % + metanol (4/1) en hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco después de la evaporación (617 mg, 56 %).



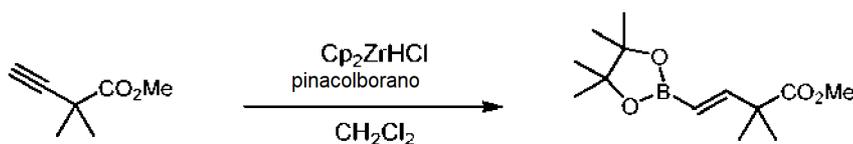
Compuesto 22b

- 20 *Síntesis del Compuesto 22b:* 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 adicionales. Después, la solución se enfrió a -78 °C en un baño CO<sub>2</sub>:acetona, y se añadió gota a gota 2,2-dimetil-3-
- 25 oxobutanoato de metilo (3,2 g, 22 mmol) durante 30 s. La solución se agitó durante un adicional de 15 min 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.



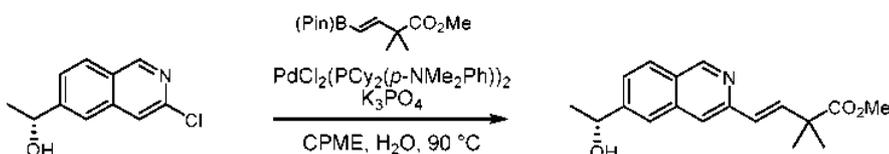
Compuesto 22c

- 35 *Síntesis del Compuesto 22c:* Una solución de 22b (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 HCl 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.
- 40



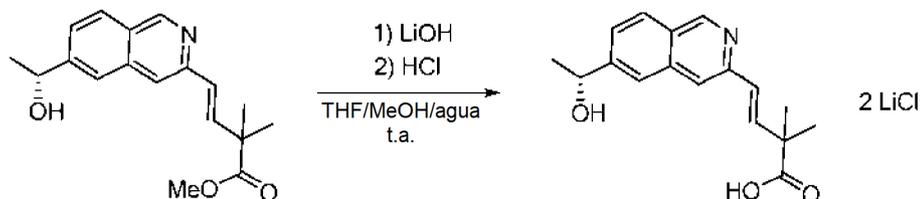
Compuesto 22d

5 *Síntesis del Compuesto 22d:* 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. Una solución de 22c (1,4 g, 11,1 mmol) y se añadió pinacolborano (2,4 ml, 16,5 mmol) en diclorometano (3 ml) mediante cánula, 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 temperatura ambiente. 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). La fase orgánica combinada 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 5 % al 15 % en 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.



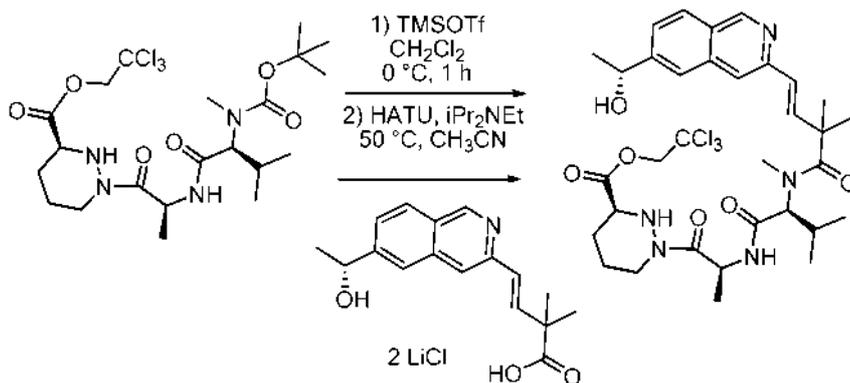
Compuesto 22e

15 *Síntesis del Compuesto 22e:* En una atmósfera de argón, 20a (880 mg, 4,23 mmol), 22d (1,24 g, 4,88 mmol), Se disolvieron PdCl<sub>2</sub>(PCy<sub>2</sub>(p-NMe<sub>2</sub>Ph))<sub>2</sub> (173 mg, 0,21 mmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (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 en un baño de aceite 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). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio 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 25 al 60 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,07 g, 85 %).



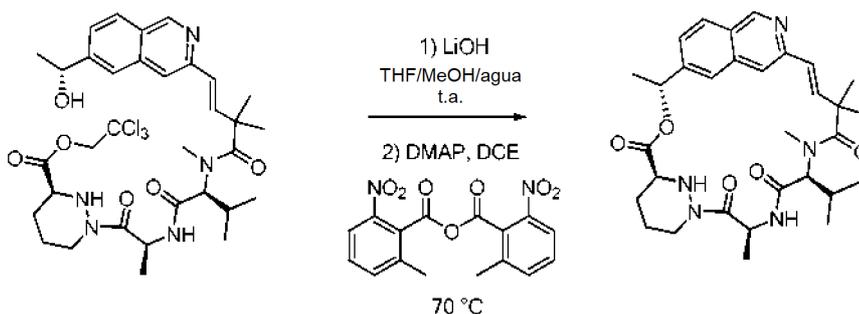
Compuesto 22f

25 *Síntesis del Compuesto 22f:* A una solución de 22e (600 mg, 2 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) se le añadieron metanol (4 ml), agua (4 ml) e hidróxido de litio (96 mg, 4 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 h y se inactivó con HCl 1 M (4,2 ml, 4,2 mmol). La solución resultante se concentró hasta un residuo en bruto que se codestiló dos veces con tetrahidrofurano (20 ml), dos veces con acetonitrilo seco (20 ml) y dos veces con tolueno seco (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).

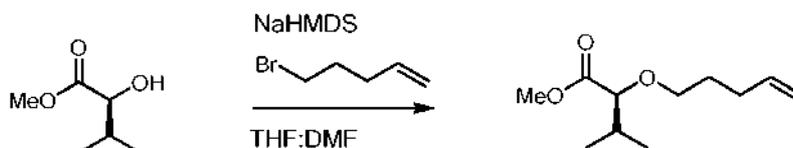


Compuesto 22 g

*Síntesis del Compuesto 22 g:* Una solución de 17a (230 mg, 0,42 mmol) en diclorometano (10 ml) se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo. Se añadió gota a gota trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (128 mg, 0,575 mmol) a 0 °C en argón y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo en bruto resultante se disolvió en acetonitrilo seco (20 ml) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C, se añadieron 22f (128 mg, 0,38 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (198 mg, 1,53 mmol) seguido de metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1*H*-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (218 mg, 0,58 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 5 días. El disolvente se evaporó, el residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y la solución se lavó dos veces con una solución acuosa al 20 % de ácido cítrico (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 acetato de etilo al 0-40 % + metanol (4/1) en hexano) para proporcionar después de la evaporación el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (88 mg, 32 %).

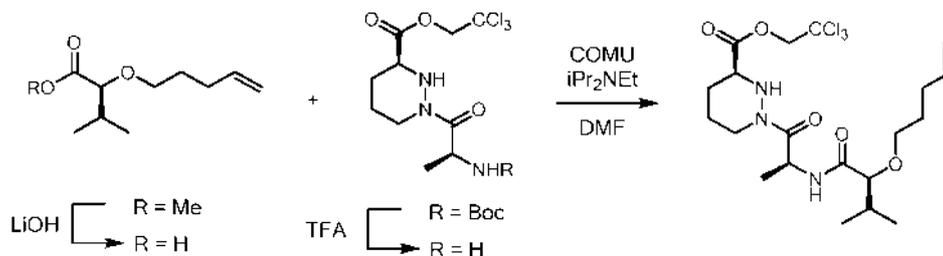
**Compuesto 22**

*Síntesis del compuesto del título:* A una solución de 22 g (45 mg, 0,06 mmol) en tetrahydrofurano (2 ml) se le añadieron metanol (1 ml), agua (1 ml) e hidróxido de litio (2,9 mg, 0,12 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y se inactivó con HCl acuoso 1 M (0,14 ml, 0,14 mmol). La solución resultante se concentró hasta un residuo en bruto que se codestiló dos veces con tetrahydrofurano (5 ml), dos veces con acetonitrilo seco (5 ml) y dos veces con tolueno seco (5 ml). El sólido de color blanco resultante se secó a alto vacío durante una noche y se usó sin purificación adicional (40 mg, rendimiento cuantitativo). En un matraz purgado con argón, secado al horno, se colocaron anhídrido 2-metil-6-nitrobenzoico (83 mg, 0,24 mmol), 4-dimetilformamida (88 mg, 0,72 mmol) y 1,2-dicloroetano seco (100 ml). La solución resultante se calentó a 70 °C, y el producto en bruto de la etapa previa se añadió gota a gota mediante una jeringa como 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 8 h adicionales a 70 °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 soportar 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 acetato de etilo al 0-40 % + metanol (4/1) en hexano) para proporcionar después de la evaporación el compuesto del título (6 mg, 18 %) en forma de un aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 9,05 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,76 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 6,28 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 5,93 (m, 1H), 5,27 - 5,22 (m, 1H), 5,14 (m, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,63 (m, 1H), 2,09 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,59 (t, *J* = 7,4 Hz, 6H), 1,45 (m, 2H), 0,85 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 0,76 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). CL/EM (*m/z*) 564 (100 %) [*M* + *H*]<sup>+</sup>; *T<sub>R</sub>* = 3,14 min.; pureza >95 % (Phenomenex Gemini 5 micrómetros C18, 30 x 4,6 mm, acetonitrilo del 5 al 100 % en agua durante 6 min, 2 ml/min, modificador de ácido fórmico al 0,05 %). TLC *Fr* = 0,43, metanol al 5 % en diclorometano.

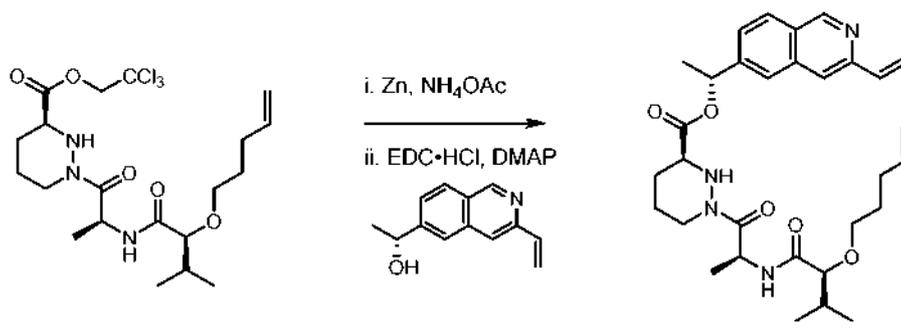
**EJEMPLO 23 - Compuesto 23a****Compuesto 23a**

*Síntesis del Compuesto 23a:* En una atmósfera de argón, se disolvió 2-hidroxi-3-metilbutanoato de (S)-metilo (578 mg, 4,37 mmol) en tetrahydrofurano (3,7 ml) y *N,N*-dimetilformamida (2,5 ml). La solución se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo. Se añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amida sódica como una solución 1,0 M en

tetrahidrofurano (3,7 ml, 3,7 mmol) durante 1,5 min. Después de un adicional de 3,5 min, se añadió 5-bromopent-1-eno en una porción. La reacción se agitó durante 2 min y se retiró del baño de refrigeración. Después de 2 h, la reacción se interrumpió con cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml) y se diluyó con acetato de etilo (20 ml), agua (10 ml) y HCl 0,1 N (5 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para proporcionar un residuo en bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo del 0 al 10 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (290 mg, 33 %) en forma de un líquido incoloro.

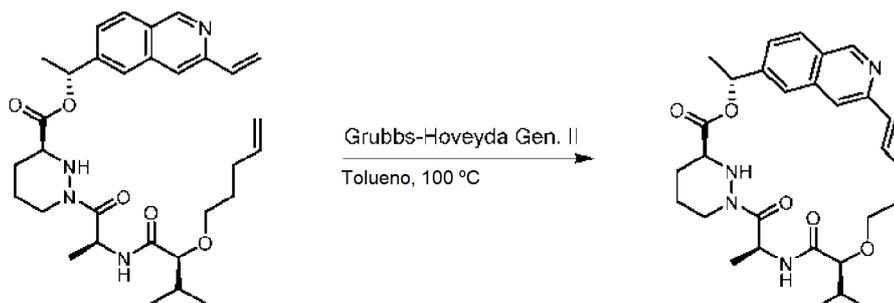


**Síntesis del Compuesto 23b:** A una solución de 23a (155 mg, 0,774 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se le añadieron agua (1 ml) y monohidrato de hidróxido de litio (165 mg, 3,93 mmol). La reacción se agitó 18 h, momento en el cual se añadió metanol (1 ml). La reacción se agitó durante un adicional 24 h y después se concentró al 50 % al vacío y se diluyó con agua (20 ml), acetato de etilo (20 ml) y HCl acuoso 3 N (15 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar ácido (S)-3-metil-2-pent-4-eniloxi-butírico (115 mg, 80 %) que se usó sin purificación adicional. En una atmósfera de argón, se disolvió 1d (240 mg, 0,55 mmol) en diclorometano (10 ml). La solución se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo y se añadió trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (209 mg, 0,94 mmol). La reacción se agitó durante 1 h y se detuvo mediante la adición de *N,N*-diisopropiletilamina (296 mg, 2,3 mmol). La mezcla se concentró al vacío y se disolvió en metanol. Después de agitar durante 10 min, la solución se concentró al vacío y se disolvió dos veces y se concentró a partir de tolueno (porciones 10 ml). El residuo en bruto resultante se usó sin purificación adicional. Se disolvieron ácido (S)-3-metil-2-pent-4-eniloxi-butírico (0,62 mmol) y 2,2,2-tricloroetil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidropiridazin-3-carboxílico (aprox. 0,55 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml). Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (192 mg, 1,5 mmol) y la solución se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo. Se añadió hexafluorofosfato de (1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenamino)dimetilamino-morfolino-carbenio (320 mg, 0,75 mmol) en una porción y la reacción se agitó durante 15 min. Después, la reacción se retiró del baño de refrigeración y se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de agitar durante una noche, la reacción se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y bicarbonato sódico acuoso saturado (30 ml). Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con una mezcla de HCl acuoso 0,2 N (30 ml) y salmuera (5 ml) seguido de salmuera semisaturada (30 ml) y salmuera (30 ml). 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 30 % al 60 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (157 mg, 57 %) en forma de un residuo amorfo.



**Síntesis del Compuesto 23c:** A una solución de 23b (157 mg, 0,31 mmol) en tetrahidrofurano (5,3 ml) se le añadieron agua (2,6 ml), acetato amónico (365 mg, 4,7 mmol) y polvo de zinc (460 mg, 7,0 mmol). La mezcla resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 24 h y después la reacción se calentó a 50 °C. Después de un adicional de 3,5 h, se añadió polvo de zinc adicional (240 mg, 3,7 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 2 h y después se enfrió a 35 °C y se agitó durante un adicional de 18,5 h. La mezcla se filtró a través de Celite con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con una mezcla de HCl acuoso 2 N (30 ml) y salmuera (15 ml). Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo en bruto resultante se retiró dos veces y se concentró a partir de tolueno (10 ml) y el ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-3-metil-2-pent-4-eniloxi-butirilamino)-propionil]-hexahidropiridazin-3-carboxílico en bruto se usó sin purificación adicional. Se disolvieron ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-3-metil-2-pent-4-eniloxi-butirilamino)-propionil]-

hexahidro-piridazin-3-carboxílico (74 mg, 0,37 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (45,5 mg, 0,37 mmol) en diclorometano (5 ml). Se añadió clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (78 mg, 0,41 mmol) en una porción. La reacción se agitó 44 h a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (50 ml), agua (25 ml), bicarbonato sódico acuoso saturado (25 ml) y salmuera (25 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica combinada 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 50 al 80 al 100 % etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (118 mg, 69 % en 2 etapas) en forma de una espuma de color blanco.



Compuesto 23

10

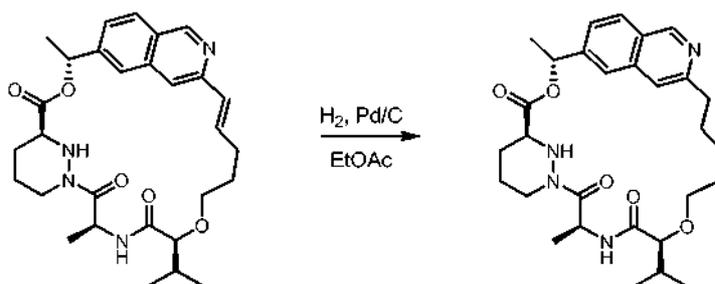
15

20

25

*Síntesis del compuesto del título:* Se disolvió el 23c (53 mg, 0,096 mmol) en tolueno (30 ml) en una atmósfera de argón. La solución se roció con argón con agitación durante 10 min. Después se añadió catalizador de metátesis de segunda generación Grubbs-Hoveyda (9,0 mg, 0,014) como una solución de tolueno pulverizada con (2,0 ml). La reacción se calentó a 100 °C en un baño precalentado de aceite y se agitó durante 35 min. La reacción se concentró al vacío hasta -6,5 ml del volumen final y se cargó directamente sobre una columna de gel de sílice. La elución con acetato de etilo del 60 % al 85 % al 100 % en hexanos proporcionó 30 mg de material impuro que se volvió a purificar mediante HPLC de fase inversa (C18, acetonitrilo del 15 % al 100 % en agua, ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar el compuesto del título (17,8 mg, 35 %) como su sal del ácido trifluoroacético en forma de un sólido amorfo. RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,56 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,60 - 7,45 (m, 1H), 6,73 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 6,21 (c, *J* = 6,7 Hz, 1H), 5,93 - 5,79 (m, 1H), 4,49 - 4,36 (m, 1H), 3,84 - 3,73 (m, 1H), 3,61 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 3,59 - 3,45 (m, 2H), 2,86 - 2,70 (m, 2H), 2,44 - 2,31 (m, 1H), 2,18 - 1,89 (m, 4H), 1,88 - 1,61 (m, 7H), 1,59 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,04 - 0,95 (m, 6H) ppm. CLEM (*m/z*) 523,3 [*M* + *H*], *T<sub>R</sub>* 2,72 min.

## EJEMPLO 24 - Compuesto 24



Compuesto 24

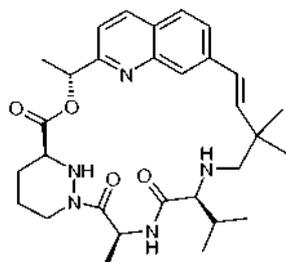
30

35

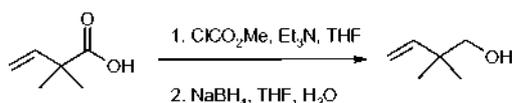
40

La sal del ácido trifluoroacético del Compuesto 23 (7,9 mg, 0,012 mmol) se disolvió en acetato de etilo (0,80 ml). Se añadió paladio al 10 % sobre carbono (5,6 mg) en una porción y el recipiente de reacción se lavó abundantemente con hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 2,5 h en 1 atm de gas hidrógeno y después se filtró a través de una capa de Celite con acetato de etilo. El filtrado se concentró y el residuo en bruto resultante se purificó por HPLC de fase inversa (C18, acetonitrilo del 15 % al 100 % en agua, ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar el compuesto del título (4,2 mg, 60 %) como su sal del ácido trifluoroacético en forma de un sólido amorfo seguido de liofilización. RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,63 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,16 (c, *J* = 6,5 Hz, 1H), 5,79 - 5,68 (m, 1H), 3,91 - 3,83 (m, 1H), 3,46 - 3,40 (m, 1H), 3,40 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 3,26 - 3,09 (m, 4H), 2,06 - 1,89 (m, 6H), 1,84 (m, 1H), 1,73 - 1,59 (m, 7H), 1,52 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,52 (m, 1H), 0,93 (s, 3H), 0,91 (s, 3H) ppm. CLEM (*m/z*) 525,4 [*M* + *H*], *T<sub>R</sub>* 2,51 min.

## Ejemplo 25. Compuesto 25.

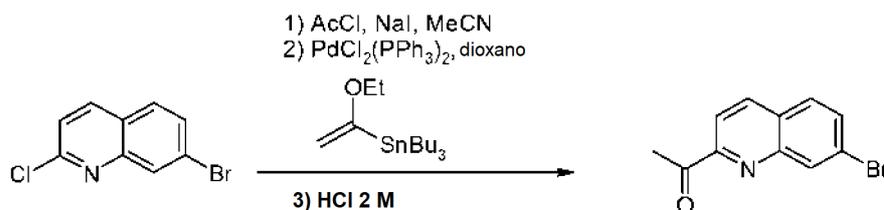


## 5 Compuesto 25a. 2,2-Dimetil-but-3-en-1-ol



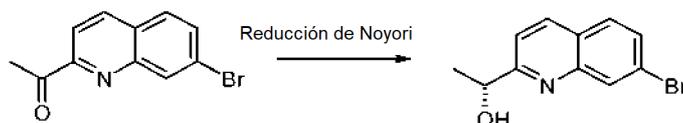
Una solución de ácido 2,2-dimetil-but-3-enoico (570 mg, 5 mmol) y trietilamina (505 mg, 0,7 ml, 5 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se agitó a -5 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió una solución de clorofornio de metilo (473 mg, 0,4 ml, 5 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a -5 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró, el residuo se lavó con tetrahidrofurano y el filtrado se evaporó. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml), se añadió agua (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C. Se añadió en porciones borohidruro sódico (190 mg, 5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min y después a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (25 ml) y la mezcla se extrajo con éter dietílico. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de *iso*-hexanos/éter dietílico 10:1 a 5:1 para proporcionar el compuesto del título (569 mg, 95 %) en forma de un aceite. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,05 (s, 6H), 1,33 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H), 3,36 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 5,09 (dd, *J* = 17,4, 1,3 Hz, 1H), 5,12 (dd, *J* = 10,9, 1,3 Hz, 1H), 5,79 (dd, *J* = 17,4, 10,9 Hz, 1H).

## Compuesto 25b: 1-(7-Bromo-quinolin-2-il)-etanona



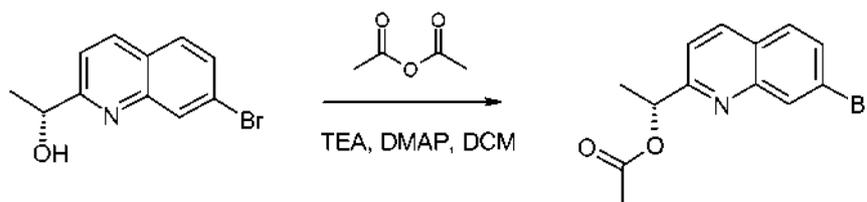
A una suspensión agitada de 7-bromo-2-cloro-quinolina (obtenida de AstaTech, Inc.), (8,10 g, 33,4 mmol) y yoduro sódico (50,0 g, 334 mmol) en acetonitrilo (27 ml) se le añadió lentamente cloruro de acetilo (3,56 ml, 50,0 mmol). El matraz se tapó y se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C durante 3 h antes de dejarse enfriar. La mezcla se trató secuencialmente con una solución acuosa al 10 % p/p de carbonato potásico (80 ml), solución acuosa al 5 % p/p de sulfito sódico (80 ml) y 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 dejarse enfriar. Se añadió ácido clorhídrico acuoso 2 M (67 ml) y la reacción se agitó durante 1 h. La mezcla se filtró y los sólidos se lavaron con acetato de etilo y el filtrado se evaporó para retirar 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. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,86 (s, 3H), 7,72-7,80 (m, 2H), 8,21 (ABc, Δδ<sub>AB</sub> = 0,11, *J*<sub>AB</sub> = 8,5 Hz, 2H), 8,42 (s, 1H). CLEM (*m/z*) 250,1/252,1 [M+H], Tr = 2,90 min.

Compuesto 25c: (R)-1-(7-Bromo-quinolin-2-il)-etanol.



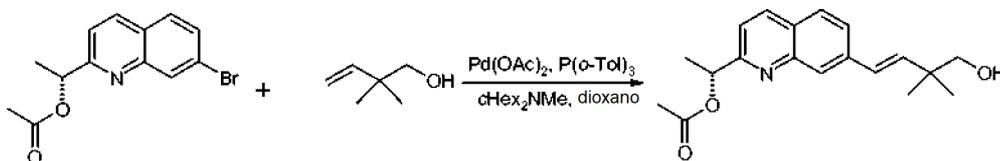
- 5 Se suspendieron dímico dicloro (p-cimeno) rutenio (II) (61 mg, 0,100 mmol) y (R,2R)-(-)-N-p-tosil-1,2-difeniletildiamina (88 mg, 0,012 mmol) en agua desgasificada (40 ml) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 min. La mezcla se agitó a 70 °C en nitrógeno durante 90 min. La mezcla turbia de color naranja resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió 1-(7-bromo-quinolin-2-il)-etanona (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. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,59 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 4,85 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 5,04-5,07 (m, 1H), 7,40 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,7, 1,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 1,6 Hz, 1H). CLEM (m/z) 252,1/254,1 [M+H], Tr = 1,74 min.

Compuesto 25d: (R)-1-(7-Bromo-quinolin-2-il)-etil éster del ácido acético



- 20 A una solución de 25c (1,00 g, 3,97 mmol) y trietilamina (1,65 ml, 11,9 mmol) en diclorometano anhidro a 0 °C, se le añadieron 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 temperatura ambiente. 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 *iso*-hexanos/acetato de etilo 95:5 (300 ml), después *iso*-hexanos/acetato de etilo 9:1 (1066 ml) para producir 25d (1,16 g, 99 %) en forma de un aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,65 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 2,16 (s, 3H), 5,98 (c, J = 6,7 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 8,5 Hz, 1H). CLEM (m/z) 293,9/296,0 [M+H], Tr = 2,58 min.

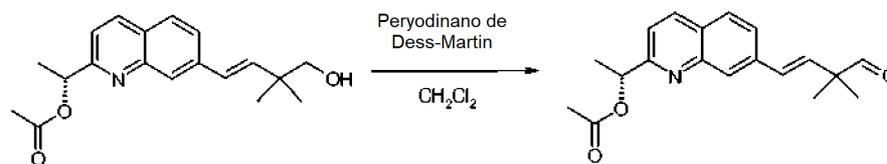
Compuesto 25e. (R)-1-[7-((E)-4-Hidroxi-3,3-dimetil-but-1-enil)-quinolin-2-il]-etil éster del ácido acético



- 35 Una solución de 2,2-dimetil-but-3-en-1-ol (40 mg, 0,4 mmol) y 25d (118 mg, 0,4 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron acetato de paladio (II) (18 mg, 0,08 mmol) y tri(o-tolil)fosfina (24 mg, 0,08 mmol) seguido de una solución de *N,N*-diciclohexilmetilamina (125 mg, 0,14 ml, 0,64 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 90 min. Se añadieron acetato de paladio (II) (9 mg, 0,04 mmol), tri(o-tolil)fosfina (12 mg, 0,04 mmol) adicionales y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó con 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 *iso*-hexanos/acetato de etilo 3:1 a 1:1 para proporcionar 25e (85 mg, 68 %) en forma de una goma. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,20 (s, 6H), 1,43 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 1,69 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 2,18 (s, 3H), 3,50 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 6,06 (c, J = 6,7 Hz, 1H), 6,52 (ABc, Δδ<sub>AB</sub> = 0,18, J<sub>AB</sub> = 16,0 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,11 (d, J = 8,5 Hz, 1H). CLEM (m/z) 314,1 [M+H], Tr = 2,21 min.

50

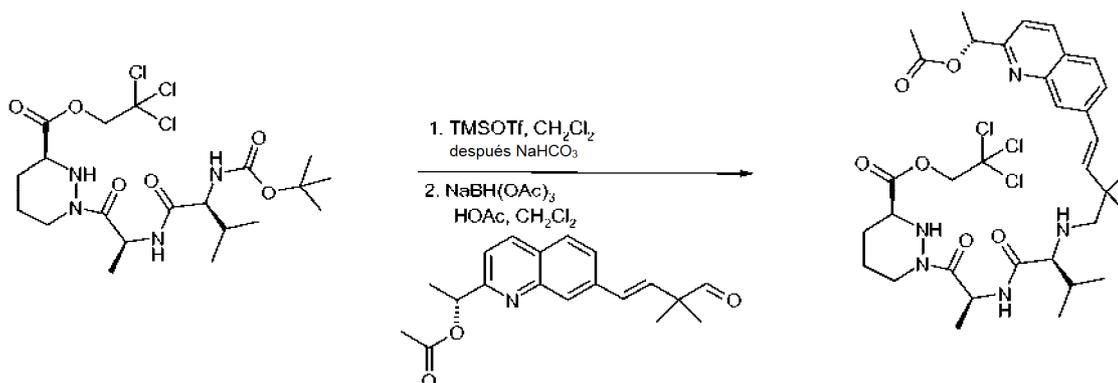
Compuesto 25f. (R)-1-[7-((E)-3,3-Dimetil-4-oxo-but-1-enil)-quinolin-2-il]-etil éster del ácido acético



5 Una solución de 25e (78 mg, 0,25 mmol) en diclorometano (5 ml) se agitó a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió peryodinato de Dess-Martin (106 mg, 0,25 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 60 min. Se añadió peryodinato de Dess-Martin adicional (22 mg, 0,05 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y después a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y la mezcla se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, agua 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 *iso*-hexanos/acetato de etilo 4:1 a 1:1 para proporcionar 25f (85 mg, 68 %) en forma de una goma.

10 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,37 (s, 6H), 1,69 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 2,18 (s, 3H), 6,06 (c, *J* = 6,7 Hz, 1H), 6,40 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J* = 8,5, 1,2 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 9,52 (s, 1H). CLEM (*m/z*) 312,1 [M+H], Tr = 2,65 min.

15 Compuesto 25 g. 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-((E)-4-[2-((R)-1-acetoxi-etil)-quinolin-7-il]-2,2-dimetil-but-3-enilamino)-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico

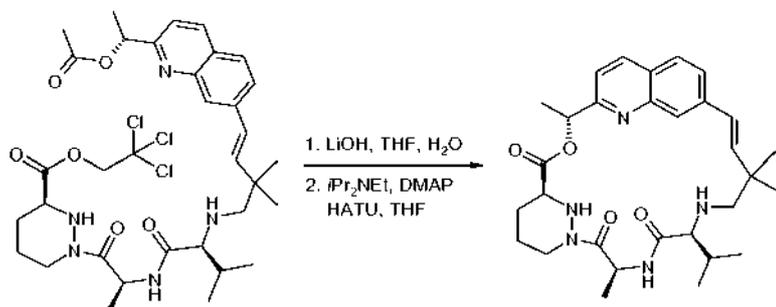


20 Una solución de 20c (133 mg, 0,25 mmol) en diclorometano (5 ml) se agitó a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (111 mg, 0,09 ml, 0,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió una solución fría saturada de hidrogenocarbonato sódico (10 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min. Se añadió diclorometano y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sulfato de magnesio anhidro 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 (0,25 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]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (0,25 mmol) y 25f (66 mg, 0,21 mmol) en diclorometano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadieron triacetoxiborohidruro sódico (55 mg, 0,26 mmol) y ácido acético (1 gota) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico adicional (13 mg, 0,25 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la solución se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, agua 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 *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:1 a 0:1 para proporcionar 25 g (84 mg, 46 %) en forma de una goma. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,86 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,96 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,69 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,70-2,15 (m, 6H), 2,18 (s, 3H), 2,52-2,63 (m, 2H), 2,82-2,86 (m, 2H), 3,66-3,73 (m, 1H), 3,83 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 4,45-4,50 (m, 1H), 4,74 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 4,95 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 5,28-5,38 (m, 1H), 6,06 (c, *J* = 6,7 Hz, 1H), 6,52 (ABc, Δδ<sub>AB</sub> = 0,14, *J*<sub>AB</sub> = 16,0 Hz, 2H), 7,42 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H). CLEM (*m/z*) 726,1/728,1 [M+H], Tr = 2,08 min.

35

40

## Compuesto 25.

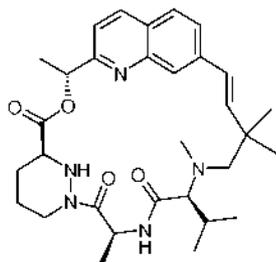


- 5 Una solución de 25 g (80 mg, 0,11 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se agitó a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (18,5 mg, 0,44 mmol) en agua (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 4 h. Se añadió ácido clorhídrico (1 M, 0,45 ml) y el disolvente se evaporó. El residuo se coevaporó con tetrahidrofurano/tolueno (1:1,4 x) y el residuo se trituró con éter dietílico (2 x) y se secó para proporcionar ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-((E)-4-[2-((R)-1-hidroxi-etil)-quinolin-7-il]-2,2-dimetil-but-3-enilamino)-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (0,11 mmol) en forma de un sólido de color blanco que se usó en bruto en la siguiente reacción. CLEM (m/z) 554,2 [M+H], Tr = 1,03 min.

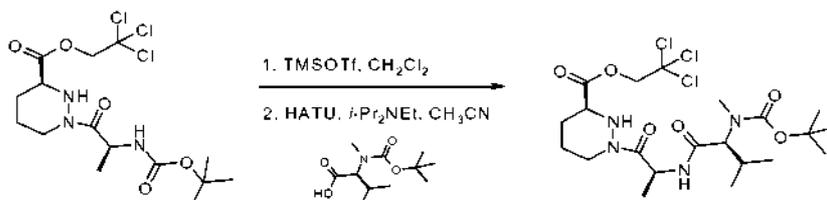
15 Una mezcla de ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-((E)-4-[2-((R)-1-hidroxi-etil)-quinolin-7-il]-2,2-dimetil-but-3-enilamino)-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico en bruto (0,11 mol), *N,N*-diisopropiletilamina (84 mg, 0,65 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (5 mg, 0,04 mmol) en tetrahidrofurano (130 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (133 mg, 0,35 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre acetato de etilo y una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. La solución orgánica se separó y se lavó 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 acetato de etilo. El residuo se trituró con éter dietílico y el sólido resultante se secó para proporcionar el Compuesto 25 (21 mg, 30 %)

20 en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 0,80 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,98 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,62 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,67-1,71 (m, 3H), 1,74 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,88-2,05 (m, 2H), 2,64 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 2,70-2,80 (m, 3H), 3,80-3,85 (m, 1H), 4,35-4,40 (m, 1H), 5,89-5,99 (m, 2H), 6,42 (ABc, Δδ<sub>AB</sub> = 0,15, *J*<sub>AB</sub> = 16,5 Hz, 2H), 7,41 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,01 (s a, 1H), 8,22 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H). CLEM (m/z) 536,2 [M+H], Tr = 1,47 min.

## Ejemplo 26: Compuesto 26.



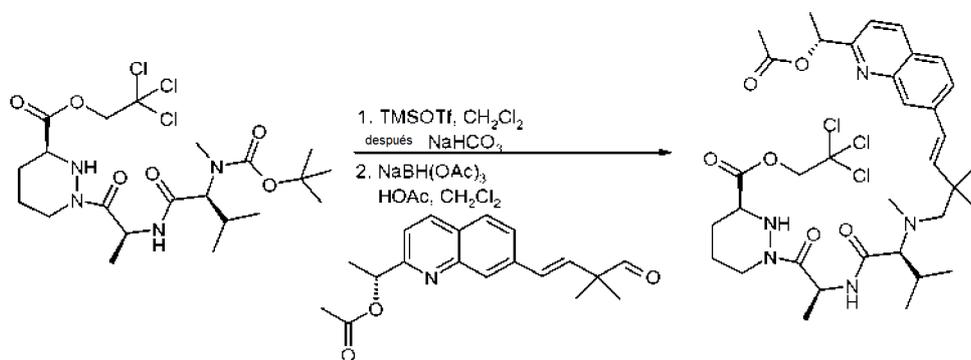
- 30 Compuesto 26a. 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-(*tert*-butoxicarbonil-metil-amino)-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidropiridazin-3-carboxílico



- 35 Una solución de 1d (1,08 g, 2,5 mmol) en diclorometano (35 ml) se agitó a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (682 mg, 0,55 ml, 3,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 45 min. Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (1,29 g, 1,73 ml, 10 mmol) y el disolvente se evaporó para proporcionar 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-amino-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico en bruto (2,5 mmol), que se usó en la siguiente etapa. Una solución de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-amino-
- 40

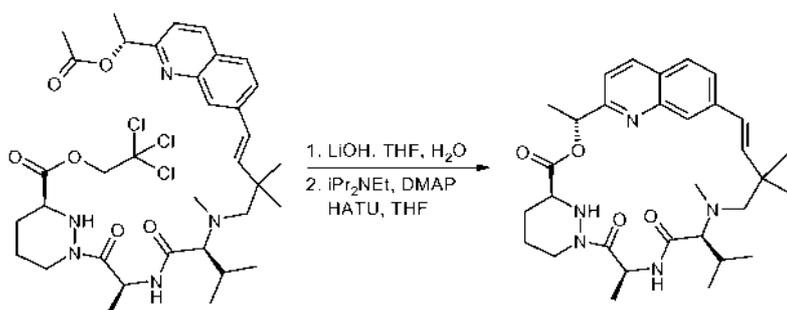
propionil)-hexahidropiridazin-3-carboxílico en bruto (2,5 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se agitó a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron ácido (S)-2-(*tert*-butoxicarbonilmetil-amino)-3-metil-butírico (635 mg, 2,75 mmol, obtenido de Sigma-Aldrich Inc.) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,29 g, 1,7 ml, 10 mmol) seguido de metanamio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (1,33 g, 3,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución se lavó con agua, ácido clorhídrico (2 M), agua, solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, 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 1:1 a 0:1 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (756 mg, 55 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,88 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 0,97 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,28 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,49-1,54 (m, 9H), 1,65-2,30 (m, 5H), 2,82 (s, 3H), 2,82-2,94 (m, 1H), 3,62-4,18 (m, 3H), 4,30-4,45 (m, 1H), 4,73 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 4,95 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 5,29-5,39 (m, 1H), 6,62-6,77 (m, 1H). CLEM (m/z) 545,2/547,1 [M+H], Tr = 3,02 min.

Compuesto 26b. 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido (S)-1-((S)-2-((S)-2-((E)-4-[2-((R)-1-acetoxi-etil)-quinolin-7-il]-2,2-dimetil-but-3-enil)-metil-amino)-3-metil-butirilamino]-propionil)-hexahidro-piridazin-3-carboxílico



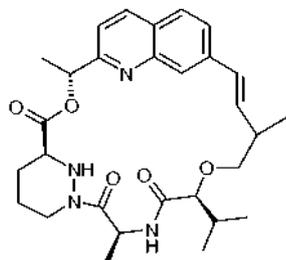
Se preparó el compuesto 26b de la misma manera que el compuesto 25 g usando 26a en lugar de 20c con un rendimiento del en 42 %. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,90 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,05 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,33 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,69 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,70-2,15 (m, 5H), 2,17 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,57-2,62 (m, 3H), 2,82-2,89 (m, 1H), 3,66-3,73 (m, 1H), 3,83 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 4,43-4,48 (m, 1H), 4,72 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 4,94 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 5,27-5,37 (m, 1H), 6,06 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 6,50 (ABc, Δδ<sub>AB</sub> = 0,04, *J*<sub>AB</sub> = 16,5 Hz, 2H), 6,77 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,6 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,95 (s a, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H). CLEM (m/z) 740,2/742,3 [M+H], Tr = 2,44 min.

Compuesto 26.

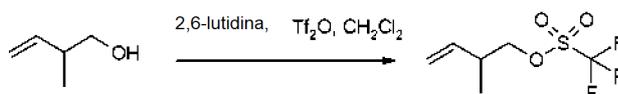


Se preparó el compuesto 26 de la misma manera que el compuesto 25 usando 26b en lugar de 25 g con un rendimiento del 11 % en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 0,86 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 0,96 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,44 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,67-1,72 (m, 2H), 1,75 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,81-2,25 (m, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,79-2,91 (m, 4H), 3,69-3,73 (m, 1H), 4,25-4,30 (m, 1H), 5,47 (c, *J* = 6,7 Hz, 1H), 5,97 (c, *J* = 6,7 Hz, 1H), 6,54 (ABc, Δδ<sub>AB</sub> = 0,06, *J*<sub>AB</sub> = 16,0 Hz, 2H), 7,42 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,95 (s a, 1H), 8,21 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H). CLEM (m/z) 550,3 [M+H], Tr = 1,50 min.

## Ejemplos 27 y 28, Compuesto 27 y 28

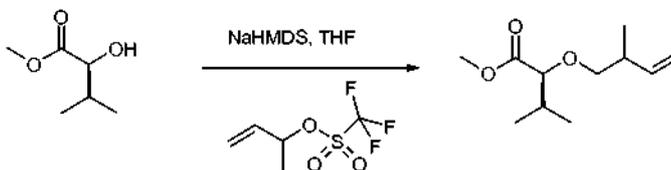


## 5 Compuesto 27a. 2-Metil-but-3-enil éster del ácido trifluoro-metanosulfónico



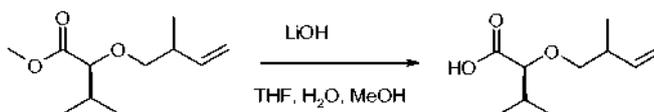
Una solución de 2-metil-but-3-en-1-ol (840 mg, 10 mmol) y 2,6-lutidina (1,5 g, 1,6 ml, 14 mmol) en diclorometano (40 ml) se agitó a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota trifluorometanosulfónico anhídrido (3,38 g, 2,0 ml, 12 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 1 h. Se añadió agua y la mezcla de reacción se calentó a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Se añadió agua adicional y la capa orgánica se separó, se lavó con ácido clorhídrico 1 M frío, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto en bruto (14 mmol) en forma de un aceite de color amarillo pálido, que se oscureció después de un periodo de reposo. El producto en bruto se usó inmediatamente en la siguiente etapa. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,16 (d,  $J = 6,9\text{ Hz}$ , 3H), 2,66-2,76 (m, 1H), 4,33-4,55 (m, 2H), 5,20 (dd,  $J = 10,5, 0,9\text{ Hz}$ , 1H), 5,21 (dd,  $J = 16,3, 0,9\text{ Hz}$ , 1H), 5,66-5,81 (m, 1H).

## 20 Compuesto 27b. Éster metílico del ácido (S)-3-metil-2-(2-metil-but-3-eniloxi)-butírico



Una solución de éster metílico del ácido (S)-2-hidroxi-3-metil-butírico (1,32 g, 10 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se agitó a  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amida sódica (6 ml, 12 mmol, 2 M en tetrahidrofurano) y la mezcla de reacción se agitó a  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 10 min. Se añadió 2-metil-but-3-enil éster del ácido trifluoro-metanosulfónico (2,18 g, 10 mmol) en una porción y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de *iso*-hexanos/éter dietílico 20:1 a 10:1 para proporcionar el compuesto del título (429 mg, 21 % en 2 etapas) en forma de un aceite, como una mezcla 1:1 de dos diaestereoisómeros. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,96-0,99 (m, 6H), 1,05 (d,  $J = 6,9\text{ Hz}$ , 1,5H), 1,08 (d,  $J = 6,6\text{ Hz}$ , 1,5H), 2,01-2,12 (m, 1H), 2,45-2,56 (m, 1H), 3,06-3,21 (m, 1H), 3,44-3,60 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 5,00-5,11 (m, 2H), 5,74-5,88 (m, 1H).

## 35 Compuesto 27c. Ácido (S)-3-metil-2-(2-metil-but-3-eniloxi)-butírico

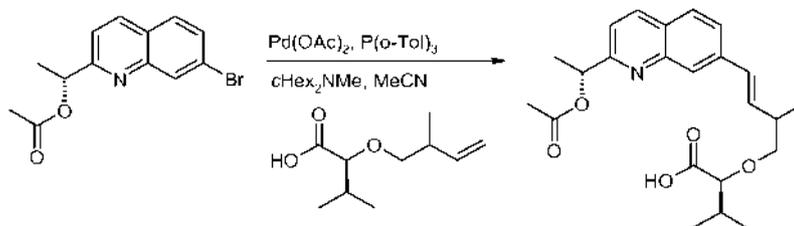


Una solución de 27b (429 mg, 2,1 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se agitó a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (265 mg, 6,3 mmol) en agua (5 ml) seguido de metanol (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadieron monohidrato de hidróxido de litio (90 mg, 2,1 mmol) y metanol (3 ml) adicionales y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El disolvente orgánico se evaporó y la solución se acidificó a pH 2 con ácido clorhídrico 2 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 (200 mg, 54 %) en forma de un aceite incoloro y como una mezcla 1:1 de dos diaestereoisómeros. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,97-1,11 (m, 9H), 2,14-2,23 (m, 1H), 2,48-2,59 (m, 1H), 3,37-3,50 (m, 2H), 3,70-3,72 (m, 1H), 5,11-5,19 (m, 2H), 5,70-5,88 (m, 1H), 8,50-9,50 (s a, 1H). CLEM (m/z) 185,3 [M-H], Tr = 2,33 min.

5

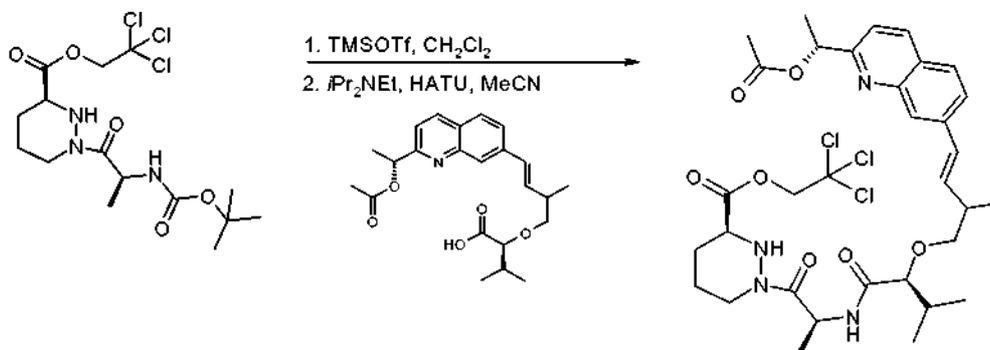
Compuesto 27d. Ácido (S)-2-((E)-4-[2-((R)-1-acetoxi-etil)-quinolin-7-il]-2-metil-but-3-eniloxi)-3-metil-butírico



10 Una solución de 27c (200 mg, 1,07 mmol) y 25d (314 mg, 1,07 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron acetato de paladio (II) (48 mg, 0,2 mmol), tri(o-tolil)fosfina (61 mg, 0,2 mmol) seguido de *N,N*-diclohexilmetilamina (418 mg, 0,46 ml, 2,14 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C en un reactor de microondas durante 40 minutos. Se añadieron acetato de paladio (II) (48 mg, 0,2 mmol), tri(o-tolil)fosfina (61 mg, 0,2 mmol) adicionales y la mezcla de reacción se calentó a 130 °C en un reactor de microondas durante 30 minutos. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 M. 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 para proporcionar el producto en bruto (1,07 mmol) como una mezcla 1:1 de dos diaestereoisómeros que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM (m/z) 400,2 [M+H], Tr = 2,75 min.

20

Compuesto 27e. 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-((E)-4-[2-((R)-1-acetoxi-etil)-quinolin-7-il]-2-metil-but-3-eniloxi)-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico

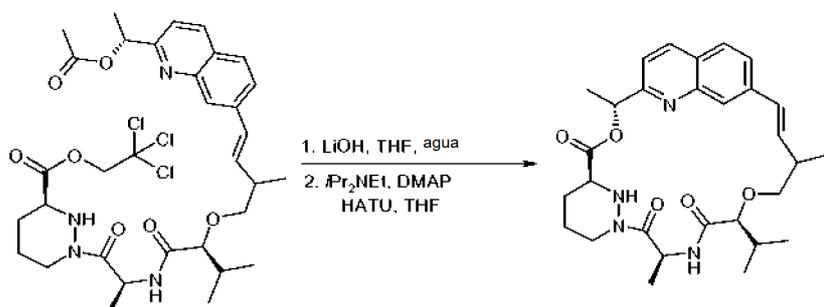


25

Una solución de 1d (433 mg, 1,0 mmol) en diclorometano (30 ml) se agitó a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (444 mg, 0,35 ml, 2,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 45 minutos. Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (516 mg, 0,7 ml, 4,0 mmol) y el disolvente se evaporó y el residuo se secó para proporcionar 2,2,2-tricloroetil éster del ácido (S)-1-((S)-2-amino-propionil)-hexahidro-piridazin-3-carboxílico en bruto (1,0 mmol), que se usó en la siguiente etapa. Una solución de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-((S)-2-amino-propionil)-hexahidropiridazin-3-carboxílico en bruto (1,0 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se agitó a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 27d (1,0 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (516 mg, 0,7 ml, 4,0 mmol) seguido de metanamio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1, 1,3,3-tetrametil uronio (530 mg, 1,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución se lavó con ácido clorhídrico 1 M frío, agua, solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, agua 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 un gradiente de *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:1 a 1:2 para proporcionar el compuesto del título (420 mg, 58 % en 2 etapas) en forma de un sólido de color blanco, como una mezcla 1:1 de dos diaestereoisómeros. CLEM (m/z) 713,3/715,3 [M+H], Tr = 3,48 min.

40

## Compuesto 27 y 28



5 Una solución de 27e (143 mg, 0,2 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se agitó a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (42 mg, 1,0 mmol) en agua (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 h y después a 10 °C durante 3 h. Se añadió ácido clorhídrico 1 M (1 ml, 1,0 mmol) y el disolvente se evaporó. El residuo se co-evaporó con tetrahidrofurano/tolueno (1:1,3 x) y el residuo se trituró con éter dietílico (2 x) y se secó para proporcionar ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-((E)-4-[2-((R)-1-hidroxi-etil]-quinolin-7-il)]-2-metil-but-3-eniloxi)-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (0,2 mmol) en forma de un sólido de color amarillo pálido, como una mezcla de dos diaestereoisómeros que se usó en bruto en la siguiente reacción.

10 CLEM (m/z) 541,2 [M+H], Tr = 1,77 min. Una suspensión de ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-((E)-4-[2-((R)-1-hidroxi-etil]-quinolin-7-il)]-2-metil-but-3-eniloxi)-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico en bruto (0,2 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (129 mg, 0,18 ml, 1,0 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (8 mg, 0,06 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadieron metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (107 mg, 0,28 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio adicional (30 mg, 0,08 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se evaporó y el residuo se suspendió en acetato de etilo. Se añadió ácido clorhídrico 1 M frío y la capa orgánica se separó, se lavó con agua, solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, agua 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 un gradiente de *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:4 a 0:1 para proporcionar una mezcla 1:1 de dos diaestereoisómeros. La mezcla se purificó por HPLC preparativa de fase inversa eluyendo con acetonitrilo (que contenía ácido fórmico al 0,1 %)/agua (que contenía ácido fórmico al 0,1 %) 45:55. Las fracciones que contenían los diaestereoisómeros puros se combinaron y se evaporaron. Los residuos se repartieron entre solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera. La solución orgánica se filtró a través de una frita hidrófoba y el filtrado se evaporó para proporcionar dos diaestereoisómeros.

30

Ejemplo 27 Compuesto 27 (que eluye en primer lugar) Diastereoisómero 1: (12 mg, 12 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 0,70 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 0,93 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 0,97 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,54 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,55-1,62 (m, 2H), 1,63 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,73-1,95 (m, 3H), 2,72-2,78 (m, 1H), 3,25-3,30 (m, 1H), 3,45-3,52 (m, 1H), 3,65-3,72 (m, 2H), 4,18-4,22 (m, 1H), 4,87 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 5,65-5,73 (m, 1H), 5,96 (c, *J* = 6,7 Hz, 1H), 6,34 (dd, *J* = 16,5, 5,5 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,47 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H). CLEM (m/z) 523,3 [M+H], Tr = 2,30 min.

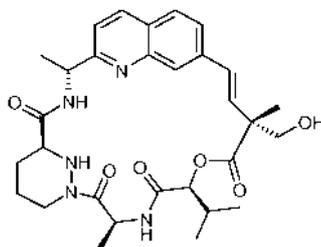
35

Ejemplo 28, Compuesto 28 (que eluye en segundo lugar) Diastereoisómero 2: (12 mg, 12 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 0,73 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,93 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,10 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,49 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,55-1,62 (m, 2H), 1,65 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,75-1,95 (m, 3H), 2,56-2,62 (m, 1H), 2,72-2,82 (m, 1H), 3,64-3,73 (m, 3H), 4,18-4,32 (m, 1H), 4,84 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 5,65-5,73 (m, 1H), 5,98 (c, *J* = 6,7 Hz, 1H), 6,34 (dd, *J* = 16,5, 5,2 Hz, 1H), 6,48 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H). CLEM (m/z) 523,3 [M+H], Tr = 2,34 min.

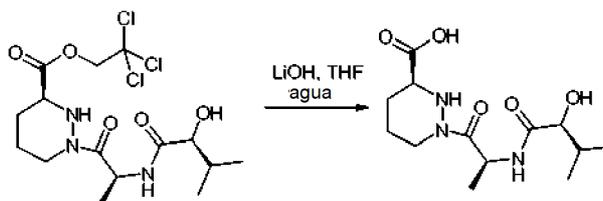
40

45

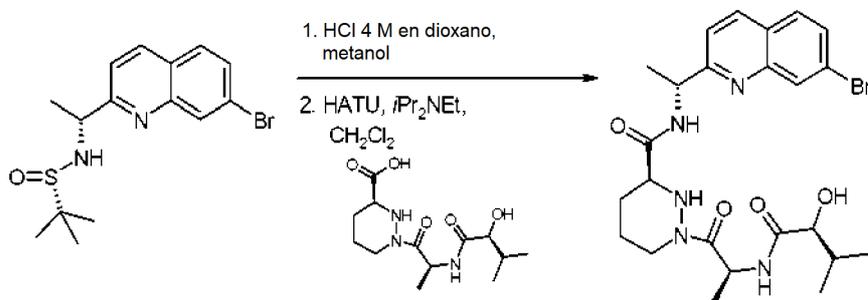
## Ejemplo 29: Compuesto 29



- 5 Compuesto 29a. Ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-hidroxi-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico

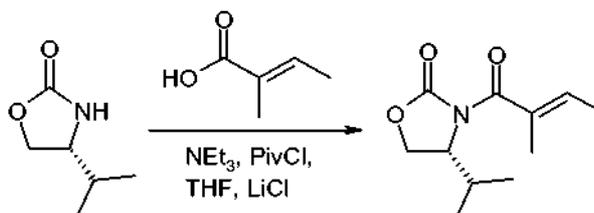


- 10 A 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-hidroxi-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico 1e (502 mg, 1,16 mmol) suspendido en tetrahidrofurano (15 ml) y agua (3 ml) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (69 mg, 1,65 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos y después se añadió ácido clorhídrico (2 M, 0,75 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos y después se evaporó. El residuo en bruto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 15 Compuesto 29b. (R)-1-(7-Bromo-quinolin-2-il)-etil amida del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidropiridazin-3-carboxílico



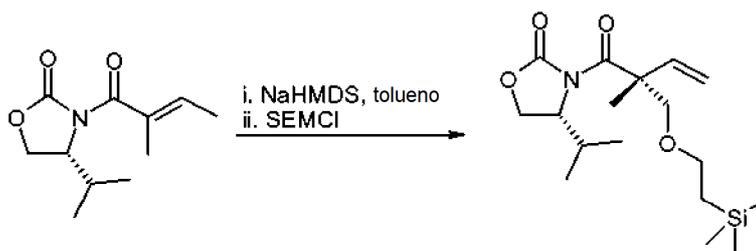
- 20 Se disolvió 18c (533 mg, 1,50 mmol) en ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (4 M, 7,5 ml) y metanol (7,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y después se evaporó. El residuo se pasó a través de un cartucho SCX eluyendo con metanol y después amoníaco 1 M en metanol. La fracción básica se recogió y se evaporó. El residuo se disolvió en diclorometano (30 ml) y 23 ml de esta solución se añadieron a 29a recién preparado (350 mg, 1,16 mmol). El recipiente de reacción se enfrió a 0 °C y se añadieron metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (616 mg, 1,62 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (450 µl, 3,48 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 15 h. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó sucesivamente con una solución saturada de bicarbonato sódico, agua y una solución saturada de cloruro de amonio, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó sobre sílice eluyendo con acetato de etilo/metanol 1:0 a 19:1 para proporcionar el compuesto del título (205 mg, 33 %) en forma de una espuma de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,85 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,01 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,41 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,58 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,60-1,81 (m, 2H), 2,04-2,16 (m, 1H), 2,20-2,29 (m, 1H), 3,69-3,79 (m, 1H), 3,26 (s, 1H), 3,43-3,54 (m, 1H), 3,72 (sept., *J* = 6,4 Hz, 1H), 3,86 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 3,98 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 4,47-4,56 (m, 1H), 5,27 (pentuplete ap., *J* = 6,9 Hz, 1H), 5,46 (dc, *J* = 8,0, 6,9 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J* = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H). CLEM (m/z) 536,0 [M+H], Tr = 2,21 min.
- 35

Compuesto 29c. (R)-4-Isopropil-3-((E)-2-metil-but-2-enoil)-oxazolidin-2-ona



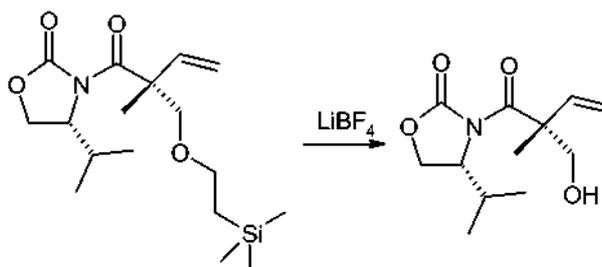
- 5 Una solución enfriada (-20 °C) de ácido tíglico (2,005 g, 20,031 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml) se trató secuencialmente con trietilamina (6,1 ml, 44,068 mmol) y gota a gota con cloruro de pivalóilo (2,7 ml, 22,034 mmol). Después de agitar a -20 °C durante 30 min, se añadieron cloruro de litio (1,019 g, 24,037 mmol) y (R)-(+)-4-isopropil-2-oxazolidinona (2,587 g, 20,031 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente, se agitó durante 3 días y después se inactivó con cloruro de amonio saturado. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, 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 *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 4:1 para proporcionar el compuesto del título (3,307 g, 78 %) en forma de un sólido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,92 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,94 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,83 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,93 (s, 3H), 2,38 (d de heptuplete, *J* = 6,9, 4,2 Hz, 1H), 4,19 (dd, *J* = 8,9, 4,6 Hz, 1H), 4,33 (*t ap.*, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,49-4,58 (m, 1H), 6,23 (c, *J* = 7,1 Hz, 1H).

Compuesto 29d. (R)-4-Isopropil-3-[(R)-2-metil-2-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-but-3-enoil]-oxazolidin-2-ona



- 20 La humedad residual en 29c (458,9 mg, 2,172 mmol) se retiró sometándolo a azeotropía con tolueno anhidro. Una solución enfriada (-78 °C) de 29c seco en tolueno anhidro (10 ml) se trató gota a gota con una solución de bis(trimetilsilil)amida sódica en tolueno (0,6 M, 5,4 ml, 3,258 mmol). Después de agitar la solución de la solución de color amarillo a -78 °C durante 35 min, se añadió cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (1,1 ml, 6,516 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 3,5 h, la reacción se interrumpió con cloruro de amonio saturado. 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 50 g eluyendo con un gradiente continuo de *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 9:1 para proporcionar el compuesto del título (543,3 mg, 73 %) en forma de un aceite incoloro y como una mezcla 5:1 de diaestereoisómeros. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,01 (s, 9H), 0,77-0,99 (m, 8H), 1,49 (s, 3H), 2,36 (d de heptuplete, *J* = 6,9, 3,8 Hz, 1H), 3,42-3,60 (m, 3H), 4,15-4,31 (m, 3H), 4,49-4,57 (m, 1H), 5,00 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 5,10 (d, *J* = 10,7, 1H), 6,19 (dd, *J* = 17,8, 10,7 Hz, 1H). CLEM (*m/z*) 364,1 [M+Na], Tr = 3,32 min.

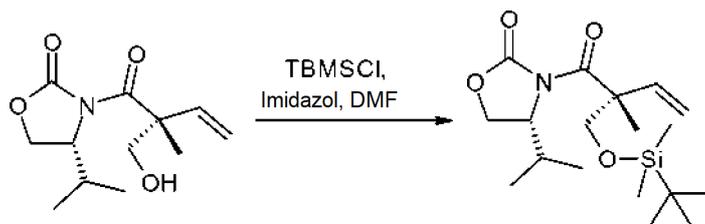
Compuesto 29e. (R)-3-((R)-2-Hidroximetil-2-metil-but-3-enoil)-4-isopropil-oxazolidin-2-ona.



- 40 A una solución agitada de 29d (2,93 g, 8,58 mmol) en una mezcla de acetonitrilo (86 ml) y agua (1,72 ml) se le añadió tetrafluorborato de litio (1 M en acetonitrilo, 42,9 ml, 42,9 mmol). La mezcla se calentó a reflujo en nitrógeno durante 5 h y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió más tetrafluorborato de litio (1 M en acetonitrilo, 8,6 ml, 8,6 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante unos 75 minutos más y se dejó enfriar a temperatura

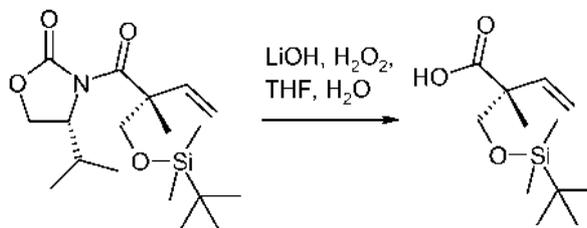
ambiente. La mezcla se diluyó con agua/éter dietílico (2:3, 100 ml) y se separó la capa orgánica y se lavó con agua. Los lavados acuosos combinados se volvieron a extraer con éter dietílico y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto del título (1,89 g, 91 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,89 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,95 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,35 (s, 3H), 2,36-2,47 (m, 1H), 2,56-2,70 (s a, 1H), 3,47-3,54 (m, 1H), 3,91 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 4,22-4,31 (m, 2H), 4,47-4,53 (m, 1H), 4,97 (d, *J* = 17,8 Hz, 1H), 5,17 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 6,09 (dd, *J* = 17,8, 10,7 Hz, 1H). CLEM (*m/z*) 242,2 [M+H], Tr = 1,82 min.

Compuesto 29f. (R)-3-[(R)-2-(*tert*-Butil-dimetil-silaniloximetil)-2-metil-but-3-enoil]-4-isopropil-oxazolidin-2-ona



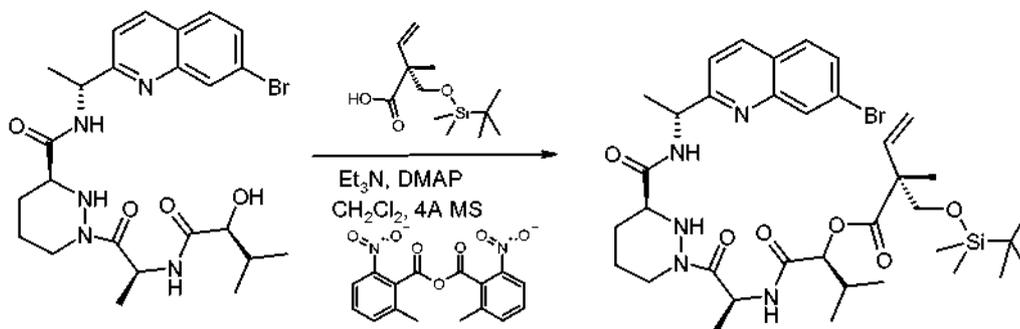
A una solución agitada de 29e (660 mg, 2,74 mmol) y cloruro de *tert*-butildimetilsililo (533 mg, 3,56 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió en una porción imidazol (821 mg, 12,1 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 15 minutos y después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. La mezcla se concentró y después se repartió entre una solución saturada de cloruro de amonio y éter. La capa orgánica se separó y se lavó con agua (3 x), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó sobre cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 19:1 para proporcionar el compuesto del título (316 mg, 32 %) en forma de un aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,05 (s, 3H), 0,06 (s, 3H), 0,86-0,94 (m, 6H), 0,89 (s, 9H), 1,45 (s, 3H), 2,27-2,40 (m, 1H), 3,71 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,10-4,30 (m, 2H), 4,43 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,49-4,55 (m, 1H), 4,99 (d, *J* = 17,8 Hz, 1H), 5,10 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 6,17 (dd, *J* = 17,8, 10,9 Hz, 1H). CLEM (*m/z*) 356,2 [M+H], Tr = 4,02 min

Compuesto 29g. Ácido (R)-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-metil-but-3-enoico



A una mezcla agitada de 29f (310 mg, 872 μmol) en tetrahidrofurano (4,4 ml) y agua (2,2 ml) a 0 °C se le añadió una solución de peróxido de hidrógeno (30 %, 494 mg, 449 μl, 4,36 mmol) seguido de monohidrato de hidróxido de litio (73 mg, 1,74 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 minutos, después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Se añadió más tetrahidrofurano (1 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió monohidrato de hidróxido de litio (37 mg, 0,87 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 40 minutos, después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 7 h. Después, la reacción se detuvo con metabisulfito sódico y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se acidificó a pH<3 con ácido clorhídrico (2 M) y se extrajo con diclorometano (3 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó sobre cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con *iso*-hexanos/acetato de etilo 9:1 para proporcionar el compuesto del título (144 mg, 68 %) en forma de un aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,12 (s, 6H), 0,93 (s, 9H), 1,31 (s, 3H), 3,65 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,78 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 5,24 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 5,24 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 5,96 (dd, *J* = 17,4, 10,9 Hz, 1H).

Compuesto 29 h. (R)-1-(7-Bromo-quinolin-2-il)-etil amida del ácido (S)-1-((S)-2-[(S)-3-metil-2-((R)-2-metil-2-*tert*-butil-dimetil-silanilo)metil-but-3-enilamino]-butirilamino)-propionil}-hexahidro-piridazin-3-carboxílico



5

A una solución agitada de 29b (504 mg, 0,944 mmol), 2-metil-6-nitrobenzoico anhídrido (649 mg, 1,89 mmol), 4-(dimetilamino)piridina (46 mg, 0,378 mmol), trietilamina (238 mg, 238  $\mu$ l, 2,36 mmol) y tamices moleculares de 4 Å en polvo (~ 1 g) en diclorometano (10 ml) se le añadió una solución de 29 g (346 mg, 1,42 mmol) en diclorometano (4 ml). La reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 91 h y después se añadió más 2-metil-6-nitrobenzoico anhídrido (325 mg, 0,90 mmol), 4-(dimetilamino)piridina (23 mg, 0,189 mmol) y una solución de 29 g (173 mg, 0,71 mmol) en diclorometano (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante un adicional de 23 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se enfrió a 0 °C y se añadió agua enfriada con hielo. La capa orgánica se separó y se lavó secuencialmente con una solución saturada de cloruro de amonio enfriada con hielo, una solución saturada de bicarbonato sódico enfriada con hielo y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó y se purificó sobre cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:1 a 0:1 para proporcionar el compuesto del título (244 mg, 34 %) en forma de un aceite de color beis. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0,05 (s, 3H), 0,06 (s, 3H), 0,88 (s, 9H), 0,93 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,94 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,37 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,61 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,54-1,71 (m, 2H), 1,91-2,01 (m, 1H), 2,23-2,35 (m, 2H), 2,57-2,68 (m, 1H), 3,39-3,50 (m, 1H), 3,65 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 3,73 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 3,89 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,51-4,60 (m, 1H), 5,02 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,21-5,43 (m, 4H), 6,04 (dd, *J* = 17,4, 10,9 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,61-7,71 (m, 2H), 8,02 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H). CLEM (m/z) 760,3, 762,3 [M+H], Tr = 4,16 min.

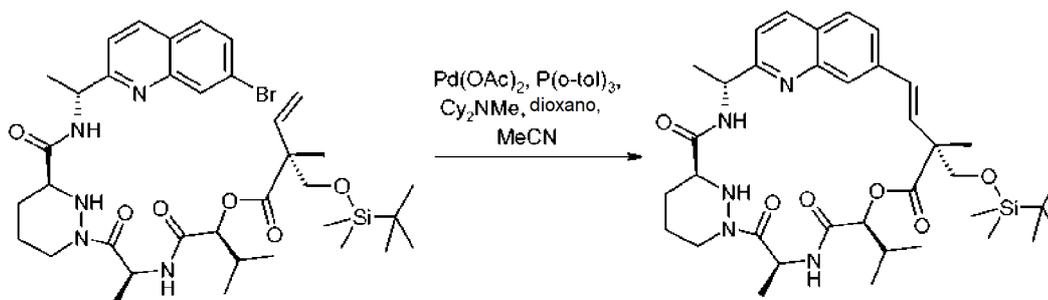
10

15

20

Compuesto 29i.

25

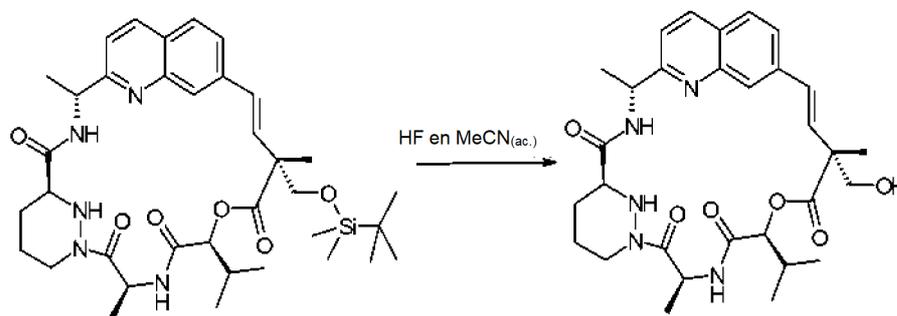


A acetato de paladio (II) sólido (14 mg, 0,060 mmol) y tri(*o*-tolil)fosfina (20 mg, 0,060 mmol) se le añadió una solución de 29 h (49 mg, 0,060 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (18,4 ml), seguido de *N,N*-diciclohexilmetilamina (25 mg, 27  $\mu$ l, 0,128 mmol) y acetonitrilo anhidro (0,2 ml). La mezcla se calentó a 120 °C en un reactor de microondas durante 25 minutos. Se hicieron reaccionar cinco lotes de una cantidad equivalente y se combinaron y se diluyeron con acetato de etilo, se lavaron con una solución saturada de cloruro de amonio (2 x) y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó sobre cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:1 a 1:3 para proporcionar el compuesto del título (81 mg, 37 %) en forma de una goma amarilla. CLEM (m/z) 680,3 [M+H], Tr = 3,75 min

30

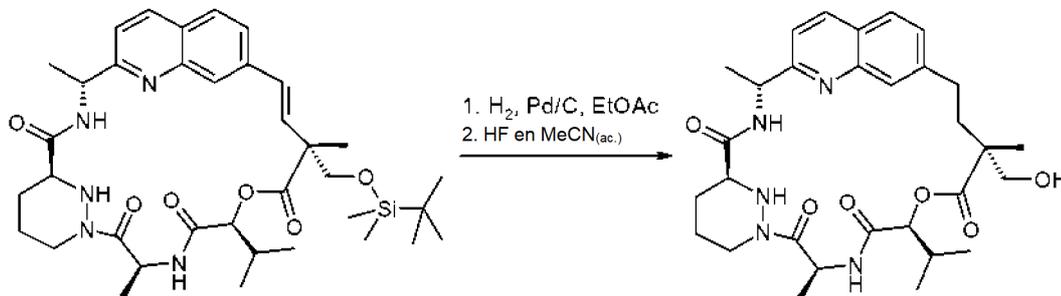
35

## Compuesto 29.



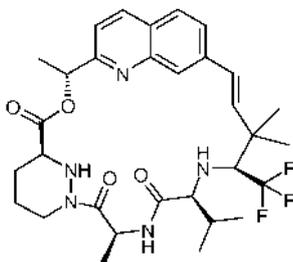
- 5 Se disolvió el compuesto 29i (40 mg, 0,059 mmol) en acetonitrilo (20 ml) y se añadió ácido fluorhídrico (48 % en agua, 117 mg, 102  $\mu$ l, 5,88 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h y se añadió más ácido fluorhídrico (48 % en agua, 117 mg, 102  $\mu$ l, 5,88 mmol) y la agitación se continuó durante un adicional de 3,5 h. Se añadió bicarbonato sódico sólido y la mezcla se agitó durante 5 minutos, se filtró a través de una frita hidrófoba y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa usando un gradiente de acetonitrilo/agua 1:4
- 10 a 7:3 para proporcionar el compuesto del título (10,0 mg, 30 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1$ H (300 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  1,01 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3H), 1,06 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3H), 1,48-1,78 (m, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,60 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 1,66 (d,  $J = 7,4$  Hz, 3H), 1,91-2,00 (m, 1H), 2,10-2,19 (m, 2H), 2,63-2,75 (m, 1H), 3,62 (dd,  $J = 11,4$ , 2,7 Hz, 1H), 3,65 (d,  $J = 10,9$  Hz, 1H), 3,95 (d,  $J = 10,9$  Hz, 1H), 4,38-4,47 (m, 1H), 5,08 (c,  $J = 6,6$  Hz, 1H), 5,23 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 5,80 (c,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 6,24 (d,  $J = 16,5$  Hz, 1H), 6,57 (d,  $J = 16,5$  Hz, 1H), 7,45 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,66 (dd,  $J = 8,5$ , 1,3 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,85 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 8,25 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H). CLEM (m/z) 566,3 [M+H], Tr = 1,79 min.
- 15

## Ejemplo 30. Compuesto 30.

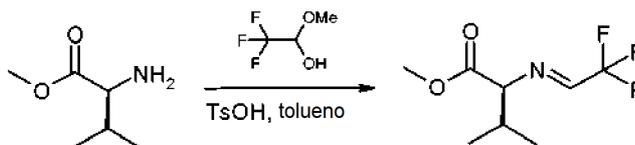


- 20 A una solución agitada del compuesto 29 (40 mg, 0,059 mmol) en acetato de etilo (6 ml) se le añadió paladio al 10 % sobre carbono (12,5 mg, 0,012 mmol). La mezcla se hizo reaccionar en una atmósfera de hidrógeno durante 1 h y después el catalizador se retiró por filtración. Se añadió paladio reciente al 10 % sobre carbono (12,5 mg, 0,012 mmol) al filtrado y la mezcla agitada se hizo reaccionar en una atmósfera de hidrógeno durante 1 h. La mezcla se filtró a través de Celite y después se evaporó. El residuo se disolvió en acetato de etilo (6 ml) y se añadió paladio reciente al 10 % sobre carbono (12,5 mg, 0,012 mmol) y la mezcla agitada se hizo reaccionar en una atmósfera de hidrógeno durante 2 h. La mezcla se filtró a través de Celite y se evaporó. El residuo se disolvió en acetonitrilo (20 ml) y se añadió fluoruro de hidrógeno (48 % en agua, 117 mg, 102  $\mu$ l, 2,82 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y se añadió más fluoruro de hidrógeno (48 % en agua, 117 mg, 102  $\mu$ l, 2,82 mmol) y se agitó durante un adicional de 2 h. Se añadió hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se agitó durante 5 min y después se filtró a través de una frita hidrófoba. La mezcla se evaporó y se disolvió en acetato de etilo (6 ml) y se añadió paladio al 10 % sobre carbono (12,5 mg, 0,012 mmol). La mezcla agitada se hizo reaccionar en una atmósfera de hidrógeno durante 7 h y después se filtró a través de Celite y se evaporó. El residuo se purificó mediante dos HPLC preparativas de fase inversa consecutivas usando un gradiente de acetonitrilo/agua 1:4 a 3:7 y después acetonitrilo/agua 1:4 a 1:1 modificado con ácido fórmico al 0,1 % para proporcionar el compuesto del título (3,1 mg, 9 %)
- 25 en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1$ H (300 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  1,04 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3H), 1,09 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,48-1,75 (m, 2H), 1,58 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3H), 1,60 (d,  $J = 7,1$  Hz, 3H), 1,80-1,99 (m, 3H), 2,12-2,25 (m, 1H), 2,26-2,36 (m, 1H), 2,61-2,73 (m, 1H), 2,74-2,90 (m, 1H), 2,96-3,11 (m, 1H), 3,52 (d,  $J = 10,9$  Hz, 1H), 3,60 (dd,  $J = 11,2$ , 2,3 Hz, 1H), 3,80 (d,  $J = 10,9$  Hz, 1H), 4,24-4,42 (m, 1H), 4,81-4,94 (m, 1H), 5,10 (c,  $J = 6,7$  Hz, 1H), 5,94 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 7,42 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,43 (dd,  $J = 8,3$ , 1,6 Hz, 1H), 7,80 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,24 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H). CLEM (m/z) 568,2 [M+H], Tr = 1,94 min.
- 30
- 35
- 40

Ejemplo 31, Compuesto 31.



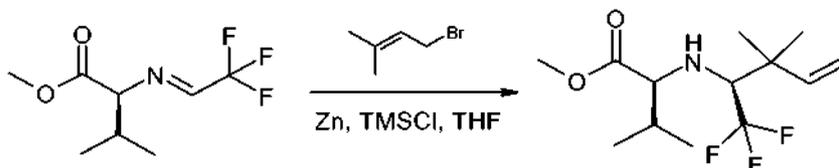
5 Compuesto 31a: Éster metílico del ácido (S)-3-metil-2-[2,2,2-trifluoro-etilidenoamino]-butírico



10 Una solución del clorhidrato del éster metílico del ácido (S)-2-amino-3-metil-butírico (6,72 g, 40 mmol) en agua (50 ml) se repartió entre solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y diclorometano. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó para proporcionar éster metílico del ácido (S)-2-amino-3-metil-butírico (40 mmol). Una solución de éster metílico del ácido (S)-2-amino-3-metil-butírico (40 mmol), 2,2,2-trifluoro-1-metoxi-etanol (5,2 g, 3,8 ml, 40 mmol) e hidrato del ácido 4-toluenosulfónico (100 mg) en tolueno (125 ml) se calentó a reflujo usando un aparato Dean-Stark durante 3 h. La

15 mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de *iso*-hexanos/acetato de etilo 10:1 a 5:1 para proporcionar el compuesto del título (4,79 g, 56 %) en forma de un aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,94 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,97 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 2,32-2,44 (m, 1H), 3,73-3,77 (m, 4H), 7,67 (c, *J* = 3,3 Hz, 1H).

20 Compuesto 31b: Éster metílico del ácido (S)-2-((S)-2,2-dimetil-1-trifluorometil-but-3-enilamino)-3-metil-butírico

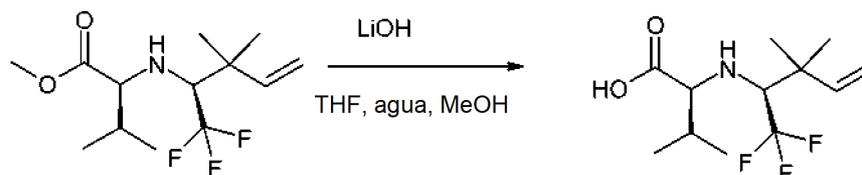


25 Una solución de 31a (4,2 g, 20 mmol) y bromuro de 3,3-dimetilalilo (2,98 g, 2,3 ml, 20 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron gránulos de zinc (2,6 g, 40 mmol) y clorotrimetilsilano (10 gotas) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y después se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por

30 cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de *iso*-hexanos/acetato de etilo 50:1 a 40:1 para proporcionar el compuesto del título (1,41 g, 25 %) en forma de un aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,91 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,97 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,16 (s, 6H), 1,52-1,55 (m, 1H), 1,81-1,92 (m, 1H), 2,76-2,85 (m, 1H), 3,20 (dd, *J* = 9,8, 7,1 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 5,09 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H), 5,11 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 5,90 (dd, *J* = 17,4, 10,8 Hz, 1H). CLEM (m/z) 282,1 [M+H], Tr = 3,51 min.

35

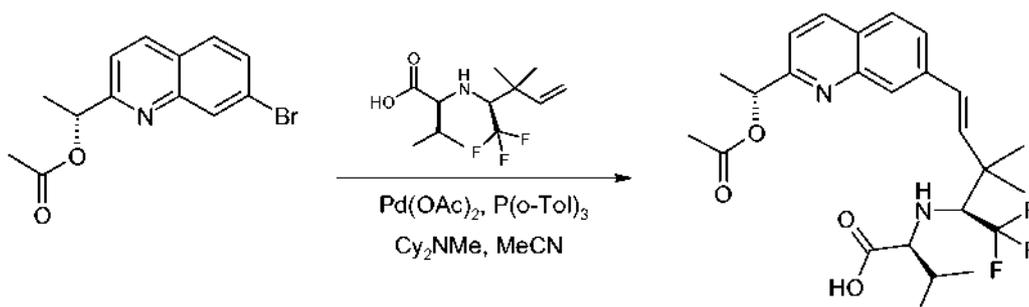
Compuesto 31c: Ácido (S)-2-((S)-2,2-dimetil-1-trifluorometil-but-3-enilamino)-3-metil-butírico



40 Una solución de 31b (1,12 g, 4,0 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) se agitó a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (504 mg, 12,0 mmol) en agua (8 ml) y la mezcla de

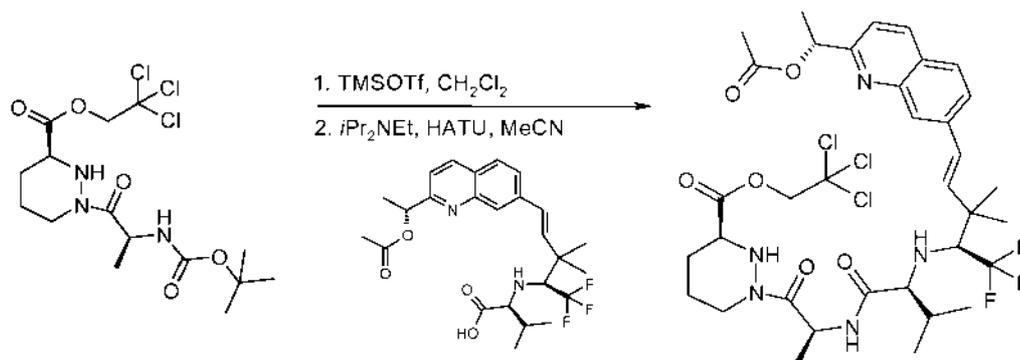
reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y después a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió metanol (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 22 h. Se añadió monohidrato de hidróxido de litio adicional (336 mg, 8,0 mmol) en agua (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. El disolvente orgánico se evaporó y la solución se acidificó a pH 2 con ácido clorhídrico 2 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 (770 mg, 72 %) en forma de un aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,00 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,01 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,20 (s, 6H), 1,95-2,04 (m, 1H), 2,87 (c, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,37 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 5,12 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 5,16 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 5,90 (dd, *J* = 17,2, 10,7 Hz, 1H). CLEM (*m/z*) 268,2 [M+H], Tr = 2,88 min.

Compuesto 31d: Ácido (S)-2-((E)-(S)-4-[2-((R)-1-acetoxi-etil)-quinolin-7-il]-2,2-dimetil-1-trifluorometil-but-3-enilamino)-3-metil-butírico



Una solución de 31c (267 mg, 1,0 mmol) y 25d (294 mg, 1,0 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron acetato de paladio (II) (45 mg, 0,2 mmol), tri(*o*-tolil)fosfina (61 mg, 0,2 mmol) seguido de *N,N*-diciclohexilmetilamina (390 mg, 0,43 ml, 2,0 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C en un reactor de microondas durante 30 minutos. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 M. 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 para proporcionar el producto en bruto (640 mg, 1,0 mmol) en forma de un sólido ceroso de color amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM (*m/z*) 481,1 [M+H], Tr = 3,26 min.

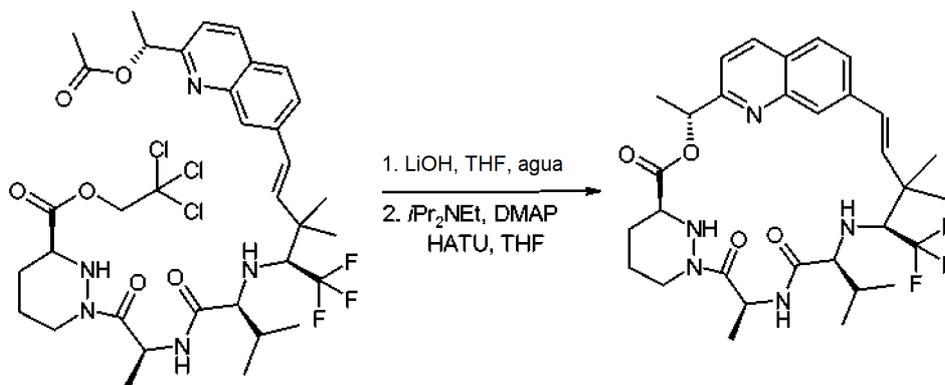
Compuesto 31e: 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-((E)-(S)-4-[2-((R)-1-acetoxi-etil)-quinolin-7-il]-2,2-dimetil-1-trifluorometil-but-3-enilamino)-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidropiridazin-3-carboxílico



Una solución de 1d (433 mg, 1,0 mmol) en diclorometano (30 ml) se agitó a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (444 mg, 0,35 ml, 2,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 45 minutos. Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (516 mg, 0,7 ml, 4,0 mmol), el disolvente se evaporó y el residuo se secó proporcionando 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-((S)-2-amino-propionil)-hexahidro-piridazin-3-carboxílico en bruto (1,0 mmol), que se usó en la siguiente etapa. Una mezcla de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-((S)-2-amino-propionil)-hexahidro-piridazin-3-carboxílico en bruto (1,0 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (516 mg, 0,7 ml, 4,0 mmol) y 31d en bruto (1,0 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se agitó a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (530 mg, 1,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en acetato de etilo y la solución se lavó con ácido clorhídrico 1 M frío, agua, solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, agua 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 un gradiente de *iso*-hexanos/acetato de etilo 3:1 a 0:1 para proporcionar el compuesto del título (292 mg, 37 % en 2 etapas) en forma de una espuma de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,95 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,97 (d, *J* =

7,1 Hz, 3H), 1,30 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3H), 1,38 (s, 6H), 1,62-1,68 (m, 3H), 1,69 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3H), 1,90-1,96 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,18-2,21 (m, 1H), 2,84-3,23 (m, 3H), 3,68-3,72 (m, 1H), 3,79 (d,  $J = 11,1$  Hz, 1H), 4,37-4,42 (m, 1H), 4,72 (d,  $J = 11,8$  Hz, 1H), 4,96 (d,  $J = 11,8$  Hz, 1H), 5,31-5,40 (m, 1H), 6,06 (c,  $J = 6,7$  Hz, 1H), 6,59 (ABc,  $\Delta\delta_{AB} = 0,07$ ,  $J_{AB} = 16,2$  Hz, 2H), 7,05 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,42 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,66 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,76 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,12 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H). CLEM (m/z) 794,2/796,2 [M+H], Tr = 3,48 min.

Compuesto 31.



10

Una solución de 31e (200 mg, 0,25 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se agitó a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (53 mg, 1,25 mmol) en agua (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 h. Se añadió ácido clorhídrico 1 M (1,25 ml, 1,25 mmol) y el disolvente se evaporó. El residuo se co-evaporó con tetrahidrofurano/tolueno (1:1,3 x) y el residuo se trituró con éter dietílico (2 x) y el sólido resultante se secó para proporcionar ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-((E)-(S)-4-[2-((R)-1-hidroxi-etil)-quinolin-7-il]-2,2-dimetil-1-trifluorometil-but-3-enilamino)-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico

15

20

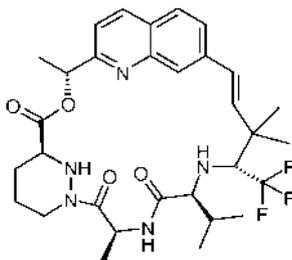
25

30

35

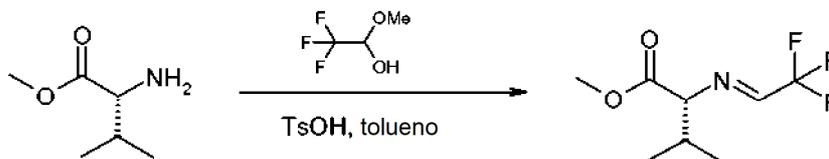
(0,25 mmol) en forma de un sólido de color blanco que se usó en bruto en la siguiente reacción. CLEM (m/z) 622,3 [M+H], Tr = 1,97 min. Una suspensión de ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-((E)-(S)-4-[2-((R)-1-hidroxi-etil)-quinolin-7-il]-2,2-dimetil-1-trifluorometil-but-3-enilamino)-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico en bruto (0,25 mmol) en tetrahidrofurano (250 ml) se agitó a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (161 mg, 0,22 ml, 1,25 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (20 mg) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 minutos. Se añadieron metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (133 mg, 0,35 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio adicional (95 mg, 0,25 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se evaporó y el residuo se suspendió en acetato de etilo. Se añadió ácido clorhídrico 1 M frío y la capa orgánica se separó, se lavó con agua, solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, agua 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 un gradiente de *iso*-hexanos/acetato de etilo 4:1 a 2:1 para proporcionar el compuesto del título (50 mg, 33 % en 2 etapas) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  0,74 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3H), 1,00 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,55-1,70 (m, 3H), 1,71 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3H), 1,72 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3H), 1,87-1,97 (m, 2H), 2,66-2,74 (m, 1H), 2,90 (d,  $J = 9,4$  Hz, 1H), 3,13 (c,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 3,70-3,79 (m, 1H), 4,28-4,37 (m, 2H), 5,84 (c,  $J = 7,1$  Hz, 1H), 5,91 (c,  $J = 6,7$  Hz, 1H), 6,33 (d,  $J = 16,2$  Hz, 1H), 6,63 (d,  $J = 16,2$  Hz, 1H), 7,42 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,49 (dd,  $J = 8,3, 1,6$  Hz, 1H), 7,83 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 8,20-8,23 (m, 2H). CLEM (m/z) 604,3 [M+H], Tr = 3,25 min.

Ejemplo 32, Compuesto 32.



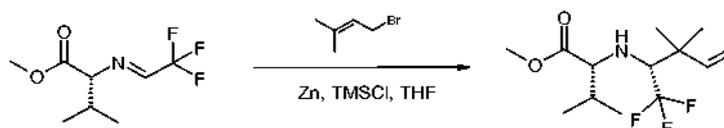
40

Compuesto 32a: Éster metílico del ácido (R)-3-metil-2-[2,2,2-trifluoro-etilidenoamino]-butírico



5 Se preparó el compuesto 32a de la misma manera que el compuesto 31a usando clorhidrato del éster metílico del ácido (R)-2-amino-3-metil-butírico en lugar de clorhidrato del éster metílico del ácido (S)-2-amino-3-metil-butírico con un rendimiento del 64 %. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,94 (d,  $J = 7,1$  Hz, 3H), 0,97 (d,  $J = 7,1$  Hz, 3H), 2,32-2,44 (m, 1H), 3,73-3,77 (m, 4H), 7,67 (c,  $J = 3,3$  Hz, 1H).

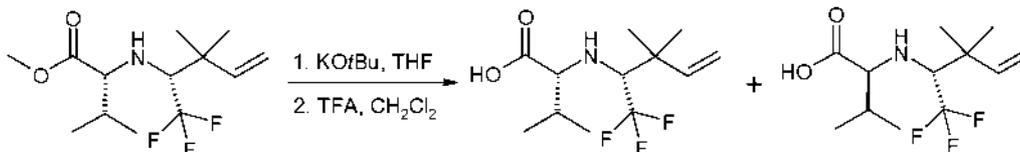
10 Compuesto 32b: Éster metílico del ácido (R)-2-((R)-2,2-dimetil-1-trifluorometil-but-3-enilamino)-3-metil-butírico



15 Se preparó el compuesto 32b de la misma manera que el compuesto 31b usando 32a en lugar de 31a con un rendimiento del 30 %. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,91 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3H), 0,97 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3H), 1,16 (s, 6H), 1,52-1,55 (m, 1H), 1,81-1,92 (m, 1H), 2,76-2,85 (m, 1H), 3,20 (dd,  $J = 9,8, 7,1$  Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 5,09 (d,  $J = 17,4$  Hz, 1H), 5,11 (d,  $J = 10,8$  Hz, 1H), 5,90 (dd,  $J = 17,4, 10,8$  Hz, 1H). CLEM (m/z) 282,1 [M+H], Tr = 3,51 min.

Compuesto 32c: Ácido (S)-2-((R)-2,2-dimetil-1-trifluorometil-but-3-enilamino)-3-metil-butírico

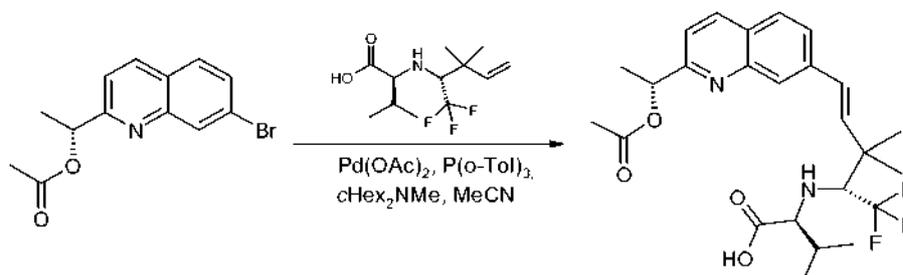
20



Una solución de 32b (1,30 g, 4,6 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se agitó a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió *tert*-butoxido potásico (1,55 g, 13,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C y se calentó a temperatura ambiente durante una noche. Los volátiles se evaporaron, se añadió ácido clorhídrico 2 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 una mezcla que contenía éster *tert*-butilico del ácido (R)-2-((R)-2,2-dimetil-1-trifluorometilbut-3-enilamino)-3-metil-butírico, éster *tert*-butilico del ácido (S)-2-((R)-2,2-dimetil-1-trifluorometil-but-3-enilamino)-3-metil-butírico, ácido (R)-2-((R)-2,2-dimetil-1-trifluorometil-but-3-enilamino)-3-metil-butírico y ácido (S)-2-((R)-2,2-dimetil-1-trifluorometil-but-3-enilamino)-3-metil-butírico (4,6 mmol) que se usó en bruto en la siguiente etapa. Una solución de la mezcla de éster *tert*-butilico del ácido (R)-2-((R)-2,2-dimetil-1-trifluorometil-but-3-enilamino)-3-metil-butírico, éster *tert*-butilico del ácido (S)-2-((R)-2,2-dimetil-1-trifluorometil-but-3-enilamino)-3-metil-butírico, ácido (R)-2-((R)-2,2-dimetil-1-trifluorometil-but-3-enilamino)-3-metil-butírico y ácido (S)-2-((R)-2,2-dimetil-1-trifluorometil-but-3-enilamino)-3-metil-butírico (4,6 mmol) en diclorometano (10 ml) se agitó a 5 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió ácido trifluoroacético (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Se añadió ácido trifluoroacético adicional (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. El disolvente se evaporó y el residuo se co-evaporó con tolueno (3 x). El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua y salmuera. Los extractos orgánicos se filtraron a través de una frita hidrófoba y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de *iso*-hexanos/acetato de etilo 10:1 a 5:1 para proporcionar ácido (R)-2-((R)-2,2-dimetil-1-trifluorometil-but-3-enilamino)-3-metilbutírico (152 mg, 12 %) en forma de un aceite incoloro y el compuesto del título (321 mg, 26 %) en forma de un aceite incoloro. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,99 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3H), 1,01 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3H), 1,23 (s, 6H), 2,09-2,19 (m, 1H), 2,85 (c,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 3,27 (d,  $J = 4,0$  Hz, 1H), 5,16 (d,  $J = 17,2$  Hz, 1H), 5,19 (d,  $J = 10,8$  Hz, 1H), 5,91 (dd,  $J = 17,3, 10,8$  Hz, 1H). CLEM (m/z) 268,1 [M+H], Tr = 2,95 min.

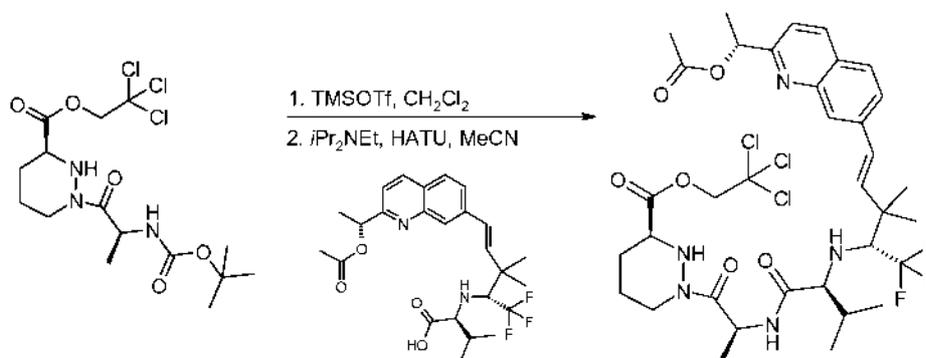
45

Compuesto 32d: Ácido (S)-2-((E)-(R)-4-[2-((R)-1-acetoxi-etil)-quinolin-7-il]-2,2-dimetil-1-trifluorometil-but-3-enilamino)-3-metil-butírico



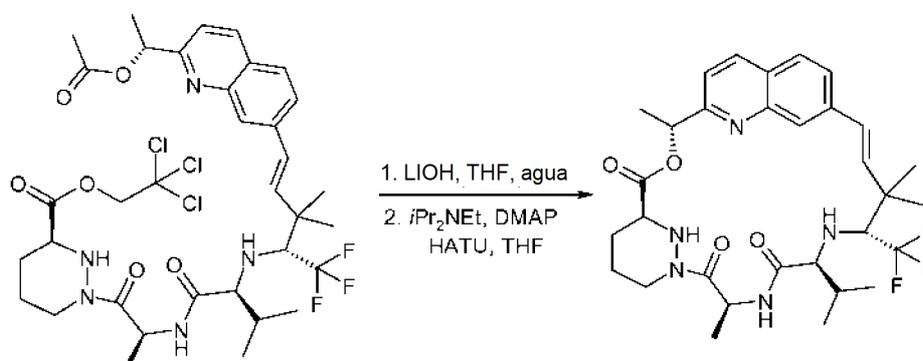
5 Se preparó el compuesto 32d se preparó de la misma manera que el compuesto 31d usando 32c en lugar de 31c y se usó en bruto en la siguiente etapa. CLEM (m/z) 481,1 [M+H], Tr = 3,15 min.

10 Compuesto 32e: 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-((E)-(R)-4-[2-((R)-1-acetoxi-etil)-quinolin-7-il]-2,2-dimetil-1-trifluorometil-but-3-enilamino)-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidropiridazin-3-carboxílico



15 Se preparó el compuesto 32e de la misma manera que el compuesto 31e usando 32d en lugar de 32c con un rendimiento del 58 %. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,90 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 0,92 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,31 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,38 (s, 6H), 1,69 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,69-1,79 (m, 3H), 1,89-2,02 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,18-2,21 (m, 1H), 2,83-3,12 (m, 3H), 3,66-3,73 (m, 1H), 3,83 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,42-4,48 (m, 1H), 4,72 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 5,27-5,34 (m, 1H), 6,06 (c, J = 6,7 Hz, 1H), 6,56 (ABC, Δδ<sub>AB</sub> = 0,13, J<sub>AB</sub> = 16,3 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,12 (d, J = 8,5 Hz, 1H). CLEM (m/z) 794,2/796,1 [M+H], Tr = 3,65 min.

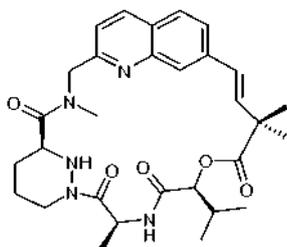
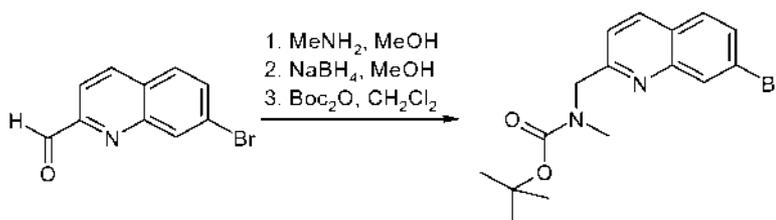
Compuesto 32.



25 Se preparó el compuesto 32 de la misma manera que el compuesto 31 usando 32e en lugar de 31e en 35 % en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 0,94 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,98 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,19 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,69 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,70-1,90 (m, 4H), 2,18-2,22 (m, 2H), 3,39-3,60 (m, 3H), 3,81-3,96 (m, 2H), 4,73-4,81 (m, 1H), 6,03-6,16 (m, 2H), 6,78 (ABC, Δδ<sub>AB</sub> = 0,10, J<sub>AB</sub> = 16,3 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,98-8,05 (s, 1H), 8,25 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H). CLEM (m/z) 604,3 [M+H], Tr = 2,78 min.

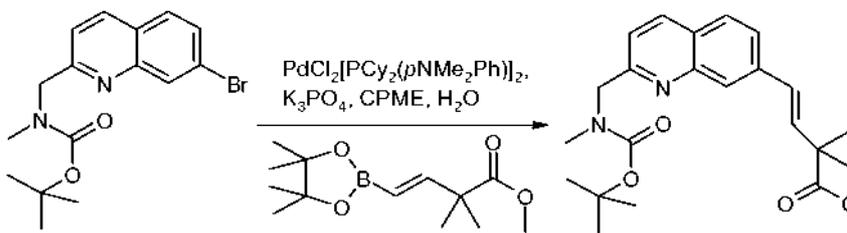
30

## Ejemplo 33. - Compuesto 33

5 Compuesto 33a. Éster *terc*-butílico del ácido (7-bromo-quinolin-2-ilmetil)-metil-carbámico

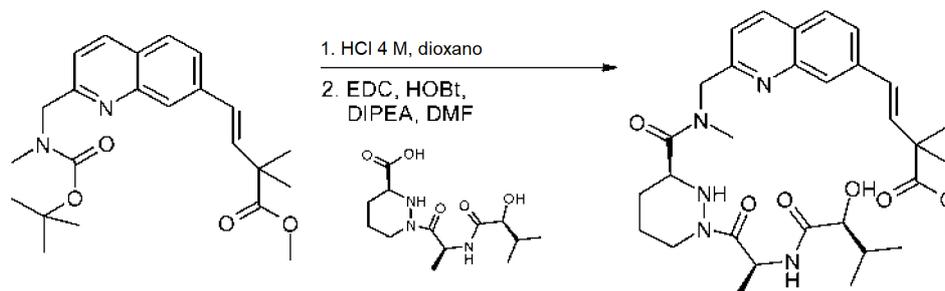
10 A una suspensión agitada de 7-bromo-quinolin-2-carbaldehído (236 mg, 1,00 mmol, preparada como en el documento EP 239746) en metanol (5 ml) se le añadió metilamina en metanol (2 M, 2,5 ml, 5,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 h y después se evaporó. El residuo se suspendió en metanol (5 ml) y se añadió en porciones borohidruro sódico (57 mg, 1,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y después se repartió entre diclorometano y una solución saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se separó y se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio y los extractos acuosos se extrajeron con diclorometano y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se evaporaron. El residuo se disolvió en diclorometano (8 ml) ya la solución agitada resultante se le añadió una solución de dicarbonato de di-*terc*-butilo (327 mg, 1,50 mmol) en diclorometano (2 ml). Después de agitar durante 3 h la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (2 x) y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 4:1 para proporcionar el compuesto del título (206 mg, 59 %) en forma de un aceite de color naranja y como una mezcla de rotámeros. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,42-1,61 (m, 9H), 2,92 (s, 1,5H), 3,00 (s, 1,5H), 4,71 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 7,34-7,46 (m, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H). CLEM (*m/z*) 351,1, 353,1 [M+H], Tr = 3,13 min.

25 Compuesto 33b. Éster metílico del ácido (E)-4-[2-[(*terc*-butoxicarbonil-metil-amino)-metil]-quinolin-7-il]-2,2-dimetil-but-3-enoico



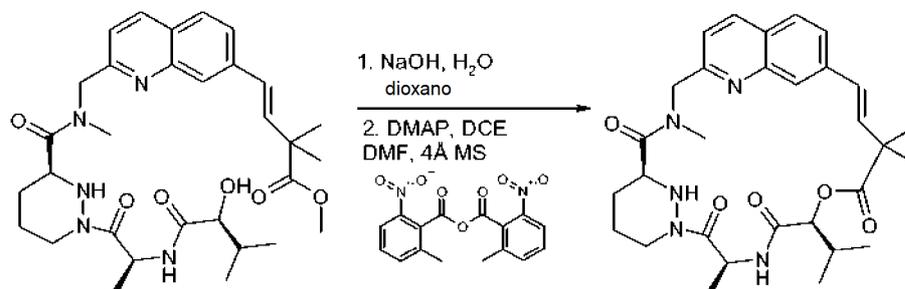
30 Se suspendieron 33a (206 mg, 0,586 mmol), 22d (171 mg, 0,674 mmol), cloruro de bis[(diclohexil)(4-dimetilaminofenil)fosfina]paladio (II) (24 mg, 0,029 mmol) y fosfato potásico tribásico (373 mg, 1,76 mmol) en ciclopentil metil éter (2 ml) y agua (1 ml). La mezcla de reacción se agitó y se calentó a 80 °C durante 2 h en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió más cloruro de bis[(diclohexil)(4-dimetilaminofenil)fosfina]paladio (II) (12 mg, 0,015 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 90 minutos. La reacción se dejó enfriar y se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (2 x). Las capas acuosas se extrajeron con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 7:3 para proporcionar el compuesto del título (178 mg, 76 %) en forma de una goma amarilla y como una mezcla de rotámeros. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,43-1,57 (m, 15H), 2,91 (s, 1,5H), 2,99 (s, 1,5H), 3,74 (s, 3H), 4,71 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 6,64 (*s app*, 2H), 7,27-7,39 (m, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H). CLEM (*m/z*) 399,1 [M+H], Tr = 3,02 min.

Compuesto 33c. Éster metílico del ácido (E)-4-{2-[[[(S)-1-[(S)-2-((S)-2-hidroxi-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carbonil]-metil-amino)-metil]-quinolin-7-il]-2,2-dimetil-but-3-enoico



5 Se suspendió 33b (134 mg, 0,336 mmol) en cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4 M, 3,4 ml, 13,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2,5 h y después se evaporó. Al residuo se le añadió una solución de 29a (106 mg, 0,353 mmol) en N,N-dimetilformamida (7 ml) seguido de N,N-diisopropiletilamina (87 mg, 117  $\mu$ l, 0,672 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (63 mg, 0,470 mmol) y clorhidrato de N-(3 dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (90 mg, 0,470 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con una solución saturada de bicarbonato sódico, agua, solución saturada de cloruro de amonio, agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/metanol 1:0 a 19:1 para proporcionar el compuesto del título (128 mg, 65 %) en forma de una goma incolora. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,80-1,06 (m, 6H), 1,21-1,38 (m, 3H), 1,47 (s, 6H), 1,52-2,18 (m, 5H), 2,63-2,78 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,88-3,97 (m, 2H), 4,08-4,26 (m, 2H), 4,41-4,61 (m, 1H), 4,75-4,99 (m, 2H), 5,20-5,40 (m, 1H), 6,63 (d *app*,  $J = 2,0$  Hz, 2H), 7,22-7,34 (m, 1H), 7,59-7,69 (m, 1H), 7,72-7,78 (m, 1H), 7,90-7,97 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 8,08-8,20 (m, 1H). CLEM (m/z) 582,3 [M+H], Tr = 2,35 min.

20 Compuesto 33.

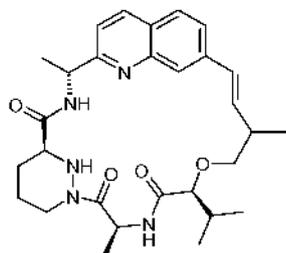


25 Una mezcla agitada de 33c (64 mg, 0,110 mmol) y NaOH 1 M (0,88 ml, 0,88 mmol) en 1,4-dioxano (5,5 ml) se calentó a reflujo durante 2,5 horas y después se dejó enfriar. La mezcla de reacción se neutralizó a pH 7 con ácido clorhídrico 2 M y se evaporó. El residuo se sometió a azeotropía con *tert*-butanol/acetoneitrilo/tolueno y después acetoneitrilo/tolueno para dar el ácido en bruto.

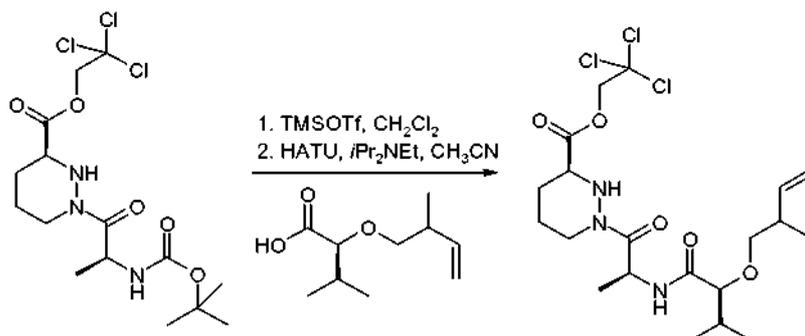
30 A una suspensión agitada de ácido 2-metil-6-nitrobenzoico (189 mg, 0,550 mmol), 4-(dimetilamino)piridina (101 mg, 0,825 mmol) y tamices moleculares de 4 Å en polvo (~2 g) en 1,2-dicloroetano (37 ml) en atmósfera de nitrógeno a 50 °C se le añadió una solución del ácido en bruto en N,N-dimetilformamida (5 ml) durante 3 horas a través de una bomba de jeringa. El matraz que contenía el ácido original se lavó con N,N-dimetilformamida adicional (1 ml) y este se añadió a la mezcla de reacción durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante un adicional de 2,5 horas y después se dejó enfriar. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se lavó sucesivamente con una solución saturada de cloruro de amonio enfriada con hielo, una solución saturada de bicarbonato sódico enfriada con hielo y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC preparativa usando un gradiente de acetoneitrilo/agua 1:4 a 7:3 para proporcionar el compuesto del título (3,9 mg, 6,5 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (m/z) 550,3 [M+H], Tr = 2,35 min.

40

## Ejemplos 34 y 35. Compuestos 34 y 35.

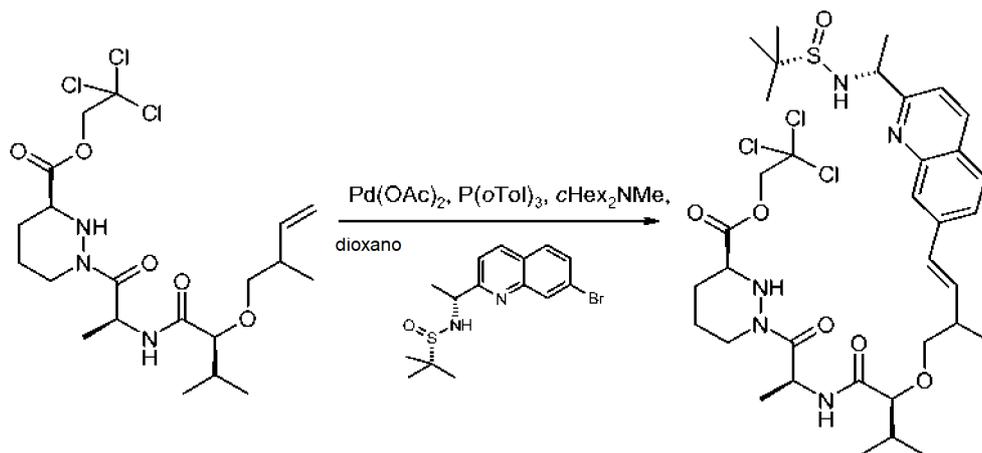


- 5 Compuesto 34a. 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido (S)-1-((S)-2-((S)-3-metil-2-(2-metil-but-3-eniloxi)-butirilamino)-propionil)-hexahidro-piridazin-3-carboxílico



- 10 Se preparó el compuesto 34a de la misma manera que el compuesto 27e usando ácido (S)-3-metil-2-(2-metil-but-3-eniloxi)-butírico en lugar de 27d con un rendimiento del 72 % y se aisló como una mezcla 1:1 de diastereoisómeros. CLEM (m/z) 502,1/504,1 [M+H], Tr = 3,32 min.

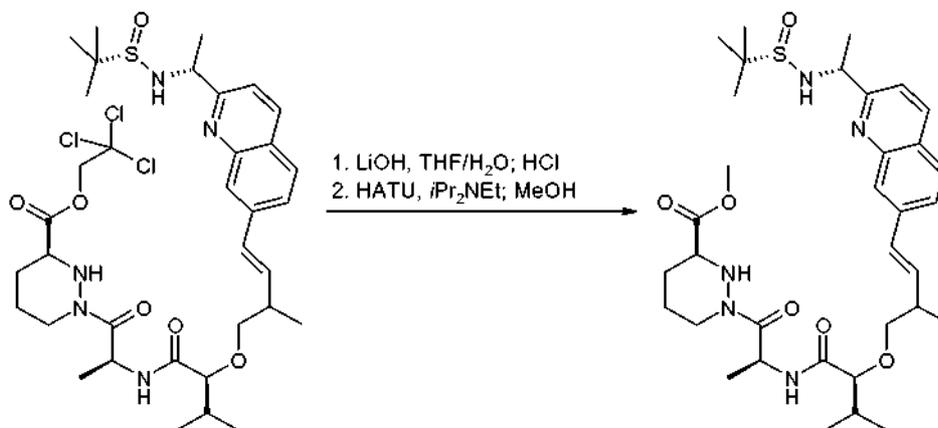
- 15 Compuesto 34b. 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido (S)-1-((S)-2-((S)-3-metil-2-((E)-2-metil-4-{2-[(R)-1-(2(R)-metilpropano-2-sulfinilamino)-etil]-quinolin-7-il)-but-3-eniloxi)-butirilamino)-propionil)-hexahidro-piridazin-3-carboxílico



- 20 Una solución de 34a (642,0 mg, 1,282 mmol), 18c (455,4 mg, 1,282 mmol), *N,N*-diciclohexilmetilamina (0,83 ml, 3,846 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se calentó a 100 °C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, 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 *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 0:1 para proporcionar el compuesto del título (500,1 mg, 50 %) en forma de una goma de color naranja y como una mezcla 1:1 de diaestereoisómeros. CLEM (m/z) 774,3/776,2 [M+H], Tr = 3,31 min.

25

Compuesto 34c. Éster metílico del ácido del (S)-1-((S)-2-[(S)-3-metil-2-((E)-2-metil-4-{2-[(R)-1-((R)-2-metilpropano-2-sulfinilamino)-etil]-quinolin-7-il)-but-3-eniloxi]-butirilamino]-propionil)-hexahidro-piridazin-3-carboxílico



5

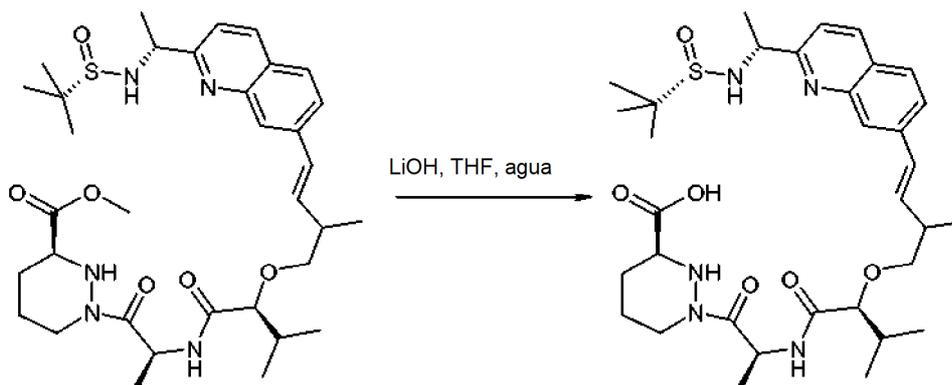
Una solución enfriada (0 °C) de 34b (500,1 mg, 0,645 mmol) en tetrahidrofurano/agua (30 ml, 5:1) se trató con monohidrato de hidróxido de litio (100,4 mg, 2,393 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 45 minutos, la reacción se interrumpió con una solución de cloruro de hidrógeno (2 M, 1,2 ml) y los volátiles se retiraron al vacío. El tricloroetanol se destiló azeotrópicamente con tolueno, tolueno/metanol (2 x), tolueno, después se secó *en alto vacío*.

10 El sólido de color blanco se trituró con éter dietílico (2 x) para proporcionar ácido (S)-1-((S)-2-[(S)-3-metil-2-((E)-2-metil-4-{2-[(R)-1-((R)-2-metilpropano-2-sulfinilamino)-etil]-quinolin-7-il)-but-3-eniloxi]-butirilamino]-propionil)-hexahidro-piridazin-3-carboxílico en bruto (CLEM (m/z) 644,4 [M+H], Tr = 2,44 min) que se usó sin purificación adicional. Una solución enfriada (0 °C) de ácido (S)-1-((S)-2-[(S)-3-metil-2-((E)-2-metil-4-{2-[(R)-1-((R)-2-metilpropano-2-sulfinilamino)-etil]-quinolin-7-il)-but-3-eniloxi]-butirilamino]-propionil)-hexahidro-piridazin-3-carboxílico en bruto (0,645 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,56 ml, 3,225 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (7,9 mg, 0,064 mmol) en tetrahidrofurano seco (210 ml) se trató con metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (294,3 mg, 0,774 mmol). La reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. Después de 16 h, la reacción se interrumpió con metanol anhidro (5 ml). Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho de Isolute de 50 g eluyendo con un gradiente continuo de diclorometano/metanol 1:0 a 9:1 para proporcionar el compuesto del título (482,0 mg) en forma de una goma de color naranja y como una mezcla 1:1 de diaestereoisómeros. CLEM (m/z) 658,3 [M+H], Tr = 2,68 min.

15  
20

Compuesto 34d: Ácido (S)-1-((S)-2-[(S)-3-metil-2-((E)-2-metil-4-{2-[(R)-1-((R)-2-metilpropano-2-sulfinilamino)-etil]-quinolin-7-il)-but-3-eniloxi]-butirilamino]-propionil)-hexahidro-piridazin-3-carboxílico

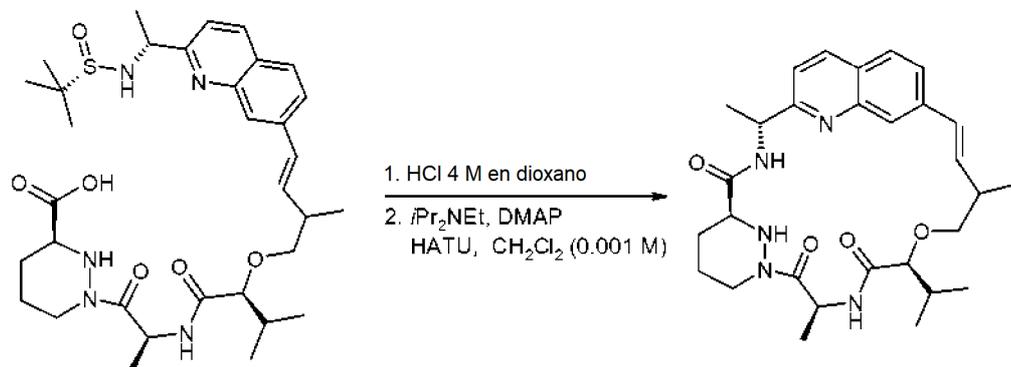
25



Una solución de 34c en bruto (480 mg, 0,73 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se agitó a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (92 mg, 2,2 mmol) en agua (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió ácido clorhídrico 1 M (2,2 ml, 2,2 mmol) y los volátiles se evaporaron. El residuo se co-evaporó con tetrahidrofurano/tolueno (1:1,3 x) y después se trituró con éter dietílico (2 x) y se secó para proporcionar el compuesto del título (0,73 mmol) en forma de una goma de color amarillo pálido y como una mezcla 1:1 de diaestereoisómeros. CLEM (m/z) 644,4 [M+H], Tr = 2,44 min.

35

Compuestos 34 y 35.

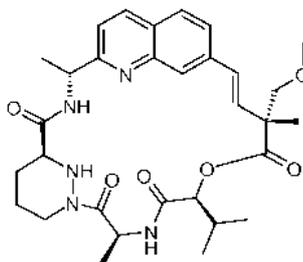


- 5 Una solución de 34d en bruto (500 mg, 0,5 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los volátiles se evaporaron y el residuo se co-evaporó con tetrahidrofurano/tolueno (1:1,3 x) y después se trituró con éter dietílico (2 x). El residuo se secó para proporcionar clorhidrato del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-((E)-4-[2-((R)-1-amino-etil]-quinolin-7-il)-2-metil-but-3-eniloxi)-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico en forma de una goma de color amarillo oscuro (0,5 mmol) y como una mezcla 1:1 de diaestereoisómeros que se usó en bruto en la siguiente reacción. CLEM (m/z) 540,2 [M+H], Tr = 1,57 min. Una suspensión de clorhidrato del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-((E)-4-[2-((R)-1-amino-etil]-quinolin-7-il)-2-metil-but-3-eniloxi)-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (0,5 mmol) en diclorometano (500 ml) se agitó a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (387 mg, 0,52 ml, 3,0 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (20 mg, 0,18 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 minutos. Se añadió metanamino hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (380 mg, 1,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h y después a temperatura ambiente durante 72 h. Los volátiles se evaporaron. Se añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 M frío, agua, solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, agua 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 un gradiente de *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:3 a acetato de etilo, después acetato de etilo a acetato de etilo/metanol 1:10. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa eluyendo con acetonitrilo (que contenía ácido fórmico al 0,1 %)/agua (que contenía ácido fórmico al 0,1 %) 35:65. Las fracciones que contenían los diaestereoisómeros puros se combinaron y se evaporaron. Los residuos se repartieron entre solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y acetato de etilo. Las capas orgánicas se separaron, se lavaron con agua y salmuera. Las soluciones orgánicas se filtraron a través de una frita hidrófoba y el filtrado se secó para proporcionar dos diaestereoisómeros.

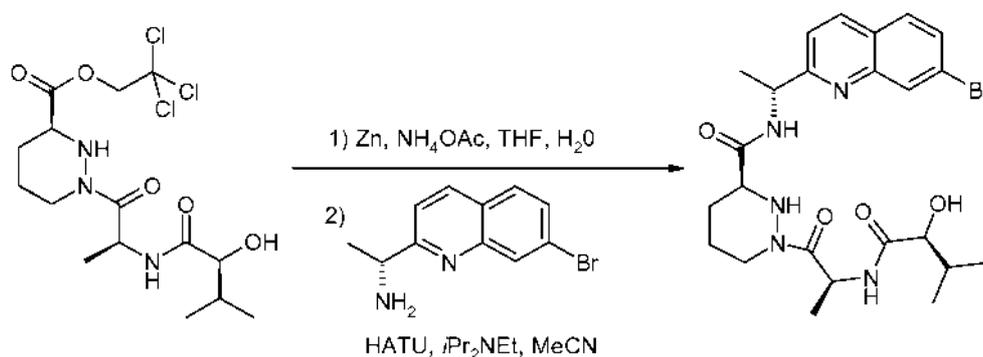
30 Compuesto 34 (que eluye en primer lugar) Diastereómero 1: (3 mg, 1 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 0,97 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,06 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,25 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,59 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,60-1,65 (m, 2H), 1,66 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,94-2,07 (m, 2H), 2,28-2,33 (m, 1H), 2,60-2,76 (m, 2H), 3,49 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 3,55-3,71 (m, 2H), 3,92 (dd, *J* = 9,5, 4,4 Hz, 1H), 4,41-4,46 (m, 1H), 5,10 (c, *J* = 6,5 Hz, 1H), 5,82 (c, *J* = 7,1 Hz, 1H), 6,51 (dd, *J* = 16,1, 5,8 Hz, 1H), 6,63 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H). CLEM (m/z) 522,2 [M+H], Tr = 2,41 min.

35 Compuesto 35 (que eluye en segundo lugar) Diastereómero 2: (3 mg, 1 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 0,93 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,06 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,07 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,51-1,55 (m, 1H), 1,59 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,68 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,69-1,73 (m, 1H), 1,94-1,99 (m, 2H), 2,29-2,34 (m, 1H), 2,65-2,75 (m, 2H), 3,38-3,43 (m, 2H), 3,57-3,62 (m, 1H), 3,96 (dd, *J* = 9,0, 3,2 Hz, 1H), 4,40-4,46 (m, 1H), 5,10 (c, *J* = 6,4 Hz, 1H), 5,84-5,89 (m, 1H), 6,38 (dd, *J* = 16,1, 6,3 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H). CLEM (m/z) 522,2 [M+H], Tr = 2,38 min.

## Ejemplo 36. Compuesto 36.

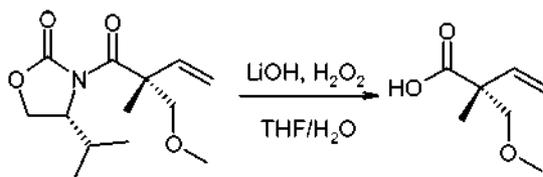


- 5 Compuesto 36a. [(R)-1-(7-Bromo-quinolin-2-il)-etil]-amida del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-hidroxi-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico



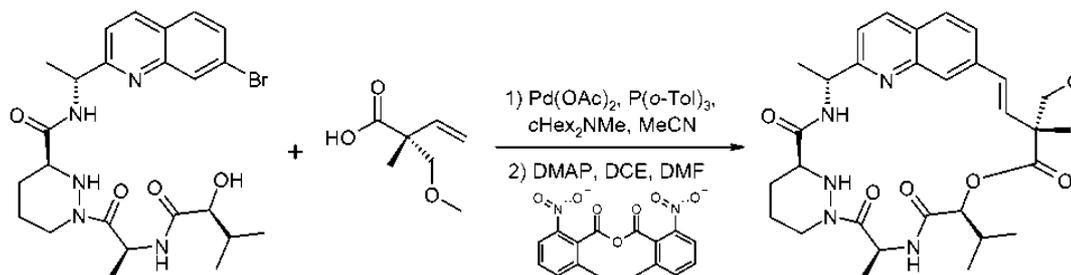
- 10 Se añadió polvo de zinc (1,3 g, 20,3 mmol) a una solución de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-hidroxi-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (400 mg, 0,92 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). Esta suspensión se trató con una solución de acetato amónico (1,1 g, 13,9 mmol) en agua (7 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 horas, los residuos de zinc se retiraron por filtración y los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y una solución saturada de hidrogenosulfato potásico,
- 15 la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x), las capas orgánicas se combinaron y los volátiles se retiraron al vacío. El ácido acético residual se destiló azeotrópicamente con tolueno (3 x 10 ml) para dar ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-hidroxi-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico en bruto (280 mg, 99 %) la mitad del cual (140 mg, 0,46 mmol) se combinó con clorhidrato de (R)-1-(7-bromo-quinolin-2-il)-etilamina (obtenida de ASIBA Pharmatech, Inc.), (194 mg, 0,60 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,400 ml, 2,3 mmol) en acetonitrilo anhidro
- 20 (10 ml). Después, esta solución se trató con metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (227 mg, 0,60 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y posteriormente se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio y una solución de bicarbonato sódico. 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 25 g eluyendo con un gradiente continuo de *iso*-hexanos/acetona 1:0 a 1:1 para proporcionar el compuesto del título
- 25 (136 mg, 55 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 0,83 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,98 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,38 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,60 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,65-1,75 (m, 3H), 1,87-1,96 (m, 1H), 2,02-2,12 (m, 2H), 2,87-3,00 (m, 1H), 3,55-3,62 (m, 1H), 3,81 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 4,24-4,34 (m, 1H), 5,18-5,28 (m, 1H), 5,31-5,40 (m, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J* = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,33 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H). CLEM (*m/z*) 534,1, 536,1 [M+H], Tr = 2,27 min.
- 30

Compuesto 36b. Ácido (R)-2-metoximetil-2-metil-but-3-enoico

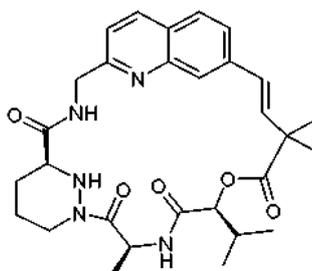
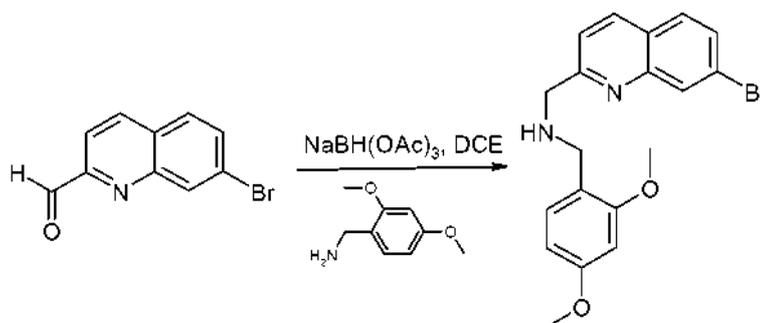


- 35 Se preparó el compuesto 36b de la misma manera que el compuesto 29d usando el compuesto (R)-4-isopropil-3-((R)-2-metoximetil-2-metil-but-3-enoil)-oxazolidin-2-ona (el enantiómero de 58a, preparado como se describe en Tet. Lett. 2000, 41(33), 6429-6433) en lugar de 29c con un rendimiento del 99 %. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,36 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,43 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 3,61 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,20-5,30 (m, 2H), 6,00 (dd, *J* = 17,6, 10,7 Hz, 1H).
- 40

## Compuesto 36.



5 Una solución de 36a (123 mg, 0,23 mmol), 36b (40 mg, 0,27 mmol), acetato de paladio (II) (11 mg, 0,046 mmol), tris-(o-tolil)fosfina (21 mg, 0,068 mmol) en acetonitrilo anhidro (3 ml) se trató con trietilamina (81  $\mu$ l, 0,57 mmol). Después de agitar a 100 °C en irradiación de microondas durante 20 minutos, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y los volátiles se retiraron al vacío. El resto se repartió entre diclorometano y una solución saturada de hidrogenosulfato potásico. Los extractos orgánicos se combinaron y los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se  
 10 destiló azeotrópicamente con tolueno (3 x 10 ml) para dar ácido (E)-(R)-4-{2-[(R)-1-[(S)-1-[(S)-2-((S)-2-hidroxi-3-metil-butirilamino)-1-oxo-propil]-hexahidropiridazin-3-carbonil]-amino-etil]-quinolin-7-il]-2-metoximetil-2-metil-but-3-enoico en bruto que se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) y se añadió a través de una bomba de jeringa durante 6 h a una suspensión agitada de 2-metil-6-nitrobenzoico anhídrido (161 mg, 0,47 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (86 mg, 0,70 mmol) en 1,2-dicloroetano (35 ml) a 50 °C en una atmósfera de nitrógeno. La  
 15 reacción se enfrió a temperatura ambiente y se lavó posteriormente con una solución al 5 % de ácido cítrico y una solución de bicarbonato sódico. Los extractos orgánicos se combinaron y los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (8 mg, 15 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  1,01 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,06 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,60 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,68 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,69-1,75 (m, 1H), 1,91-1,99 (m, 1H), 2,10-2,30 (m, 2H), 3,36 (s, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,49 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 3,58-3,68 (m, 1H), 3,80 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,38-4,48 (m, 1H), 5,03-5,13 (m, 1H), 5,19 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 5,74-5,85 (m, 1H), 6,41 (ABc,  $\Delta\delta_{AB}$  = 0,34, *J*<sub>AB</sub> = 16,4 Hz, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,25 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H). CLEM (*m/z*) 580,2 [M+H], Tr = 2,38 min.

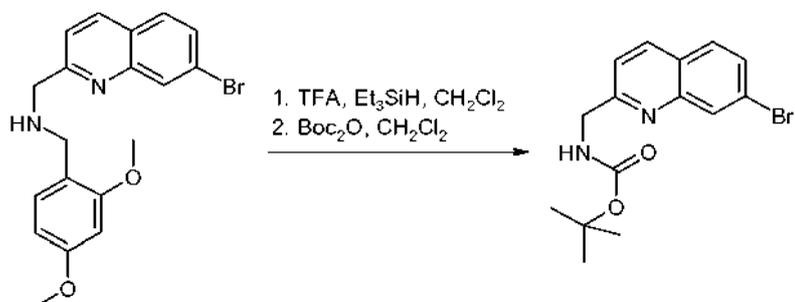
25 **Ejemplo 37. Compuesto 37.**30 **Compuesto 37a. (7-Bromo-quinolin-2-ilmetil)-(2,4-dimetoxi-bencil)-amina**

35 Se disolvió 7-bromo-quinolin-2-carbaldehído (354 mg, 1,50 mmol, preparado como se describe en el documento EP 239746) en 1,2-dicloroetano (15 ml) y se añadió 2,4-dimetoxibencilamina (251 mg, 225  $\mu$ l, 1,50 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos antes de añadirse triacetoxiborohidruro sódico (477 mg, 2,25 mmol). Después de 3,5 h de agitación, la mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se añadió acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se lavó con hidrogenocarbonato sódico y las capas

acuosas combinadas se extrajeron con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto del título en bruto, en forma de una goma de color amarillo (571 mg) que se usó sin purificación adicional. CLEM (m/z) 387,0, 389,0 [M+H], Tr = 1,57 min.

5

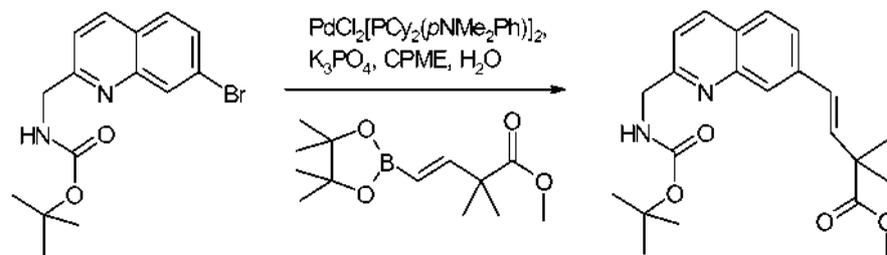
Compuesto 37b. Éster *terc*-butílico del ácido (7-bromo-quinolin-2-ilmetil)-carbámico



- 10 Se disolvió 37a (290 mg, 0,75 mmol) en diclorometano (8 ml) y se añadieron trietilsilano (1,6 ml) y ácido trifluoroacético (8 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se agitó durante 20 h y después se dejó enfriar. La mezcla se evaporó y se purificó mediante un cartucho SCX eluyendo con metanol y después con amoníaco metanólico y la fracción básica se recogió y se evaporó. El residuo se disolvió en diclorometano (8 ml) y se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (245 mg, 1,13 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 17 h. Se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (2 x), la capa acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano y los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 4:1 para proporcionar el compuesto del título (150 mg, 59 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,52 (s, 9H), 4,65 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 5,90 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,63 (dd, *J* = 8,5, 1,9 Hz, 2H), 7,72 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H). CLEM (m/z) 337,0, 339,0 [M+H], Tr = 2,79 min.
- 15
- 20

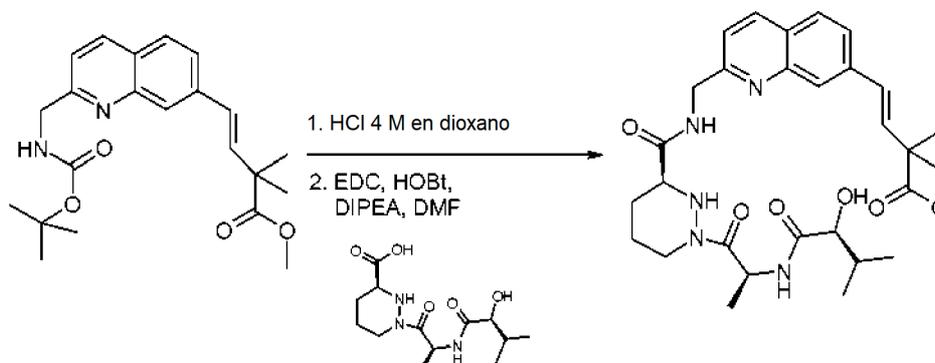
Compuesto 37c. Éster metílico del ácido (E)-4-[2-(*terc*-butoxicarbonilamino-metil)-quinolin-7-il]-2,2-dimetil-but-3-enoico

25



- 30 Se suspendieron 37b (296 mg, 0,878 mmol), 22d (256 mg, 1,01 mmol), cloruro de bis[(diclohexil)(4-dimetilaminofenil)fosfina]paladio (II) (36 mg, 0,044 mmol) y fosfato potásico tribásico (558 mg, 2,63 mmol) en ciclopentil metil éter (3 ml) y agua (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó y se calentó a 80 °C durante 3 h en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se dejó enfriar y se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (2 x) 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 *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 7:3 para proporcionar el compuesto del título (257 mg, 76 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,49 (s, 6H), 1,52 (s, 9H), 3,75 (s, 3H), 4,63 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 5,96 (s, 1H), 6,64 (s, 2H), 7,32 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* = 8,5, 1,3 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H). CLEM (m/z) 385,1 [M+H], Tr = 2,64 min.
- 35

Compuesto 37d. Éster metílico del ácido (E)-4-{2-[[[(S)-1-[(S)-2-((S)-2-hidroxi-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carbonil]-amino)-metil]-quinolin-7-il]-2,2-dimetil-but-3-enoico

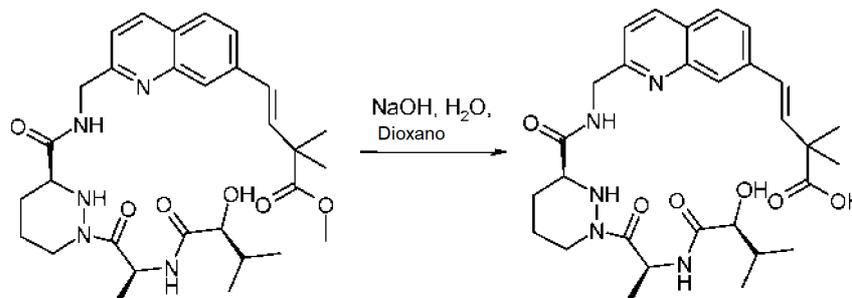


5

Se suspendió 37c (128 mg, 0,333 mmol) en cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (3,3 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2,5 h y después se evaporó. Al residuo se le añadió una solución de 29a (105 mg, 0,350 mmol) en N,N-dimetilformamida (7 ml) seguido de N,N-diisopropiletilamina (86 mg, 116  $\mu$ l, 0,666 mmol). A la solución agitada se le añadió hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (63 mg, 0,466 mmol) y clorhidrato de N-(3dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida (89 mg, 0,466 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con una solución saturada de bicarbonato sódico, agua, solución saturada de cloruro de amonio, agua y después 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 acetato de etilo/metanol 1:0 a 19:1 para proporcionar el compuesto del título (95 mg, 50 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,84 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 1,00 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 1,42 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 1,48 (s, 6H), 1,65-1,76 (m, 2H), 1,88-1,98 (m, 1H), 2,06-2,14 (m, 1H), 2,19-2,29 (m, 1H), 2,73-2,83 (m, 1H), 3,45-3,56 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,95 (d,  $J = 3,1$  Hz, 1H), 3,99 (d,  $J = 11,6$  Hz, 1H), 4,42-4,52 (m, 1H), 4,69-4,76 (m, 2H), 5,41-5,51 (m, 1H), 6,61-6,66 (m, 1H), 6,74 (d,  $J = 16,3$  Hz, 1H), 7,24-7,31 (m, 1H), 7,62-7,69 (m, 1H), 7,71-7,78 (m, 1H), 7,95-8,10 (m, 2H). CLEM (m/z) 568,3 [M+H], Tr = 2,10 min.

10

Compuesto 37e. Ácido (E)-4-{2-[[[(S)-1-[(S)-2-((S)-2-hidroxi-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carbonil]-amino)-metil]-quinolin-7-il]-2,2-dimetil-but-3-enoico



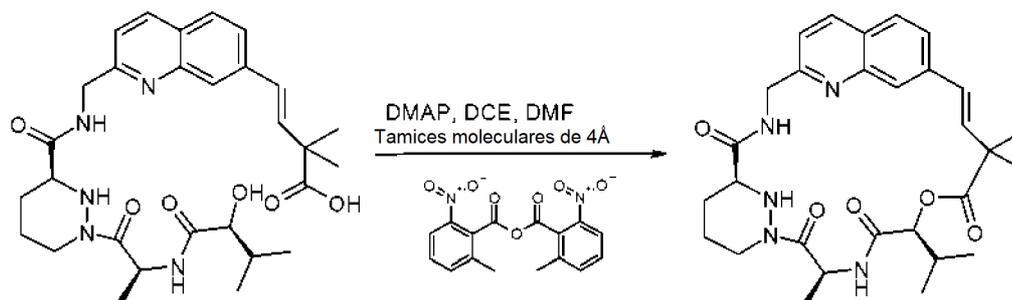
25

Una mezcla agitada de 37d (95 mg, 0,167 mmol) y NaOH (1 M, 1,34 ml, 1,34 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) se calentó a reflujo durante 70 minutos y después se dejó enfriar. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4 con ácido clorhídrico (2 M) y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa usando un gradiente de acetonitrilo/agua 1:19 a 7:3 para proporcionar el compuesto del título (43 mg, 47 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,82 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 0,93-1,00 (m, 3H), 1,38 (d,  $J = 8,2$  Hz, 3H), 1,49 (s, 6H), 1,58-1,76 (m, 2H), 1,81-1,94 (m, 1H), 1,99-2,12 (m, 1H), 2,16-2,25 (m, 1H), 2,67-2,79 (m, 1H), 3,41-3,51 (m, 1H), 3,92-4,00 (m, 1H), 4,01-4,08 (d,  $J = 11,6$  Hz, 1H), 4,40-4,54 (m, 1H), 4,74 (d,  $J = 4,5$  Hz, 2H), 5,41-5,52 (m, 1H), 6,63-6,76 (m, 2H), 7,26-7,32 (m, 1H), 7,33-7,39 (m, 1H), 7,55-7,64 (m, 1H), 7,75 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 8,04-8,14 (m, 2H). CLEM (m/z) 554,2 [M+H], Tr = 1,77 min.

30

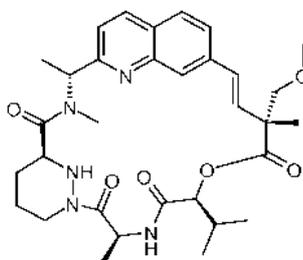
35

## Compuesto 37.



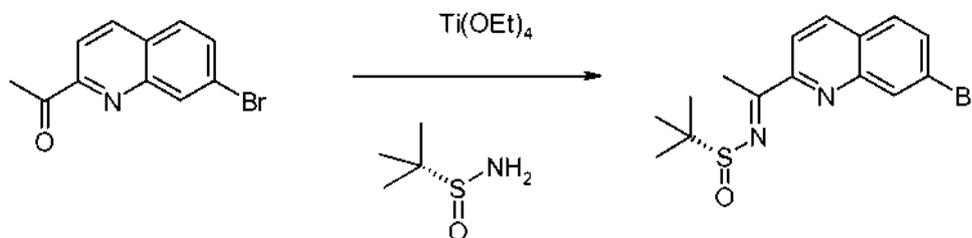
- 5 A una suspensión agitada de ácido 2-metil-6-nitrobenzoico (134 mg, 0,388 mmol), 4-(dimetilamino)piridina (71 mg, 0,583 mmol) y tamices moleculares de 4 Å en polvo (~1 g) en 1,2-dicloroetano (26 ml) en atmósfera de nitrógeno a 50 °C se le añadió una solución de 37e (43 mg, 0,078 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) durante 4 h a través de una bomba de jeringa. El matraz que contenía el ácido original se lavó con *N,N*-dimetilformamida adicional (1 ml) y este se le añadió a la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después del final de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 3 h y después se dejó enfriar. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se lavó sucesivamente con una solución saturada de cloruro de amonio enfriado con hielo, una solución saturada de bicarbonato sódico enfriada con hielo y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa usando un gradiente de acetonitrilo/agua 1:4 a 4:1 modificada con ácido fórmico al 0,1 % y el producto se trituró con éter para proporcionar el compuesto del título (6,4 mg, 15 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,02 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,06 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,48 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,55-1,79 (m, 2H), 1,94-2,04 (m, 1H), 2,16-2,30 (m, 1H), 2,30-2,40 (m, 1H), 2,71-2,83 (m, 1H), 3,53-3,60 (m, 1H), 4,42-4,51 (m, 1H), 4,67, 4,75 (ABc, *J*<sub>AB</sub> = 18,4 Hz, 2H), 5,20 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 5,89 (c, *J* = 7,2, 1H), 6,44 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,5, 1,3 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,23 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H). CLEM (*m/z*) 536,2 [M+H], Tr = 2,47 min.

## Ejemplo 38. Compuesto 38.



25

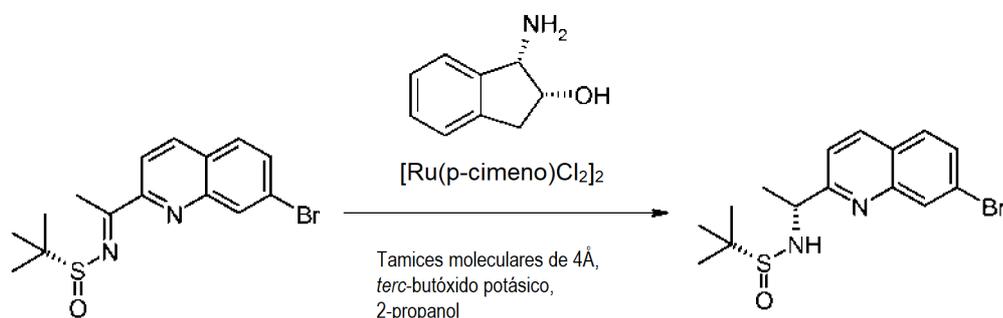
Compuesto 38a [1-(7-bromo-quinolin-2-il)-et-(E)-ilideno]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico



- 30 A una solución de 18a (1,42 g, 5,68 mmol) en THF (28 ml) se le añadió etóxido de titanio (IV) (2,6 g, 2,35 ml, 11,4 mmol, calidad tec.) seguido de (R)-(+)-2-metil-propanosulfinimida (825 mg, 6,82 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C en nitrógeno durante 6 horas y se dejó enfriar. Se añadió salmuera seguido de acetato de etilo y 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 secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de *iso*-hexano/acetato de etilo 9:1 a 3:1 para dar el compuesto del título (448 mg, 22 %) en forma de un sólido de color naranja. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,38 (s, 9H), 2,99 (s, 3H), 7,71 (m, 2H), 8,16 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,24 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H). CLEM (*m/z*) 352,9/354,9 [M+H], Tr 3,14 minutos.

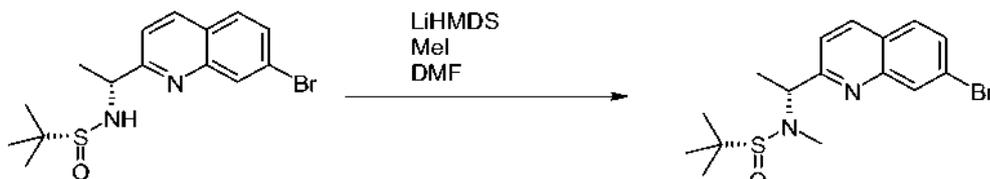
35

Compuesto 38b [(R)-1-(7-Bromo-quinolin-2-il)-etil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico.



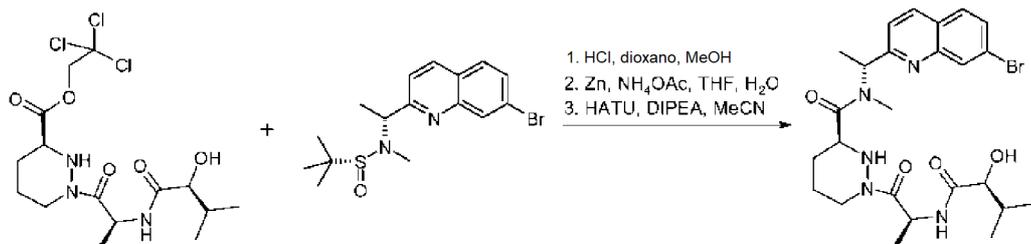
- 5 Una mezcla de (1S, 2R)-(-)-*cis*-1-amino-2-indanol (19 mg, 0,13 mmol),  $[Ru(p\text{-cimeno})Cl_2]_2$  (39 mg, 0,064 mmol) y tamices moleculares de 4 Å en polvo (0,7 g) se suspendió en 2-propanol anhidro (3 ml) y se agitó en una atmósfera de nitrógeno. La suspensión se calentó a 90 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 40 °C y se añadió una solución 38a (448 mg, 1,27 mmol) en 2-propanol (9 ml) seguido de una solución de *tert*-butóxido potásico (36 mg, 0,32 mmol) en 2-propanol (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 40 °C y después se dejó enfriar. La mezcla se vertió directamente en un cartucho sobre gel de sílice y eluyó con acetato de etilo. Después de la concentración el residuo se purificó adicionalmente por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de *iso*-hexano /acetato de etilo 1:1 a 0:1 para dar el compuesto del título (287 mg, 64 %) en forma de una goma de color pardo. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,33 (s, 9H), 1,60 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 4,80 (m, 1H), 5,42 (*d a*, *J* = 4,2 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J* = 8,5, 1,2 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H). CLEM (m/z) 354,9/356,8 [M+H], Tr 2,49 min

Compuesto 38c. (R)-[(R)-1-(7-Bromo-quinolin-2-il)-etil]-metil-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico



- 20 Una solución enfriada (-20 °C) de 38b (100 mg, 0,28 mmol, igual que 18c) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se trató con bis(trimetilsilil)amida de litio (0,28 ml, 0,28 mmol, 1 M en hexano). Después de agitar a esta temperatura durante 1 h, se añadió yodometano (0,035 ml, 0,56 mmol) y la temperatura se incrementó a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 horas, la reacción se interrumpió mediante la adición de agua (10 ml). La mezcla se extrajo con éter dietílico (3 x 20 ml). 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 10 g eluyendo con un gradiente continuo de *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 1:1 para proporcionar el compuesto del título (149 mg, 62 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,25 (s, 9H), 1,74 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 2,53 (s, 3H), 4,81 (c, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,55-7,70 (m, 3H), 8,11 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H). CLEM (m/z) 369,0, 371,0 [M+H], Tr = 2,91 min.

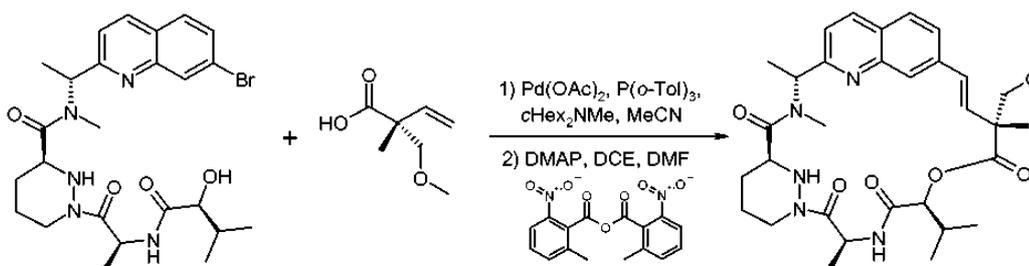
Compuesto 38d. [(R)-1-(7-Bromo-quinolin-2-il)-etil]-metil-amida del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-hidroxi-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico



- 35 Una solución de 38c (450 mg, 1,22 mmol) en metanol (10 ml) se trató con ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (4 M, 5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, los volátiles se retiraron al vacío. El disolvente residual se destiló azeotrópicamente con tolueno (3 x 10 ml) para dar clorhidrato de [(R)-1-(7-bromo-quinolin-2-il)-etil]-metil-amina en bruto.

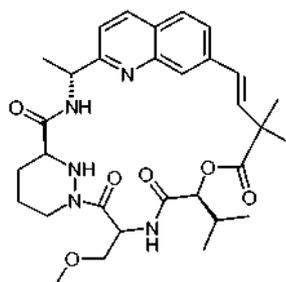
Se añadió polvo de zinc (1,30 g, 20,32 mmol) a una solución de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-hidroxi-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (400 mg, 0,92 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). Esta suspensión se trató con una solución de acetato amónico (1,10 g, 13,9 mmol) en agua (7 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 horas, los residuos de zinc se retiraron por filtración y los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y una solución saturada de hidrogenosulfato potásico, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x), las capas orgánicas se combinaron y los volátiles se retiraron al vacío. El ácido acético residual se destiló azeotrópicamente con tolueno (3 x 10 ml) para dar ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-hidroxi-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico en bruto que se combinó con clorhidrato de [(R)-1-(7-bromo-quinolin-2-il)-etil]-metil-amina en bruto en acetonitrilo anhidro (15 ml) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,801 ml, 4,60 mmol). Después, esta solución se trató con metanamino hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (464 mg, 1,22 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y posteriormente se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio y una solución de bicarbonato sódico. 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 25 g eluyendo con un gradiente continuo de *iso*-hexanos/acetona 1:0 a 0:1 para proporcionar el compuesto del título (318 mg, 58 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 0,85 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,00 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,33 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,69 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,72-2,15 (m, 6H), 2,98 (s, 3H), 2,85-2,95 (m, 1H), 3,80-3,90 (m, 1H), 4,30-4,40 (m, 1H), 5,25-5,35 (m, 1H), 5,95-6,10 (m, 1H), 7,45-7,78 (m, 1H), 7,65-7,72 (m, 1H), 7,80-7,90 (m, 1H), 8,18-8,38 (m, 2H). CLEM (*m/z*) 548,1, 550,1 [M+H], Tr = 2,60 min.

Compuesto 38.



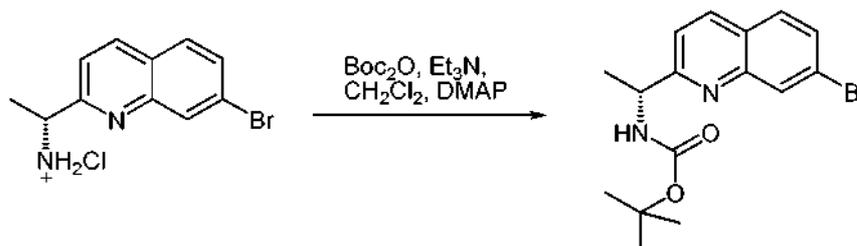
Se preparó el compuesto 38 de la misma manera que el compuesto 36 usando 38d en lugar de (36a (123 mg, 0,23 mmol) con un rendimiento del 4 %. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,00 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,01 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,52-1,59 (m, 6H), 1,73 (d, *J* = 7,4 Hz, 3H), 1,76-1,88 (m, 2H), 1,89-1,99 (m, 2H), 2,09-2,21 (m, 1H), 2,71-2,84 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,44 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 3,79 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,13-4,22 (m, 1H), 4,39-4,47 (m, 1H), 5,05 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 5,83-5,97 (m, 2H), 6,38 (ABC, Δδ<sub>AB</sub> = 0,24, J<sub>AB</sub> = 16,5 Hz, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,64-7,73 (m, 2H), 7,79 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H). CLEM (*m/z*) 594,2 [M+H], Tr = 2,48 min.

los Ejemplos 39 y 40, Compuesto 39 y 40



35

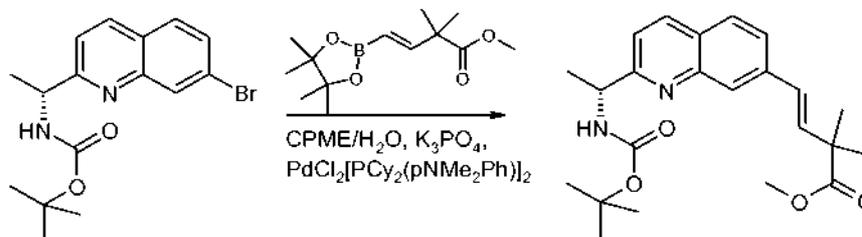
Compuesto 39a. éster *terc*-butílico del ácido [(R)-1-(7-bromo-quinolin-2-il)-etil]-carbámico



A una solución de clorhidrato de (R)-1-(7-bromo-quinolin-2-il)-etilamina (obtenido de ASIBA Pharmatech Inc.), (3,5 g,

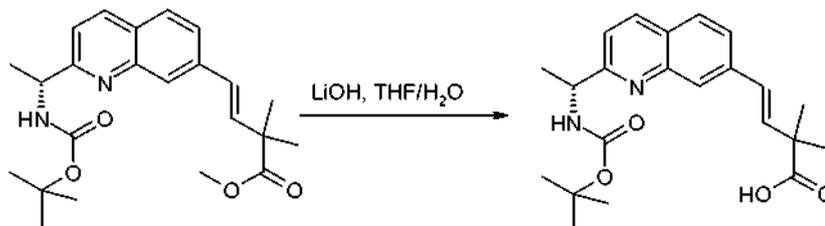
12,2 mmol) en diclorometano anhidro a 0 °C y en una atmósfera de nitrógeno se le añadieron trietilamina (5,1 ml, 36,5 mmol), 4-dimetilaminopiridina (297 mg, 2,4 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (4,0 g, 18,3 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La reacción se enfrió a 0 °C y se detuvo con ácido clorhídrico (1 M). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexanos/acetato de etilo 6:1 para proporcionar el compuesto del título (3 g, 70 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,49 (s, 9H), 1,55 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 4,93-5,10 (m, 1H), 6,01-6,20 (m, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J* = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H). CLEM (m/z) 353,0 [M+H], Tr = 3,02 min.

Compuesto 39b. Éster metílico del ácido (E)-4-[2-((R)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-etil)-quinolin-7-il]-2,2-dimetil-but-3-enoico



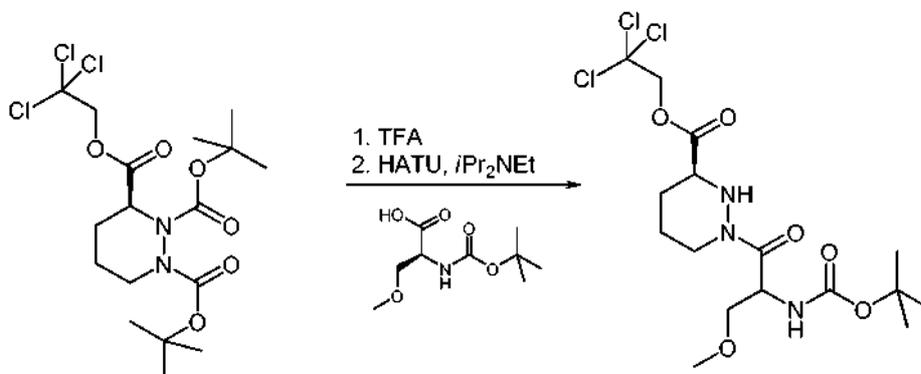
A una solución del 39a (1 g, 2,86 mmol) en ciclopentilmetil éter (14 ml) y agua (7 ml), a temperatura ambiente, se le añadieron 22d (840 mg, 3,43 mmol), fosfato potásico tribásico (1,8 g, 8,57 mmol) y cloruro de bis[(dicrohexil)(4-dimetilaminofenil)fosfina]paladio (II) (116 mg, 0,14 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 2 h. La reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera (2 x). La capa orgánica se secó a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexanos/acetato de etilo 2:1 para proporcionar el compuesto del título (1,1 g, 96 %) en forma de un aceite viscoso. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,43-1,52 (m, 15H), 1,56 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 3,75 (s, 3H), 4,92-5,09 (m, 1H), 6,16-6,32 (m, 1H), 6,64 (s, 2H), 7,30 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H). CLEM (m/z) 399,3 [M+H], Tr = 2,75 min.

Compuesto 39c. Ácido (E)-4-[2-((R)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-etil)-quinolin-7-il]-2,2-dimetil-but-3-enoico



A una solución de 39b (1,1 g, 2,76 mmol) en tetrahidrofurano (24 ml) y agua (5 ml) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (580 mg, 13,8 mmol). La reacción se calentó a 40 °C durante 20 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó a pH 5 con ácido clorhídrico acuoso (2 M). La mezcla se evaporó a sequedad y se añadieron diclorometano y acetonitrilo. Esta suspensión se filtró a través de una frita hidrófoba y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (800 mg, 76 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,46 (s, 9H), 1,51 (s, 6H), 1,56 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 4,91-5,14 (m, 1H), 6,35-6,52 (m, 1H), 6,66, 6,72 (ABc, *J* = 16,2 Hz, 2H), 7,31 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,99-8,17 (m, 2H). CLEM (m/z) 385,3 [M+H], Tr = 2,21 min.

Compuesto 39d: 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido (S)-1-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metoxi-propionil)-hexahidropiridazin-3-carboxílico

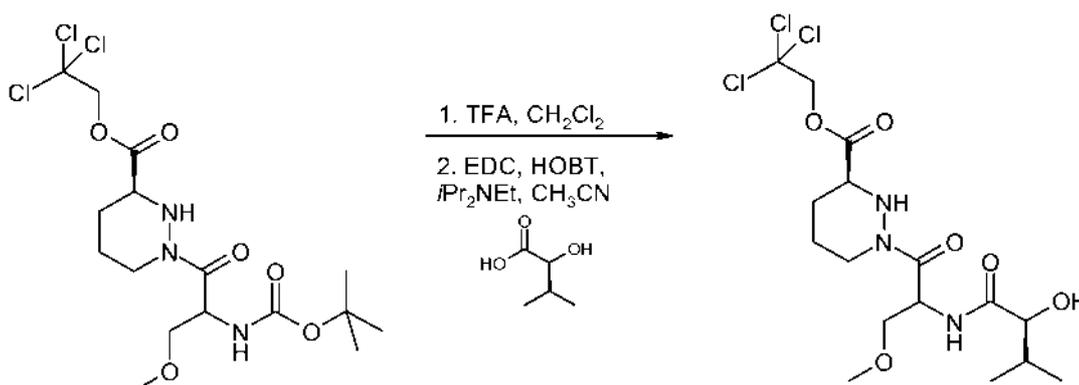


5

Se preparó el compuesto 39d (partiendo de bis-*N*-Boc TCE éster preparado como se describe en Angew. Chem. Intl. Ed. Inglesa, 1999, 38, 2443.) de la misma manera que el intermedio 1d usando *N*- $\alpha$ -Boc-*O*-metil serina (1 g, 4,56 mmol) en lugar de *L*-*N*-Boc-alanina para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite viscoso transparente (1,5 g, 71 %) y como una mezcla 1:1 de dos diaestereoisómeros. CLEM (m/z) 462,7 [M+H], Tr = 2,71 min.

10

Compuesto 39e. 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[2-((S)-2-Hidroxi-3-metil-butirilamino)-3-metoxi-propionil]-hexahidropiridazin-3-carboxílico



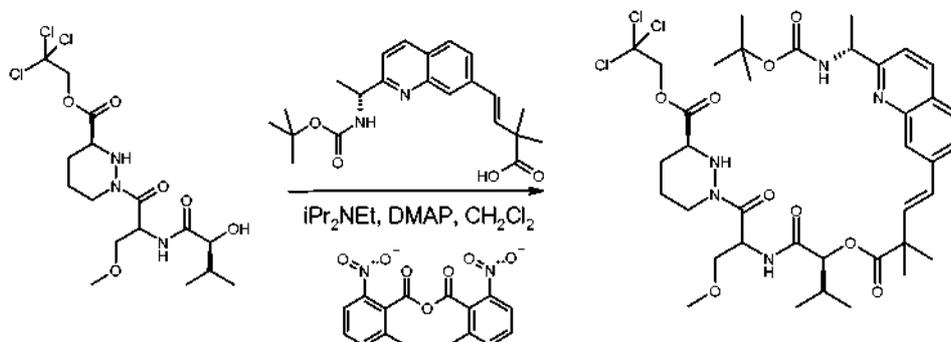
15

A una solución de 39d (1,0 g, 2,16 mmol) en diclorometano anhidro (7 ml) a temperatura ambiente y en una atmósfera de nitrógeno se le añadió ácido trifluoroacético (1,7 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y se concentró al vacío. El residuo resultante se co-evaporó a partir de tolueno (3 x) para producir un aceite viscoso de color pardo claro. Este se disolvió en acetonitrilo anhidro (22 ml) y se enfrió a 0 °C antes de añadir ácido (S)-2-hidroxi-3-metil-butírico (255 mg, 2,2 mmol), monohidrato de hidroxibenzotriazol (497 mg, 3,3 mmol), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (623 mg, 3,3 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,9 ml, 10,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 72 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con ácido clorhídrico (1 M), bicarbonato sódico saturado y salmuera. La capa orgánica se secó a través de una fritas hidrófoba y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexanos/acetona 3:2 para dar el compuesto del título (750 mg, 75 % en 2 etapas) en forma de un aceite viscoso transparente y como una mezcla 1:1 de dos diaestereoisómeros. CLEM (m/z) 462,0 [M+H], Tr = 2,24 min.

20

25

Compuesto 39f. 2,2,2-Tricloro etil éster del ácido (S)-1-[2-((S)-2-((E)-4-[2-((R)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-etil)-quinolin-7-il]-2,2-dimetil-but-3-enoiloxi)-3-metil-butirilamino)-3-metoxi-propionil]-hexahidropiridazin-3-carboxílico

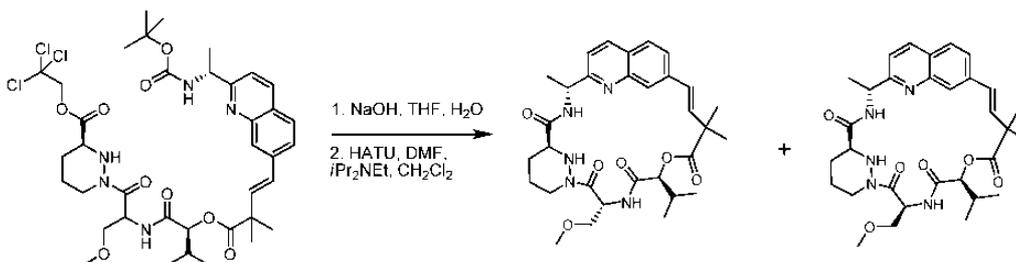


5

A una solución de 39b (300 mg, 0,78 mmol) en diclorometano anhidro (5 ml) a temperatura ambiente y en una atmósfera de nitrógeno se le añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (0,28 ml, 1,56 mmol), 4-dimetilaminopiridina (200 mg, 1,64 mmol) y 2-metil-6-nitrobenzoico anhídrido (323 mg, 0,94 mmol) seguido de una solución de 39e (433 mg, 0,94 mmol) en diclorometano anhidro (2,5 ml). La reacción se agitó durante 2 h tiempo después del cual se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. 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 *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:2 para dar el compuesto del título (211 mg, 33 %) en forma de un aceite viscoso transparente y como una mezcla 1:1 de dos diaestereoisómeros. CLEM (m/z) 828,3 [M+H], Tr = 3,48 min.

10

15 Compuestos 39 y 40.



20

A una solución de 39f (200 mg, 0,24 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (3 ml) a 0 °C se le añadió una solución acuosa 0,4 M de hidróxido sódico (0,7 ml, 0,29 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h antes de acidificarse a pH 5 con ácido clorhídrico (2 M) y concentrarse al vacío. El residuo resultante se repartió entre diclorometano y agua y se separó la capa orgánica, se secó a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 1,4-dioxano anhidro (1 ml) y a temperatura ambiente se añadió una solución 4 M de ácido clorhídrico en dioxano (0,3 ml, 1,2 mmol). La reacción se agitó durante 1,5 h, se concentró al vacío y el sólido resultante se trituroó con éter dietílico para proporcionar un sólido de color amarillo claro. El sólido se disolvió en *N,N*-dimetilformamida anhidro (3 ml) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,21 ml, 1,2 mmol) y esta solución se añadió a una solución agitada previamente de metanamio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (137 mg, 0,4 mmol) en diclorometano anhidro (80 ml) a 0 °C y en una atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h antes de concentrarse al vacío. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo y se lavó con ácido clorhídrico (0,5 M), bicarbonato sódico saturado y salmuera. La capa orgánica se secó a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar dos diaestereoisómeros en forma de sólidos de color blanco.

25

30

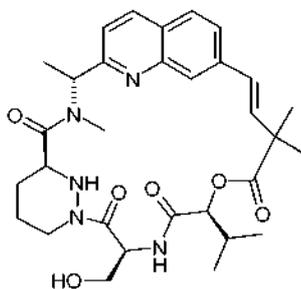
Compuesto 39. (que eluye en segundo lugar) Diastereoisómero 1 (7 mg, 5 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,06 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,09 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,57 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,51-1,65 (m, 1H), 1,69-2,11 (m, 4H), 2,19-2,37 (m, 1H), 2,72-2,86 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 3,40-3,58 (m, 3H), 3,80-3,90 (m, 1H), 4,33-4,45 (m, 1H), 5,11-5,22 (m, 3H), 5,57-5,63 (m, 1H), 6,54, 6,71 (ABc, *J* = 15,9 Hz, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H). CLEM (m/z) 580,2 [M+H], Tr = 2,58 min.

35

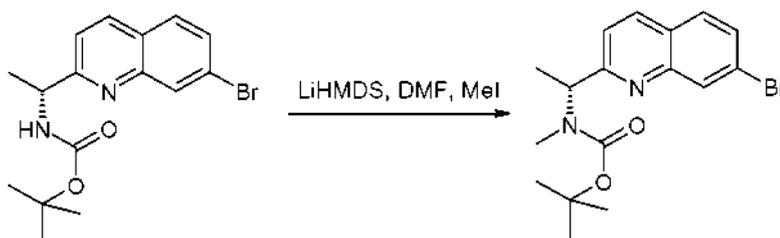
Compuesto 40 (que eluye en primer lugar) Diastereómero 2. (3 mg, 2 %); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,00 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,05 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,57 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,53-1,75 (m, 1H), 1,91-2,02 (m, 1H), 2,12-2,24 (m, 1H), 2,25-2,36 (m, 1H), 2,64-2,76 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,59-3,70 (m, 1H), 3,87 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,41-4,50 (m, 1H), 5,12 (c, *J* = 6,7 Hz, 1H), 5,18 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 5,27 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,09 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H), 6,41,6,61 (ABc, *J* = 16,3 Hz, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,58 (dd, *J* = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H). CLEM (m/z) 580,2 [M+H], Tr = 2,62 min.

45

## Ejemplo 41: Compuesto 41

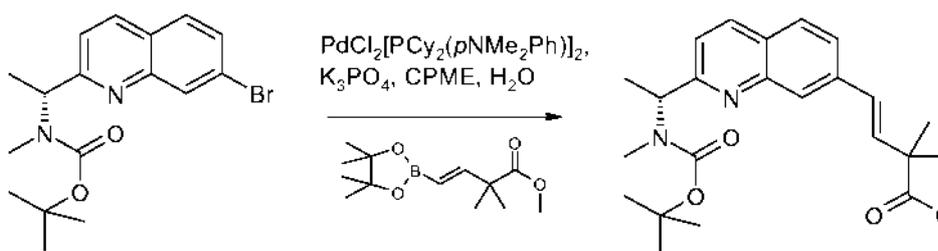


5 Compuesto 41a. Éster *tert*-butílico del ácido [(*R*)-1-(7-bromo-quinolin-2-il)-etil]-metil-carbámico



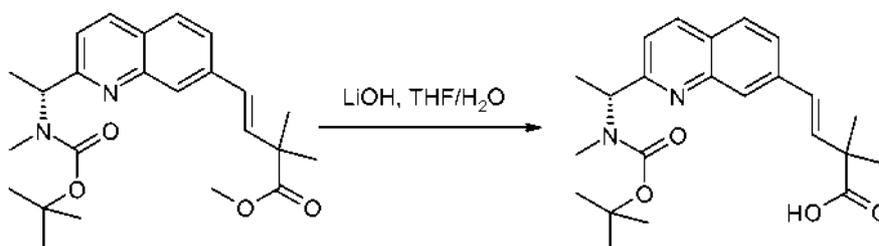
10 A una solución de 39a (500 mg, 1,4 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (5 ml), a -20 °C y en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amida de litio (1,0 M en THF, 1,7 ml, 1,71 mmol) durante 10 minutos. Después de la adición, la reacción se agitó a -20 °C durante 45 minutos y después se añadió yodometano (0,18 ml, 2,85 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h, antes de detenerse con cloruro de amonio acuoso saturado y extraerse con éter dietílico (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa al 5 % de cloruro de litio, se secó a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexanos/acetato de etilo 6:1 para proporcionar el compuesto del título (500 mg, 96 %) en forma de un aceite viscoso. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,50 (s, 9H), 1,68 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 2,72 (s a, 3H), 5,34-5,92 (m, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J* = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,29 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H). CLEM (*m/z*) 367,0 [M+H], Tr = 3,61 min.

20 Compuesto 41b. Éster metílico del ácido (E)-4-{2-[(*R*)-1-(*tert*-butoxicarbonil-metil-amino)-etil]-quinolin-7-il}-2,2-dimetil-but-3-enoico



25 Se preparó el compuesto 41b de la misma manera que el compuesto 39b usando 41a en lugar de 39a con un rendimiento del 80 %. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,50 (s, 9H), 1,56 (s, 6H), 1,69 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 2,72 (s a, 3H), 3,74 (s, 3H), 5,28-6,01 (m, 1H), 6,64 (s, 2H), 7,33 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 8,7, 1,6 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,01-8,08 (m, 2H). CLEM (*m/z*) 413,2 [M+H], Tr = 3,42 min.

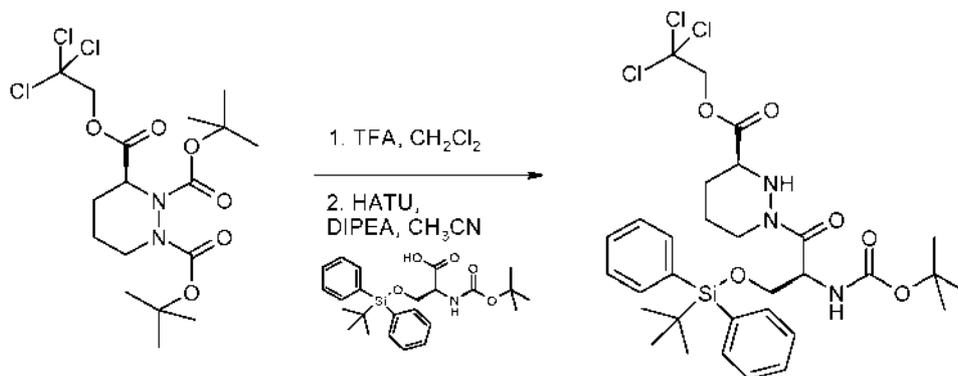
30 Compuesto 41c. Ácido (E)-4-{2-[(*R*)-1-(*tert*-butoxicarbonil-metil-amino)-etil]-quinolin-7-il}-2,2-dimetil-but-3-enoico



Se preparó el compuesto 41c de la misma manera que el compuesto 39c usando 41b en lugar de éster metílico del ácido (E)-4-[2-((R)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-etil)-quinolin-7-il]-2,2-dimetil-but-3-enoico con un rendimiento del 99 %. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,49 (s, 9H), 1,52 (s, 6H), 1,69 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 2,73 (s, 3H), 5,29-5,84 (m, 1H), 6,66, 6,70 (ABc, *J* = 16,3 Hz, 2H), 7,34 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,59-7,66 (m, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,00-8,09 (m, 2H). CLEM (m/z) 399,1 [M+H], Tr = 2,75 min.

5

Compuesto 41d. 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(*tert*-butil-difenil-silanilo)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico



10

Al 3-(2,2,2-tricloro-etil)éster del 1,2-di-*tert*-butil éster del ácido (S)-tetrahydro-piridazin-1,2,3-tricarboxílico (preparado de acuerdo con el procedimiento describe en Angew. Chem. Int. Ed. Inglesa 1999, 38, 2443.), (5,0 g, 10,8 mmol) en diclorometano anhidro (33 ml) a 0 °C y en una atmósfera de nitrógeno se le añadió ácido trifluoroacético (33 ml, 432 mmol). La solución se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La reacción se concentró al vacío y el residuo se co-evaporó a partir de tolueno (3 x). El aceite viscoso de color pardo resultante se disolvió en acetonitrilo anhidro (5 ml) y se añadió a una solución de ácido (S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(*tert*-butil-difenil-silanilo)-propiónico (2,39 g, 5,4 mmol, preparado como en PCT Int. Appl. 2006, documento WO 2006004880 A2), *N,N*-diisopropiletilamina (3,76 ml, 21,6 mmol) y hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (2,05 g, 5,4 mmol) en acetonitrilo anhidro (25 ml) que se había agitado previamente a 0 °C durante 20 minutos. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h antes de concentrarse al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexanos/acetato de etilo 4:1 para dar el compuesto del título (1,8 g, 49 %) en forma de un aceite viscoso transparente. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,08 (s, 9H), 1,46 (s, 9H), 1,53-1,67 (m, 1H), 1,80-2,01 (m, 2H), 2,82-2,96 (m, 1H), 3,19-3,32 (m, 1H), 3,62 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 3,80-3,97 (m, 3H), 4,23-4,34 (m, 1H), 4,61 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 4,90 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 5,18-5,27 (m, 1H), 5,51-5,63 (m, 1H), 7,35-7,49 (m, 6H), 7,58-7,70 (m, 4H). CLEM (m/z) 686,2 [M+H], Tr = 4,32 min.

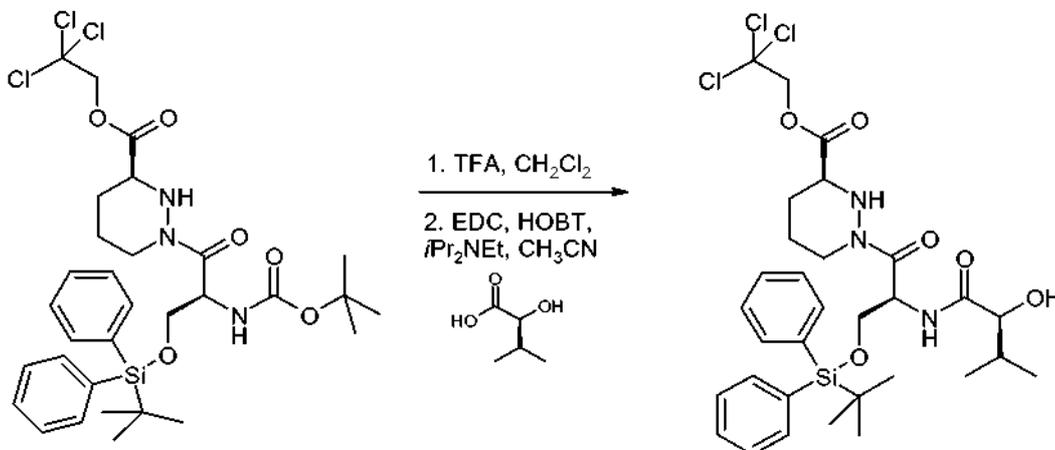
15

20

25

Compuesto 41e. 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-3-(*tert*-butil-difenil-silanilo)-2-((S)-2-hidroxi-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico

30

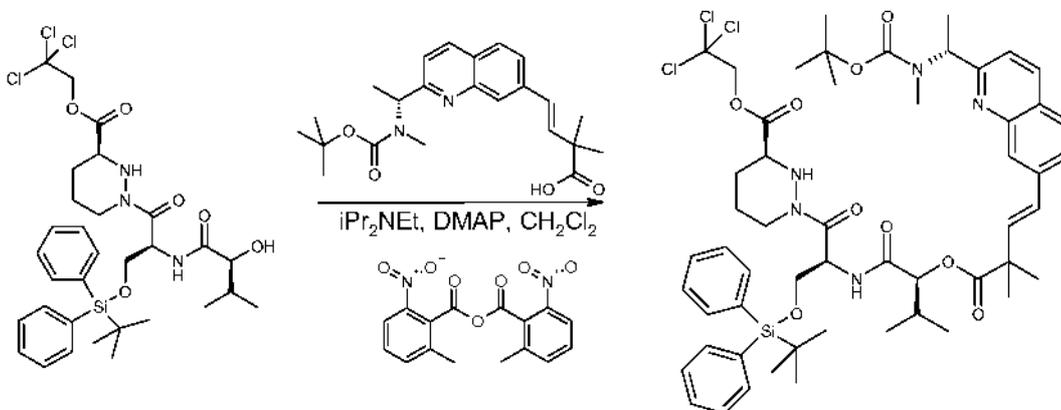


Se preparó el compuesto 41e de la misma manera que el compuesto 39e usando 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(*tert*-butil-difenil-silanilo)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico en lugar de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-metoxi-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico con un rendimiento del 50 %. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,90 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,07-1,09 (m, 12H), 1,42-1,71 (m, 2H), 1,80-1,91 (m, 1H), 1,93-2,02 (m, 1H), 2,07-2,15 (m, 1H), 2,72 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 2,86-3,02 (m, 1H), 3,17-3,28 (m, 1H), 3,60 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 3,90-3,99 (m, 3H), 4,18-4,29 (m, 1H), 4,62, 4,91 (ABc, *J* =

35

11,9 Hz, 2H), 5,42-5,50 (m, 1H), 7,35-7,51 (m, 7H) 7,58-7,71 (m, 4H). CLEM (m/z) 686,2 [M+H], Tr = 3,93 min.

Compuesto 41f.

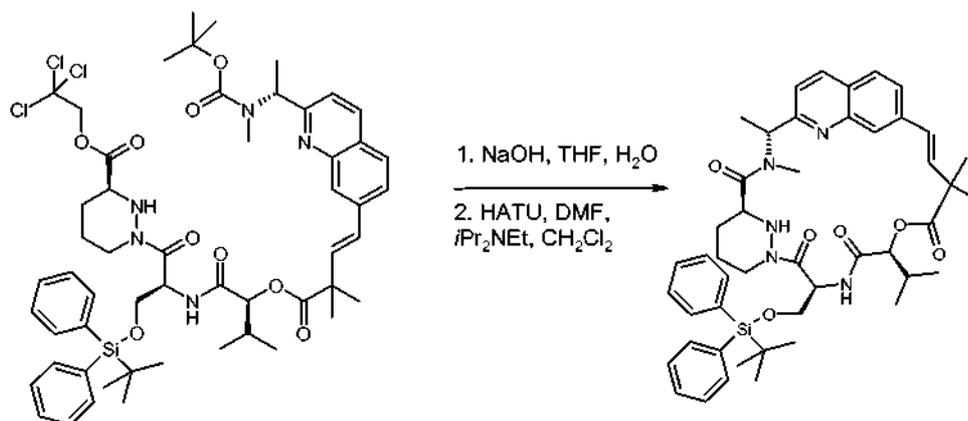


5

Se preparó el compuesto 41f de la misma manera que el compuesto 39f usando ácido (E)-4-[2-[(R)-1-(*tert*-butoxicarbonilmetil-amino)-etil]-quinolin-7-il]-2,2-dimetil-but-3-enoico y 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-3-(*tert*-butil-difenil-silanilo)-2-((S)-2-hidroxi-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico en lugar de ácido (E)-4-[2-((R)-1-*tert*-butoxicarbonil-amino)-etil]-quinolin-7-il]-2,2-dimetil-but-3-enoico y 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-hidroxi-3-metil-butirilamino)-3-metoxi-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico con un rendimiento del 32 %. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,98-1,05 (m, 6H), 1,07 (s, 9H), 1,50 (s, 9H), 1,52-1,60 (m, 2H), 1,57 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,68 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,72-1,93 (m, 2H), 2,31-2,46 (m, 1H), 2,63-3,01 (m, 5H), 3,47 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,87 (dd, *J* = 10,3, 2,7 Hz, 1H), 4,04 (dd, *J* = 10,3, 3,4 Hz, 1H), 4,11-4,23 (m, 1H), 4,60, 4,88 (ABc, *J* = 12,0 Hz, 2H), 5,21 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,38-5,44 (m, 1H), 6,72, 6,76 (ABc, *J* = 16,3 Hz, 2H), 7,31-7,49 (m, 8H), 7,56-7,62 (m, 2H), 7,64-7,71 (m, 4H), 7,99-8,06 (m, 2H). CLEM (m/z) 1066,5 [M+H], Tr = 4,94 min.

15

Compuesto 41 g.

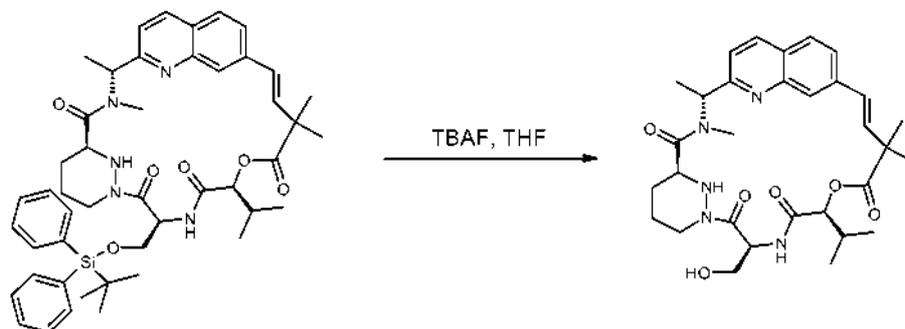


20

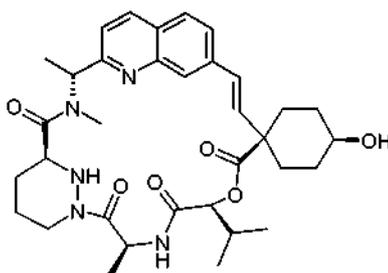
Se preparó el compuesto 41 g de la misma manera que el compuesto 39 usando 41f en lugar de 2,2,2-tricloro etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-((E)-4-[2-((R)-1-*tert*-butoxicarbonil-amino)-etil]-quinolin-7-il]-2,2-dimetil-but-3-enoilo)-3-metil-butirilamino)-3-metoxi-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico con un rendimiento del 77 %. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,95-1,04 (m, 6H), 1,46 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,54-1,61 (m, 12H), 1,65-2,01 (m, 4H), 2,19-2,37 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,65-2,78 (m, 1H), 3,57-3,76 (m, 2H), 3,79 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 4,03-4,10 (m, 1H), 4,52-4,63 (m, 1H), 4,89 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,93 (c, *J* = 7,1 Hz, 1H), 5,98-6,07 (m, 1H), 6,28, 6,47 (ABc, *J* = 16,4 Hz, 2H), 6,56-6,63 (m, 1H), 7,21-7,54 (m, 7H), 7,61-7,75 (m, 7H), 8,02 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H). CLEM (m/z) 818,4 [M+H], Tr = 4,22 min.

30

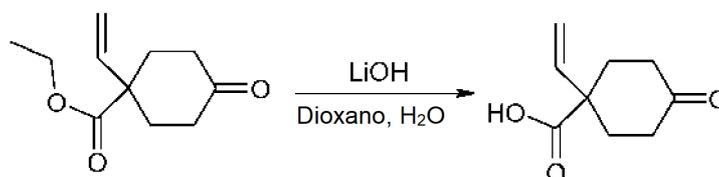
Compuesto 41.



- 5 A una solución del compuesto 41 g (190 mg, 0,23 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (1 ml), a temperatura ambiente y en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF, 1,2 ml, 1,2 mmol). La reacción se agitó durante 45 minutos antes de diluirse con acetato de etilo y se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado. La capa orgánica se secó a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso-hexanos/acetona* 1:1 para dar el compuesto del título (35 mg, 27 %)
- 10 en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 0,98 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,01 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,72 (d, *J* = 7,4 Hz, 3H), 1,72-1,97 (m, 4H), 2,09-2,25 (m, 1H), 2,71-2,86 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,96 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 4,18-4,30 (m, 1H), 4,42-4,53 (m, 2H), 5,08 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,88 (c, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,06 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,40, 6,49 (ABc, *J* = 16,5 Hz, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J* = 8,5, 1,3 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H). CLEM (*m/z*) 580,2 [M+H], Tr = 2,14 min.
- 15

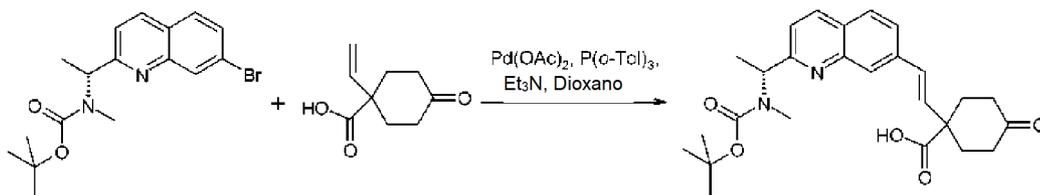
**Ejemplo 42. Compuesto 42.**

- 20 Compuesto 42a. Ácido 4-oxo-1-vinil-ciclohexanocarboxílico



- 25 Una solución del éster etílico del ácido 4-oxo-1-vinil-ciclohexanocarboxílico disponible en el mercado (proporcionado por Small Molecules Inc.), (1,20 g, 6,11 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se trató con una solución de monohidrato de hidróxido de litio (734 mg, 30,6 mmol) en agua (10 ml). Después de agitar a 50 °C durante 2 h, los volátiles se retiraron al vacío. El resto se repartió entre agua y éter dietílico. La capa acuosa se acidificó a pH 1 mediante la adición de una solución saturada de hidrogenosulfato potásico y se extrajo con acetato de etilo (3 x). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y los volátiles se retiraron al vacío para proporcionar el
- 30 compuesto del título (1,00 g, 97 %) en forma de una goma transparente. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,92-2,08 (m, 2H), 2,36-2,59 (m, 6H), 5,34 (d, *J* = 17,5 Hz, 1H), 5,35 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 5,97 (dd, *J* = 17,5, 10,5 Hz, 1H), 11,30 (s, 1H).

Compuesto 42 b. Ácido 1-((E)-2-{2-[(R)-1-(*tert*-butoxicarbonil-metil-amino)-etil]-quinolin-7-il}-vinil)-4-oxo-ciclohexanocarboxílico

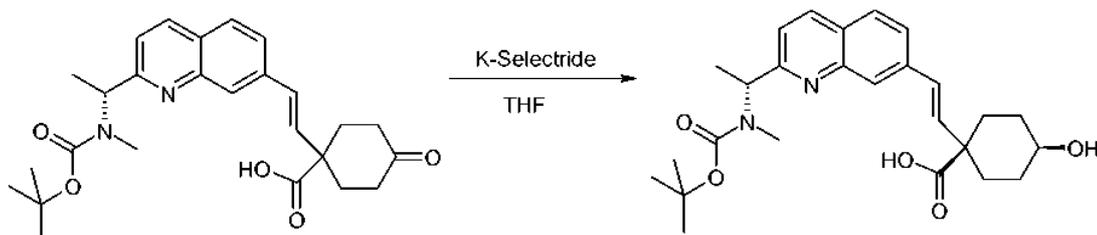


5

Una solución de éster *tert*-butílico del ácido [(R)-1-(7-bromo-quinolin-2-il)-etil]-metil-carbámico (200 mg, 0,55 mmol), ácido 4-oxo-1-vinil-ciclohexanocarboxílico (138 mg, 0,82 mmol), acetato de paladio (II) (25 mg, 0,11 mmol), tri-(*o*-tolil)fosfina (50 mg, 0,16 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (2 ml) se trató con trietilamina (267  $\mu$ l, 1,91 mmol). Después de agitar a 100 °C en irradiación de microondas durante 30 minutos, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y una solución al 5 % de ácido cítrico, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x), los 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 25 g eluyendo con un gradiente continuo de *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 1:1 para proporcionar el compuesto del título (235 mg, 94 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,48 (s, 9H), 1,68 (d,  $J = 7,1$  Hz, 3H), 2,07-2,22 (m, 2H), 2,44-2,70 (m, 6H), 2,75 (s a, 3H), 5,61 (s a, 1H), 6,68 (ABc,  $\Delta\delta_{\text{AB}} = 0,31$ ,  $J_{\text{AB}} = 16,3$  Hz, 2H), 7,36 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,60 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,75 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 8,05-8,12 (m, 2H). CLEM (m/z) 453,1 [M+H], Tr = 2,48 min.

Compuesto 42c. Ácido 1-((E)-2-{2-[(R)-1-(*tert*-butoxicarbonil-metil-amino)-etil]-quinolin-7-il}-vinil)-4-cis-hidroxi-ciclohexanocarboxílico

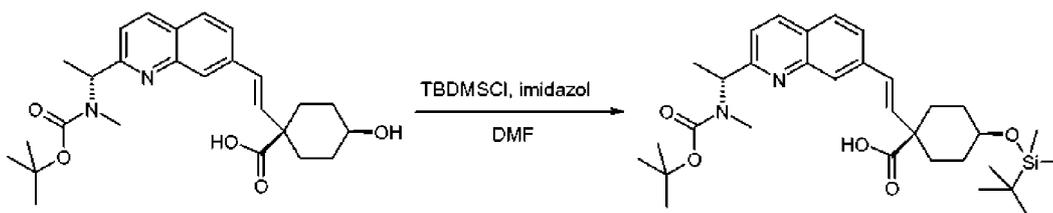
20



Una solución enfriada (-50 °C) de ácido 1-((E)-2-{2-[(R)-1-(*tert*-butoxicarbonil-metil-amino)-etil]-quinolin-7-il}-vinil)-4-oxo-ciclohexanocarboxílico (235 mg, 0,52 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (15 ml) se trató con tri-*sec*-butilborohidruro potásico (1,56 ml, 1,56 mmol, 1 M en tetrahidrofurano). La temperatura se elevó a -30 °C. Después de agitar durante 20 minutos, la reacción se detuvo mediante la adición de una solución saturada de cloruro de amonio (10 ml). La temperatura se elevó a temperatura ambiente, el pH se ajustó a pH 2 mediante la adición de ácido cítrico, después se extrajo con acetato de etilo (3 x). 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 25 g eluyendo con un gradiente continuo de *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 0:1 para proporcionar el compuesto del título (185 mg, 78 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,48 (s, 9H), 1,52-1,62 (m, 4H), 1,67 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 1,95-2,05 (m, 2H), 2,42-2,55 (m, 2H), 2,73 (s a, 3H), 3,73 (s a, 1H), 5,57 (s a, 1H), 6,58 (ABc,  $\Delta\delta_{\text{AB}} = 0,29$ ,  $J_{\text{AB}} = 16,3$  Hz, 2H), 7,34 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,58 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,72 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 8,01-8,10 (m, 2H). CLEM (m/z) 455,1 [M+H], Tr = 2,31 min.

Compuesto 42d. Ácido 1-((E)-2-{2-[(R)-1-(*tert*-butoxicarbonil-metil-amino)-etil]-quinolin-7-il}-vinil)-4-cis-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)-ciclohexanocarboxílico

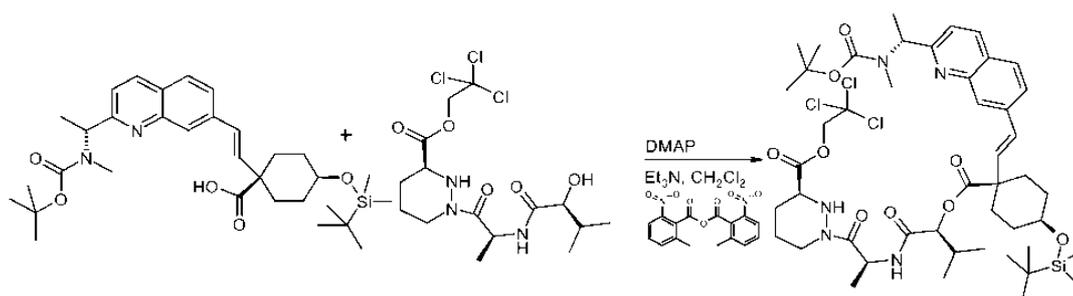
40



Una solución de ácido 1-((E)-2-{2-[(R)-1-(*tert*-butoxicarbonil-metil-amino)-etil]-quinolin-7-il}-vinil)-4-cis-hidroxyciclohexanocarboxílico (185 mg, 0,41 mmol) e imidazol (138 mg, 2,03 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (5 ml) se trató con cloruro de *tert*-butildimetilsililo (153 mg, 1,02 mmol). Después de agitar durante 16 h, la reacción

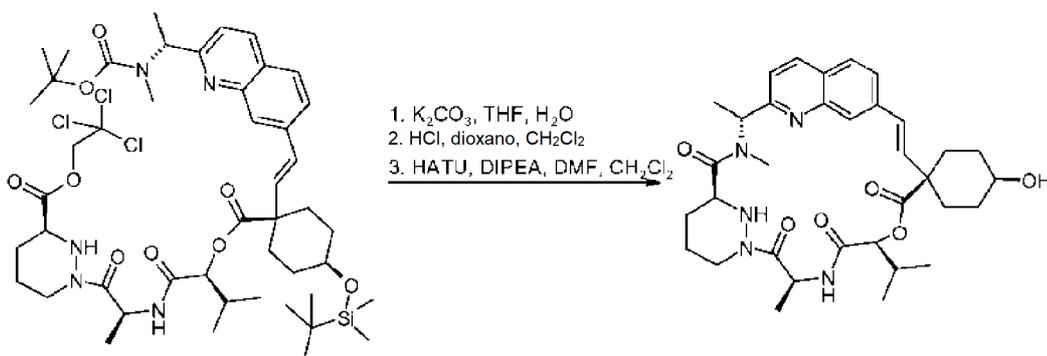
se detuvo mediante la adición de una solución de carbonato potásico (10 ml). Después de agitar durante 3 h, el pH se ajustó a pH 3 mediante la adición de una solución de hidrogenosulfato potásico, después se extrajo con acetato de etilo (3 x). Los extractos orgánicos se combinaron y los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Biotage de 25 g eluyendo con un gradiente continuo de *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 7:3 para proporcionar el compuesto del título (142 mg, 61 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,08 (s, 6H), 0,91 (s, 9H), 1,49 (s, 9H), 1,53-1,64 (m, 4H), 1,67 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,80-1,92 (m, 2H), 2,38-2,51 (m, 2H), 2,72 (s a, 3H), 3,70 (s a, 1H), 5,59 (s a, 1H), 6,58 (ABc, Δδ<sub>AB</sub> = 0,30, J<sub>AB</sub> = 16,3 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,5, 1,3 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,00-8,06 (m, 2H). CLEM (m/z) 569,2 [M+H], Tr = 4,37 min.

Compuesto 42e. 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido (S)-1-((S)-2-((S)-2-[1-((E)-2-{7-[(R)-1-(*tert*-butoxicarbonil-metil-amino)-etil]-quinolin-2-il)-vinil]-4-*cis*-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)-ciclohexanocarboxiloxi]-3-metil-butirilamino)-propionil)-hexahidro-piridazin-3-carboxílico



Una solución de ácido 1-((E)-2-{2-[(R)-1-(*tert*-butoxicarbonil-metil-amino)-etil]-quinolin-7-il)-vinil}-4-*cis*-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)-ciclohexanocarboxílico (142 mg, 0,25 mmol), 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-hidroxi-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (108 mg, 0,25 mmol), trietilamina (0,087 ml, 0,62 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (15 mg, 0,12 mmol) en diclorometano anhidro (10 ml) se trató con 2-metil-6-nitrobenzoico anhídrido (146 mg, 0,42 mmol). Después de agitar durante 60 h, la reacción se detuvo mediante la adición de una solución de bicarbonato sódico (10 ml), la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x), los 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 25 g eluyendo con un gradiente continuo de 1:0 a 1:1 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (105 mg, 43 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 0,10 (s, 6H), 0,93 (s, 9H), 1,01 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,02 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,27 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,40-1,50 (m, 9H), 1,68 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,72-1,81 (m, 4H), 1,82-1,94 (m, 4H), 1,95-2,10 (m, 2H), 2,25-2,32 (m, 2H), 2,37-2,44 (m, 1H), 2,46-2,57 (m, 2H), 2,80 (s a, 3H), 3,52-3,70 (m, 1H), 3,74-3,85 (m, 2H), 4,73-4,80 (m, 1H), 5,01 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 5,30-5,45 (m, 2H), 6,70 (ABc, Δδ<sub>AB</sub> = 0,28, J<sub>AB</sub> = 16,3 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,73-7,85 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,5 Hz, 1H).

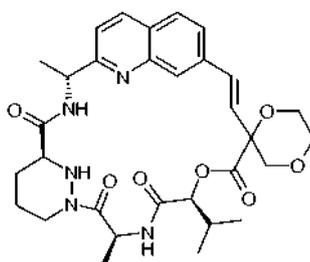
Compuesto 42.



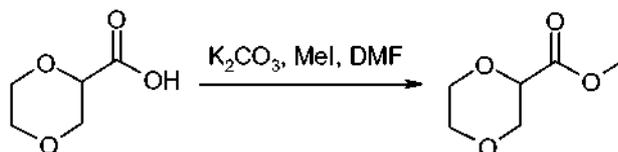
Una solución de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-((S)-2-((S)-2-[1-((E)-2-{7-[(R)-1-(*tert*-butoxicarbonil-metil-amino)-etil]-quinolin-2-il)-vinil]-4-*cis*-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)-ciclohexanocarboxiloxi]-3-metil-butirilamino)-propionil)-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (105 mg, 0,11 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se trató con una solución de carbonato potásico (221 mg, 1,60 mmol) en agua (5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, el pH se ajustó a pH 3 mediante la adición de ácido clorhídrico diluido, después se extrajo con acetato de etilo (3 x). Los extractos orgánicos se combinaron y los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (10 ml) y se trató con ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (4 M, 5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 horas, los volátiles se retiraron al vacío. El disolvente residual se destiló azeotrópicamente con

tolueno (3 x 15 ml) para dar ácido (S)-1-((S)-2-((S)-2-(4-cis-hidroxi-1-((E)-2-[7-((R)-1-metilamino-etil)-quinolin-2-il]-vinil)-ciclohexanocarboxilo)-3-metil-butirilamino]-propionil)-hexahidro-piridazin-3-carboxílico en bruto. Este residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (4 ml) y N,N-diisopropiletilamina (0,093 ml, 0,53 mmol) y se añadió mediante una bomba de jeringa durante 1 h a una solución agitada de metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (61 mg, 0,16 mmol) en diclorometano (50 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se interrumpió mediante la adición de una solución de bicarbonato sódico (10 ml), la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x), Los extractos orgánicos se combinaron y los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (13 mg, 19 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,02 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,06 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,27-1,48 (m, 3H), 1,54 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,72 (d, J = 7,6 Hz, 3H), 1,78-2,05 (m, 5H), 2,11-2,25 (m, 1H), 2,28-2,40 (m, 1H), 2,50-2,62 (m, 1H), 2,71-2,84 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,52-3,80 (m, 3H), 4,11-4,24 (m, 1H), 4,38-4,51 (m, 1H), 5,16 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,86-5,98 (m, 2H), 6,36 (ABc, Δδ<sub>AB</sub> = 0,17, J<sub>AB</sub> = 16,5 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,64-7,72 (m, 2H), 7,78 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 8,7 Hz, 1H). CLEM (m/z) 620,5 [M+H], Tr = 2,09 min.

### Ejemplos 43 y 44, Compuestos 43 y 44

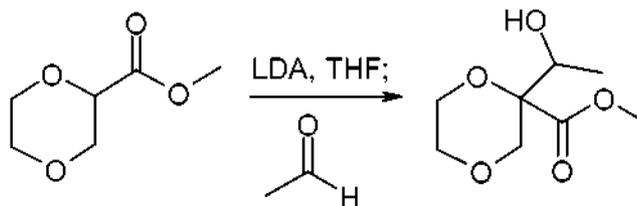


20 Compuesto 43a. Éster metílico del ácido [1,4]dioxano-2-carboxílico



Una solución de ácido [1,4]dioxano-2-carboxílico (suministrado por Enamina Ltd.), (2,90 g, 22,0 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 ml) se agitó a temperatura ambiente. Se añadió carbonato potásico (6,07 g, 44,0 mmol) y la suspensión se agitó a 5 °C. Se añadió gota a gota yodometano (6,25 g, 2,75 ml, 44,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadieron agua y salmuera y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa acuosa se saturó con cloruro sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de pentano/éter dietílico 4:1 a 1:1 para proporcionar el compuesto del título (3,06 g, 95 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido, volátil. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,68-3,78 (m, 4H), 3,81 (s, 3H), 3,97-4,05 (m, 2H), 4,29 (dd, J = 8,5, 3,1 Hz, 1H). CLEM (m/z) 169,2 [M+Na], Tr = 0,69 min.

35 Compuesto 43b. Éster metílico del ácido 2-(1-hidroxi-etil)-[1,4]dioxano-2-carboxílico

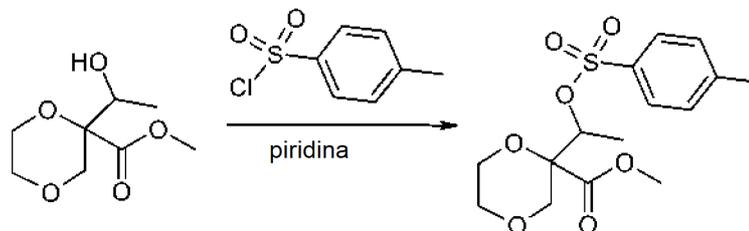


Una solución de N,N-diisopropilamina (1,67 g, 2,3 ml, 16,5 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) se agitó a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota n-butillitio (6,6 ml, 16,5 mmol, solución 2,5 M en hexano) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Se añadió una solución de éster metílico del ácido [1,4]dioxano-2-carboxílico (1,61 g, 11 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Se añadió acetaldehído (1,45 g, 1,8 ml, 33 mmol) en una porción. El baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 5 °C y se añadió ácido clorhídrico 1 M enfriado con hielo para acidificar la mezcla de reacción a pH 2. Se añadió cloruro sódico a la solución saturada y la mezcla se extrajo con éter dietílico (4 x). 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 un gradiente de pentano/éter dietílico 1:1 a 0:1 para proporcionar el compuesto del título (1,49 g, 71 %), en forma de un aceite, y como una mezcla 3:1 de diaestereoisómeros. CLEM (m/z) 213,2 [M+H], Tr = 0,62 min.

5

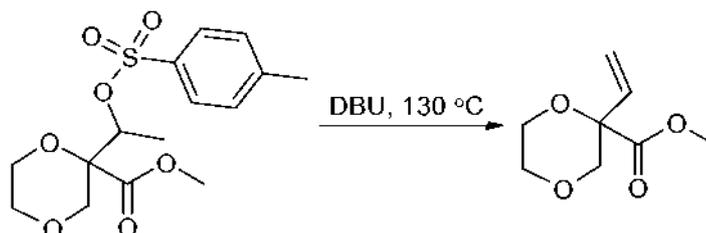
Compuesto 43c. Éster metílico del ácido 2-[1-(tolueno-4-sulfonilo)-etil]-[1,4]dioxano-2-carboxílico



10 Una solución de éster metílico del ácido 2-(1-hidroxi-etil)-[1,4]dioxano-2-carboxílico (1,49 g, 7,8 mmol) en piridina (8 ml) se agitó a temperatura ambiente. Se añadió cloruro de 4-toluenosulfonilo (1,50 g, 7,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mayoría de la piridina se evaporó. Se añadió ácido clorhídrico 1 M para acidificar la mezcla a pH 2 y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. 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 un gradiente de pentano/éter dietílico 3:1 a 0:1 para proporcionar el compuesto del título (1,70 g, 63 %) en forma de una goma de color amarillo y como una mezcla 3:1 de diaestereoisómeros. CLEM (m/z) 367,0 [M+Na], Tr = 2,44 min.

20

Compuesto 43d. Éster metílico del ácido 2-vinil-[1,4]dioxano-2-carboxílico



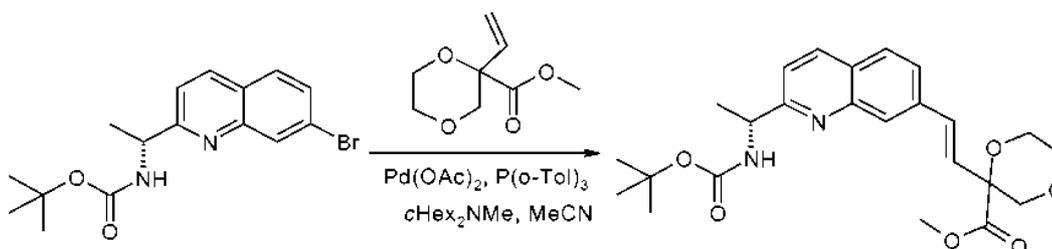
25

Una solución de éster metílico del ácido 2-[1-(tolueno-4-sulfonilo)-etil]-[1,4]dioxano-2-carboxílico (1,68 g, 4,9 mmol) en 1,8-diazabicycloundec-7-eno (3 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 130 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron ácido clorhídrico 2 M y éter dietílico. La mezcla se extrajo con éter dietílico 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 un gradiente de pentano/éter dietílico 3:1 a 1:1 para proporcionar el compuesto del título (308 mg, 36 %) en forma de un aceite incoloro, volátil. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,47 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,62-3,78 (m, 2H), 3,81-3,86 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,99-4,07 (m, 1H), 4,33 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 5,34 (dd, J = 10,7, 1,1 Hz, 1H), 5,52 (dd, J = 17,4, 1,1 Hz, 1H), 5,79 (dd, J = 17,4, 10,7 Hz, 1H). CLEM (m/z) 195,1 [M+Na], Tr = 1,23 min.

30

Compuesto 43e. Éster metílico del ácido 2-((E)-2-[2-((R)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-etil)-quinolin-7-il]-vinil)-1,4]dioxano-2-carboxílico

35

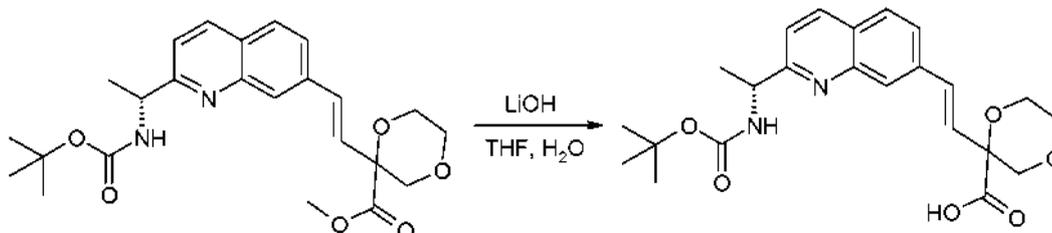


40

Una solución de éster *tert*-butílico del ácido [(R)-1-(7-bromo-quinolin-2-il)-etil]-carbámico (316 mg, 0,9 mmol), éster metílico del ácido 2-vinil-[1,4]dioxano-2-carboxílico (154 mg, 0,9 mmol), acetato de paladio (II) (41 mg, 0,18 mmol), tri(*o*-tolil)fosfina (54 mg, 0,18 mmol) y *N,N*-d ciclohexilmetilamina (351 mg, 0,38 ml, 1,8 mmol) en acetonitrilo (8 ml) se calentó a 120 °C en un reactor de microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en diclorometano; se añadieron salmuera y ácido clorhídrico 1 M enfriado con

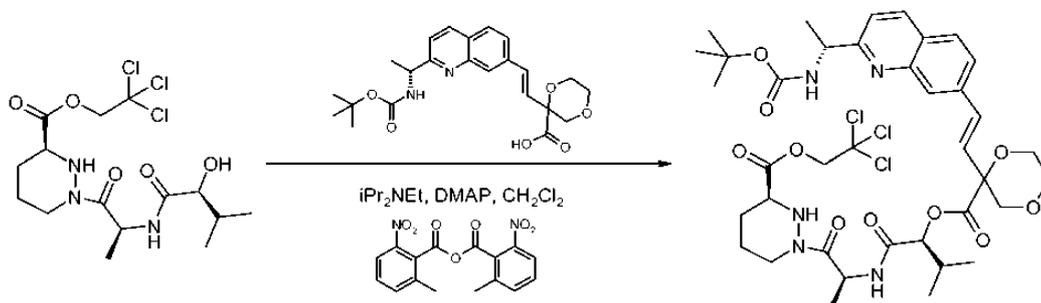
hielo para acidificar la mezcla a pH 2. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera. La solución orgánica se filtró a través de una frita hidrófoba y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de *iso*-hexanos/acetato de etilo 7:3 a 6:4 para proporcionar el compuesto del título (157 mg, 40 %) en forma de una goma amarilla and as una mezcla 1:1 de diaestereoisómeros. CLEM (m/z) 443,1 [M+H], Tr = 2,34 min.

Compuesto 43f. Ácido 2-((E)-2-[2-((R)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-etil)-quinolin-7-il]-vinil)-[1,4]dioxano-2-carboxílico



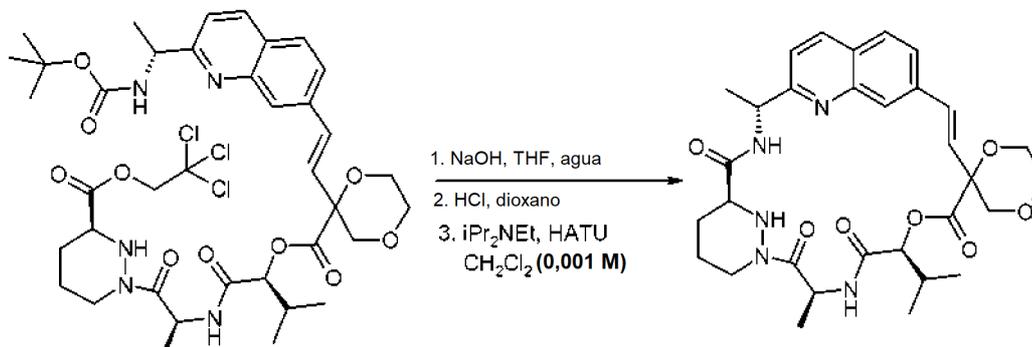
Una solución de éster metílico del ácido 2-((E)-2-[2-((R)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-etil)-quinolin-7-il]-vinil)-[1,4]dioxano-2-carboxílico (157 mg, 0,35 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml) se agitó a 5 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (30 mg, 0,71 mmol) en agua (1,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mayoría del disolvente orgánico se evaporó. La solución se acidificó a pH 2 con ácido clorhídrico 2 M y la mezcla se extrajo con diclorometano. 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 para proporcionar el compuesto del título (149 mg, 100 %) en forma de una espuma de color amarillo pálido y como una mezcla 1:1 de diaestereoisómeros. CLEM (m/z) 429,1 [M+H], Tr = 1,87 min.

Compuesto 43 g. 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido (S)-1-((S)-2-((S)-2-((E)-2-[2-((R)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-etil)-quinolin-7-il]-vinil)-[1,4]dioxano-2-carboniloxi)-3-metil-butirilamino]-propionil)-hexahidropiridazin-3-carboxílico



Una solución de ácido 2-((E)-2-[2-((R)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-etil)-quinolin-7-il]-vinil)-[1,4]dioxano-2-carboxílico (50 mg, 0,1 mmol), 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido [(S)-1-((S)-2-((S)-2-hidroxi-3-metil-butirilamino)-propionil)-hexahidro-piridazin-3-carboxílico(44 mg, 0,1 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (32 mg, 0,043 ml, 0,25 mmol), 4-dimetilaminopiridina (6 mg, 0,05 mmol) y 2-metil-6-nitrobenzoico anhídrido (58 mg, 0,17 mmol) en diclorometano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y la solución se lavó con una solución saturada enfriada con hielo de cloruro de amonio, solución saturada enfriada con hielo 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 un gradiente de *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:1 a 1:3 para proporcionar el compuesto del título (47 mg, 55 %) en forma de un sólido de color blanco y como una mezcla 1:1 de diaestereoisómeros. CLEM (m/z) 842,2/844,0 [M+H], Tr = 3,25 and 3,31 min.

## Compuestos 43 y 44



- 5 Una solución de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-((S)-2-((S)-2-(2-((E)-2-[2-((R)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-etil)-quinolin-7-il]-vinil)-[1,4]di-oxano-2-carboniloxi)-3-metil-butirilamino]-propionil)-hexahidropiridazin-3-carboxílico (69 mg, 0,081 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) se agitó a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno.

10 Se añadió una solución acuosa enfriada con hielo de hidróxido sódico (0,1 M, 0,82 ml, 0,082 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 20 minutos. Se añadió ácido clorhídrico 1 M frío para acidificar la mezcla a pH 2 y el disolvente se evaporó. El residuo se co-evaporó con tetrahidrofurano/tolueno (1:1, 3 x) y el residuo se trituró con éter dietílico (2 x) y el sólido resultante se secó para proporcionar ácido (S)-1-((S)-2-((S)-2-(2-((E)-2-[2-((R)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-etil)-quinolin-7-il]-vinil)-[1,4]dioxano-2-carboniloxi)-3-metil-butirilamino]-propionil)-hexahidropiridazin-3-carboxílico (0,081 mmol) en forma de un sólido de color amarillo y como una mezcla 1:1 de diaestereoisómeros que se usó en bruto en la siguiente reacción. CLEM (m/z) 712,3 [M+H], Tr = 2,46 min.

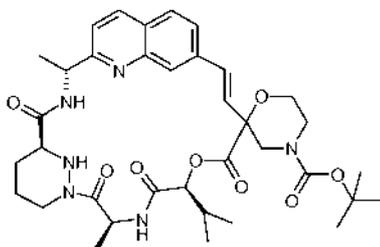
20 Una mezcla de ácido (S)-1-((S)-2-((S)-2-(2-((E)-2-[2-((R)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-etil)-quinolin-7-il]-vinil)-[1,4]dioxano-2-carboniloxi)-3-metil-butirilamino]-propionil)-hexahidropiridazin-3-carboxílico en bruto (0,081 mmol) en cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se evaporó y el residuo se co-evaporó con éter dietílico (2 x) y el sólido resultante se secó para proporcionar clorhidrato del ácido (S)-1-((S)-2-((S)-2-(2-((E)-2-[2-((R)-1-amino-etil)-quinolin-7-il]-vinil)-[1,4]dioxano-2-carboniloxi)-3-metil-butirilamino]-propionil)-hexahidropiridazin-3-carboxílico (0,081 mmol) en forma de un sólido de color blanquecino y como una mezcla 1:1 de diaestereoisómeros que se usó en bruto en la siguiente reacción. CLEM (m/z) 612,1 [M+H], Tr = 1,38 min.

25 Una suspensión de clorhidrato del ácido (S)-1-((S)-2-((S)-2-(2-((E)-2-[2-((R)-1-amino-etil)-quinolin-7-il]-vinil)-[1,4]dioxano-2-carboniloxi)-3-metil-butirilamino]-propionil)-hexahidropiridazin-3-carboxílico en bruto (0,081 mmol) en diclorometano (75 ml) se agitó a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió una solución de *N,N*-diisopropiletilamina (42 mg, 0,324 mmol) en diclorometano (6 ml) y la solución resultante se agitó a 0 °C. Se añadió metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (62 mg, 0,162 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante 1 h. La mayoría del disolvente se evaporó y la solución (~20 ml) se lavó con ácido clorhídrico 1 M enfriada con hielo 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 un gradiente de *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:4 a 0:1 para proporcionar una mezcla 1:1 de diaestereoisómeros. La mezcla se purificó por HPLC preparativa de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua 3:7 para proporcionar los dos diaestereoisómeros separados.

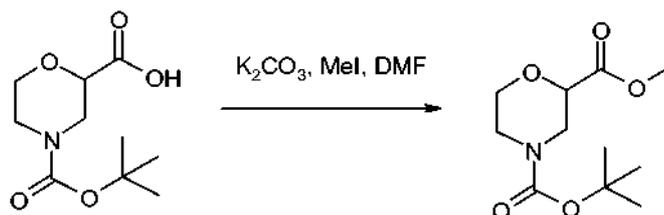
40 Compuesto 43 (que eluye en primer lugar) Diastereoisómero 1: (4,0 mg, 8 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,06 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,12 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,56-1,60 (m, 7H), 1,68-1,73 (m, 1H), 1,95-2,00 (m, 1H), 2,20-2,35 (m, 2H), 2,69-2,78 (m, 1H), 3,55-3,85 (m, 5H), 4,03-4,12 (m, 1H), 4,43-4,48 (m, 1H), 4,57 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 5,12 (c, *J* = 6,7 Hz, 1H), 5,24 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 5,39 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,83 (c, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,29 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 8,5, 1,3 Hz, 1H), 7,86-7,90 (m, 2H), 8,28 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H). CLEM (m/z) 594,2 [M+H], Tr = 2,14 min.

45 Compuesto 44 (que eluye en segundo lugar) Diastereoisómero 2: (4,6 mg, 10 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,08 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,10 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,49-1,54 (m, 1H), 1,59 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,64 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,66-1,71 (m, 1H), 1,90-1,96 (m, 1H), 2,20-2,28 (m, 2H), 2,63-2,71 (m, 1H), 3,55-3,93 (m, 6H), 4,40-4,47 (m, 2H), 4,98 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 5,09 (c, *J* = 6,7 Hz, 1H), 5,20 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,79 (c, *J* = 7,1 Hz, 1H), 6,10 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,85-7,88 (m, 2H), 8,26 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H). CLEM (m/z) 594,2 [M+H], Tr = 2,17 min.

## Ejemplos 45 y 46, Compuestos 45 y 46.

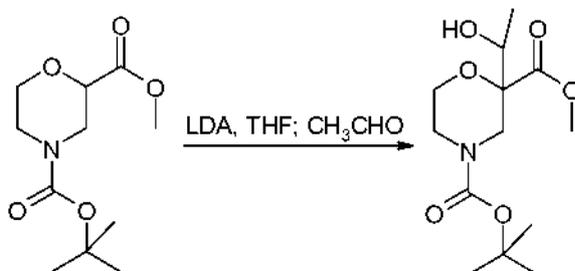


5 Compuesto 45a. 2-Metil éster 4-*tert*-butil éster del ácido morfolin-2,4-dicarboxílico.



Una solución de 4-*tert*-butil éster del ácido morfolin-2,4-dicarboxílico (suministrado por NeoMPS, Inc.), (5,78 g, 25,0 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (30 ml) se trató posteriormente con carbonato potásico (4,14 g, 30,0 mmol) y yodometano (7,10 g, 3,1 ml, 50,0 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, la mezcla de reacción se diluyó con agua (4 x) y salmuera, después se filtró a través de una frita hidrófoba y los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de *iso*-hexanos/acetato de etilo 3:1 a 1:3 para proporcionar el compuesto del título (4,83 g, 79 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,49 (s, 9H), 3,06-3,15 (m, 2H), 3,56-3,64 (m, 1H), 3,75-3,79 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 4,00-4,14 (m, 3H). CLEM (m/z) 268,1 [M+Na], Tr = 1,94 min.

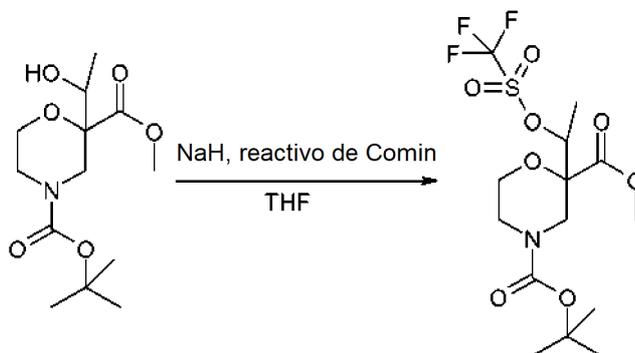
20 Compuesto 45b. 2-Metil éster 4-*tert*-butil éster del ácido 2-(1-hidroxi-etil)-morfolin-2,4-dicarboxílico.



Una solución enfriada (-78 °C) de *N,N*-diisopropilamina (1,3 ml, 9,092 mmol, secada sobre hidruro cálcico) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) se trató con una solución de *n*-butilitio en hexanos (3,4 ml, 8,524 mmol, 2,5 M). Después de agitar a -78 °C durante 30 minutos, la mezcla se trató con una solución de 2-metil éster 4-*tert*-butil éster del ácido morfolin-2,4-dicarboxílico (1,394 g, 5,683 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml). Después de agitar a -78 °C durante 20 minutos, la mezcla se trató con acetaldehído (0,96 ml, 17,05 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la reacción se interrumpió a 0 °C con ácido clorhídrico (1 M, 40 ml). 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 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 (1,476 g, 90 %) en forma de un aceite de color amarillo y como una mezcla 2:1 de diastereoisómeros.

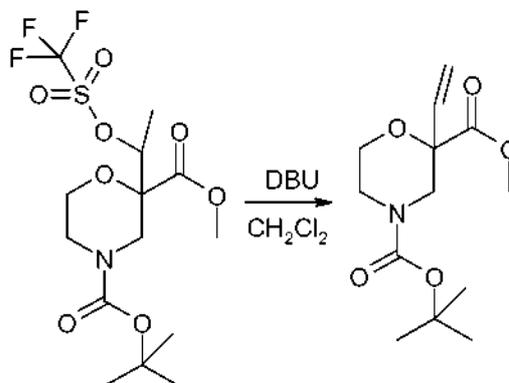
35

Compuesto 45c. 2-Metil éster 4-*tert*-butil éster del ácido 2-(1-trifluorometanosulfonyloxi-etil)-morfolin-2,4-dicarboxílico



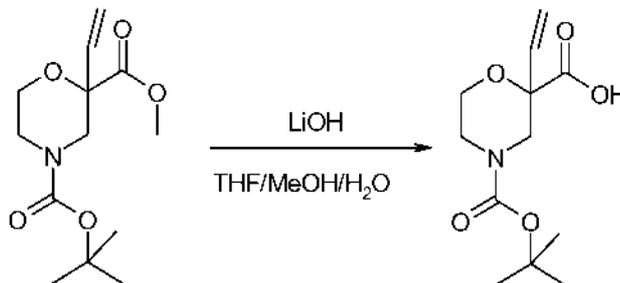
- 5 Una suspensión enfriada (-78 °C) de hidruro sódico (262 mg, 6,542 mmol, 60 % en aceite mineral) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) se trató con una solución de 2-metil éster 4-*tert*-butil éster del ácido 2-(1-hidroxi-etil)-morfolin-2,4-dicarboxílico (1,262 g, 4,361 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml). La suspensión de color amarillo claro se agitó a -78 °C durante 15 minutos y después se trató con una solución de *N*-(5-cloro-2-piridil)bis(trifluorometanosulfonylimida) (3,425 g, 8,722 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1,5 horas, la reacción se interrumpió con una solución saturada de cloruro de amonio.
- 10 La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x). Los extractos orgánicos se combinaron, se filtraron a través de un separador de fase 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 *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 4:1 para proporcionar el compuesto del título (1,384 g, 75 %) en forma de un aceite de color amarillo claro y como una mezcla 2:1 de diaestereoisómeros.
- 15

Compuesto 45d. 2-Metil éster 4-*tert*-butil éster del ácido 2-vinil-morfolin-2,4-dicarboxílico



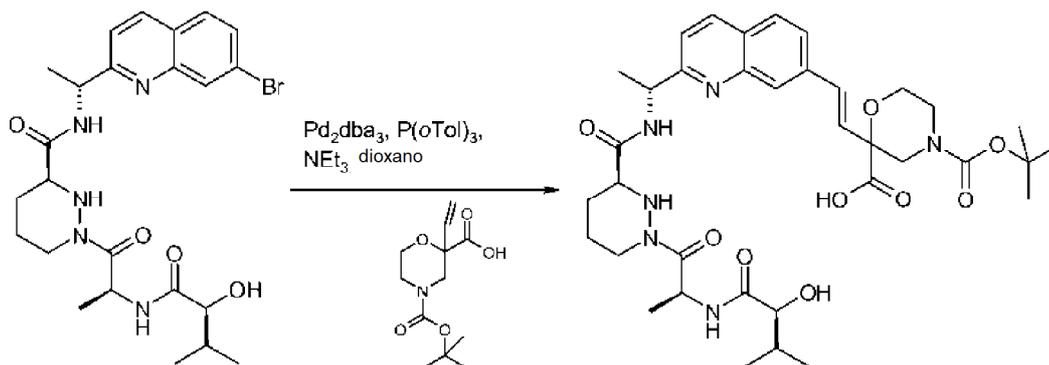
- 20 Una solución caliente (35 °C) de 2-metil éster 4-*tert*-butil éster del ácido 2-(1-trifluorometanosulfonyloxi-etil)-morfolin-2,4-dicarboxílico (1,384 g, 3,284 mmol) en diclorometano (40 ml) se trató con 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (2,5 ml, 16,422 mmol). Después de agitar a 35 °C durante 2 h, la reacción se enfrió a 0 °C y se detuvo con ácido clorhídrico (1 M, 50 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se combinaron, se filtraron a través de un separador de fase y los volátiles se retiraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,49 (s, 9H), 3,13-3,29 (m, 2H), 3,60-3,73 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,83-3,92 (m, 2H), 4,24 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 5,37 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 5,55 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H), 5,84 (dd, *J* = 17,4, 10,9 Hz, 1H).
- 25
- 30

Compuesto 45e. 4-*tert*-Butil éster del ácido 2-vinil-morfolin-2,4-dicarboxílico



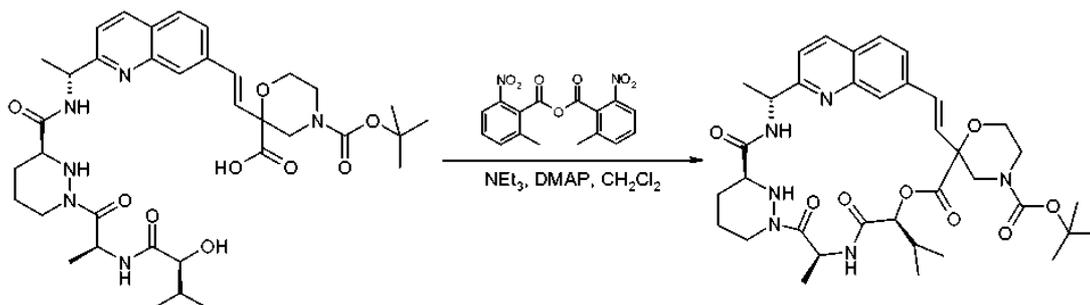
- 5 Una solución de 2-metil éster 4-*tert*-butil éster del ácido 2-vinil-morfolin-2,4-dicarboxílico en bruto (3,284 mmol) en tetrahidrofurano/metanol/agua (50 ml, 2:2:1) se trató con monohidrato de hidróxido de litio (413,3 mg, 9,852 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se enfrió a 0 °C y se inactivó con ácido clorhídrico (1 M). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x). Los extractos orgánicos combinados se filtraron a través de un separador de fase y los volátiles se retiraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (761,4 mg, 90 % en 2 etapas) en forma de agujas incoloras. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,48 (s, 9H), 3,31-3,42 (m, 1H), 3,45-3,61 (m, 2H), 3,87-3,94 (m, 2H), 4,02 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 5,44 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 5,60 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H), 5,85 (dd, *J* = 17,4, 10,7 Hz, 1H).

15 Compuesto 45f. 4-*tert*-Butil éster del ácido 2-((*E*)-2-{2-[(*R*)-1-((*S*)-1-[(*S*)-2-((*S*)-2-hidroxi-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carbonil]-amino)-etil]-quinolin-7-il)-vinil)-morfolin-2,4-dicarboxílico



- 20 Una solución de [(*R*)-1-(7-bromo-quinolin-2-il)-etil]-amida del ácido (*S*)-1-[(*S*)-2-((*S*)-2-hidroxi-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidropiridazin-3-carboxílico (95 mg, 0,178 mmol), 4-*tert*-butil éster del ácido 2-vinil-morfolin-2,4-dicarboxílico (45,7 mg, 0,178 mmol), tri(*o*-tolil)fosfina (11 mg, 0,036 mmol) y trietilamina (0,08 ml, 0,534 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se desgasificó burbujeando nitrógeno a través de durante 5 minutos, después se calentó a 50 °C y se trató con tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (16,3 mg, 0,018 mmol). Después de agitar a 100 °C durante 50 minutos la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de una capa de Celite, que se aclaró con acetato de etilo. Los volátiles se retiraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en bruto en forma de una espuma de color naranja que se usó sin purificación adicional. CLEM (*m/z*) 711,3 [*M*+*H*], *Tr* = 2,14 min.

Compuesto 45 y 46.



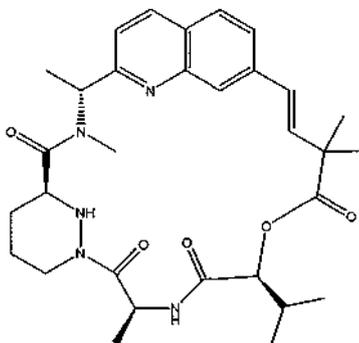
- 30 Una solución de 4-*tert*-butil éster del ácido 2-((*E*)-2-{2-[(*R*)-1-((*S*)-1-[(*S*)-2-((*S*)-2-hidroxi-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carbonil]-amino)-etil]-quinolin-7-il)-vinil)-morfolin-2,4-dicarboxílico (0,178 mmol), 4-

dimetilaminopiridina (21,7 mg, 0,178 mmol) y trietilamina (0,08 ml, 0,534 mmol) en diclorometano seco (150 ml) se trató con 2-metil-6-nitrobenzoico anhídrido (122,6 mg, 0,356 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1,5 horas, se añadió más 2-metil-6-nitrobenzoico anhídrido (122,6 mg, 0,356 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 horas, se añadieron más trietilamina (0,2 ml) y 4-dimetilaminopiridina (217 mg, 1,780 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se repartió entre diclorometano y una solución saturada de bicarbonato sódico. 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 *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 0:1, después por HPLC preparativa de fase inversa eluyendo con un gradiente continuo de agua/acetonitrilo 95:5 a 0:1 para proporcionar el compuesto del título como dos isómeros separados.

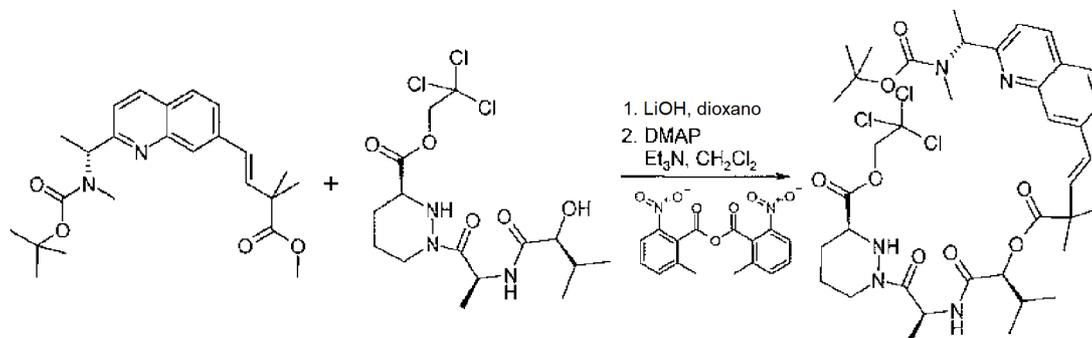
Compuesto 45 (que eluye en segundo lugar) Diastereómero 1 (1,9 mg, 1,5 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,06 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H), 1,47-1,54 (m, 10H), 1,55-1,77 (m, 8H), 1,90-2,00 (m, 1H), 2,16-2,31 (m, 2H), 2,62-2,74 (m, 1H), 3,04-3,18 (m, 2H), 3,54-3,62 (m, 1H), 3,68-3,80 (m, 1H), 3,83-3,93 (m, 1H), 3,94-4,03 (m, 1H), 4,38-4,47 (m, 1H), 4,57-4,67 (m, 1H), 5,03 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 5,10 (c, *J* = 6,7 Hz, 1H), 5,19 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,80 (c, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,18 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J* = 8,5, 1,3 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H). CLEM (*m/z*) 693,3 [M+H], Tr = 2,68 min.

Compuesto 46 (que eluye en primer lugar) Diastereómero 2 (0,8 mg, 1 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 0,97-1,06 (m, 6H), 1,40 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,43-1,58 (m, 13H), 1,65-1,74 (m, 1H), 1,97-2,07 (m, 1H), 2,18-2,37 (m, 2H), 3,42-3,49 (m, 1H), 3,74-4,03 (m, 4H), 5,16 (c, *J* = 7,1 Hz, 1H), 5,27-5,33 (m, 1H), 5,35 (c, *J* = 6,7 Hz, 1H), 6,58 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,74-7,81 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H). CLEM (*m/z*) 693,5 [M+H], Tr = 3,39 min.

Ejemplo 47. Compuesto 47.



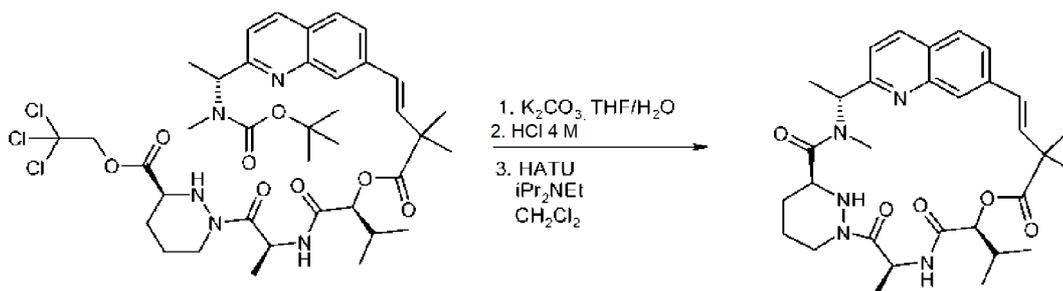
Compuesto 47a. 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido (S)-1-((S)-2-[(S)-2-((E)-4-{2-[(R)-1-(*tert*-Butoxicarbonil-metil-amino)-etil]-quinolin-7-il)-2,2-dimetil-but-3-enoiloxi]-3-metil-butirilamino]-propionil)-hexahidropiridazin-3-carboxílico



Una solución de éster metílico del ácido (E)-4-{2-[(R)-1-(*tert*-butoxicarbonil-metil-amino)-etil]-quinolin-7-il)-2,2-dimetil-but-3-enoico (193 mg, 0,47 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se trató con una solución de monohidrato de hidróxido de litio (112 mg, 4,7 mmol) en agua (5 ml). Después de agitar a 50 °C durante 1 h, los volátiles se retiraron al vacío. El resto se repartió entre agua y éter dietílico. La capa acuosa se acidificó a pH 2 mediante la adición de ácido clorhídrico, después se extrajo con acetato de etilo (3 x). Los extractos orgánicos se combinaron y los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (10 ml) y se trató con 4-dimetilaminopiridina (57 mg, 0,47 mmol), 2-metil-6-nitrobenzoico anhídrido (275 mg, 0,80 mmol) y trietilamina (0,197 ml, 1,41 mmol). Después de

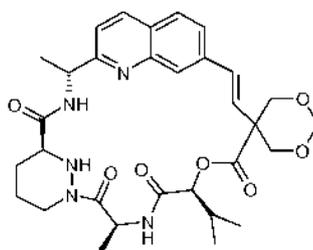
agitar durante 30 min, se añadió 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-hidroxi-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (203 mg, 0,47 mmol). Después de agitar durante 16 h, la reacción se detuvo mediante la adición de una solución de bicarbonato sódico (10 ml), la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x), los 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 25 g eluyendo con un gradiente continuo de iso-hexanos/acetona 1:0 a 3:1 para proporcionar el compuesto del título (260 mg, 68 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 0,97-1,05 (m, 6H), 1,29 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,44 (s a, 9H), 1,55 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 1,68 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,71-2,00 (m, 4H), 2,02-2,30 (m, 3H), 2,80 (s a, 3H), 3,56 (s a, 1H), 3,78-3,83 (m, 1H), 4,75-4,82 (m, 1H), 4,93-5,01 (m, 2H), 5,35-5,45 (m, 1H), 6,65-6,82 (m, 2H), 7,36 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,72-7,83 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,21 (d, J = 8,5 Hz, 1H). CLEM (m/z) 814,1 [M+H], Tr = 3,97 min.

Compuesto 47.

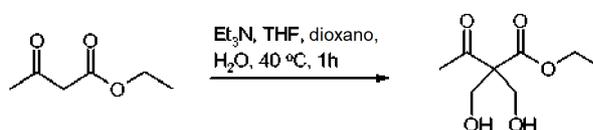


Una solución de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-((E)-4-{2-[(R)-1-(*tert*-butoxicarbonil-metil-amino)-etil]-quinolin-7-il)-2,2-dimetil-but-3-enoiloxi)-3-metil-butirilamino]-propionil]-hexahidropiridazin-3-carboxílico (260 mg, 0,32 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se preparó y se añadió una solución de carbonato potásico (663 mg, 4,80 mmol) en agua (15 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se acidificó a pH 3 con ácido clorhídrico (1 M), después se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se evaporaron. El residuo se secó al vacío durante 1 h antes de disolverse en diclorometano (30 ml) y tratarse con cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4 M, 15 ml). Se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, después se evaporó. El agua residual se destiló azeotrópicamente con tolueno (2 x 20 ml) para producir un sólido de color blanco (251 mg). El sólido de color blanco se disolvió en N,N-dimetilformamida anhidra (10 ml) y se añadió N,N-diisopropiletilamina (279 µl, 1,6 mmol). Después, esta solución se añadió a través de una bomba de jeringa a una solución agitada de metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (183 mg, 0,48 mmol) en diclorometano anhidro (150 ml) durante 1 h. La mezcla de reacción se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (30 ml), se filtró a través de un separador de fase y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para producir el producto del título (54 mg, 30 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,97 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,50-1,55 (m, 6H), 1,56-2,03 (m, 4H), 1,68 (d, J = 7,4 Hz, 3H), 2,20-2,34 (m, 1H), 2,64-2,79 (m, 1H), 3,14 (s, 3H), 3,90-4,01 (m, 1H), 4,50-4,61 (m, 1H), 4,85 (d, J = 8,5 Hz, 3H), 5,88-6,15 (m, 1H), 6,30 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 6,61-6,87 (m, 1H), 7,28 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,5 Hz, 1H). CLEM (m/z) 564,2 [M+H], Tr = 2,54 min.

**Ejemplo 48, Compuesto 48.**

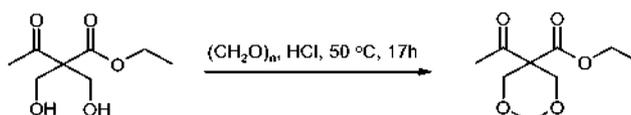


Compuesto 48a. 2,2-Bis(hidroximetil)-3-oxobutanoato de etilo.



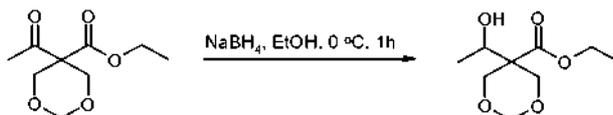
A una solución agitada de acetoacetato de etilo (150 g, 1,2 mol) en formaldehído (210 ml, 2,8 mol, ac. al 40 %) y dioxano (550 ml) se le añadió gota a gota trietilamina (1,0 M en tetrahidrofurano, 57 ml, 0,06 mol) a 0 °C. La temperatura se elevó hasta 35-40 °C y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (400 ml) y los productos secundarios se extrajeron con tolueno (3 x 600 ml). La fase acuosa se evaporó a 35 °C a un cuarto del volumen inicial y se extrajo con acetato de etilo (3 x 900 ml). Los extractos se secaron sobre sulfato sódico y se evaporó para conseguir el producto en bruto (75 g) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación.

Compuesto 48b. 5-Acetil-1,3-dioxano-5-carboxilato de etilo.



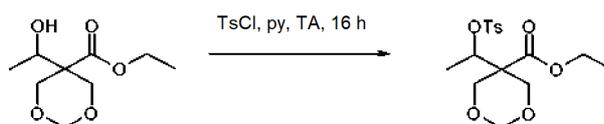
Una solución de 2,2-bis(hidroxi)metil-3-oxobutanoato de etilo (75 g, 0,39 mol) y formaldehído al 40 % (360 ml) en ácido clorhídrico concentrado (360 ml) se calentó a 50 °C durante 17 h. la solución de dos fases se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con un gradiente continuo de éter de petróleo/acetato de etilo 15:1 a 9:1 para proporcionar el compuesto del título (33 g, 14 %, 2 etapas) en forma de un aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,25 (m, 3H), 2,31 (s, 3H), 4,25-4,19 (m, 4H), 4,35 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 4,77 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 6,0 Hz, 1H).

Compuesto 48c. 5-(1-Hidroxi)etil-1,3-dioxano-5-carboxilato de etilo.



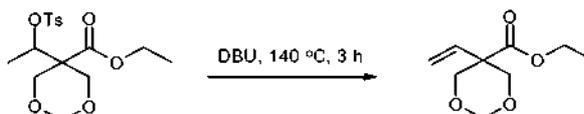
Se disolvió 5-acetil-1,3-dioxano-5-carboxilato de etilo (2) (22,3 g, 0,11 mol) en etanol (100 ml) y se añadió borohidruro sódico (2,08 g, 0,055 mol) a 0 °C en porciones. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. El exceso de borohidruro sódico se destruyó con acetona y la solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 600 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (18,9 g, 84 %) en forma de un aceite incoloro.

Compuesto 48d. 5-(1-(Tosiloxi)etil)-1,3-dioxano-5-carboxilato de etilo.



A una mezcla de 5-(1-hidroxi)etil-1,3-dioxano-5-carboxilato de etilo (16,8 g, 83 mmol) en piridina seca (40 ml) a 0 °C se le añadió cloruro de 4-toluenosulfonilo (19,1 g, 99 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 16 h. Se añadió agua (40 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 400 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (3x). Después de concentrarse al vacío, el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 25:1 a 5:1 para proporcionar el compuesto del título (22,7 g, 76 %) en forma de un aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,26 (m, 3H), 1,34 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,80 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,87 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,02 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,08 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,20-4,17 (m, 2H), 5,03-4,98 (m, 1H), 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 8,8 Hz, 2H).

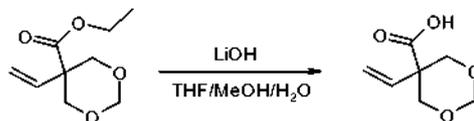
Compuesto 48e. Éster etílico del ácido 5-vinil-[1,3]dioxano-5-carboxílico.



Una mezcla de 5-(1-(tosiloxi)etil)-1,3-dioxano-5-carboxilato de etilo (20,7 g, 58 mmol) y DBU (25 ml) se calentó a 140 °C durante 3 h. Después de enfriarse a ta, la mezcla de reacción se vertió en éter (300 ml) y la capa orgánica se lavó con salmuera (3x). La capa de éter se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/éter 30:1 a 20:1 para dar un producto en bruto,

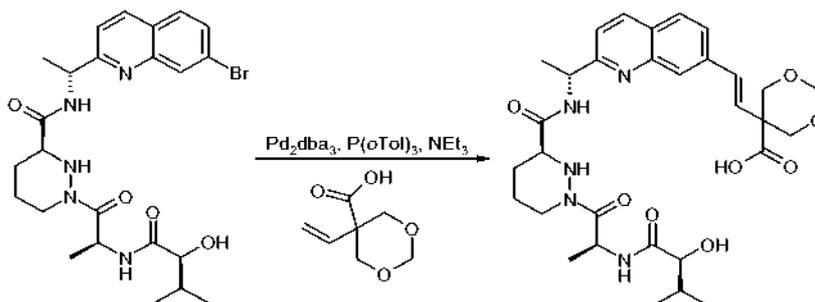
que se destiló a presión reducida (45-49 °C/0,3 mbar) para proporcionar el compuesto del título (3,6 g, 33 %) en forma de un aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,29 (t, *J* = 11,0 Hz, 3H), 3,70 (d, *J* = 11,6 Hz, 2H), 4,25 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,44 (t, *J* = 11,2 Hz, 2H), 4,71 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,95 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 5,24 (m, 1H), 5,27 (m, 1H), 5,65 (m, 1H). Este dato espectral <sup>1</sup>H está de acuerdo con el informado para la síntesis del compuesto del título, el que se describe en Borremans, F. et al. *Bull. Soc. Chim. Belg.* 1976, 85, 681-696.

Compuesto 48f. Ácido 5-vinil-[1,3]dioxano-5-carboxílico.



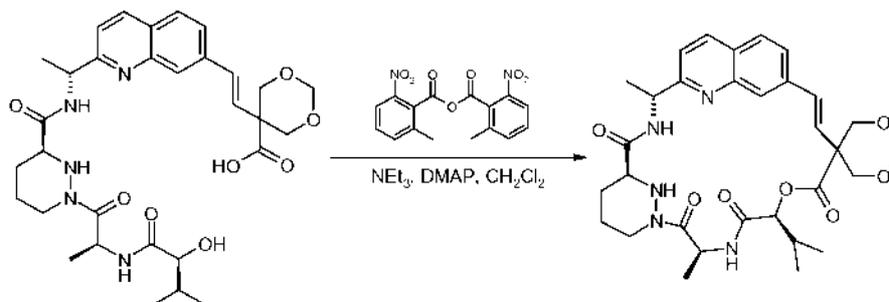
Una solución de éster etílico del ácido 5-vinil-[1,3]dioxano-5-carboxílico (397,7 mg, 2,136 mmol) en tetrahidrofurano/metanol/agua (15 ml, 2:2:1) se trató con monohidrato de hidróxido de litio (269 mg, 6,408 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1,5 horas, los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se enfrió a 0 °C y se inactivó con ácido clorhídrico (1 M). La capa acuosa se saturó con cloruro sódico, se extrajo con diclorometano (3 x). Los extractos orgánicos combinados se filtraron a través de un separador de fase y los volátiles se retiraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (320,3 mg, 95 %) en forma de un sólido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,72 (d, *J* = 11,6 Hz, 2H), 4,50 (d, *J* = 11,4 Hz, 2H), 4,73 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 5,02 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 5,27-5,39 (m, 2H), 5,69 (dd, *J* = 17,6, 10,9 Hz, 1H).

Compuesto 48 g. Ácido 5-((E)-2-{2-[(R)-1-((S)-1-[(S)-2-((S)-2-hidroxi-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidropiridazin-3-carbonil)-amino)-etil]-quinolin-7-il)-vinil)-[1,3]dioxano-5-carboxílico.



Una solución de [(R)-1-(7-bromo-quinolin-2-il)-etil]-amida del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-hidroxi-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidropiridazin-3-carboxílico (398,4 mg, 0,745 mmol), ácido 5-vinil-[1,3]dioxano-5-carboxílico (117,9 mg, 0,745 mmol), tri(*o*-tolil)fosfina (45,3 mg, 0,149 mmol) y trietilamina (0,32 ml, 2,235 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se desgasificó burbujeando nitrógeno durante 5 minutos, después se calentó a 50 °C y se trató con tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (68,2 mg, 0,074 mmol). Después de agitar a 100 °C durante 40 minutos la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de una capa de Celite, que se aclaró con acetato de etilo. Los volátiles se retiraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en bruto en forma de una espuma de color naranja que se usó sin purificación adicional. CLEM (*m/z*) 612,2 [*M*+*H*], *Tr* = 1,70 min.

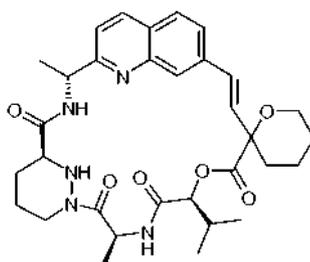
Compuesto 48.



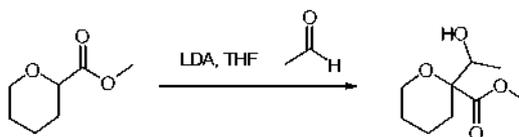
Se añadió una solución de ácido 5-((E)-2-{2-[(R)-1-((S)-1-[(S)-2-((S)-2-hidroxi-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidropiridazin-3-carbonil)-amino)-etil]-quinolin-7-il)-vinil)-[1,3]dioxano-5-carboxílico en bruto (0,745 mmol) en diclorometano seco (18 ml) a través de una bomba de jeringa a una solución de 2-metil-6-nitrobenzoico anhídrido (385,0 mg, 1,117 mmol), 4-dimetilaminopiridina (273,0 mg, 2,235 mmol) en diclorometano seco (230 ml) que contenía tamices moleculares de 4 Å durante 3 h. Después del final de la adición, la reacción se agitó a temperatura

ambiente durante 40 minutos, después se filtraron y los volátiles se retiraron parcialmente al vacío. Los extractos orgánicos se lavaron con tampón citrato pH 4, una solución saturada de bicarbonato sódico y se filtró en un separador de fase. 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 *iso*-hexanos/acetona 1:0 a 1:1 para proporcionar el compuesto del título con una pureza del 90 % (133,8 mg, rendimiento del 30 %). Un tercio de este material se purificó por HPLC preparativa de fase inversa eluyendo con un gradiente continuo de agua/acetoneitrilo 95:5 a 0:1 para proporcionar el compuesto del título (8,1 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,06 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,11 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,47-1,80 (m, 8H), 2,12-2,31 (m, 2H), 2,65-2,77 (m, 1H), 3,59-3,66 (m, 1H), 3,85 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 3,92 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 4,39-4,53 (m, 2H), 4,63-4,71 (m, 1H), 4,98 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 5,08 (c, *J* = 6,9 Hz, 1H), 5,35 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 5,82 (c, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,15 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 6,63 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J* = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H). CLEM (m/z) 594,1 [M+H], Tr = 2,60 min.

#### Ejemplo 49. Compuesto 49.

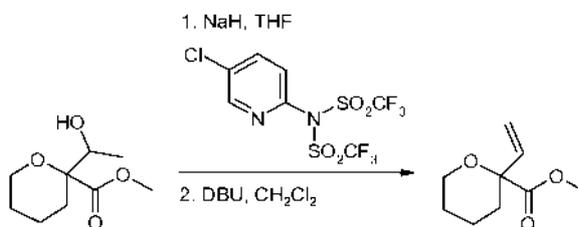


Compuesto 49a. Éster metílico del ácido 2-(1-hidroxi-etil)-tetrahidro-piran-2-carboxílico



Se añadió gota a gota una solución de *N,N*-diisopropilamina (909 mg, 1,25 ml, 9 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) se agitó a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. *n*-Butillitio (3,6 ml, 9 mmol, solución 2,5 M en hexano) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Se añadió una solución de éster metílico del ácido tetrahidro-piran-2-carboxílico (864 mg, 6 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 20 minutos. Se añadió acetaldehído (792 mg, 1,0 ml, 18 mmol) en una porción. El baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió ácido clorhídrico enfriado con hielo (2 M) para acidificar la mezcla de reacción a pH 2. Se añadió cloruro sódico para saturar la fase acuosa y la mezcla se extrajo con éter dietílico. 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 un gradiente de pentano/éter dietílico 1:1 a 0:1 para proporcionar el compuesto del título (1,28 g) en forma de un aceite y como una mezcla 2:1 de diaestereoisómeros. CLEM (m/z) 189,3 [M+H], Tr = 1,23 min.

Compuesto 49b. Éster metílico del ácido 2-vinil-tetrahidro-piran-2-carboxílico

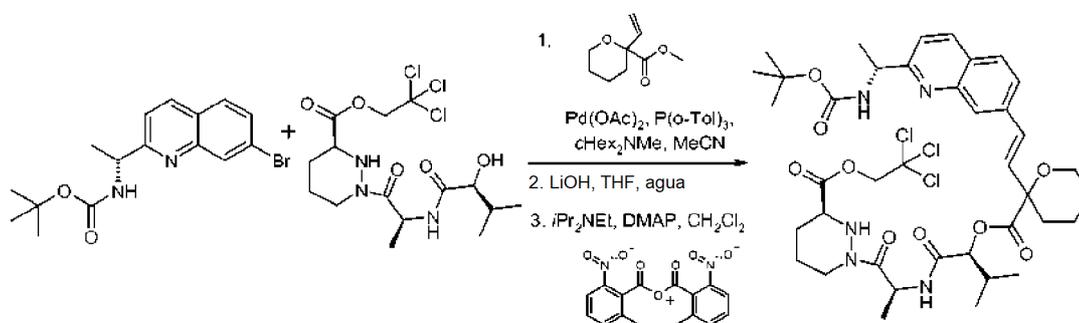


Una suspensión de hidruro sódico (200 mg, 5 mmol, dispersión al 60 % en aceite) en tetrahidrofurano (6 ml) se agitó a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió una solución de éster metílico del ácido 2-(1-hidroxi-etil)-tetrahidro-piran-2-carboxílico (620 mg, 3,3 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 15 minutos. Se añadió una solución de *N*-(5-cloro-2-piridil)bis(trifluorometanosulfonimida) (2,60 g, 6,6 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y después se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a 5 °C y se añadió cuidadosamente una solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla de reacción se extrajo con éter dietílico. 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 un gradiente de pentano/éter dietílico 10:1 a 5:1 para proporcionar éster metílico del ácido 2-(1-trifluorometanosulfonyloxi-etil)-tetrahidropiran-2-carboxílico (2,12 g, 3,3 mmol) en forma de un aceite and as a 2:1 mezcla de diaestereoisómeros que se usó inmediatamente en la siguiente etapa. CLEM (m/z) 321,0 [M+H], Tr = 2,88 min.

Una solución de éster metílico del ácido 2-(1-trifluorometanosulfonyloxi-etil)-tetrahidro-piran-2-carboxílico (2,12 g, 3,3 mmol) en diclorometano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió 1,8-diazabicycloundec-7-eno (2,0 g, 2 ml, 13,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se acidificó a pH 2 con ácido clorhídrico enfriado con hielo (2 M). La mezcla se extrajo con diclorometano. 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 un gradiente de pentano/éter dietílico 10:1 a 5:1 para proporcionar el compuesto del título (466 mg, 75 % durante dos etapas) en forma de un aceite. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,55-1,80 (m, 5H), 2,21-2,29 (m, 1H), 2,68-2,77 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,91-3,98 (m, 1H), 5,26 (dd, J = 10,7, 0,9 Hz, 1H), 5,41 (dd, J = 17,4, 1,1 Hz, 1H), 5,87 (dd, J = 17,4, 10,7 Hz, 1H). CLEM (m/z) 193,2 [M+H], Tr = 2,01 min.

Compuesto 49c. 2,2,2-Tricloroetil éster del ácido (S)-1-((S)-2-((S)-2-(2-((E)-2-[2-((R)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-etil)-quinolin-7-il]-vinil)-tetrahidropiran-2-carboniloxi)-3-metil-butirilamino]-propionil)-hexahidro-piridazin-3-carboxílico



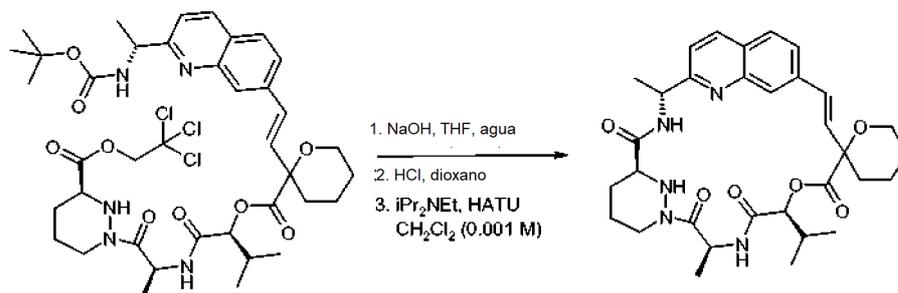
Una solución de éster *tert*-butílico del ácido [(R)-1-(7-bromo-quinolin-2-il)-etil]-carbámico (320 mg, 0,9 mmol), éster metílico del ácido 2-viniltetrahydro-piran-2-carboxílico (330 mg, 0,9 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (82 mg, 0,09 mmol), tri(o-tolil)fosfina (54 mg, 0,18 mmol) y *N,N*-dicrolohexilmetilamina (526 mg, 0,58 ml, 2,7 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se calentó a 120 °C en un reactor de microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en acetato de etilo y la solución se lavó con ácido clorhídrico enfriado con hielo (1 M). La capa acuosa 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 para proporcionar éster metílico del ácido 2-((E)-2-[2-((R)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-etil)-quinolin-7-il]-vinil)-tetrahidropiran-2-carboxílico (130 mg, 21 %) en forma de un aceite CLEM (m/z) 441,1 [M+H], Tr = 2,75 min.

Una solución de éster metílico del ácido 2-((E)-2-[2-((R)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-etil)-quinolin-7-il]-vinil)-tetrahidropiran-2-carboxílico (130 mg, 0,3 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml) se agitó a 5 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (25 mg, 0,6 mmol) en agua (1,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mayoría del disolvente orgánico se evaporó. La solución se acidificó a pH 2 con ácido clorhídrico enfriado con hielo (2 M) y la mezcla se extrajo con diclorometano. 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 para proporcionar ácido 2-((E)-2-[2-((R)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-etil)-quinolin-7-il]-vinil)-tetrahidropiran-2-carboxílico (135 mg, 0,3 mmol) en forma de una goma amarilla que se usó en bruto en la siguiente etapa. CLEM (m/z) 427,1 [M+H], Tr = 2,17 min.

Una solución de ácido 2-((E)-2-[2-((R)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-etil)-quinolin-7-il]-vinil)-tetrahidropiran-2-carboxílico (135 mg, 0,3 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (96 mg, 0,133 ml, 0,75 mmol), 4-dimetilaminopiridina (80 mg, 0,66 mmol) y 2-metil-6-nitrobenzoico anhídrido (193 mg, 0,56 mmol) en diclorometano (5 ml) se agitó a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió una solución de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-((S)-2-(2-hidroxi-3-metil-butirilamino)-propionil)-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (142 mg, 0,33 mmol) en diclorometano (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y la solución se lavó con una solución saturada enfriada con hielo de hidrogenocarbonato sódico, agua, ácido clorhídrico enfriado con hielo (1 M), agua 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 un gradiente de *iso*-hexanos/acetato de etilo 3:1 a 1:3 para proporcionar el compuesto del título (44 mg, 17 %) en forma de un sólido de color blanco y como una mezcla 1:1 de dos diaestereoisómeros. CLEM (m/z) 840,2, 842,0 [M+H], Tr = 3,75 min.

55

## Compuesto 49.

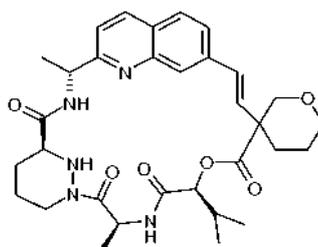


- 5 Una solución de 2,2,2-tricloroetil éster ácido (S)-1-((S)-2-((S)-2-(2-((E)-2-[2-((R)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-etil)-quinolin-7-il]-vinil)-tetrahidro-piran-2-carboniloxi)-3-metil-butirilamino]-propionil)-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (42 mg, 0,05 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se agitó a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió una solución acuosa enfriada con hielo de hidróxido sódico (0,1 M, 0,5 ml, 0,05 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se añadió una solución adicional de hidróxido sódico (0,1 M, 1,0 ml, 0,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió una solución adicional de hidróxido sódico (0,1 M, 1,0 ml, 0,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 90 minutos. Se añadió ácido clorhídrico frío (1 M) para acidificar la mezcla a pH 2 y el disolvente se evaporó. El residuo se co-evaporó con tetrahidrofurano/tolueno (1:1, 3 x) y el residuo se trituró con éter dietílico (2 x) y el sólido resultante se secó para proporcionar ácido (S)-1-((S)-2-((S)-2-(2-((E)-2-[2-((R)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-etil)-quinolin-7-il]-vinil)-tetrahidropiran-2-carboniloxi)-3-metil-butirilamino)-propionil)-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (0,05 mmol) en forma de un sólido de color amarillo y como una mezcla 1:1 de diaestereoisómeros que se usó en bruto en la siguiente reacción. CLEM (m/z) 710,3 [M+H], Tr = 2,80 min.

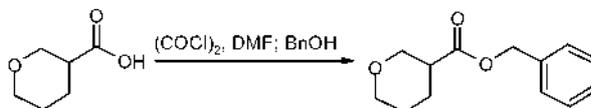
- 20 Una mezcla de ácido (S)-1-((S)-2-((S)-2-(2-((E)-2-[2-((R)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-etil)-quinolin-7-il]-vinil)-tetrahidropiran-2-carboniloxi)-3-metil-butirilamino)-propionil)-hexahidro-piridazin-3-carboxílico en bruto (0,05 mmol) en ácido clorhídrico (4 M en 1,4-dioxano, 2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se evaporó y el residuo se co-evaporó con éter dietílico (2 x) y el sólido resultante se secó para proporcionar clorhidrato del ácido (S)-1-((S)-2-((S)-2-(2-((E)-2-[2-((R)-1-amino-etil)-quinolin-7-il]-vinil)-tetrahidropiran-2-carboniloxi)-3-metil-butirilamino)-propionil)-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (0,05 mmol) en forma de un sólido de color blanquecino y como una mezcla 1:1 de diaestereoisómeros que se usó en bruto en la siguiente reacción. CLEM (m/z) 610,1 [M+H], Tr = 1,60 min.

- 30 Una suspensión de clorhidrato del ácido (S)-1-((S)-2-((S)-2-(2-((E)-2-[2-((R)-1-amino-etil)-quinolin-7-il]-vinil)-tetrahidropiran-2-carboniloxi)-3-metil-butirilamino)-propionil)-hexahidro-piridazin-3-carboxílico en bruto (0,05 mmol) en diclorometano (45 ml) se agitó a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió una solución de *N,N*-diisopropiletilamina (26 mg, 0,2 mmol) en diclorometano (5 ml) y la solución resultante se agitó a 0 °C. Se añadió metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (38 mg, 0,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y la solución se lavó con ácido clorhídrico enfriado con hielo (1 M) y salmuera. La solución orgánica se filtró a través de una frita hidrófoba y el filtrado se evaporó. El residuo se trituró con éter dietílico y el residuo se secó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de *iso*-hexanos/*acetona* 2:1. El residuo se trituró con *iso*-hexanos/éter dietílico 1:1 y el sólido resultante se secó para proporcionar el compuesto del título (6,0 mg, 21 %) en forma de un sólido de color blanco y como una mezcla 1:1 de diaestereoisómeros. CLEM (m/z) 592,2 [M+H], Tr = 2,51 min y (m/z) 592,2 [M+H], Tr = 2,61 min.

- 40 **los Ejemplos 50 y 51, Compuestos 50 y 51.**

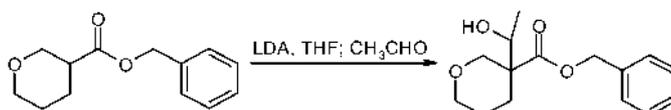


Compuesto 50a. Éster bencílico del ácido tetrahidro-piran-3-carboxílico.



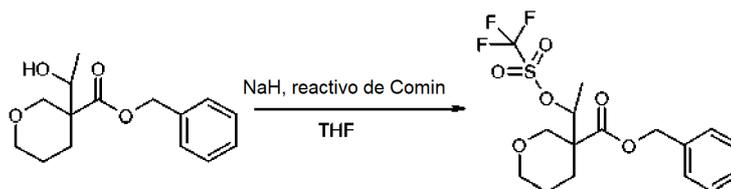
- 5 Una solución enfriada (0 °C) de ácido tetrahidro-piran-3-carboxílico (2,831 g, 21,752 mmol) en diclorometano (60 ml) y *N,N*-dimetilformamida (5 gotas) se trató con cloruro de oxalilo (2,0 ml, 23,927 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadió alcohol bencílico (2,5 ml, 23,927 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h y permanecer en reposo durante una noche, 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 *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 4:1 para proporcionar el compuesto del título (4,587 g, 96 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,58-1,88 (m, 3H), 2,03-2,13 (m, 1H), 2,62-2,72 (m, 1H), 3,47 (ddd, *J* = 11,4, 9,6, 3,4 Hz, 1H), 3,63 (dd, *J* = 11,4, 9,1 Hz, 1H), 3,85 (dt ap., *J* = 11,1, 3,8 Hz, 1H), 4,06 (ddd, *J* = 11,4, 4,0, 1,6 Hz, 1H), 5,12, 5,17 (ABC, *J*<sub>AB</sub> = 12,5 Hz, 2H), 7,31-7,46 (m, 5H).

15 Compuesto 50b. Éster bencílico del ácido 3-(1-hidroxi-etil)-tetrahidro-piran-3-carboxílico



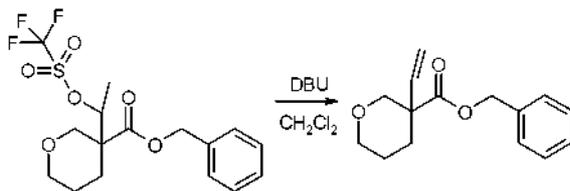
- 20 Una solución enfriada (-78 °C) de *N,N*-diisopropilamina (4,7 ml, 33,316 mmol, secada sobre hidruro cálcico) en tetrahidrofurano anhidro (60 ml) se trató con una solución de *n*-butilitio en hexanos (12,5 ml, 31,234 mmol, 2,5 M). Después de agitar a -78 °C durante 25 minutos, la mezcla se trató con una solución de éster bencílico del ácido tetrahidro-piran-3-carboxílico (4,587 g, 20,823 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml). Después de agitar a -78 °C durante 15 minutos, la mezcla se trató con acetaldehído (3,5 ml, 62,469 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 45 minutos, la reacción se interrumpió a 0 °C con ácido clorhídrico (2 M, 50 ml). La capa acuosa se saturó con cloruro sódico, 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 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 (2,212 g, 40 %) en forma de un aceite de color amarillo y como una mezcla 3:1 de diastereoisómeros. CLEM (*m/z*) 287,0 [*M*+*Na*], *Tr* = 2,00 min.

30 Compuesto 50c. Éster bencílico del ácido 3-(1-trifluorometanosulfonilo-eti)-tetrahidro-piran-3-carboxílico



- 35 Una suspensión enfriada (-78 °C) de hidruro sódico (502,1 mg, 12,552 mmol, 60 % en aceite mineral) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) se trató lentamente con una solución de éster bencílico del ácido 3-(1-hidroxi-etil)-tetrahidro-piran-3-carboxílico (2,212 g, 8,368 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml). La suspensión de color amarillo claro se agitó a -78 °C durante 15 minutos y después se trató con una solución de *N*-(5-cloro-2-piridil)bis(trifluorometanosulfonimida) (6,572 g, 16,736 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, se añadió más hidruro sódico (502,1 mg, 12,552 mmol, 60 % en aceite mineral). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadió más hidruro sódico (502,1 mg, 12,552 mmol, 60 % en aceite mineral). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la reacción se interrumpió a -20 °C con ácido clorhídrico (2 M, 50 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x). Los extractos orgánicos se combinaron, se filtraron a través de un separador de fase y los volátiles se retiraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en una mezcla que se usó sin purificación adicional. CLEM (*m/z*) 397,0 [*M*+*H*], *Tr* = 2,48 min.

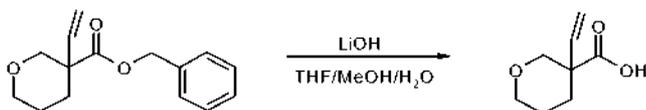
Compuesto 50d. Éster bencílico del ácido 3-vinil-tetrahidro-piran-3-carboxílico



- 5 Una solución de éster bencílico del ácido 3-(1-trifluorometanosulfoniloxi-etil)-tetrahidro-piran-3-carboxílico (8,368 mmol) en diclorometano (100 ml) se trató con 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (5,0 ml, 33,472 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2,5 horas, 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 *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 4:1 para proporcionar el compuesto del título (809,5 mg, 39 % en dos etapas) en forma de un aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,58-1,80 (m, 3H), 2,29-2,40 (m, 1H), 3,42-3,54 (m, 2H), 3,81 (*dt ap.*, *J* = 10,5, 4,2 Hz, 1H), 4,27 (dd, *J* = 11,4, 1,8 Hz, 1H), 5,13-5,27 (m, 4H), 5,77 (dd, *J* = 17,4, 10,9 Hz, 1H), 7,31-7,42 (m, 5H).

Compuesto 50e. Ácido 3-vinil-tetrahidro-piran-3-carboxílico

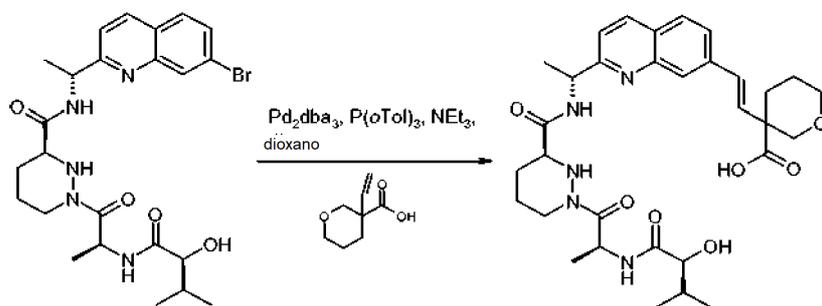
15



- 20 Una solución de éster bencílico del ácido 3-vinil-tetrahidro-piran-3-carboxílico (809,5 mg, 3,286 mmol) en tetrahidrofurano/metanol/agua (25 ml, 2:2:1) se trató con monohidrato de hidróxido de litio (413,6 mg, 9,859 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadió más monohidrato de hidróxido de litio (413,6 mg 9,859 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se enfrió a 0 °C y se inactivó con ácido clorhídrico (1 M). La capa acuosa se saturó con cloruro sódico, se extrajo con diclorometano (3 x). Los extractos orgánicos combinados se filtraron a través de un separador de fase 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 *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 1:1 para proporcionar el compuesto del título en bruto que se disolvió en éter dietílico. Los orgánicos se extrajeron con una solución saturada de bicarbonato sódico. La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico (2 M) a pH ~2, se saturó con cloruro sódico y se extrajo con diclorometano (2 x) para proporcionar el compuesto del título (377,1 mg, 73 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,59-1,90 (m, 3H), 2,27-2,38 (m, 1H), 3,39-3,55 (m, 2H), 3,87 (*dt ap.*, *J* = 11,2, 4,0 Hz, 1H), 4,26 (dd, *J* = 11,4, 2,0 Hz, 1H), 5,22-5,32 (m, 2H), 5,79 (dd, *J* = 17,8, 10,7 Hz, 1H).

30

Compuesto 50f. Ácido 3-((E)-2-{2-[(R)-1-((S)-1-[(S)-2-((S)-2-hidroxi-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidropiridazin-3-carbonil)-amino]-etil]-quinolin-7-il)-vinil)-tetrahidro-piran-3-carboxílico

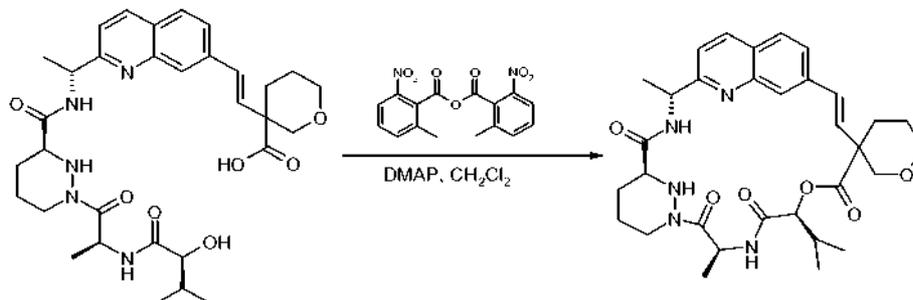


35

- 40 Una solución de [(R)-1-(7-bromo-quinolin-2-il)-etil]-amida del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-hidroxi-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidropiridazin-3-carboxílico (600 mg, 1,122 mmol), ácido 3-vinil-tetrahidro-piran-3-carboxílico (175,3 mg, 1,122 mmol), tri(*o*-tolil)fosfina (68,3 mg, 0,224 mmol) y trietilamina (0,47 ml, 3,366 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se desgasificó burbujeando nitrógeno durante 5 minutos, después se calentó a 50 °C y se trató con tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (102,7 mg, 0,112 mmol). Después de agitar a 100 °C durante 45 minutos la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de una capa de Celite, que se aclaró con acetato de etilo. Los volátiles se retiraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en bruto en forma de una espuma de color naranja que se usó sin purificación adicional. CLEM (*m/z*) 610,2 [M+H], Tr = 1,97 min.

45

Compuestos 50 y 51.

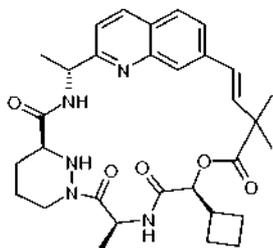


- 5 Se añadió una solución de ácido 3-((E)-2-{2-[(R)-1-((S)-1-[(S)-2-((S)-2-hidroxi-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carbonil)-amino)-etil]-quinolin-7-il)-vinil)-tetrahidro-piran-3-carboxílico en bruto (1,122 mmol) en diclorometano seco (20 ml) a través de una bomba de jeringa a una solución de 2-metil-6-nitrobenzoico anhídrido (772,6 mg, 2,244 mmol), 4-dimetilaminopiridina (548,2 mg, 4,488 mmol) en diclorometano seco (350 ml) que contenía tamices moleculares de 4 Å durante 4 h. Después del final de la adición, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días, después se filtró y los volátiles se retiraron parcialmente al vacío. Los extractos orgánicos se lavaron con tampón citrato a pH 4, una solución saturada de bicarbonato sódico y se filtró en un separador de fase. 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 *iso*-hexanos/acetona 1:0 a 2:3 para proporcionar dos fracciones que se purificaron adicionalmente por HPLC preparativa inversa eluyendo con agua/acetonitrilo 95:5 a 0:1 para proporcionar dos isómeros individuales 1 y 2, separados.

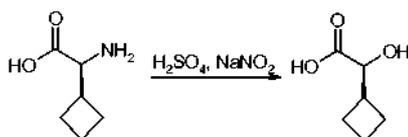
Compuesto 50 (que eluye en primer lugar) Diastereómero 1 (50,1 mg, 7,5 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,0 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,09 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,47-1,72 (m, 9H), 1,73-1,88 (m, 2H), 1,91-2,02 (m, 1H), 2,11-2,32 (m, 2H), 2,35-2,45 (m, 1H), 2,65-2,78 (m, 1H), 3,46-3,67 (m, 3H), 3,84-3,94 (m, 1H), 4,39-4,54 (m, 2H), 5,03-5,16 (m, 2H), 5,34 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 5,81 (c, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,23 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,66 (dd, *J* = 8,5, 1,3 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H). CLEM (*m/z*) 592,2 [M+H], Tr = 2,31 min.

Compuesto 51 (que eluye en segundo lugar) Diastereómero 2 (28,8 mg, 4,3 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,06 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,09 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,60 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,65 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,68-1,79 (m, 3H), 1,88-2,00 (m, 2H), 2,12-2,29 (m, 2H), 2,55-2,76 (m, 2H), 3,49-3,67 (m, 3H), 3,84-3,93 (m, 1H), 4,29 (dd, *J* = 11,2, 1,6 Hz, 1H), 4,39-4,48 (m, 1H), 5,08 (c, *J* = 6,7 Hz, 1H), 5,28 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,82 (c, *J* = 7,1 Hz, 1H), 6,20 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,66 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,25 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H). CLEM (*m/z*) 592,1 [M+H], Tr = 2,27 min.

### Ejemplo 52, Compuesto 52.



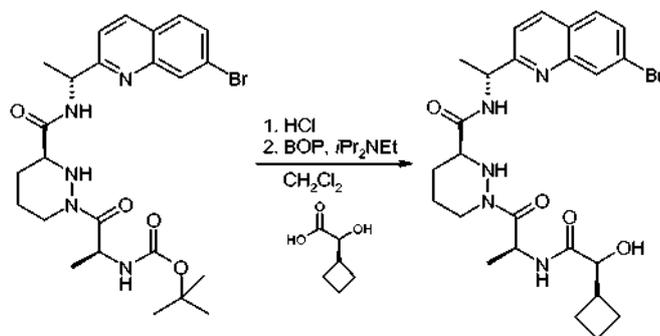
35 Compuesto 52a. Ácido (S)-ciclobutil-hidroxi-acético



40 Una solución enfriada (0 °C) de ciclobutil-L-glicina (572,8 mg, 4,435 mmol) en ácido sulfúrico acuoso (0,5 M, 18 ml) se trató con una solución de nitrito sódico (1,836 g, 26,610 mmol) en agua (10 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 19 horas, la solución se saturó con cloruro sódico y se extrajo con tetrahidrofurano (3 x). Los extractos orgánicos se filtraron a través de una frita hidrófoba y los volátiles se retiraron al vacío. Después, el residuo sólido se extrajo con acetato de etilo, los orgánicos se filtraron a través de una frita hidrófoba y los volátiles se

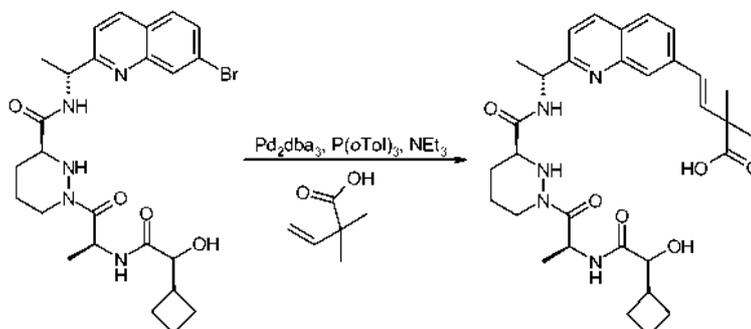
retiraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (235,9 mg, 41 %) en forma de una goma de color naranja que se usó sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,76-2,23 (m, 6H), 2,66-2,82 (m, 1H), 4,18 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H).

- 5 Compuesto 52 b. [(R)-1-(7-Bromo-quinolin-2-il)-etil]-amida del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-ciclobutil-2-hidroxi-acetilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico



- 10 Una solución enfriada (0 °C) de *tert*-butil éster del ácido (S)-2-((S)-3-[(R)-1-(7-bromo-quinolin-2-il)-etilcarbamoil]-tetrahidro-piridazin-1-il)-1-metil-2-oxo-etil)-carbámico 53a (1,065 g, 1,994 mmol) en diclorometano (15 ml) se trató con una solución de cloruro de hidrógeno (3 ml, 11,964 mmol, 4 M en 1,4-dioxano). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadió una solución de cloruro de hidrógeno (3 ml, 11,964 mmol, 4 M en 1,4-dioxano). Después de agitar durante 2 h, los volátiles se retiraron al vacío. El agua residual se destiló azeotrópicamente con tolueno para proporcionar clorhidrato de la [(R)-1-(7-bromo-quinolin-2-il)-etil]-amida del ácido (S)-1-((S)-2-amino-propionil)-hexahidro-piridazin-3-carboxílico en forma de un sólido de color blanco que después se combinó con ácido (S)-ciclobutil-hidroxi-acético (235,9 mg, 1,812 mmol) y diclorometano seco (20 ml). Esta suspensión se enfrió a 0 °C y posteriormente se trató con *N,N*-diisopropiletilamina (0,95 ml, 5,436 mmol) y hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (961,7 mg, 2,174 mmol). La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente.
- 15 Después de agitar durante 17 h la reacción se interrumpió a 0 °C con ácido clorhídrico (2 M). La capa acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se lavaron con una solución saturada de bicarbonato sódico. La capa acuosa básica se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se combinaron, se filtraron a través de un separador de fase 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 *iso*-hexanos/acetona 1:0 a 1:1 para proporcionar el compuesto del título (427,5 mg, 39 %) en forma de una espuma de color naranja. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,40 (d, *J* = 8,0 Hz, 3H), 1,59 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,63-2,10 (m, 10H), 2,21-2,32 (m, 2H), 3,41-3,54 (m, 1H), 4,01 (*t ap.*, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,52 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 5,28 (pentuplete *ap.*, *J* = 6,9 Hz, 1H), 5,41 (pentuplete *ap.*, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J* = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H). CLEM (*m/z*) 547,0, 549,0 [M+H], Tr = 2,39 min.
- 20
- 25
- 30

Compuesto 52c. Ácido (E)-4-{2-[(R)-1-((S)-1-[(S)-2-((S)-2-ciclobutil-2-hidroxi-acetilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carbonil)-amino)-etil]-quinolin-7-il}-2,2-dimetil-but-3-enoico

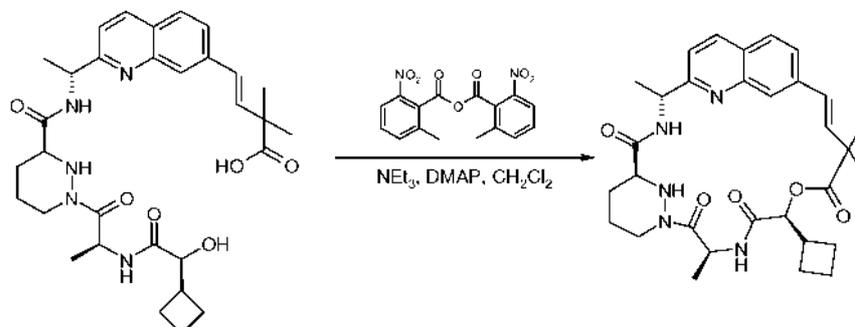


- 35 Una solución de [(R)-1-(7-bromo-quinolin-2-il)-etil]-amida del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-ciclobutil-2-hidroxi-acetilamino)-propionil]-hexahidropiridazin-3-carboxílico (427,5 mg, 0,782 mmol), ácido 2,2-dimetil-but-3-enoico (89,3 mg, 0,782 mmol), tri(*o*-tolil)fosfina (47,6 mg, 0,156 mmol) y trietilamina (0,33 ml, 2,346 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se desgasificó burbujando nitrógeno a través de durante 5 minutos, después se calentó a 50 °C y se trató con tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (71,6 mg, 0,078 mmol). Después de agitar a 100 °C durante 1,5 h, se añadieron tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (71,6 mg, 0,078 mmol) y tri(*o*-tolil)fosfina (47,6 mg, 0,156 mmol). Después de agitar durante 40 minutos a 100 °C, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de una capa de Celite, que se aclaró con acetato de etilo. Los volátiles se retiraron al vacío para proporcionar el
- 40

compuesto del título en bruto en forma de una espuma de color naranja que se usó sin purificación adicional. CLEM (m/z) 580,2 [M+H], Tr = 2,01 min.

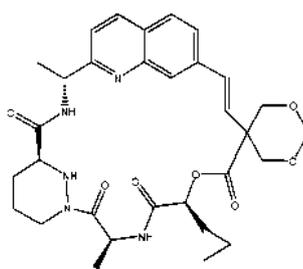
Compuesto 52.

5

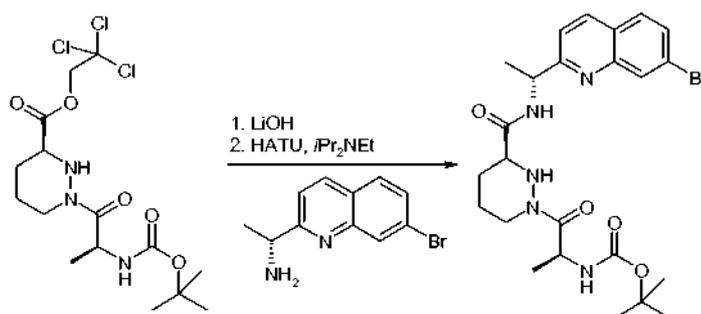


Se añadió una solución de ácido (E)-4-{2-[(R)-1-((S)-1-[(S)-2-(2-ciclobutil-2-hidroxi-acetilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carbonil)-amino)-etil]-quinolin-7-il}-2,2-dimetil-but-3-enoico en bruto (0,782 mmol) en diclorometano seco (20 ml) a través de una bomba de jeringa a una solución de 2-metil-6-nitrobenzoico anhídrido (538,4 mg, 1,564 mmol), 4-dimetilaminopiridina (382,1 mg, 3,128 mmol) en diclorometano seco (280 ml) que contenía tamices moleculares de 4 Å durante 4 h. Después del final de la adición, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se filtró y los volátiles se retiraron parcialmente al vacío. Los extractos orgánicos se lavaron con tampón citrato a pH 4, una solución saturada de bicarbonato sódico y se filtró en un separador de fase. 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 *iso*-hexanos/acetona 1:0 a 1:1 y después mediante HPLC preparativa de fase inversa eluyendo con un gradiente continuo de agua/acetonitrilo 95:5 a 0:1 para proporcionar el compuesto del título (48,6 mg, 11 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,43 (s, 3H), 1,47-1,75 (m, 12H), 1,89-2,12 (m, 6H), 2,24-2,33 (m, 1H), 2,69 (dt ap., J = 12,9, 3,1 Hz, 1H), 2,84 (sextuplete ap., J = 8,0 Hz, 1H), 3,60 (dd, J = 11,6, 2,9 Hz, 1H), 4,38-4,47 (m, 1H), 5,10 (c, J = 6,7 Hz, 1H), 5,53 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,81 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,81-7,87 (m, 2H), 8,25 (d, J = 8,5 Hz, 1H). CLEM (m/z) 562,1 [M+H], Tr = 2,68 min.

25 **Ejemplo 53, Compuesto 53.**



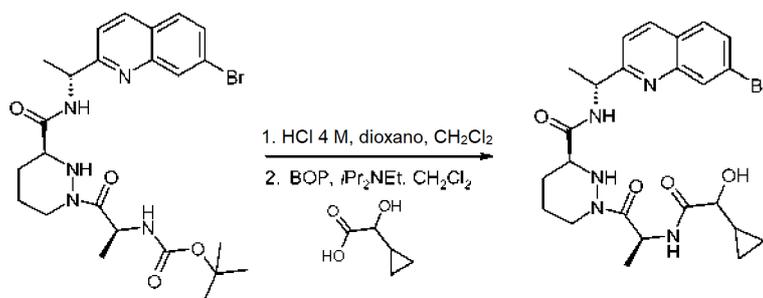
30 **Compuesto 53a.** Éster *tert*-butílico del ácido ((S)-2-((S)-3-[(R)-1-(7-bromo-quinolin-2-il)-etilcarbamoyl]-tetrahidropiridazin-1-il)-1-metil-2-oxo-etil)-carbámico



35 Se trató una solución enfriada (0 °C) de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-propionil)-hexahidropiridazin-3-carboxílico (3,007 g, 6,948 mmol) en tetrahidrofurano/agua (60 ml, 5:1) con monohidrato de hidróxido de litio (874,4 mg, 20,844 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 40 minutos la reacción

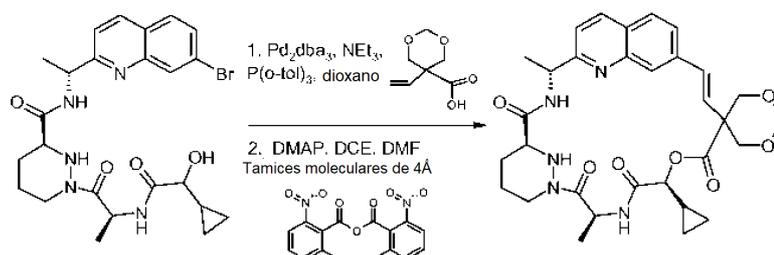
se interrumpió con ácido clorhídrico (1 M, 50 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y los volátiles se retiraron al vacío. El tricloroetanol residual se destiló azeotrópicamente con tolueno (3 x) para proporcionar ácido (S)-1-((S)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-propionil)-hexahidro-piridazin-3-carboxílico en forma de un sólido de color blanco que después se combinó con clorhidrato de (R)-1-(7-bromo-quinolin-2-il)-etilamina (1,998 g, 6,948 mmol) y se suspendió en acetonitrilo anhidro (60 ml) y tetrahidrofurano (10 ml). La suspensión se enfrió a 0 °C y posteriormente se trató con *N,N*-diisopropiletilamina (6 ml, 34,740 mmol) y 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (3,699 g, 9,727 mmol). Después de calentarse lentamente a temperatura ambiente y agitarse durante 16 h, la reacción se interrumpió a 0 °C con ácido clorhídrico (1 M, 70 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con una solución saturada de bicarbonato sódico, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, 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 *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 1:4 para proporcionar el compuesto del título (3,702 g, 99 %) en forma de una espuma de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,38 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,47-1,55 (m, 2H), 1,58 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,60-1,78 (m, 2H), 2,22-2,31 (m, 1H), 2,65-2,78 (m, 1H), 3,39-3,52 (m, 1H), 4,55 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 5,18-5,34 (m, 2H), 5,36-5,45 (m, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H). CLEM (m/z) 536,1, 537,1 [M+H], Tr = 2,58 min.

Compuesto 53b. [(R)-1-(7-Bromo-quinolin-2-il)-etil]-amida del ácido (S)-1-[(S)-2-(2-ciclopropil-2-hidroxi-acetilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico



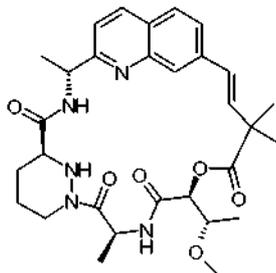
Se suspendió éster *terc*-butílico del ácido ((S)-2-((S)-3-[(R)-1-(7-bromo-quinolin-2-il)-etilcarbamoyl]-tetrahidropiridazin-1-il)-1-metil-2-oxoetil)-carbámico, (1,07 g, 2,00 mmol) en diclorometano (20 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C con agitación. Se añadió cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (11 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 90 minutos y después se evaporó. El agua residual agua se destiló azeotrópicamente con tolueno y el residuo se suspendió en diclorometano (20 ml) y se añadió ácido ciclopropil-hidroxi-acético (255 mg, 2,20 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C con agitación y se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (775 mg, 1,05 ml, 6,00 mmol) seguido de hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (1,06 g, 2,40 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. Se añadió ácido clorhídrico 1 M y la capa orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico, se pasó a través de una frita hidrófoba y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/metanol 1:0 a 9:1 para proporcionar el compuesto del título (328 mg) en forma de una espuma de color blanco. Los extractos acuosos originales se volvieron a extraer con diclorometano/metanol (9:1,2 x) y los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/metanol 1:0 a 17:3 para proporcionar el compuesto del título (378 mg) en forma de una espuma de color blanco. Las dos espumas se combinaron (706 mg, 66 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,46-0,73 (m, 4H), 1,04-1,18 (m, 1H), 1,49-1,59 (m, 6H), 1,53-1,78 (m, 2H), 1,95-2,04 (m, 1H), 2,25-2,34 (m, 1H), 2,64-2,82 (m, 1H), 3,44-3,55 (m, 2H), 3,60-3,84 (m, 1H), 4,50-4,60 (m, 1H), 5,23-5,33 (m, 1H), 5,48-5,55 (m, 1H), 7,36-7,41 (m, 1H), 7,62-7,73 (m, 2H), 8,13-8,19 (m, 2H), 8,47-8,51 (m, 1H). CLEM (m/z) [M+H] 532,0, 534,0 Tr = 2,07 min. CLEM (m/z) 532,0, 533,9 [M+H], Tr = 2,12 min.

Compuesto 53.



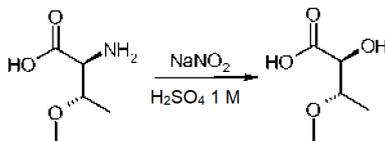
- Una solución de [(R)-1-(7-bromo-quinolin-2-il)-etil]-amida del ácido (S)-1-[(S)-2-(2-ciclopropil-2-hidroxi-acetilamino)-propionil]-hexahidropiridazin-3-carboxílico (592 mg, 1,11 mmol), ácido 5-vinil[1,3]dioxano-5-carboxílico (176 mg, 1,11 mmol), trietilamina (343 mg, 472  $\mu$ l, 3,39 mmol) y tri(o-tolil)fosfina (67 mg, 0,22 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos y después se calentó a 50 °C en nitrógeno con agitación. Se añadió
- 5 tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (101 mg, 0,11 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 20 minutos y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La suspensión se filtró a través de Celite y el filtrado se evaporó para dar ácido 5-((E)-2-{[(R)-1-((S)-1-[(S)-2-(2-ciclopropil-2-hidroxi-acetilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carbonil)-amino-etil]-quinolin-7-il}-vinil)-[1,3]dioxano-5-carboxílico en bruto.
- 10 A una mezcla agitada de tamices moleculares de 4Å en polvo, 2-metil-6-nitrobenzoico anhídrido (764 mg, 2,22 mmol) y 4-(dimetilamino)-piridina (542 mg, 4,44 mmol) en diclorometano (375 ml) se le añadió una solución de ácido 5-((E)-2-{[(R)-1-((S)-1-[(S)-2-(2-ciclopropil-2-hidroxi-acetilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carbonil)-amino-etil]-quinolin-7-il}-vinil)-[1,3]dioxano-5-carboxílico en bruto en diclorometano (20 ml) over 5 h a través de una bomba de jeringa. El matraz que originalmente contenía el ácido en bruto se lavó con más diclorometano (5 ml) y esto se añadió a la mezcla de reacción durante aprox. 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h y después se filtró a través de Celite y se evaporó a -100 ml, se lavó sucesivamente con una solución saturada enfriada con hielo de cloruro de amonio, una solución saturada enfriada con hielo de bicarbonato sódico, salmuera saturada y después se filtró a través de una frita hidrófoba. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de *iso*-hexanos/acetona 1:0 a 1:1 y después mediante HPLC preparativa de fase
- 20 inversa usando un gradiente de acetonitrilo/agua 1:9 a 3:2 modificado con ácido fórmico al 0,1 % para dar el compuesto del título (39 mg, 6 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  0,52-0,76 (m, 4H), 1,30-1,40 (m, 1H), 1,49-1,76 (m, 2H), 1,60 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,64 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,93-2,02 (m, 1H), 2,21-2,30 (m, 1H), 2,66-2,77 (m, 1H), 3,59-3,66 (m, 1H), 3,85, 3,96 (ABc, *J*<sub>AB</sub> = 11,4 Hz, 2H), 4,41-4,51 (m, 2H), 4,63-4,70 (m, 1H), 4,82 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 4,98 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 5,04-5,13 (m, 2H), 5,83-5,91 (m, 1H), 6,17 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,68 (dd, *J* = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H). CLEM (m/z) 592,2 [M+H], Tr = 2,04 min.
- 25

#### Ejemplo 54, Compuesto 54.



30

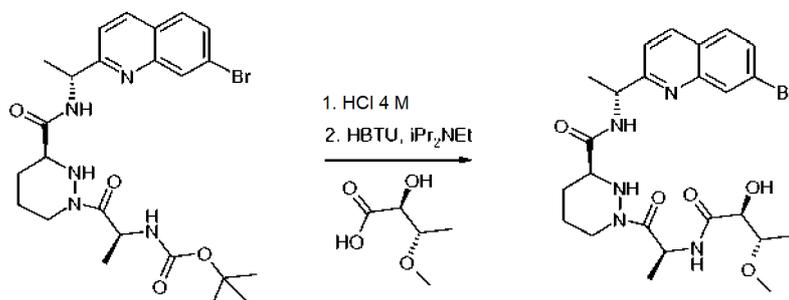
Compuesto 54a. Ácido (2S,3S)-2-hidroxi-3-metoxi-butírico



35

- Se preparó una solución de metil L-*allo*-treonina (900 mg, 6,75 mmol) en ácido sulfúrico 1 M (10 ml) y se enfrió a 0 °C, antes de añadirse gota a gota una solución de nitrito sódico (693 mg, 10 mmol) en agua (2,25 ml) durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 h. Se añadió cloruro de amonio sólido para saturar la solución, que después se extrajo con éter dietílico (3 x 25 ml). Los extractos se combinaron y se secaron sobre
- 40 sulfato sódico anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar el producto del título (193 mg, 21 %) en forma de un aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1,29 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 3,48 (s, 3H), 3,71-3,81 (m, 1H), 4,35 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H).

Compuesto 54b. [(R)-1-(7-Bromo-quinolin-2-il)-etil]-amida del ácido (S)-1-[(S)-2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-metoxi-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico

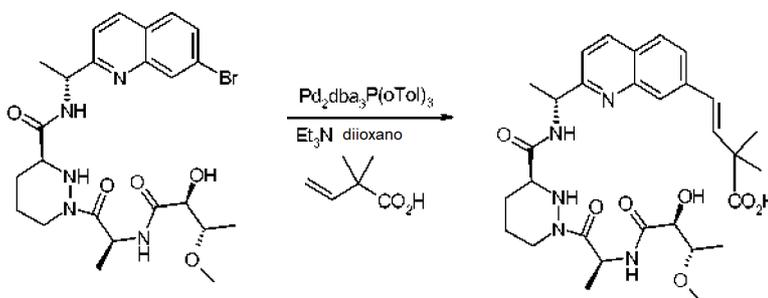


5

Una solución de éster *terc*-butílico del ácido ((S)-2-((S)-3-[(R)-1-(7-bromo-quinolin-2-il)-etilcarbamoyl]-tetrahidropiridazin-1-il)-1-metil-2-oxo-etil)-carbámico (838 mg, 1,44 mmol) en diclorometano (20 ml) se trató con cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4 M, 1,44 ml, 5,76 mmol) y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La solución se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml) y se añadió ácido (2S,3S)-2-hidroxi-3-metoxi-butírico (193 mg, 1,44 mmol) seguido de N,N-diisopropiletilamina (1,0 ml, 5,76 mmol) y hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N,N-tetrametiluronio (819 mg, 2,16 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 20 h y después se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetona/acetato de etilo 1:9 a 1:1 para producir el compuesto del título (243 mg, 31 %) en forma de una goma de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,14 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,33-1,50 (m, 6H), 1,58 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 2,20-2,30 (m, 1H), 2,66-2,79 (m, 1H), 3,26-3,63 (m, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,90 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 4,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,46-4,56 (m, 1H), 5,20-5,31 (m, 1H), 5,36-5,49 (m, 1H), 7,41 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,61-7,70 (m, 2H), 8,15 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H). CLEM (m/z) 550,0, 552,0 [M+H], Tr = 2,05 min.

Compuesto 54c. Ácido (E)-4-{2-[(R)-1-((S)-1-[(S)-2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-metoxi-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carbonil)-amino]-etil]-quinolin-7-il}-2,2-dimetil-but-3-enoico

20

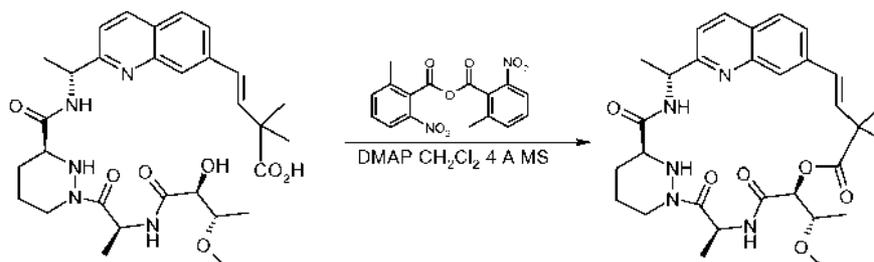


Se preparó una solución de [(R)-1-(7-bromo-quinolin-2-il)-etil]-amida del ácido (S)-1-[(S)-2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-metoxi-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (243 mg, 0,44 mmol) y ácido 2,2-dimetilbut-3-enoico (50 mg, 0,44 mmol) en 1,4-dioxano y se añadió trietilamina (183 µl, 1,32 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 minutos, después se añadió tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (40 mg, 0,044 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 1,5 h. La reacción se filtró a través de hyflo supercel, se lavó con acetato de etilo. El filtrado se evaporó al vacío para producir el compuesto del título en bruto en forma de una goma de color amarillo. CLEM (m/z) 584,2 [M+H], Tr = 1,77 min.

25

30

Compuesto 54.

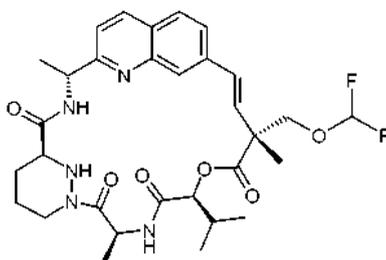


35

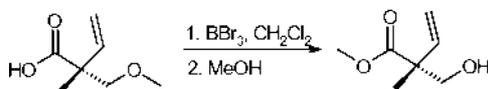
Se preparó una solución de 2-metil-6-nitrobenzoico anhídrido (389 mg, 1,13 mmol) en diclorometano anhidro

(160 ml) y se añadieron tamices moleculares de 4 Å y 4-(dimetilamino)piridina (275 mg, 2,25 mmol). Una solución de ácido (E)-4-{2-[(R)-1-((S)-1-[(S)-2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-metoxi-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carbonil)-amino)-etil]-quinolin-7-il}-2,2-dimetil-but-3-enoico en bruto (aprox. 0,44 mmol) en diclorometano (11 ml) se añadió durante 5,5 h a través de una bomba de jeringa. Después del final de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante un adicional de 30 minutos a temperatura ambiente. La solución se filtró y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (70 ml). Los extractos orgánicos se filtraron a través de un cartucho de separación de fase y se evaporaron para dar una goma de color amarillo (0,97 g) que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/acetona 1:0 a 4:1 para producir una goma incolora (133 mg) que se purificó por HPLC preparativa de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua 9:11 para producir el producto del título (15,5 mg, 6 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,23 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,58 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,61 (d, J = 7,4 Hz, 3H), 1,34-1,84 (m, 2H), 1,91-2,01 (m, 2H), 2,25-2,36 (m, 1H), 2,63-2,77 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,54-3,67 (m, 1H), 2,73-3,83 (m, 1H), 4,40-4,50 (m, 1H), 4,07-5,16 (m, 1H), 5,56 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,86 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 6,45, 6,60 (ABc, J<sub>AB</sub> = 16,1 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,84 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,25 (d, J = 8,5 Hz, 1H). CLEM (m/z) 566,1 [M+H], Tr = 2,32 min.

### Ejemplo 55, Compuesto 55.

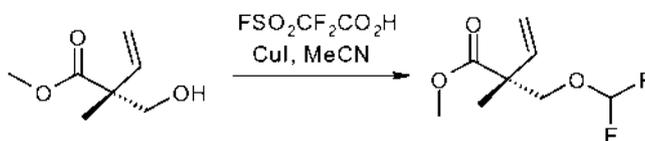


20 Compuesto 55a. Éster metílico del ácido (R)-2-hidroximetil-2-metil-but-3-enoico



25 Una solución de ácido (R)-2-metoximetil-2-metil-but-3-enoico (600 mg, 4,2 mmol) en diclorometano (40 ml) se agitó a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió tribromuro de boro (1 M en diclorometano, 16,8 ml, 16,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 90 minutos. Se añadió cuidadosamente metanol (20 ml) y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de pentano/éter dietílico 3:1 a 1:1 para proporcionar el compuesto del título (540 mg, 90 %) en forma de un aceite transparente. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,35 (s, 3H), 2,33 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,75-3,80 (m, 1H), 5,21 (dd, J = 17,4, 0,5 Hz, 1H), 5,24 (dd, J = 10,7, 0,5 Hz, 1H), 5,98 (dd, J = 17,4, 10,7 Hz, 1H). CLEM (m/z) 145,1 [M+H], Tr = 1,16 min.

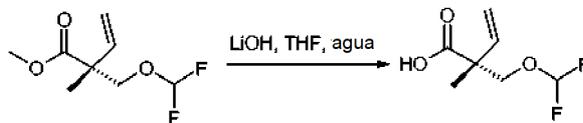
35 Compuesto 55b. Éster metílico del ácido (R)-2-difluorometoximetil-2-metil-but-3-enoico



40 Una solución de éster metílico del ácido (R)-2-hidroximetil-2-metil-but-3-enoico (288 mg, 2,0 mmol) en acetonitrilo (8 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió yoduro de cobre (I) (80 mg, 0,4 mmol) seguido de ácido difluorofluorosulfonil-acético (356 mg, 0,2 ml, 2,0 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera. La solución orgánica se filtró a través de una fritada hidrófoba y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de pentano/éter dietílico 10:1 a 5:1 para proporcionar el compuesto del título (195 mg, 50 %) en forma de un aceite transparente. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,40 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,86 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,10 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 5,24 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 5,24 (dd, J = 10,9 Hz, 1H), 5,95 (dd, J = 17,4, 10,9 Hz, 1H), 6,22 (t, J = 74,3 Hz, 1H).

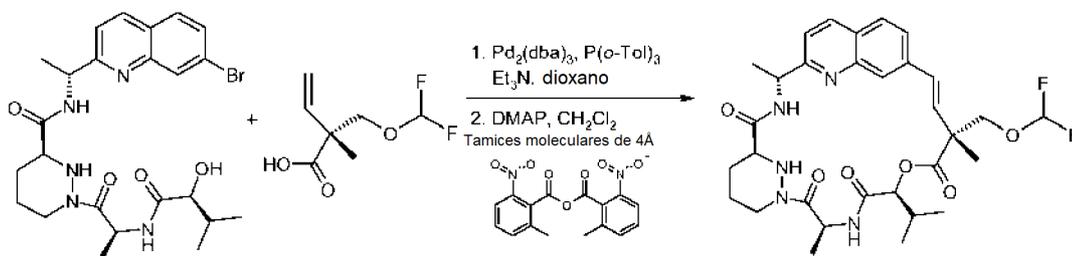
50

Compuesto 55c. Ácido (R)-2-difluorometoximetil-2-metil-but-3-enoico



- 5 Una solución de éster metílico del ácido (R)-2-difluorometoximetil-2-metil-but-3-enoico (159 mg, 0,8 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml) se agitó a 5 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (100 mg, 2,4 mmol) en agua (1,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 1 h y después a temperatura ambiente durante 20 h. Se añadió agua y la mezcla se acidificó a pH 2 con ácido clorhídrico (2 M) y la mezcla se extrajo con éter dietílico. 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 para proporcionar el compuesto del título (133 mg, 92 %) en forma de un aceite transparente. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 1,24 (s, 3H), 3,80 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,02 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 5,19 (dd, *J* = 10,6 Hz, 1H), 5,20 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 5,91 (dd, *J* = 17,6, 10,6 Hz, 1H), 6,68 (t, *J* = 75,6 Hz, 1H), 12,5-13,0 (s a, 1H). CLEM (m/z) 179,1 [M-H], Tr = 1,79 min.

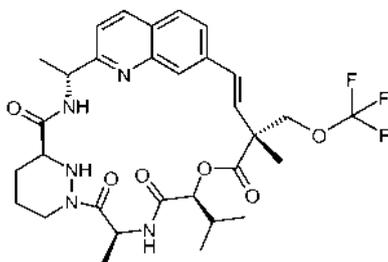
15 Compuesto 55.



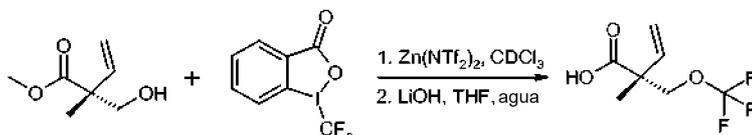
- 20 Una solución de [(R)-1-(7-bromo-quinolin-2-il)-etil]-amida (S)-1-[(S)-2-((S)-2-hidroxi-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidropiridazin-3-carboxílico (160 mg, 0,3 mmol), ácido (R)-2-difluorometoximetil-2-metil-but-3-enoico (54 mg, 0,3 mmol), tri(o-tolil)fosfina (18 mg, 0,06 mmol) y trietilamina (91 mg, 0,125 ml, 0,9 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) se agitó a 50 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (27 mg, 0,03 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 40 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla se filtró a través de una frita hidrófoba y el filtrado se evaporó para proporcionar ácido (E)-(R)-2-difluorometoximetil-4-{2-[(R)-1-((S)-1-[(S)-2-((S)-2-hidroxi-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carbonil)-amino]-etil}-quinolin-7-il)-2-metil-but-3-enoico en bruto (0,3 mmol) que se usó en la siguiente etapa. CLEM (m/z) 634,2 [M+H], Tr = 2,04 min.

- 30 Una mezcla de tamices moleculares de 4 Å en polvo (200 mg), 4-dimetilaminopiridina (146 mg, 1,2 mmol) y 2-metil-6-nitrobenzoico anhídrido (206 mg, 0,6 mmol) en diclorometano (200 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió una solución de ácido (E)-(R)-2-difluorometoximetil-4-{2-[(R)-1-((S)-1-[(S)-2-((S)-2-hidroxi-3-metilbutirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carbonil)-amino]-etil}-quinolin-7-il)-2-metil-but-3-enoico en bruto (0,3 mmol) en diclorometano (4 ml) a través de bomba de jeringa durante 4 h y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se evaporó hasta un volumen de aproximadamente 50 ml. La solución se lavó con una solución saturada enfriada con hielo de cloruro de amonio, una solución saturada enfriada con hielo 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 un gradiente de iso-hexanos/acetato de etilo 1:2 0:1 y después mediante HPLC preparativa de fase inversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua 1:4 a 1:0 para proporcionar el compuesto del título (21 mg, 11 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,01 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,06 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,60 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,66 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,66-1,70 (m, 2H), 1,93-1,98 (m, 1H), 2,13-2,26 (m, 2H), 2,64-2,73 (m, 1H), 3,55-3,67 (m, 1H), 3,94 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,26 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,40-4,45 (m, 1H), 5,04 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 5,08 (c, *J* = 6,7 Hz, 1H), 5,23 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,81 (c, *J* = 7,1 Hz, 1H), 6,24 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 6,45 (t, *J* = 75,4 Hz, 1H), 6,63 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,66 (dd, *J* = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,80 (s a, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H). CLEM (m/z) 616,2 [M+H], Tr = 2,58 min.

## Ejemplo 56, Compuesto 56.



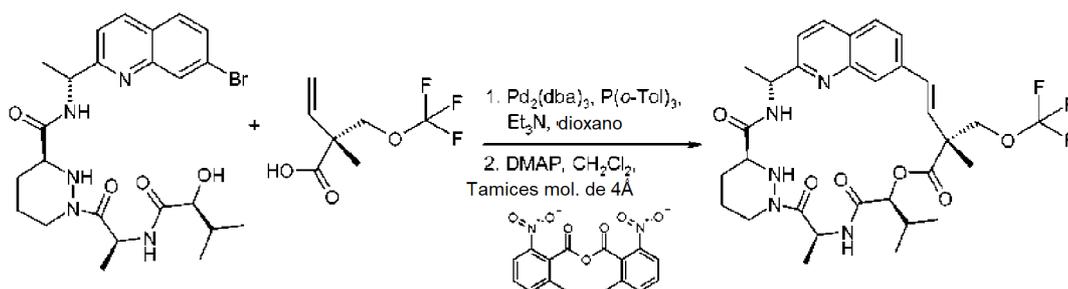
## 5 Compuesto 56a. Ácido (R)-2-metil-2-trifluorometoximetil-but-3-enoico



Se añadieron bis(trifluorometilsulfonyl)imida de zinc (750 mg, 1,2 mmol) y (1-(trifluorometil)-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona (758 mg, 2,4 mmol) a una solución agitada de éster metílico del ácido (R)-2-hidroxi-2-metil-but-3-enoico (288 mg, 2,0 mmol) en deuterocloroformo seco (4 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno en un matraz cerrado herméticamente durante 5 días. La suspensión resultante se diluyó con diclorometano y el sobrenadante se separó y se evaporó. Se añadió diclorometano (5 ml) al residuo y la solución de sobrenadante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de pentano/éter dietílico 10:1 a 5:1 para proporcionar éster metílico del ácido (R)-2-metil-2-trifluorometoximetil-but-3-enoico en bruto (98 mg) en forma de un aceite transparente que se usó en la siguiente etapa.

Una solución de éster metílico del ácido (R)-2-metil-2-trifluorometoximetil-but-3-enoico en bruto (98 mg) en tetrahidrofurano (4 ml) se agitó a 5 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (63 mg, 1,5 mmol) en agua (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 1 h y después a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadió agua y la mezcla se acidificó a pH 2 con ácido clorhídrico (2 M) y la mezcla se extrajo con éter dietílico. 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 para proporcionar el compuesto del título en bruto (95 mg) en forma de un aceite transparente que se usó en la siguiente etapa. CLEM (m/z) 197,1 [M-H], Tr = 2,16 min.

## Compuesto 56.

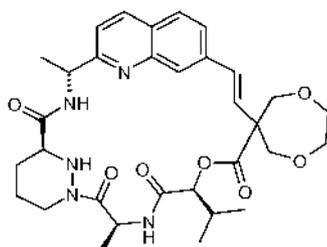


Una solución de [(R)-1-(7-bromo-quinolin-2-il)-etil]-amida del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-hidroxi-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidropiridazin-3-carboxílico (212 mg, 0,4 mmol), ácido (R)-2-metil-2-trifluorometoximetil-but-3-enoico en bruto (95 mg), tri(o-tolil)fosfina (24 mg, 0,08 mmol) y trietilamina (121 mg, 0,17 ml, 1,2 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se agitó a 50 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (36 mg, 0,04 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 40 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla se filtró a través de una frita hidrófoba y el filtrado se evaporó para proporcionar ácido (E)-(R)-4-{2-[(R)-1-((S)-1-[(S)-2-((S)-2-hidroxi-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carbonil)-amino)-etil]-quinolin-7-il}-2-metil-2-trifluorometoximetil-but-3-enoico en bruto que se usó en la siguiente etapa. CLEM (m/z) 652,1 [M+H], Tr = 2,17 min.

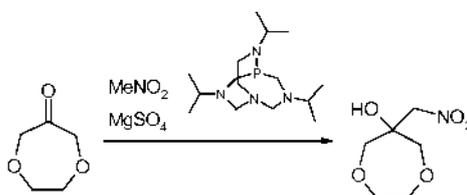
Una mezcla de tamices moleculares de 4 Å en polvo (200 mg), 4-dimetilaminopiridina (195 mg, 1,6 mmol) y 2-metil-6-nitrobenzoico anhídrido (275 mg, 0,8 mmol) en diclorometano (200 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió una solución de ácido (E)-(R)-4-{2-[(R)-1-((S)-1-[(S)-2-((S)-2-hidroxi-3-metil-

butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carbonil]-amino)-etil]-quinolin-7-il)-2-metil-2-trifluorometoximetil-but-3-enoico en bruto en diclorometano (5 ml) a través de una bomba de jeringa durante 4 h y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se evaporó hasta un volumen de aproximadamente 50 ml. La solución se lavó con una solución saturada enfriada con hielo de cloruro de amonio, una solución saturada enfriada con hielo 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 un gradiente de *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:2 a 0:1, después mediante HPLC preparativa de fase inversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua 1:4 a 1:0 para proporcionar el compuesto del título (4,3 mg, 0,3 % durante 4 etapas) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,01 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,07 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,60 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,66 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,66-1,70 (m, 2H), 1,93-1,97 (m, 1H), 2,14-2,27 (m, 2H), 2,64-2,73 (m, 1H), 3,58-3,67 (m, 1H), 4,10 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,37-4,42 (m, 1H), 4,45 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 5,03 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 5,09 (c, *J* = 6,7 Hz, 1H), 5,24 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,81 (c, *J* = 7,1 Hz, 1H), 6,23 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 6,64 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,67 (dd, *J* = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,82 (s a, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H). CLEM (m/z) 634,1 [M+H], Tr = 2,85 min.

### Ejemplo 57. Compuesto 57.

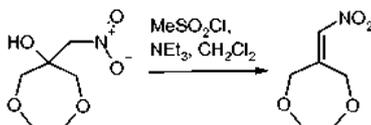


Compuesto 57a. 6-Nitrometil-[1,4]dioxepan-6-ol



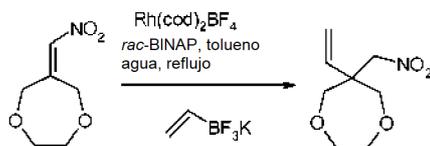
A sulfato de magnesio (2,05 g, 17,0 mmol) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió nitrometano (4 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente. Se añadió una solución de [1,4]dioxepan-6-ona (899 mg, 7,74 mmol, preparada como se describe en *PCTI nt. Appl.* 2010139717) en nitrometano (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió una solución de 2,8,9-triisopropil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfabciclo[3,3,3]undecano (231 mg, 250 µl, 0,77 mmol) en nitrometano (2 ml) y la mezcla se calentó a 40 °C durante 19 h. La mezcla de reacción enfriada se cargó directamente sobre sílice y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de pentano/éter dietílico 1:1 a 1:3 para dar el compuesto del título (798 mg, 58 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,27 (s, 1H), 3,77-3,93 (m, 4H), 3,85 (s, 4H), 4,58 (s, 2H).

Compuesto 57b. 6-Nitrometileno-[1,4]dioxepano



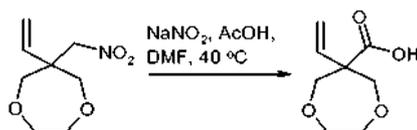
Una mezcla agitada de 6-nitrometil-[1,4]dioxepan-6-ol (0,74 g, 4,18 mmol) y trietilamina (1,86 g, 2,56 ml, 18,4 mmol) en diclorometano (20 ml), en una atmósfera de nitrógeno, se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (1,43 g, 970 µl, 12,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y después se detuvo con una solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla se retiró del baño de refrigeración y se dejó calentar a temperatura ambiente. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de pentano/éter dietílico 3:1 a 1:1 para dar el compuesto del título (512 mg, 77 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,81-3,90 (m, 4H), 4,36 (d, *J* = 0,5 Hz, 2H), 5,04 (d, *J* = 2,5 Hz, 2H), 7,02 (t, *J* = 2,5 Hz, 1H). CLEM (m/z) 182,10 [M+Na], Tr = 1,04 min.

## Compuesto 57c. 6-Nitrometil-6-vinil-[1,4]dioxepano

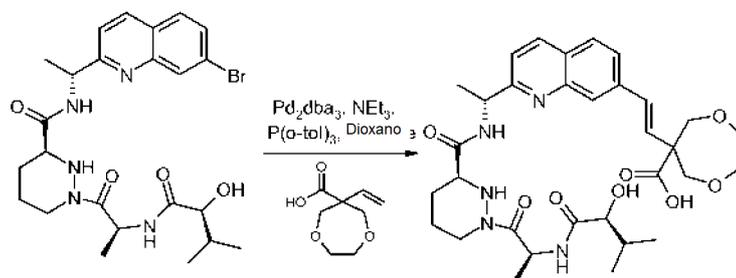


- 5 Una mezcla de tolueno (13 ml) y agua (3,25 ml) se desoxigenó burbujeando nitrógeno a través de durante 20 minutos. Después se añadió a 6-nitrometileno-[1,4]dioxepano (512 mg, 3,22 mmol). Se añadieron 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (218 mg, 0,35 mmol) y viniltrifluoroborato potásico (1,73 g, 12,9 mmol) y la mezcla se desoxigenó burbujeando nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió tetrafluoroborato de bis(1,5-ciclooctadieno)rodio (I) (131 mg, 0,32 mmol) y la mezcla de reacción se agitó y se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante
- 10 4,5 h. La mezcla se dejó enfriar y se repartió entre éter dietílico y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo con éter dietílico y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de *iso*-hexanos/éter dietílico 3:1 a 13:7 para dar el compuesto del título (155 mg, 26 %) en forma de un aceite de color pardo pálido. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,77-3,93 (m, 8H), 4,64 (s, 2H), 5,22 (d, *J* = 17,9 Hz, 1H), 5,30 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 5,79 (dd, *J* = 17,8, 11,2 Hz, 1H). CLEM (m/z) 210,1 [M+Na], Tr = 1,51 min.
- 15

## Compuesto 57d. Ácido 6-vinil-[1,4]dioxepano-6-carboxílico

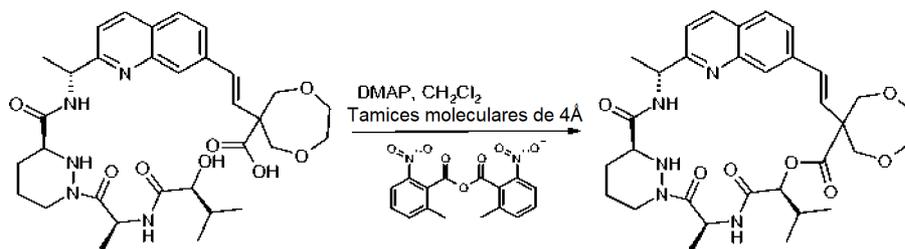


- 20 A una solución agitada de 6-nitrometil-6-vinil-[1,4]dioxepano (214 mg, 1,14 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadieron ácido acético (684 mg, 652 µl, 11,4 mmol) y nitrito sódico (237 mg, 3,43 mmol). La mezcla se calentó a 40 °C durante 23 h y se dejó enfriar. La mezcla se acidificó a pH 1 con ácido clorhídrico (2 M) y la capa acuosa se extrajo con éter dietílico (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron
- 25 con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron. La *N,N*-dimetilformamida residual se destiló azeotrópicamente con tolueno para dar el compuesto del título (79 mg, 40 %) en forma de una goma de color amarillo. La capa acuosa original se saturó con cloruro sódico y se extrajo con éter dietílico (3 x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron. La *N,N*-dimetilformamida residual se destiló azeotrópicamente con tolueno para dar el compuesto del
- 30 título (22 mg, 11 %) en forma de una goma de color amarillo. Finalmente, se combinaron las dos gomas (101 mg, 51 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,76-3,93 (m, 4H), 3,88 (d, *J* = 12,5 Hz, 2H), 4,35 (d, *J* = 12,7 Hz, 2H), 5,26 (d, *J* = 17,8 Hz, 1H), 5,27 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 5,79 (dd, *J* = 17,4, 10,9 Hz, 1H). CLEM (m/z) 195,2 [M+Na], Tr = 0,96 min.
- 35

Compuesto 57e. Ácido 6-((*R*)-2-{2-[(*R*)-1-((*S*)-1-[(*S*)-2-((*S*)-2-hidroxi-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidropiridazin-3-carbonil]-amino)-etil]-quinolin-7-il)-vinil)-[1,4]dioxepano-6-carboxílico

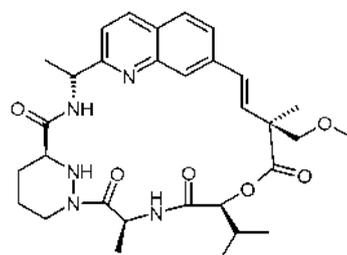
- 40 Una mezcla de [(*R*)-1-(7-bromo-quinolin-2-il)-etil]-amida del ácido (*S*)-1-[(*S*)-2-((*S*)-2-hidroxi-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidropiridazin-3-carboxílico (68 mg, 0,128 mmol), ácido 6-vinil-[1,4]dioxepano-6-carboxílico (22 mg, 0,128 mmol), trietilamina (39 mg, 54 µl, 0,384 mmol) y tri(*o*-tolil)fosfina (8 mg, 0,026 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se desoxigenó burbujeando nitrógeno durante 5 minutos y después se calentó a 50 °C en nitrógeno con agitación. Se añadió tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (12 mg, 0,013 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 40 minutos y después se dejó enfriar. La suspensión se filtró y el filtrado se evaporó para dar el compuesto del título en
- 45 bruto que se usó directamente en la siguiente etapa. CLEM (m/z) 626,2 [M+H], Tr = 1,67 min.

## Compuesto 57.



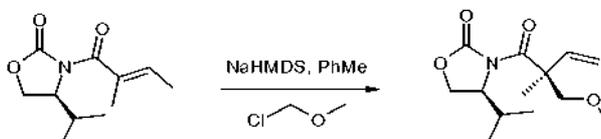
- 5 A una mezcla agitada de tamices moleculares de 4 Å en polvo (~1 g), 2-metil-6-nitrobenzoico anhídrido (88 mg, 0,256 mmol) y 4-(dimetilamino)-piridina (63 mg, 0,512 mmol) en diclorometano (38 ml), en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió una solución de ácido 6-((E)-2-{2-[(R)-1-((S)-1-[(S)-2-((S)-2-hidroxi-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carbonil)-amino]-etil]-quinolin-7-il)-vinil)-[1,4]dioxepano-6-carboxílico en bruto (0,128 mmol) en diclorometano (5 ml) durante 2,5 h a través de una bomba de jeringa. El matraz que originalmente  
10 contenía el ácido en bruto se lavó con diclorometano (1 ml) y se añadió a la mezcla de reacción durante aprox. 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y después se filtró a través de Celite y se lavó sucesivamente con una solución saturada enfriada con hielo de cloruro de amonio, una solución saturada enfriada con hielo de bicarbonato sódico, salmuera saturada y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa usando un gradiente de acetonitrilo/agua 1:9 a 7:3 que  
15 contenía ácido fórmico al 0,1 %, para dar, después de la trituración con éter dietílico, el compuesto del título (6,5 mg, 8 % en 2 etapas) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,04 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,08 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,53-1,73 (m, 2H), 1,60 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,66 (d, J = 7,4 Hz, 3H), 1,90-2,00 (m, 1H), 2,10-2,28 (m, 2H), 2,63-2,75 (m, 1H), 3,57-3,65 (m, 1H), 3,76-3,91 (m, 5H), 4,13 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 4,38-4,46 (m, 1H), 4,53 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 5,07 (c, J = 6,7 Hz, 1H), 5,35 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,76-5,86 (m, 1H),  
20 6,30 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,68-7,73 (m, 2H), 7,85 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,19 (s a, 1H), 8,25 (d, J = 8,5 Hz, 1H). CLEM (m/z) 608,2 [M+H], Tr = 2,12 min.

## Ejemplo 58, Compuesto 58.



25

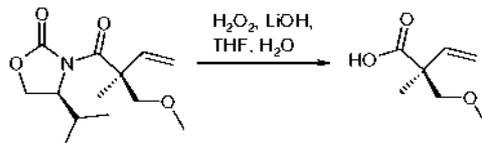
Compuesto 58a. (S)-4-Isopropil-3-((S)-2-metoximetil-2-metil-but-3-enoil)-oxazolidin-2-ona



30

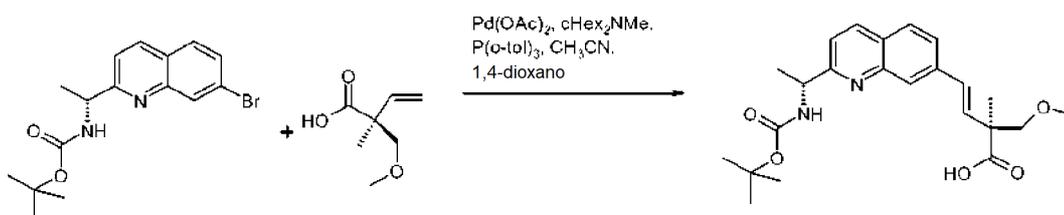
- A una solución de (S)-4-isopropil-3-((E)-2-metil-but-2-enoil)-oxazolidin-2-ona (preparada de acuerdo con el método indicado en el Ejemplo 29c pero usando el enantiómero opuesto de la oxazolidinona), (4,44 g, 21 mmol), en tolueno anhidro (40 ml) en atmósfera de nitrógeno a -78 °C se le añadió gota a gota una solución de bis(trimetilsilil)amida sódica en tolueno (0,6 M, 54 ml, 32 mmol). Cuando se completó la adición, la mezcla de reacción se dejó en agitación a -78 °C durante otros 30 minutos. Se añadió lentamente clorometil metil éter (3,38 g, 42 mmol). Se mantuvo agitando a -60 °C durante 30 minutos y después durante 1 h como la temperatura se dejó que alcanzará 0 °C. Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (230 ml) y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se evaporó. El residuo en  
40 bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Biotage KP-Sil de 100 g eluyendo con un gradiente de *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 9:1 para dar el producto del título (2,55 g, 48 %) en forma de un aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,80-1,00 (m, 6H), 1,50 (s, 3H), 2,25-2,45 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,46 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,16-4,23 (m, 2H), 4,28 (*t ap.*, J = 8,2 Hz, 1H), 4,45-4,60 (m, 1H), 5,01 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 5,12 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 6,19 (dd, J = 17,6, 10,7 Hz, 1H). CLEM (m/z) 255,3 [M+H], Tr = 2,58 min.

Compuesto 58b. Ácido (S)-2-metoximetil-2-metil-but-3-enoico



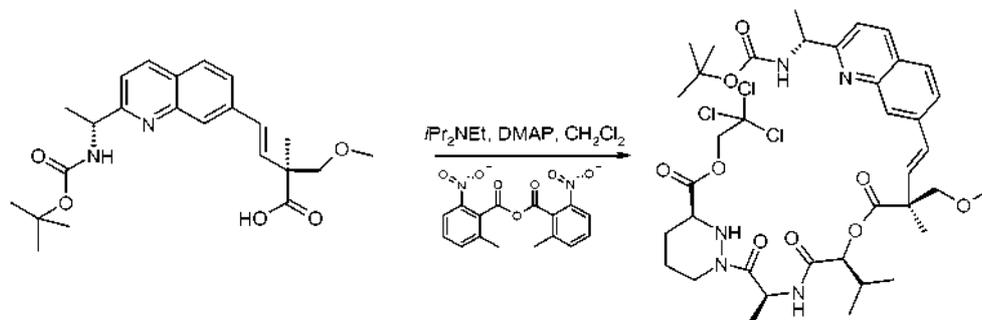
5 A una solución agitada de (S)-4-isopropil-3-((R)-2-metoximetil-2-metil-but-3-enoil)-oxazolidin-2-ona (1,5 g, 5,87 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) y agua (15 ml) a 0 °C, se le añadieron peróxido de hidrógeno (solución al 30 %, 3 ml, 29,35 mmol) y monohidrato de hidróxido de litio (0,59 g, 11,75 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 h, después se trató con metabisulfito sódico saturado y el pH de la solución se ajustó a 1 con la adición gota a gota de ácido clorhídrico (10 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 sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se evaporó. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Biotage KP-Sil de 50 g, eluyendo con un gradiente de *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 3:1 para dar el producto del título (0,546 g, 65 %) en forma de un aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,36 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,45 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,62 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,20-5,30 (m, 2H), 6,01 (dd, J = 17,6, 10,7 Hz, 1H), 9,80-11,80 (s a, 1H).

15 Compuesto 58c. Ácido (E)-(S)-4-[2-((R)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-etil)-quinolin-7-il]-2-metoximetil-2-metil-but-3-enoico



20 A un vial cargado con éster *tert*-butilico del ácido [(R)-1-(7-bromo-quinolin-2-il)-etil]-carbámico (706 mg, 2 mmol), ácido (S)-2-metoximetil-2-metil-but-3-enoico (290 mg, 2 mmol), tri-(*o*-tolil)fosfina (610 mg, 2 mmol) y N,N-diciclohexilmetil-amina (0,85 ml, 4 mmol), se le añadieron acetonitrilo (2 ml) y 1,4-dioxano (6 ml). El vial se purgó con nitrógeno. Se añadió acetato de paladio (II) (450 mg, 2 mmol). El vial se cerró herméticamente y se irradió mediante microondas a 130 °C durante 1 h. Después, la mezcla se trató con una solución saturada de hidrogenosulfato potásico. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se evaporó. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Biotage KP-Sil de 100 g eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/metanol 1:0 a 41:9 para dar el producto del título (0,176 g, 21 %) en forma de un aceite de color ámbar. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,45 (s, 9H), 1,54 (s, 3H), 1,57 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 3,47 (s, 3H), 3,62 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,77 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,90-5,10 (m, 1H), 6,60-6,85 (m, 2H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,06-8,17 (m, 2H). CLEM (m/z) 415,3 [M+H], Tr = 2,11 min.

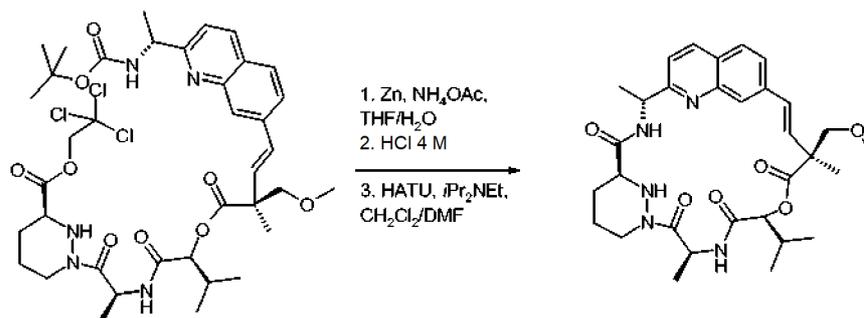
35 Compuesto 58d. 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-((E)-(S)-4-[2-((R)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-etil)-quinolin-7-il]-2-metoximetil-2-metil-but-3-enoiloxi)-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico



40 A una solución de ácido (E)-(S)-4-[2-((R)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-etil)-quinolin-7-il]-2-metoximetil-2-metil-but-3-enoico (176 mg, 0,34 mmol) en diclorometano (2 ml), se le añadió 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-(*S*)-2-hidroxi-3-metilbutirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (205 mg, 0,47 mmol), 4-dimetilaminopiridina (116 mg, 0,95 mmol), N,N-diisopropiletilamina (123 mg, 0,95 mmol) y 2-metil-6-nitrobenzoico anhídrido (164 mg, 0,47 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, después se trató con una solución

saturada de hidrogenocarbonato sódico, se extrajo con diclorometano (2 x) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se evaporó. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Biotage KP-Sil de 50 g eluyendo con un gradiente de *iso*-hexanos/acetato de etilo 9:1 a 0:1 para dar el producto del título (0,22 g, 78 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,85-1,10 (m, 6H), 1,20-1,70 (m, 23H), 2,05-2,20 (m, 1H), 2,30-2,45 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,60-3,95 (m, 4H), 4,15-4,32 (m, 1H), 4,68-4,70 (m, 1H), 4,90-5,05 (m, 2H), 5,20-5,45 (m, 1H), 6,10-6,28 (m, 1H), 6,60-6,85 (m, 2H), 7,10-7,20 (m, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,66-7,74 (m, 2H), 8,00 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H). CLEM (m/z) 828,5 [M+H], Tr = 3,48 min.

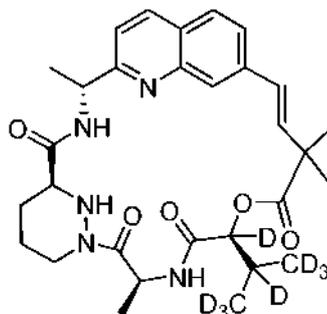
10 Compuesto 58.



A una solución de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-((E)-S)-4-[2-((R)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-etil)-quinolin-7-il]-2-metoximetil-2-metil-but-3-enoiloxi)-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (0,22 g, 0,265 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml), se añadió polvo de zinc (190 mg, 2,92 mmol) y una solución de acetato amónico (153 mg, 1,99 mmol) en agua (1,5 ml). La mezcla resultante se agitó durante 24 h. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite y el filtrado se lavó con hidrogenosulfato potásico saturado. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se evaporó y después se co-evaporó con tolueno para dar un aceite de color ámbar que se trató con cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4 M, 4 ml) Después de agitar durante 1 h, los volátiles se evaporaron para dar un sólido en bruto que se disolvió en diclorometano anhidro (20 ml) y *N,N*-dimetilformamida anhidra (1 ml). Se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (66 mg, 0,515 mmol) y metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (59 mg, 0,155 mmol). La mezcla se agitó durante 1,5 h, después se añadió agua y la capa orgánica se filtró a través de una frita separadora de fase. El filtrado orgánico se evaporó y después se co-evaporó con tolueno para dar un aceite de color ámbar. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Biotage KP-Sil de 10 g eluyendo con un gradiente de *iso*-hexanos/acetato de etilo 9:1 a 0:1, después mediante HPLC preparativa de fase inversa eluyendo con un gradiente de agua/acetonitrilo 13:7 a 13:12 durante 30 minutos para dar el compuesto del título.

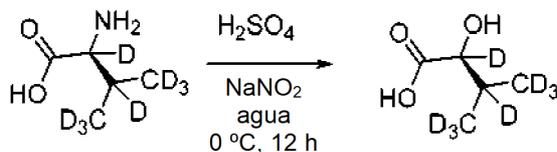
Compuesto 58 (2,83 mg, 4,8 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,02 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,08 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,50-1,80 (m, 7H), 1,91-2,03 (m, 1H), 2,11-2,22 (m, 1H), 2,24-2,34 (m, 1H), 2,65-2,78 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,43 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 3,54-3,67 (m, 1H), 3,99 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,40-4,50 (m, 1H), 5,02-5,20 (m, 2H), 5,30 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,82 (c, *J* = 7,1 Hz, 1H), 6,31 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 6,64 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J* = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H). CLEM (m/z) 580,2 [M+H], Tr = 2,45 min.

Ejemplo 59, Compuesto 59.



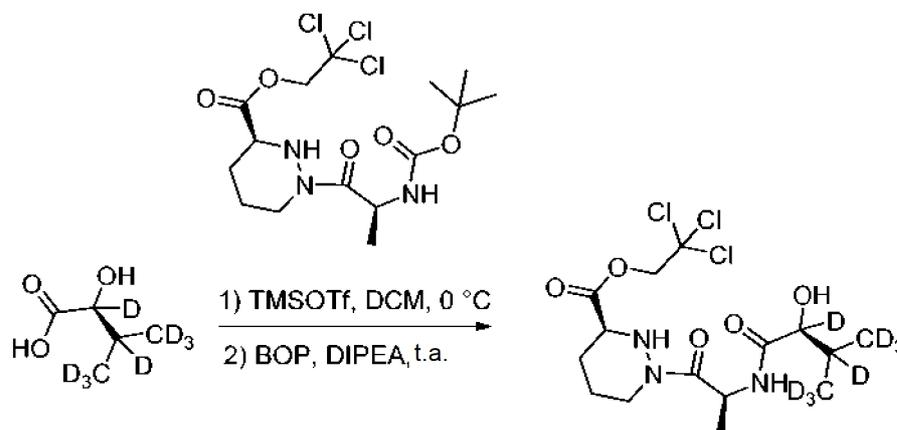
40

Compuesto 59a:



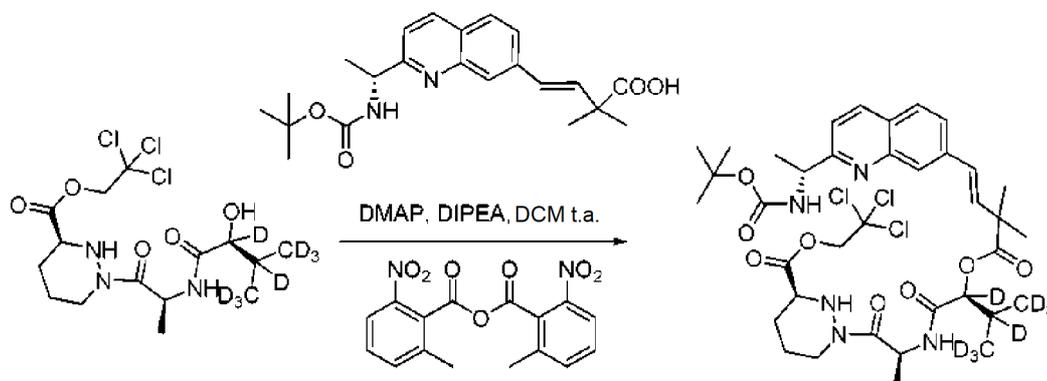
- 5 A una solución de L-valina-d<sub>8</sub> (número CAS: 35045-72-8; C/D/N Isotopes Inc.) (1 g, 8 mmol) en ácido sulfúrico 1 M (16 ml, solución acuosa 1 M), se enfrió a 0 °C, se le añadió una solución de nitrito sódico (1,1 g, 16 mmol) en agua (8 ml). La temperatura se mantuvo por debajo de 5 °C durante la adición y la mezcla se agitó durante una noche. Después, la solución se saturó con sulfato de amonio, se extrajo con éter dietílico (3x25 ml), se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida dando el compuesto del título (0,68 g, 67 %) en forma de un aceite incoloro que cristalizó después de un periodo de reposo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ no señal. CLEM (m/z) 125,0 [M-H], Tr = 0,65 min.

Compuesto 59b:



- 15 Una solución de 1d (866 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 (667 mg, 3 mmol) a 0 °C en argón, y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo en
- 20 bruto resultante (CLEM (m/z) 332,2 /334,3 [M+H]<sup>+</sup> Tr = 2,06 min) se disolvió en diclorometano anhidro (20 ml) y se enfrió a 0 °C. A esto se le añadió 59a (252 mg, 2,2 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,86 ml, 5 mmol) y hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (1062 mg, 2,4 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 8 horas. La mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con ácido cítrico al 10 % (100 ml), NaHCO<sub>3</sub> saturado (100 ml) y salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se añadió un volumen equivalente de hexano y esta solución se filtró a través de una capa de 5 cm de gel de sílice, la capa de gel de sílice se lavó con 50 ml de mezcla de acetato de etilo/hexano (1/1). El producto deseado se lavó con acetato de etilo (100 ml), se concentró a presión reducida y se co-distiló con diclorometano. Se aisló el 59b (878 mg, rendimiento cuantitativo) después de secarse a alto vacío durante un día. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 5,50-5,42 (m, 1H), 5,03 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 4,85 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 4,16-4,10 (m, 1H), 3,88-3,85 (m, 1H), 3,75-3,41 (m, 2H), 2,16-2,07 (m, 1H), 2,00-1,83 (m, 2H), 1,81-1,69 (m, 1H), 1,32 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). CLEM (m/z) 440,1/442,1 [M+H]<sup>+</sup> Tr = 2,32 min.
- 30

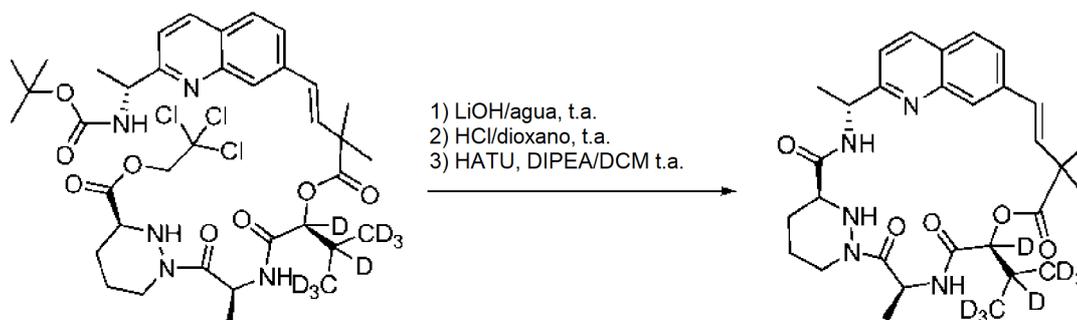
## Compuesto 59c:



- 5 En un matraz purgado con argón, secado al horno, se colocaron 2-metil-6-nitrobenzoico anhídrido (344 mg, 1 mmol), 4-dimetilaminopiridina (128 mg, 1,05 mmol), ácido quinolin carboxílico protegido con Boc (192 mg, 0,50 mmol) y diclorometano anhidro (20 ml). En la solución resultante se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,26 ml, 1,50 mmol) y esta mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió gota a gota 59b (331 mg, 0,75 mmol) mediante una jeringa como una solución en diclorometano anhidro (10 ml). Después de agitar durante 12
- 10 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación y se lavó con agua (20 ml, se añadieron 10 ml de salmuera para apoyar la separación). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 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 acetato de etilo al 0-40 % + metanol (4/1) en *iso*-hexanos) para proporcionar 59c (391 mg, 97 %)
- 15 en forma de un sólido de color blanco después de la evaporación. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,28 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,90-6,71 (m, 2H), 5,49-5,34 (m, 2H), 5,50-4,98 (m, 2H), 4,87-4,79 (m, 2H), 4,17-4,10 (m, 1H), 4,90-4,80 (m, 2H), 2,15-2,06 (m, 1H), 1,99-1,85 (m, 2H), 1,82-1,72 (m, 1H), 1,72-1,62 (m, 1H), 1,58 (d, *J* = 5,8 Hz, 3H), 1,52 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,32 (dd, *J* = 13,9, 6,9 Hz, 6H). CLEM (m/z) 806,2/808,1 [M+H]<sup>+</sup> Tr = 2,82 min.

20

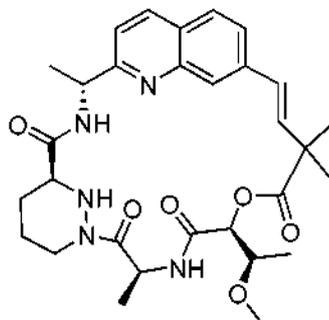
## Compuesto 59.



- 25 A 59c (390 mg, 0,48 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió una solución de hidróxido de litio (13 mg, 0,53 mmol) en agua (10 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadió ácido clorhídrico 1 M (0,55 ml de una solución 1 M en agua, 0,55 mmol) y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre diclorometano (50 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se recogió, se concentró a presión reducida y se secó a alto vacío durante un día. El residuo se trató con cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano
- 30 (10 ml, 40 mmol) a temperatura ambiente en argón durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Este residuo se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) y la solución obtenida se añadió en un matraz purgado con argón que contenía metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (276 mg, 0,73 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (312 mg, 2,42 mmol) y diclorometano (200 ml). La mezcla de reacción se volvió a purgar con argón y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción
- 35 obtenida se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 0-40 % + metanol (4/1) en *iso*-hexanos) para proporcionar 59 (137 mg, 51 %) en forma de un sólido de color blanco después de la evaporación. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,27 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,64 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,56 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 6,38 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 5,82 (c, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,11 (c, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,45 (dd, *J* = 13,0, 3,5 Hz, 1H), 3,62 (dd, *J* = 11,8, 2,8 Hz, 1H), 2,72 (td, *J* = 13,0, 3,3 Hz, 1H), 2,40-2,65 (m, 1H), 2,02-1,94 (m, 1H), 1,77-1,68 (m, 2H), 1,65 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,60 (d, *J* =
- 40

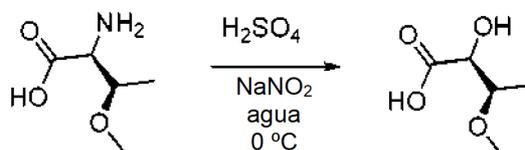
6,7 Hz, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,44 (s, 3H). CLEM (m/z) 558,4 [M+H]<sup>+</sup> Tr = 2,41.

Ejemplo 60, Compuesto 60.



5

Compuesto 60a:

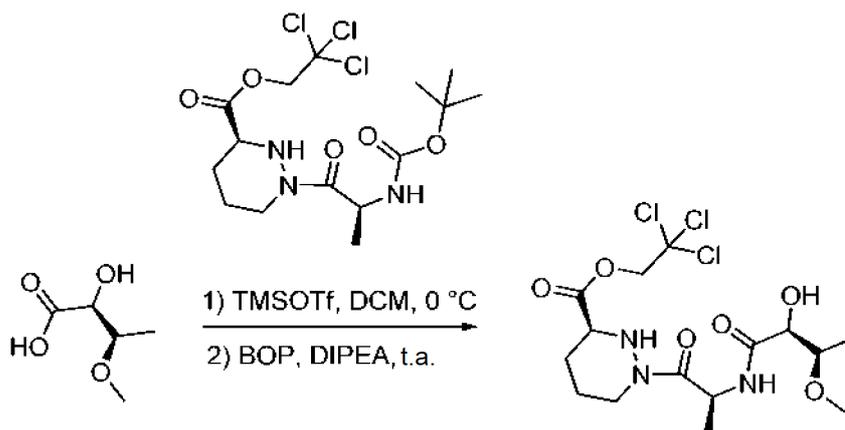


10

A una solución de ácido (2*S*,3*R*)-2-amino-3-metoxibutanoico (número CAS: 09/02/4144; Ark Pharm, Inc.) (1 g, 7,5 mmol) en ácido sulfúrico 1 M (15 ml, solución acuosa 1 M), se enfrió a 0 °C, se le añadió una solución de nitrito sódico (1,0 g, 15 mmol) en agua (8 ml). La temperatura se mantuvo por debajo de 5 °C durante la adición y la mezcla se agitó durante una noche. Después, la solución se saturó con sulfato de amonio, se extrajo con éter dietílico (5x25 ml), se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida dando 60a (0,27 g, 67 %) en forma de un aceite incoloro que cristalizó después de un periodo de reposo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4,14 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 3,81 (cd, *J* = 6,4, 3,6 Hz, 1H), 3,41 (s, 3H), 1,25 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). CLEM (m/z) 132,9 [M-H], Tr = 0,39 min.

15

20 Compuesto 60b:



25

Una solución de 1d (517 mg, 1,19 mmol) en diclorometano (20 ml) se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo. Se añadió gota a gota trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (398 mg, 1,79 mmol) a 0 °C en argón, y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo en bruto resultante (CLEM (m/z) 332,2 /334,3 [M+H]<sup>+</sup> Tr = 2,06 min) se disolvió en diclorometano anhidro (20 ml) y se enfrió a 0 °C. A esto se le añadió 60a (192 mg, 1,43 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,51 ml, 2,98 mmol) y hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (633 mg, 1,43 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 8 horas. La mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con ácido cítrico al 10 % (100 ml), NaHCO<sub>3</sub> saturado (100 ml) y salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se añadió un volumen equivalente de hexano y esta solución se filtró a través de una capa de 5 cm de gel de sílice, la capa de gel de sílice se lavó con 50 ml de mezcla de acetato de etilo/hexano (1/1). El producto deseado se lavó con acetato de etilo (100 ml), se concentró a presión reducida y se codestiló con diclorometano. El 60b (537 mg, rendimiento cuantitativo) se aisló después de secarse a

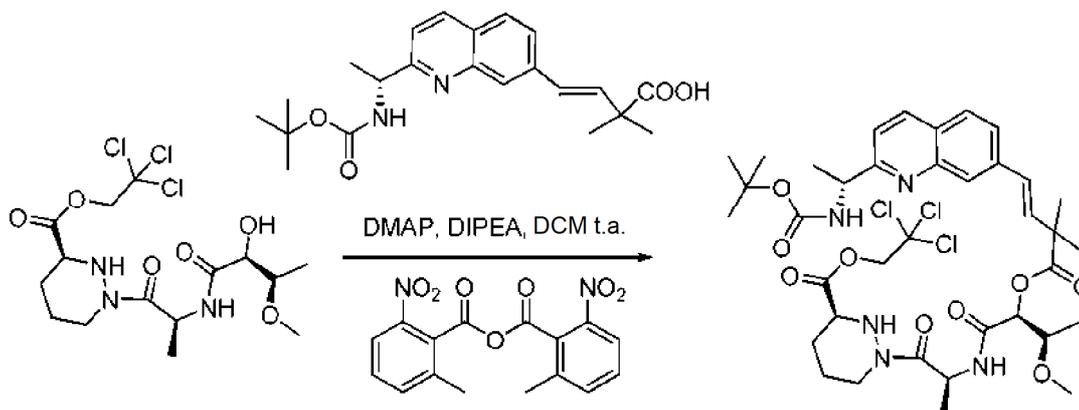
30

35

alto vacío durante un día. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  5,53 (c,  $J = 6,9$  Hz, 1H), 5,10 (d,  $J = 12,1$  Hz, 1H), 4,92 (d,  $J = 12,2$  Hz, 1H), 3,96 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 3,94 (dd,  $J = 7,1, 4,7$  Hz, 1H), 3,86 (cd,  $J = 6,4, 2,5$  Hz, 1H), 3,81-3,60 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,34-2,14 (m, 1H), 2,09-1,90 (m, 2H), 1,87-1,76 (m, 1H), 1,41 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 1,32 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3H). CLEM (m/z) 448,1/450,0[M+H] $^+$  Tr = 2,11 min.

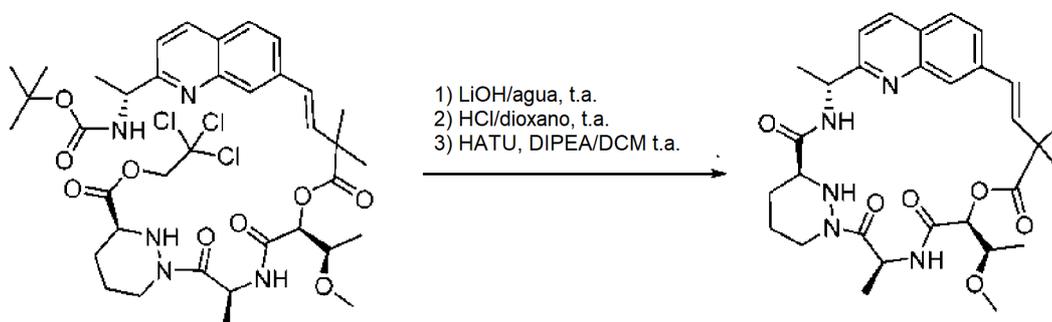
5

Compuesto 60c:



- 10 En un matraz purgado con argón, secado al horno, se pusieron anhídrido 2-metil-6-nitrobenzoico (172 mg, 0,5 mmol), 4-dimetilaminopiridina (64 mg, 0,50 mmol), ácido (R,E)-4-(2-(1-(*tert*-butoxicarbonilamino)etil)quinolin-7-il)-2,2 dimetilbut-3-enoico protegido con N-Boc (96 mg, 0,25 mmol), y diclorometano anhídrido (10 ml). En la solución
- 15 resultante se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,13 ml, 0,75 mmol) y esta mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió gota a gota 60b (168 mg, 0,38 mmol) mediante una jeringa como una solución en diclorometano anhídrido (10 ml). Después de agitar durante 12 horas a temperatura ambiente,
- 20 la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación y se lavó con agua (20 ml, se añadieron 10 ml de salmuera para apoyar la separación). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 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 acetato de etilo al 0-
- 25 40 % + metanol (4/1) en *iso*-hexanos) para proporcionar 60c (149 mg, 73 %) en forma de un sólido de color blanco después de la evaporación. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,35 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 8,07-8,01 (m, 1H), 7,93 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,88 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,58 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 6,98-6,77 (m, 2H), 5,48 (c,  $J = 6,5, 6,1$  Hz, 1H), 5,20 (d,  $J = 4,0$  Hz, 1H), 5,06 (d,  $J = 12,1$  Hz, 1H), 4,88 (d,  $J = 12,1$  Hz, 1H), 4,25-4,15 (m, 1H), 3,99-3,85 (m, 2H), 3,80-3,55 (m, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,20-2,09 (m, 1H), 2,07-1,94 (m, 1H), 1,92-1,80 (m, 1H), 1,80-1,71 (m, 1H), 1,68-1,64 (m, 6H), 1,59 (d,  $J = 7,1$  Hz, 3H), 1,54 (s, 9H), 1,37 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H), 1,29 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3H). CLEM (m/z) 814,1/816,1 [M+H] $^+$  Tr = 2,64 min.

Compuesto 60

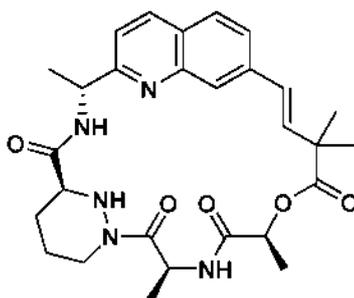


30

- 35 A 60c (139 mg, 0,17 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió una solución de hidróxido de litio (4,5 mg, 0,19 mmol) en agua (5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadió ácido clorhídrico 1 M (0,20 ml de una solución 1 M en agua, 0,20 mmol) y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre diclorometano (50 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se recogió, se concentró a presión reducida y se secó a alto vacío durante un día. El residuo se trató con cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (5 ml, 20 mmol) a temperatura ambiente en argón durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Este residuo se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) y la solución obtenida se añadió en un matraz purgado con argón que contenía metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil

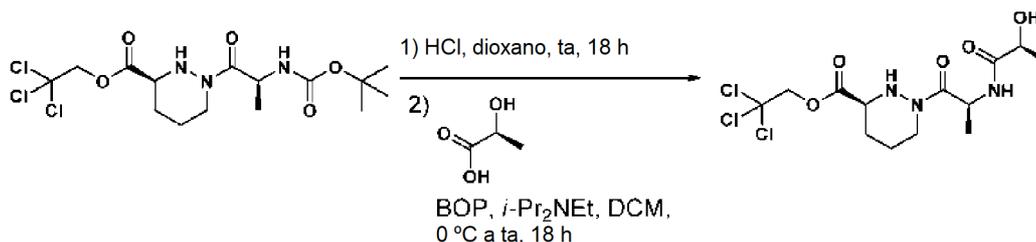
uronio (98 mg, 0,26 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (110 mg, 0,86 mmol) y diclorometano (100 ml). La mezcla de reacción se volvió a purgar con argón y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción obtenida se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 0-60 % + metanol (4/1) en *iso*-hexanos) para proporcionar 60 (32 mg, 33 %) en forma de un sólido de color blanco después de la evaporación. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,24 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,61 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,54 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 6,37 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 5,78 (c, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,44 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,08 (c, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,41 (dd, *J* = 13,5, 3,4 Hz, 1H), 3,77-3,63 (m, 1H), 3,59 (dd, *J* = 11,8, 2,9 Hz, 1H), 3,41 (s, 3H), 2,68 (td, *J* = 12,9, 3,1 Hz, 1H), 2,31-2,24 (m, 1H), 1,99-1,91 (m, 1H), 1,72-1,64 (m, 2H), 1,61 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,57 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,26 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). CLEM (m/z) 566,3 [M+H]. Tr = 2,42 min.

### Ejemplo 61, Compuesto 61



15

Compuesto 61a



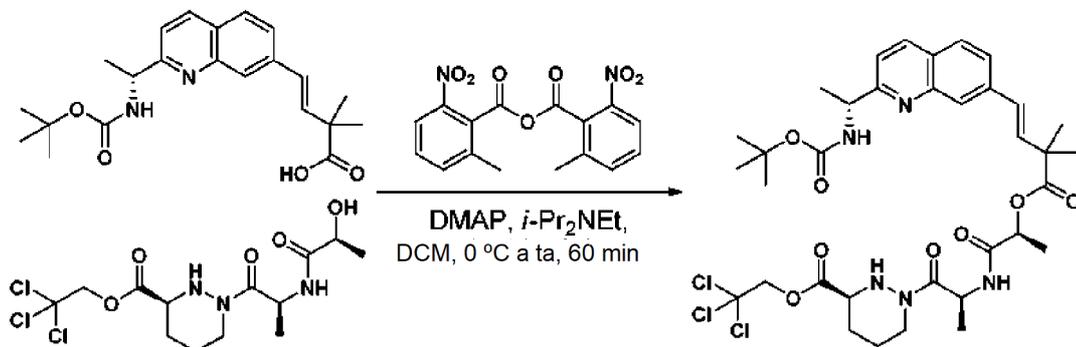
20

A 1d (500,3 mg, 1,16 mmol) se le añadió una solución HCl (1,2 ml, 4 M en dioxano, 1 M). Después de agitar durante 18 horas, la reacción se concentró al vacío para proporcionar el dipéptido libre en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido.

25 Al ácido L-(+)-láctico (252,3 mg, 2,80 mmol) en DMF (10 ml, 0,3 M) se le añadió TMSCl (0,35 ml, 2,77 mmol), seguido de *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (1,0 ml, 5,74 mmol). Después de 3 horas, se le añadió HATU (1,08 g, 2,84 mmol). Después de 10 minutos, se añadió el dipéptido libre en DMF (11,5 ml, 1 M). Después de 60 minutos, la reacción se concentró al vacío a 5 ml, se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó con agua (10 ml). El acuoso se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con LiCl ac. al 5 % (5 x 20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentraron al vacío. El compuesto se purificó a través de una cromatografía en columna (EtOAc al 0-100 %/hexano) para proporcionar 61a (346,6 g, 74 %) en forma de una espuma de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,22 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,36 (p, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,95 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 4,72 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 4,34 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 4,23 (c, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,72 (m, 2H), 1,49 (dd, *J* = 7,1, 3,4 Hz, 2H), 1,43 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,34 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). CLEM (m/z) 477,85 [M+H].

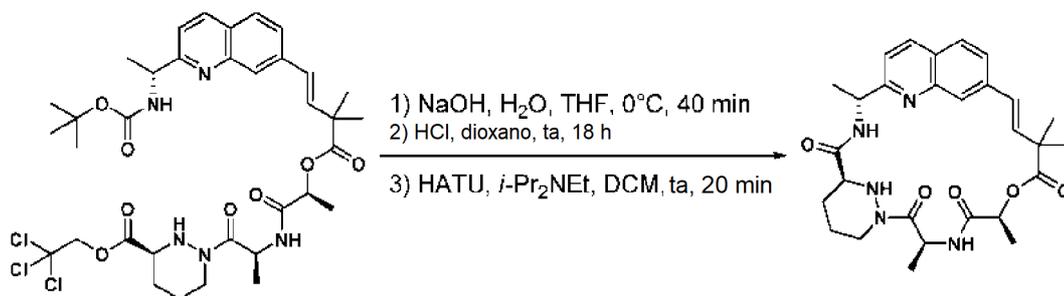
35

## Compuesto 61b



- 5 Al ácido (R,E)-4-(2-(1-(*tert*-butoxicarbonilamino)etil)quinolin-7-il)-2,2 dimetilbut-3-enoico N-Boc (150,9 mg, 0,390 mmol), 61a (191,6 mg, 0,468 mmol) y DMAP (115,3 mg, 0,936 mmol) en DCM (2,2 ml, 0,1 M) a 0 °C en Ar se le añadió *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (0,16 ml, 0,936 mmol) seguido de 2-metil-6-nitrobenzoico anhídrido (278,6 mg, 0,780 mmol). La reacción se calentó a ta y, después de 60 minutos, se diluyó con DCM (10 ml), se lavó con NH<sub>4</sub>Cl<sub>(ac)</sub> sat. (15 ml). El acuoso se extrajo con DCM (2 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O (50 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentraron al vacío. El compuesto se purificó a través de una cromatografía en columna (EtOAc al 0-75 %/hexano) para proporcionar 61b (214,8 mg, 71 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,11 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 8,04 (m, 2H), 7,72 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,70 (dd, *J* = 20,5, 10,7 Hz, 4H), 5,22 (m, 2H), 4,94 (dd, *J* = 11,8, 8,2 Hz, 3H), 4,71 (d, *J* = 11,9 Hz, 2H), 4,32 (m, 1H), 3,68 (m, 2H), 2,82 (m, 3H), 2,16 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,68 (m, 2H), 1,54 (s, 6H), 1,51 (d, *J* = 7,5 Hz, 6H), 1,47 (s, 9H), 1,42 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,29 (m, 3H). CLEM (m/z) 770,17 [M+H].

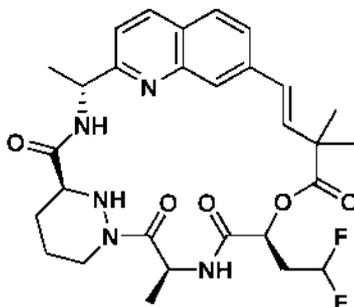
## Compuesto 61



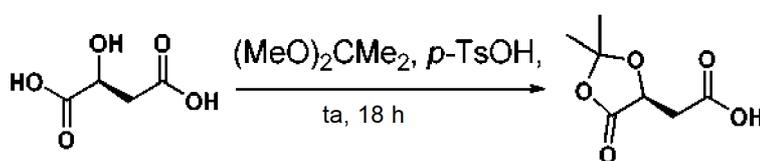
- 20 Al 61b (214,8 mg, 0,279 mmol) en THF (2,8 ml, 0,1 M) a 0 °C se le añadió NaOH<sub>(ac)</sub> 0,3 M (0,93 ml, 0,249 mmol). Después de 40 minutos, la reacción se interrumpió con HCl 1 M<sub>(ac)</sub> (0,29 ml) a ~pH 4. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc (15 ml), se lavó con agua (3 x 5 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró al vacío para proporcionar una espuma de color amarillo (190,1 mg). El material en bruto se disolvió en dioxano (1 ml) y se añadió una solución HCl (3 ml, 4 M en dioxano). Después de 18 horas, la suspensión se concentró al vacío hasta un sólido de color amarillo (175,3 mg). El material en bruto en DMF (5 ml) se diluyó con DCM (750 ml, 0,0003 M) y se añadió *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (0,30 ml, 1,62 mmol), seguido de HATU (151,9 mg, 0,400 mmol). Después de 20 minutos, la mezcla se lavó con LiCl<sub>(ac)</sub> al 5 % (2 x 500 ml) y salmuera (500 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró al vacío hasta un residuo de color naranja. Las impurezas se trituraron con DCM/*t*BME para proporcionar 61 (68,0 mg, 47 %) en forma de un residuo de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,98 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 7,45 (s, 2H), 6,69 (d, *J* = 15,4 Hz, 2H), 6,43 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 5,80 (m, 1H), 5,41 (m, 1H), 4,57 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 4,15 (s, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,66 (m, 4H), 3,55 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,58 (m, 1H), 1,97 (d, *J* = 14,1 Hz, 1H), 1,56 (m, 6H), 1,44 (m, 6H). CLEM (m/z) 522,23 [M+H]. Ta = 4,75 min.

35

## Ejemplo 62, Compuesto 62



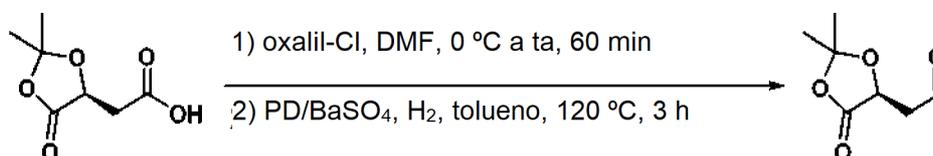
## 5 Compuesto 62a



Al ácido L-(-)-málico (10 g, 74,6 mol) y monohidrato del ácido p-toluenosulfónico (172,5 mg, 7,46 mmol) se le añadió 2,2-dimetoxipropano (75 ml, 1 M). Después de 18 horas, se añadieron agua (50 ml) y  $\text{NaHCO}_3$  (72,3 mg) y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron al vacío hasta un aceite de color amarillo. El material se purificó mediante cristalización con  $\text{Et}_2\text{O}$ /hexano para proporcionar 62a (11,2 g, 88 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4,72 (dd,  $J = 6,6, 3,9$  Hz, 1H), 3,00 (dd,  $J = 17,3, 3,9$  Hz, 1H), 2,86 (dd,  $J = 17,3, 6,6$  Hz, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,57 (s, 3H).

15

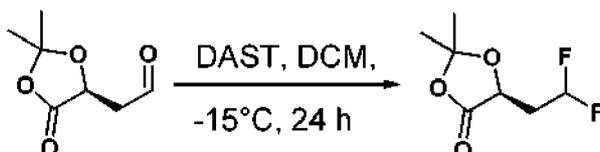
## Compuesto 62b



Al 62a (385,9 g, 2,21 mmol) en DCM (22 ml, 0,1 M) a 0 °C se le añadió cloruro de oxalilo (0,23 ml, 2,66 mmol) seguido de una gota de DMF. La reacción se calentó a ta y se agitó durante 60 minutos. Después, la reacción se concentró al vacío para proporcionar agujas de color amarillo pálido. El producto en bruto se disolvió en tolueno (22 ml, 0,1 M) y se añadió  $\text{Pd/BaSO}_4$  (111,9 mg). La mezcla se purgó con  $\text{H}_2$  y se sometió a reflujo durante 3 horas. Después, la reacción se enfrió a ta, se enfrió a través de celite, se enjuagó con  $\text{EtOAc}$ , y se concentró al vacío para proporcionar 62b (160 mg, 47 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,78 (s, 1H), 4,79 (dd,  $J = 7,0, 3,5$  Hz, 1H), 3,09 (dd,  $J = 18,3, 3,5$  Hz, 1H), 2,92 (dd,  $J = 18,3, 7,0$  Hz, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,58 (s, 3H).

20

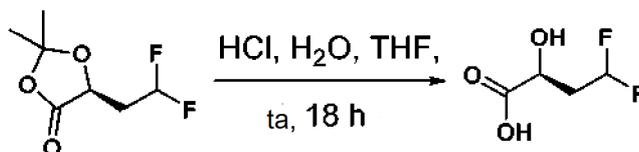
## Compuesto 62c



Al 62b (1 g, 5,55 mmol) en DCM (11 ml, 0,5 M) a -15 °C se le añadió DAST (0,88 ml, 6,66 mmol) y la reacción se dejó calentar a ta lentamente. Después de 14 horas, la reacción se detuvo lentamente con  $\text{NaHCO}_3$  (ac.) sat. frío (10 ml), las fases se separaron y los acuosos se extrajeron con DCM (2 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron al vacío para proporcionar 62c (956,2 mg, 92 %) en forma de un aceite de color amarilla-naranja. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,01 (td,  $J = 56,1, 5,4, 4,1$  Hz, 1H), 4,53 (ddd,  $J = 8,4, 4,0, 0,8$  Hz, 1H), 2,52 - 2,36 (m, 1H), 2,32 - 2,15 (m, 1H), 1,65 - 1,60 (m, 3H), 1,56 - 1,53 (m, 3H). RMN  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -117,10 - -119,71 (m).

25

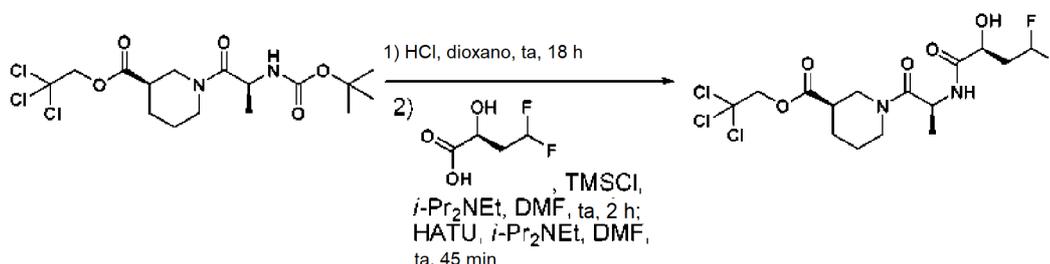
## Compuesto 62d



- 5 Al 62c (956,2 mg, 5,31 mmol) en THF (5 ml, 1 M) se le añadió HCl 1 M<sub>(ac.)</sub> (5 ml, 1 M). Después de 18 horas, la reacción se saturó con NaCl y se extrajo Et<sub>2</sub>O (2 x 20 ml) y THF (15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para proporcionar 62d (654,8 mg, 88 %) en forma de un aceite transparente. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,06 (tdd, *J* = 56,4, 5,5, 4,2 Hz, 1H), 4,48 - 4,39 (m, 1H), 2,51 - 2,33 (m, 1H), 2,33 - 2,12 (m, 1H). RMN <sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -117,40 - -120,28 (m).

10

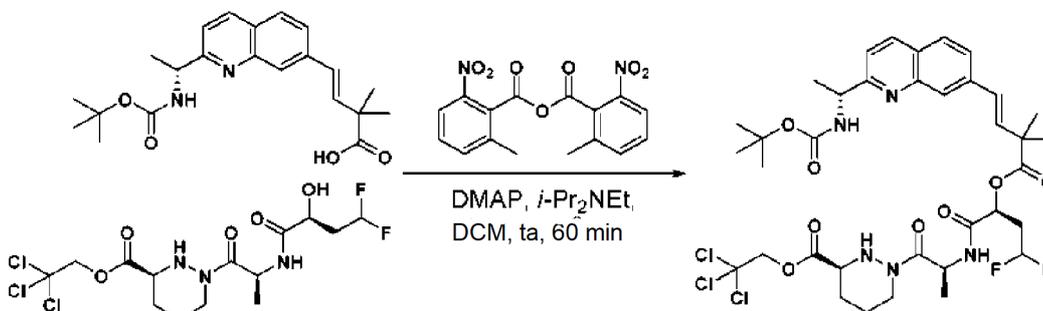
## Compuesto 62e



- 15 Al 1d (2,75 g, 6,37 mmol) en dioxano (2 ml) se le añadió una solución de HCl (6,5 ml, 25,5 mmol, 4 M en dioxano). Después de agitar durante 18 horas, la reacción se concentró al vacío para proporcionar el dipéptido libre en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido.

- 20 Al 62d (654,8 mg, 4,67 mmol) en DMF (16 ml, 0,3 M) se le añadió TMSCl (0,59 ml, 4,67 mmol), seguido de *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (2,0 ml, 11,7 mmol). Después de 2 horas, el dipéptido libre se añadió en DMF (6 ml, 1 M) seguido de *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (4,0 ml, 23,4 mmol) y HATU (2,66 g, 7,01 mmol). Después de 45 minutos, la reacción se concentró al vacío hasta 5 ml, se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> (ac.) sat. (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con LiCl (ac.) 5 % (4 x 50 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentraron al vacío. El compuesto se purificó a través de cromatografía en columna (EtOAc al 50-100 %/hexano) para proporcionar 62e (1,24 g, 59 %) en forma de una espuma de color castaño. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 86,06 (m, 1H), 5,36 (p, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,95 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 4,72 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 4,32 (m, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 2,16 (m, 2H), 1,94 (m, 1H), 1,74 (m, 2H), 1,34 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). RMN <sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -117,56 (dt, *J* = 56,4, 16,5 Hz). CLEM (*m/z*) 456,03 [M+H].

## 30 Compuesto 62f

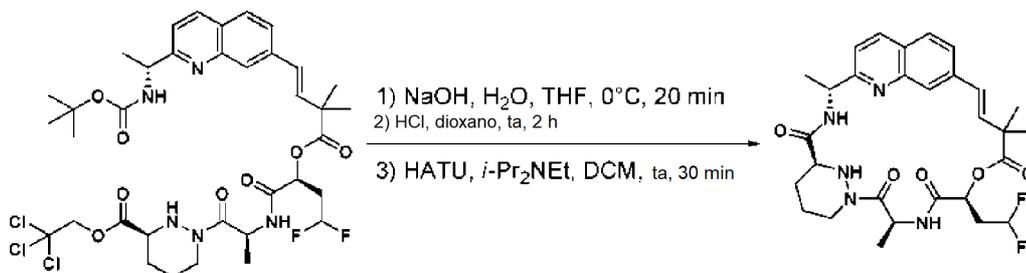


- 35 A ácido (R,E)-4-(2-(1-(*tert*-butoxicarbonilamino)etil)quinolin-7-il)-2,2 dimetilbut-3-enoico N-Boc (98,7 mg, 0,220 mmol), 62e (115,3 mg, 0,264 mmol) y DMAP (66,1 mg, 0,528 mmol) en DCM (2,2 ml, 0,1 M) en Ar se le añadió *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (0,10 ml, 0,528 mmol) seguido de 2-metil-6-nitrobenzoico anhídrido (115,9 mg, 0,330 mmol). Después de 60 minutos, la reacción se diluyó con DCM (10 ml), se lavó con NH<sub>4</sub>Cl (ac.) sat. (10 ml). El acuoso se extrajo con DCM (10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O (15 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentraron al vacío. El compuesto se purificó a través de cromatografía en columna (EtOAc al 20-100 %/hexano) para proporcionar 62f (159,0 mg, 89 %) de una espuma de color amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,02

40

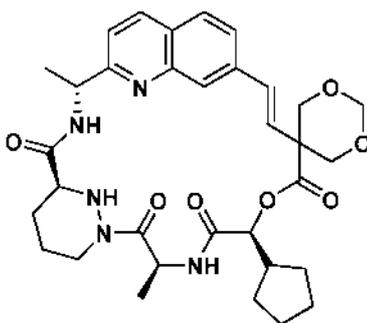
(d,  $J = 15,5$  Hz, 1H), 7,78 - 7,60 (m, 3H), 7,18 (s, 1H), 6,71 (m, 2H), 5,93 (tt,  $J = 55,9, 4,4$  Hz, 1H), 5,37 (dd,  $J = 7,5, 4,3$  Hz, 1H), 5,23 (m, 1H), 4,91 (d,  $J = 11,9$  Hz, 1H), 4,69 (d,  $J = 11,9$  Hz, 1H), 4,25 (d,  $J = 9,7$  Hz, 1H), 3,76 (d,  $J = 11,0$  Hz, 1H), 3,64 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,15 (m, 2H), 1,88 (dt,  $J = 3,8, 2,8$  Hz, 2H), 1,67 (dc,  $J = 12,4, 6,4$  Hz, 6H), 1,55 (d,  $J = 7,0$  Hz, 9H), 1,44 (s, 12H). RMN  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -115,88 (ddt,  $J = 55,4, 33,0, 17,6$  Hz). CLEM (m/z) 822,19 [M+H].

## Compuesto 62

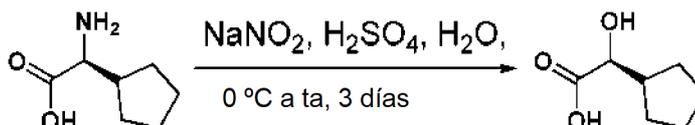


Al 62f (158,0 mg, 0,194 mmol) en THF (2,0 ml, 0,1 M) a 0 °C se le añadió  $\text{NaOH}_{(\text{ac.})}$  0,3 M (0,65 ml, 0,194 mmol). Después de 20 minutos, la reacción se interrumpió con HCl 1  $M_{(\text{ac.})}$  (0,2 ml) a  $\sim$ pH 4. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con agua (3 x 5 ml) y salmuera (5 ml), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , y se concentró al vacío para proporcionar un residuo de color amarillo (153,9 mg). El material en bruto se disolvió en dioxano (1 ml) y se añadió una solución de HCl (1 ml, 4 M en dioxano). Después de 2 horas, la suspensión se concentró al vacío hasta un sólido de color amarillo (202,5 mg). El material en bruto en DMF (2 ml, 0,1 M) se diluyó con DCM (650 ml, 0,0003 M) y se añadió  $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$  (0,17 ml, 0,982 mmol), seguido de HATU (89,9 mg, 0,232 mmol). Después de 30 minutos, la mezcla se lavó con LiCl al 5 % (2 x 300 ml),  $\text{NaHCO}_3$  sat. (300 ml) y salmuera (300 ml), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC prep. (Gemini, MeCN al 30-90/ $\text{H}_2\text{O}$ ) para proporcionar 62 (39,2 mg, 36 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,02 (s, 1H), 8,09 (d,  $J = 18,2$  Hz, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,70 (d,  $J = 16,0$  Hz, 2H), 6,43 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 6,30 (d,  $J = 15,8$  Hz, 1H), 5,99 (d,  $J = 55,2$  Hz, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,48 (s, 1H), 5,23 (s, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,56 (d,  $J = 12,9$  Hz, 1H), 3,55 (m, 2H), 2,58 (t,  $J = 11,7$  Hz, 2H), 2,40 (m, 4H), 1,67 (m, 6H), 1,58 (m, 5H), 1,49 (m, 9H). RMN  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -117,00 (ddt,  $J = 61,8, 56,0, 14,9$  Hz). CLEM (m/z) 690,33 [M+H]. Tr = 5,178 min.

## Ejemplo 63, Compuesto 63



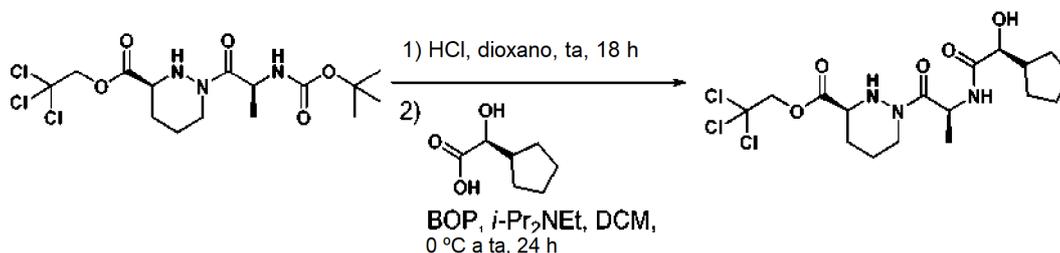
## 30 Compuesto 63a



Al ácido (S)-2-amino-2-ciclopentilacético (1 g, 6,98 mmol) en  $\text{H}_2\text{SO}_4$  1 M (14 ml, 0,5 M) a 0 °C se le añadió  $\text{NaNO}_2$  (ac.) 2 M (11,5 ml, 10,5 mmol) lentamente y la reacción se calentó a ta. Después de 48 horas, la reacción se enfrió de nuevo hasta 0 °C, más  $\text{NaNO}_2$  2 M (10 ml, 9,11 mmol), y la reacción se calentó a ta. Después de 3 días, la reacción se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró al vacío para proporcionar 63a (925 mg, 83 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  3,79 (d,  $J = 5,9$  Hz, 1H), 2,18 - 2,04 (m, 1H), 1,63 - 1,33 (m, 8H).

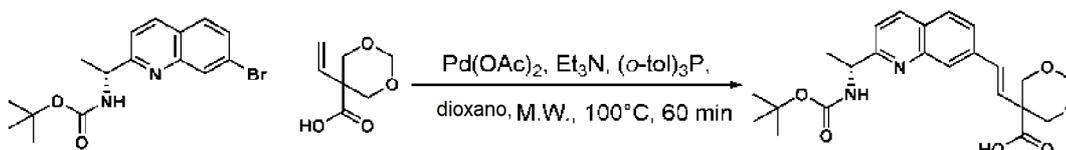
40

## Compuesto 63b



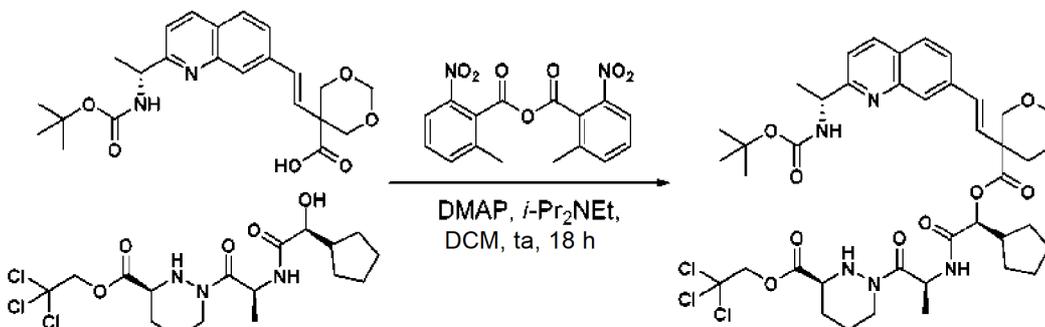
- 5 A 1d (4 g, 9,24 mmol) en dioxano (5 ml) se le añadió una solución de HCl (34 ml, 0,25 M, 4 M en dioxano). Después de agitar durante 18 horas, la reacción se concentró al vacío para proporcionar el dipéptido libre (3,69 g) en forma de un sólido amorfo de color amarillo. A 63a (501,5 mg, 3,48 mmol), dipéptido (1,28 g, 3,48 mmol) y *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (0,61 ml, 3,48 mmol) en DCM (35 ml, 0,05 M) a 0 °C se le añadió hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-ilo)tris(dimetilamino)fosfonio (1,25 g, 4,17 mmol) y la reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 24  
10 horas, la reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con ácido cítrico al 10 % (2 x 100 ml), NaHCO<sub>3</sub> sat. (2 x 100 ml) y salmuera (200 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna equipado con un ELSD (EtOAc al 0-100 %/hexano) proporcionó 63b (458,3 mg, 20 %) en forma de un aceite de color naranja dorado. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,95 (s, 1H), 5,35 (p, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,94 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 4,69 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 4,30 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 4,07 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 3,69 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,72 (m, 3H), 1,55 (m, 8H), 1,32 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). CLEM (m/z) 458,20 [M+H].

## Compuesto 63c



- 20 A 39a (636 mg, 1,81 mmol) y 48f (286 mg, 1,81 mmol) en dioxano (14,5 ml, 0,125 M) se le añadieron acetato de paladio (II) (61,5 mg, 0,272 mmol), tris(2-metilfenil)fosfina (168 mg, 0,543 mmol), trietilamina (0,71 ml, 5,43 mmol). La mezcla se calentó en un reactor de microondas hasta 100 °C durante 60 minutos. La reacción se filtró a través de celite, se enjuagó con acetato de etilo y se concentró al vacío. El material en bruto se suspendió en Et<sub>2</sub>O (15 ml) y se extrajo con NaHCO<sub>3</sub> (ac.) sat. (9 x 30 ml). Los acuosos combinados se acidificaron hasta ~pH 4 usando HCl 1 M(ac.), se extrajeron con EtOAc (3 x 500 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (457 mg, 59 %) en forma de una espuma de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,16 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,90 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 6,38 (m, 2H), 5,01 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 4,85 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 4,58 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 1,58 (s, 3H), 1,43 (s, 9H). CLEM (m/z) 429,00 [M+H].

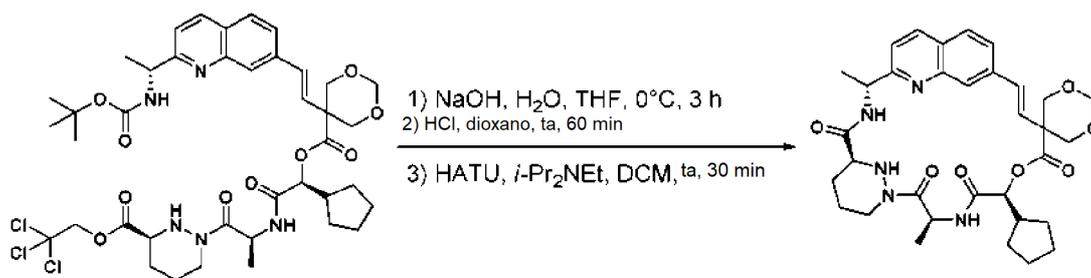
## Compuesto 63d



- 35 Al ácido 1,3-dioxano carboxílico 63c protegido con N-Boc (149,7 mg, 0,35 mmol), compuesto 63b (189,3 mg, 0,42 mmol) y DMAP (104,5 mg, 0,84 mmol) en DCM (3,5 ml, 0,1 M) en Ar se le añadió *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (0,15 ml, 0,84 mmol) seguido de 2-metil-6-nitrobenzoico anhídrido (181,6 mg, 0,525 mmol). Después de 18 horas, la reacción se diluyó con DCM (10 ml), se lavó con agua (3 x 10 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró al vacío hasta una espuma de

color amarillo que se purificó a través de cromatografía en columna (EtOAc al 0-100 %/hexano) para proporcionar 63d (192,0 mg, 51 %) en forma de una espuma de color blanquecino. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,04 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,29 (d,  $J = 7,4$  Hz, 2H), 6,74 (d,  $J = 16,7$  Hz, 1H), 6,17 (d,  $J = 16,2$  Hz, 2H), 5,35 (d,  $J = 4,3$  Hz, 1H), 5,32 (d,  $J = 7,1$  Hz, 1H), 5,16 (d,  $J = 5,9$  Hz, 1H), 4,97 (d,  $J = 6,1$  Hz, 1H), 4,92 (d,  $J = 12,0$  Hz, 1H), 4,75 (d,  $J = 5,9$  Hz, 1H), 4,68 (m, 3H), 4,31 (d,  $J = 12,6$  Hz, 1H), 3,73 (m, 5H), 2,85 (m, 2H), 2,13 (m, 1H), 1,76 (m, 4H), 1,58 (m, 12H), 1,45 (s, 9H), 1,27 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H). CLEM (m/z) 868,15 [M+H].

## Compuesto 63



10

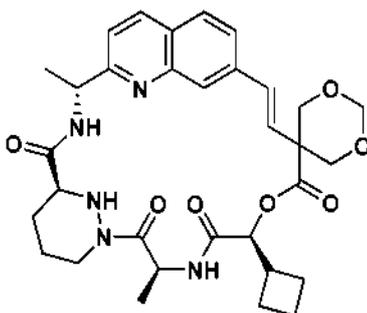
A 63c (192,0 mg, 0,219 mmol) en THF (2,2 ml, 0,1 M) a 0 °C se le añadió  $\text{NaOH}_{(\text{ac})}$  0,3 M (0,55 ml, 0,656 mmol). La reacción se controló por CLEM cada hora, con adiciones de  $\text{NaOH}_{(\text{ac})}$  0,3 M. La reacción se mostró completa después de 3 horas y se detuvo con  $\text{HCl}$  1 M  $_{(\text{ac})}$  (0,34 ml) hasta  $\sim\text{pH}$  4. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc (15 ml), se lavó con agua (3 x 5 ml), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , y se concentró al vacío para proporcionar una espuma de color amarillo (171,4 mg). El material en bruto se disolvió en dioxano (1 ml) y se añadió una solución  $\text{HCl}$  (3 ml, 4 M en dioxano). Después de 60 min, la suspensión se concentró al vacío hasta un sólido de color amarillo (193,1 mg). El material en bruto en DMF (1 ml) se diluyó con DCM (100 ml) y se añadió  $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$  (0,22 ml, 1,23 mmol), seguido de HATU (113,8 mg, 0,295 mmol). Después de 30 minutos, la mezcla se lavó con  $\text{LiCl}$  al 5 % (3 x 100 ml),  $\text{NaHCO}_3$  sat. (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , y se concentró al vacío hasta un residuo de color naranja. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 25-100 %/hexano) para proporcionar 63 (46,0 mg, 26 %) en forma de un residuo de color blanquecino. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,04 (d,  $J = 5,7$  Hz, 1H), 8,16 - 8,03 (m, 4H), 7,72 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,48 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 7,24 (s, 1H), 6,76 (d,  $J = 16,4$  Hz, 2H), 6,48 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 6,14 (d,  $J = 16,5$  Hz, 1H), 5,90 - 5,79 (m, 1H), 5,15 (m, 2H), 5,00 (d,  $J = 5,8$  Hz, 1H), 4,81 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 4,57 (m, 4H), 3,91 (dd,  $J = 44,8, 11,5$  Hz, 3H), 3,56 (m, 2H), 2,57 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 1,62 (m, 8H). CLEM (m/z) 620,48 [M+H].  $T_a = 2,60$  min.

15

20

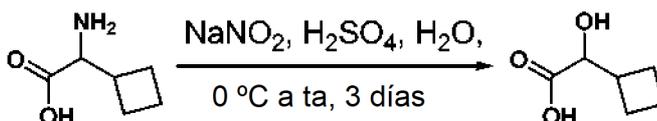
25

## Ejemplo 64: el compuesto 64, Ejemplo 64



30

## Compuesto 64a

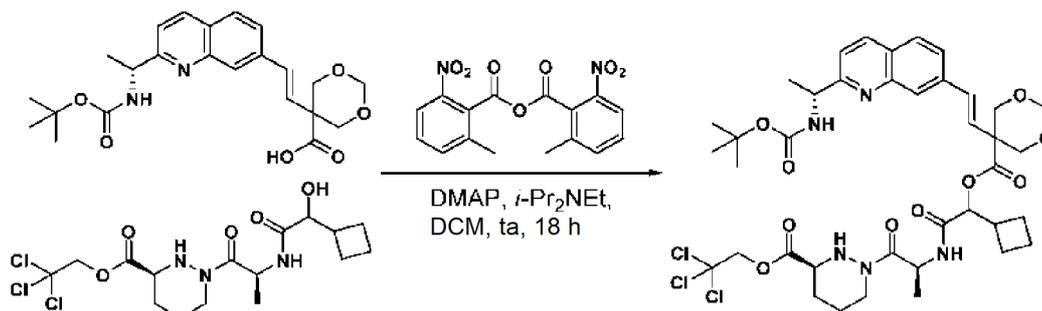


35

Al ácido 2-amino-2-ciclobutilacético (1 g, 6,04 mmol) en  $\text{H}_2\text{SO}_4_{(\text{ac})}$  1 M (12 ml, 0,5 M) a 0 °C se le añadió  $\text{NaNO}_2_{(\text{ac})}$  2 M (15 ml, 30,19 mmol) lentamente y la reacción se dejó calentar a  $t_a$  lentamente. Después de 3 días, la RMN  $^1\text{H}$  mostró que no había material de partida y la reacción se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron al vacío para proporcionar 64a (495,0 g, 44 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  3,78 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 2,62 (m, 1H), 1,94 (m, 4H).

40

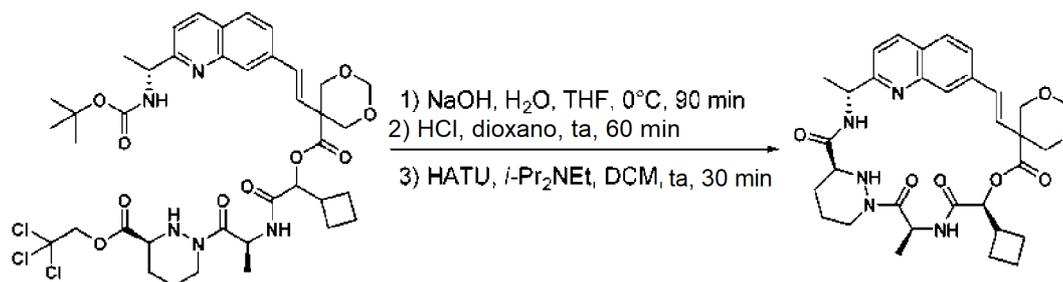
## Compuesto 64b



- 5 Al ácido quinolinil 1,3-dioxano carboxílico 63c protegido con N-Boc (105,3 mg, 0,245 mmol) y un tripéptido (preparado usando 64a a partir del método descrito durante 1e)(129,9 mg, 0,294 mmol) y DMAP (73,5 mg, 0,588 mmol) en DCM (3 ml, 0,1 M) en argón se le añadió *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (0,10 ml, 0,588 mmol) seguido de 2-metil-6-nitrobenzoico anhídrido (127,0 mg, 0,268 mmol). Después de 18 horas, la reacción se diluyó con DCM (10 ml), se lavó con agua (3 x 5 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró al vacío hasta una espuma de color pardo que se
- 10 purificó a través de cromatografía en columna (EtOAc al 0-100 %/hexano) para proporcionar 64b (201,3 mg, 85 %) en forma de una espuma de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,06 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,18 (m, 1H), 5,32 (m, 2H), 5,17 (dd, *J* = 17,5, 5,9 Hz, 1H), 4,90 (m, 2H), 4,74 (m, 4H), 4,38 (m, 1H), 3,79 (m, 5H), 3,00 (m, 1H), 2,86 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 2,14 (m, 2H), 1,88 (m, 8H), 1,62 (m, 4H), 1,53 (s, 3H), 1,46 (s, 9H). CLEM (*m/z*) 856,16 [M+H].

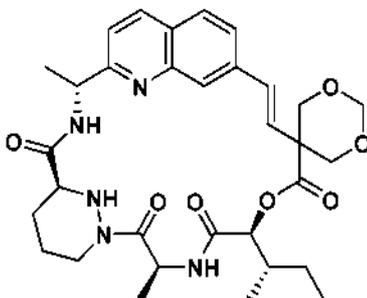
15

## Compuesto 64

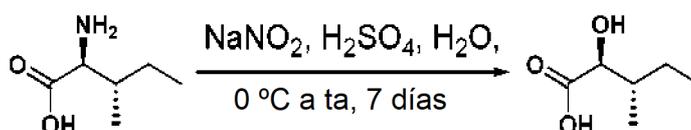


- 20 Al 64b (201,3 mg, 0,235 mmol) en THF (2,5 ml, 0,1 M) a 0 °C se le añadió NaOH<sub>(ac.)</sub> 0,3 M (0,58 ml, 0,177 mmol). La reacción se controló por CLEM cada hora, con adiciones de NaOH<sub>(ac.)</sub> 0,3 M. La reacción se mostró completa después de 90 minutos y se detuvo con HCl 1 M<sub>(ac.)</sub> (0,26 ml) hasta ~pH 4. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc (15 ml), se lavó con agua (3 x 5 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró al vacío para proporcionar una espuma de color blanco. El material en bruto se disolvió en dioxano (1 ml) y se añadió una solución HCl (3 ml, 4 M en
- 25 dioxano). Después de 60 min, la suspensión se concentró al vacío hasta un sólido de color amarillo. El material en bruto en DMF (0,5 ml) se diluyó con DCM (100 ml) y se añadió *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (0,22 ml, 1,26 mmol) seguido, por HATU (119,6 mg, 0,302 mmol). Después de 30 minutos, la mezcla se lavó con LiCl<sub>(ac.)</sub> al 5 % (3 x 100 ml), NaHCO<sub>3</sub> sat. (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC prep. (Synergi Polar-RP, MeCN al 40-55 %/H<sub>2</sub>O) para proporcionar 64 (3,5 mg, 2 %) en forma de un residuo
- 30 de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,48 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,66 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 6,35 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 6,20 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,53 (m, 1H), 5,30 (m, 1H), 4,94 (dd, *J* = 7,2, 3,2 Hz, 2H), 4,87 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 4,48 (m, *J* = 9,8 Hz, 3H), 4,06 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,94 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 3,76 (m, 2H), 2,68 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 1,92 (m, 13H), 1,64 (m, 6H). CLEM (*m/z*) 606,46 [M+H]. Tr = 3,57 min (Gemini 5u C18 110Å, 50 x 4,60 mm 5 micrómetros de columna, 10 min, 2 ml/min, acetonitrilo al 5-
- 35 100 %/agua, modificador de TFA al 0,1 %).

## Ejemplo 65, Compuesto 65

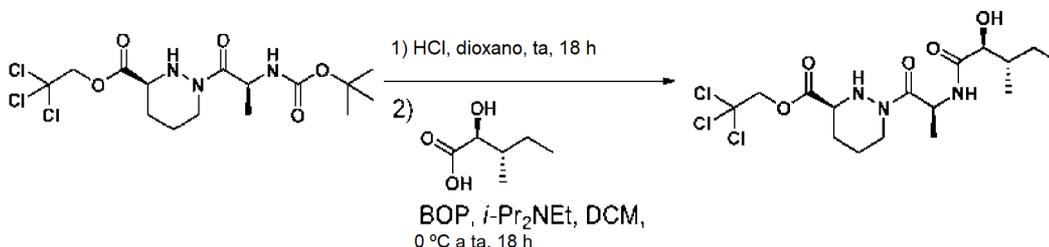


## 5 Compuesto 65a



10 A L-isoleucina (2 g, 15,2 mmol) en  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (ac.) 1 M (30 ml, 0,5 M) a 0 °C se le añadió  $\text{NaNO}_2$  (ac.) 2 M (11,5 ml, 22,9 mmol) lentamente y la reacción se dejó calentar a ta lentamente. Después de 7 días, la reacción se saturó con  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ , se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró al vacío para proporcionar 65a (1,25 g, 57 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{d}_6$ -DMSO):  $\delta$  3,77 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,40 (m, 1H), 1,15 (1H), 0,84 (dd,  $J = 15,0, 7,2$  Hz, 6H).

## 15 Compuesto 65b

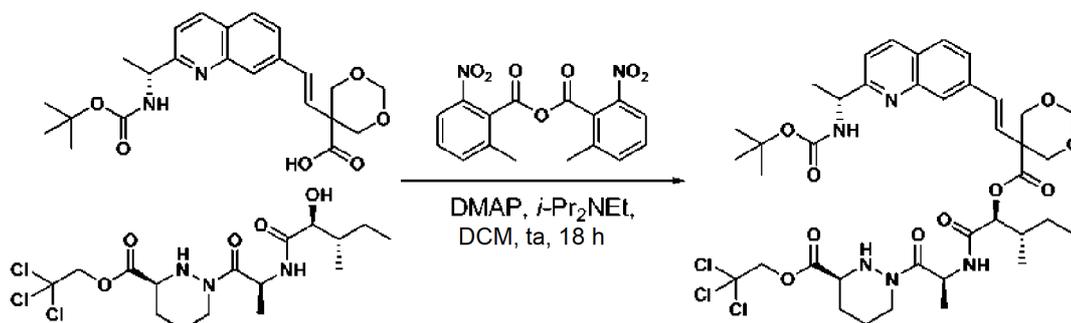


20 A 1d (5,88 g, 13,6 mmol) se le añadió una solución de HCl (13,6 ml, 1 M, 4 M en dioxano). Después de agitar durante 18 horas, la reacción se concentró al vacío para proporcionar el dipéptido libre en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido. A 65a (492,4 mg, 3,78 mmol), dipéptido (1,39 g, 3,78 mmol) y  $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$  (0,66 ml, 3,787 mmol) en DCM (40 ml, 0,1 M) a 0 °C se le añadió hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (1,38 g, 4,54 mmol) y la reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente. Después de 18 horas, la reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con ácido cítrico al 10 % (200 ml),  $\text{NaHCO}_3$  sat. (200 ml), y salmuera (200 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y se concentró al vacío.

25 La purificación por cromatografía en columna equipado con un ELSD (EtOAc al 0-100 %/hexano) proporcionó 65b (856,8 mg, 51 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,18 (s, 1H), 5,39 (m, 1H), 4,95 (d,  $J = 11,9$  Hz, 1H), 4,71 (d,  $J = 11,9$  Hz, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,00 (d,  $J = 3,4$  Hz, 1H), 3,70 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,73 (t,  $J = 9,7$  Hz, 2H), 1,42 (m, 1H), 1,34 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 1,24 (t,  $J = 8,7, 5,6$  Hz, 3H),

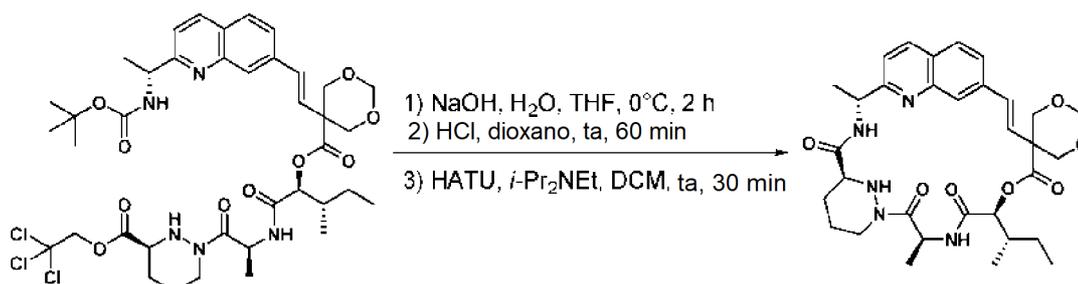
30 1,19 (m, 1H), 1,00 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H). CLEM (m/z) 46,00 [M+H].

## Compuesto 65c



5 A ácido quinolinil 1,3-dioxano carboxílico 63c protegido con N-Boc (74,9 mg, 0,175 mmol), 65b (96,2 mg, 0,175 mmol) y DMAP (52,7 mg, 0,420 mmol) en DCM (1,8 ml, 0,1 M) en Ar se le añadió *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (0,07 ml, 0,420 mmol) seguido de 2-metil-6-nitrobenzoico anhídrido (93,1 mg, 0,263 mmol). Después de 18 horas, la reacción se diluyó con DCM (10 ml), se lavó con agua (3 x 5 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró al vacío para proporcionar 65c en forma de una espuma de color amarillo (185,8 mg, 99 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,22 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 6,55 (s, 2H), 6,18 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 5,34 (m, 2H), 4,98 (m, 2H), 4,73 (m, 4H), 4,33 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H), 3,85 (dd, *J* = 27,7, 11,0 Hz, 2H), 2,18 (dt, *J* = 15,3, 8,4 Hz, 1H), 1,53 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,33 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,29 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,98 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,92 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). CLEM (*m/z*) 856,51 [M+H].

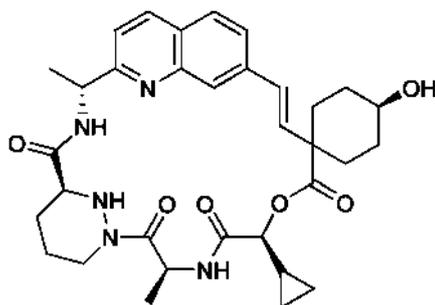
## 15 Compuesto 65



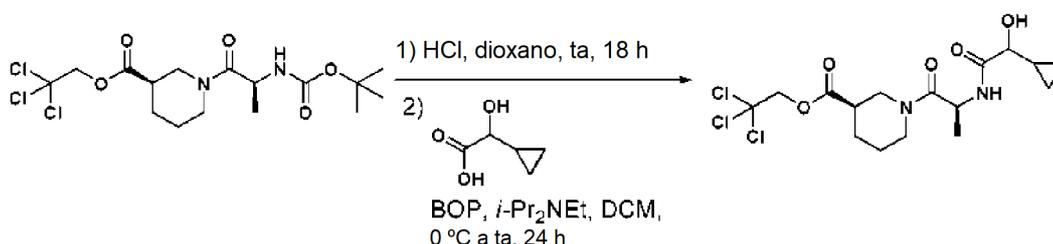
20 Al 65c (150 mg, 0,175 mmol) en THF (1,8 ml, 0,1 M) a 0 °C se le añadió NaOH<sub>(ac.)</sub> 0,3 M (0,44 ml, 0,131 mmol). La reacción se controló por CLEM durante 30 minutos, con adiciones de NaOH<sub>(ac.)</sub> 0,3 M. La reacción se mostró completa después de 2 horas y se detuvo con HCl 1 M<sub>(ac.)</sub> (0,40 ml) hasta ~pH 4. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc (15 ml), se lavó con agua (3 x 5 ml) y salmuera (5 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró al vacío para proporcionar una espuma de color amarillo (116,8 mg). El material en bruto se disolvió en dioxano (1 ml) y se añadió una solución HCl (3 ml, 4 M en dioxano). Después de 60 min, la suspensión se concentró al vacío hasta un sólido de color naranja. El material en bruto en DMF (1 ml) se diluyó con DCM (100 ml) y se añadió *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (0,22 ml, 1,26 mmol), seguido de HATU (305,2 mg, 0,803 mmol). Después de 30 minutos, la mezcla se lavó con LiCl<sub>(ac.)</sub> al 5 % (3 x 100 ml), sat. NaHCO<sub>3 (ac.)</sub> (100 ml), y salmuera (100 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró al vacío hasta un residuo de color naranja. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (MeCN al 20-100 %/H<sub>2</sub>O). El residuo se disolvió en EtOAc (20 ml) y se lavó con LiCl al 5 % (10 x 10 ml) para proporcionar 65 (24,2 mg, 13 %) en forma de un residuo de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,09 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,3 (s, 1H), 6,73 (d, *J* = 16,5 Hz, 2H), 6,33 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,14 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 5,02 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 4,80 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 4,65 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 4,56 (d, *J* = 11,6 Hz, 2H), 3,95 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 3,83 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 3,56 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,61 (m, 10H), 1,26 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,01 (d, *J* = 5,8 Hz, 3H). CLEM (*m/z*) 608,47 [M+H]. Tr = 3,67 min.

35

## Ejemplo 66, Compuesto 66

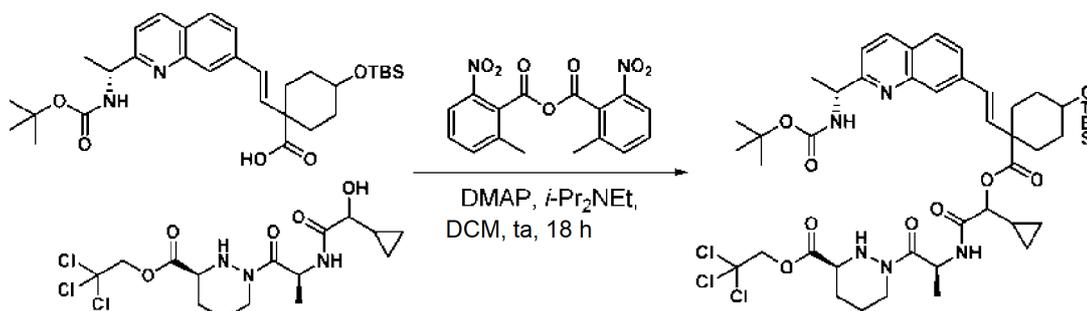


## 5 Compuesto 66a



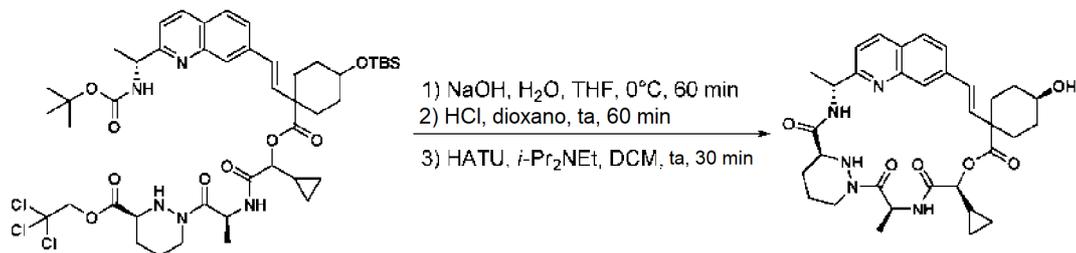
A 1d (4 g, 9,24 mmol) en dioxano (5 ml) se le añadió una solución de HCl (34 ml, 0,25 M, 4 M en dioxano). Después de agitar durante 18 horas, la reacción se concentró al vacío para proporcionar el dipéptido libre (3,69 g) en forma de un sólido amorfo de color amarillo. A ácido  $\alpha$ -hidroxi ciclopropil acético (obtenido de ArkPharm, Inc.), (493,5 mg, 4,09 mmol), dipéptido (1000 mg, 2,72 mmol) y  $i$ -Pr<sub>2</sub>NEt (0,48 ml, 2,72 mmol) en DCM (45 ml, 0,05 M) a 0 °C se le añadió hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-ilo)tris(dimetilamino)fosfonio (981,1 mg, 3,27 mmol) y la reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente. Después de 24 horas, la reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con ácido cítrico al 10 % (5 x 50 ml), NaHCO<sub>3</sub> (ac.) sat. (2 x 50 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna equipado con un ELSD (EtOAc al 0-100 %/hexano) proporcionó 66a (425,8 mg, 36 %) en forma de una espuma de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,14 (m, 1H), 5,37 (m, 1H), 4,95 (d,  $J$  = 12,0 Hz, 1H), 4,72 (dd,  $J$  = 12,0, 2,8 Hz, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,48 (dd,  $J$  = 12,0, 8,2 Hz, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,86 (d,  $J$  = 10,3 Hz, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,73 (m, 2H), 1,35 (m, 3H), 1,09 (m, 1H), 0,67 (m, 1H), 0,54 (m, 3H). CLEM (m/z) 430,12 [M+H].

## Compuesto 66b



Al N-Boc quinolinil carboxilato 74c indicado (242,1 mg, 0,451 mmol), 66a (238,4 mg, 0,451 mmol) y DMAP (132,3 mg, 1,08 mmol) en Ar se le añadió  $i$ -Pr<sub>2</sub>NEt (0,19 ml, 1,08 mmol) seguido de 2-metil-6-nitrobenzoico anhídrido (235,6 mg, 0,676 mmol). Después de 18 horas, la reacción se diluyó con DCM (10 ml), se lavó con agua (3 x 10 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró al vacío hasta una espuma de color amarillo que se purificó a través de cromatografía en columna (EtOAc al 0-100 %/hexano) para proporcionar 66b (313,7 mg, 66 %) en forma de un aceite de color dorado pálido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,05 (d,  $J$  = 8,3 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,70 (d,  $J$  = 8,3 Hz, 1H), 7,62 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,76 (d,  $J$  = 16,6 Hz, 1H), 6,43 (d,  $J$  = 16,3 Hz, 1H), 6,19 (m, 1H), 5,25 (m,  $J$  = 15,1 Hz, 1H), 4,92 (m, 2H), 4,81 (dd,  $J$  = 14,1, 6,4 Hz, 1H), 4,70 (dd,  $J$  = 12,7, 10,3 Hz, 1H), 4,29 (m, 1H), 3,66 (m, 3H), 2,49 (m, 1H), 2,09 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,68 (m, 4H), 1,52 (d,  $J$  = 6,2 Hz, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,29 (m, 3H), 1,12 (s, 1H), 0,57 (m, 4H). CLEM (m/z) 968,24 [M+H].

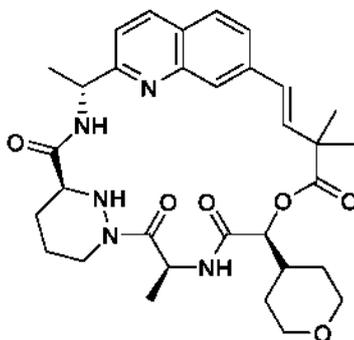
## Compuesto 66



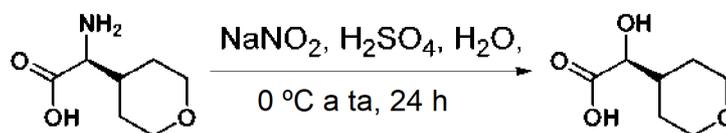
5 A 66b (313,7 mg, 0,324 mmol) en THF (3,2 ml, 0,1 M) a 0 °C se le añadió NaOH 0,3 M (0,81 ml, 0,243 mmol). La reacción se controló por CLEM durante 30 minutos, con adiciones de NaOH 0,3 M. La reacción se mostró completa después de 60 minutos y se detuvo con HCl 1 M (0,36 ml) hasta ~pH 4. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc (15 ml), se lavó con agua (3 x 5 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró al vacío para proporcionar una espuma de color amarillo pálido (283,7 mg). El material en bruto se disolvió en dioxano (1 ml) y se añadió una solución HCl  
 10 (3 ml, 4 M en dioxano). Después de 60 min, la suspensión se concentró al vacío hasta un sólido de color amarillo pálido (275,5 mg). El material en bruto en DMF (1,5 ml) se diluyó con DCM (100 ml) y se añadió *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (0,30 ml, 1,69 mmol), seguido de HATU (157,2 mg, 0,405 mmol). Después de 30 minutos, la mezcla se lavó con LiCl<sub>(ac.)</sub> al 5 % (3 x 100 ml), NaHCO<sub>3</sub> sat. (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC prep. (Synergi Polar-RP, MeCN al 35 %/H<sub>2</sub>O) y se liofilizó para proporcionar  
 15 66 (3,4 mg, 1 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,54 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,43 (s, 1H), 6,72 (dd, *J* = 19,3, 8,7 Hz, 1H), 6,48 (dd, *J* = 24,9, 16,4 Hz, 1H), 5,89 (m, 1H), 5,17 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,57 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 2,54 (m, 6H), 2,02 (m, 3H), 1,62 (m, 10H), 1,30 (m, 3H), 0,88 (m, 1H), 0,60 (m, 4H). CLEM (m/z) 604,60 [M+H]. Tr = 2,23 min (Gemini 5u C18 110Å, 50 x 4,60 mm 5 micrómetros de columna, 5 min, 2 ml/min, acetonitrilo al 5-100 %/agua, modificador de TFA al 0,1 %).

20

## Ejemplo 67: Compuesto 67



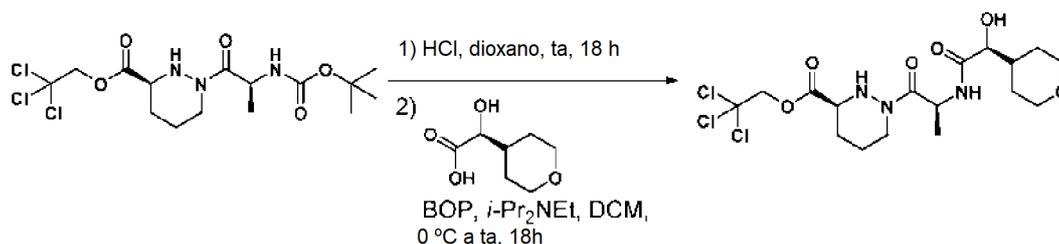
25 Compuesto 67a



30 A ácido (S)-2-amino-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acético (obtenido de AstaTech, Inc.), (1,01 g, 6,35 mmol) en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (ac.) 1 M (12,5 ml, 0,5 M) a 0 °C se le añadió NaNO<sub>2</sub> (ac.) 2 M (9,5 ml, 19,0 mmol) lentamente y la reacción se dejó calentar a ta lentamente. Después de 24 horas, La RMN <sup>1</sup>H mostró que no había material de partida y la reacción se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para proporcionar 67a (868,8 g, 85 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 3,84 (m, 2H), 3,76 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,24 (m, 2H), 1,81 (m, 1H), 1,39 (m, 4H).

35

Compuesto 67b

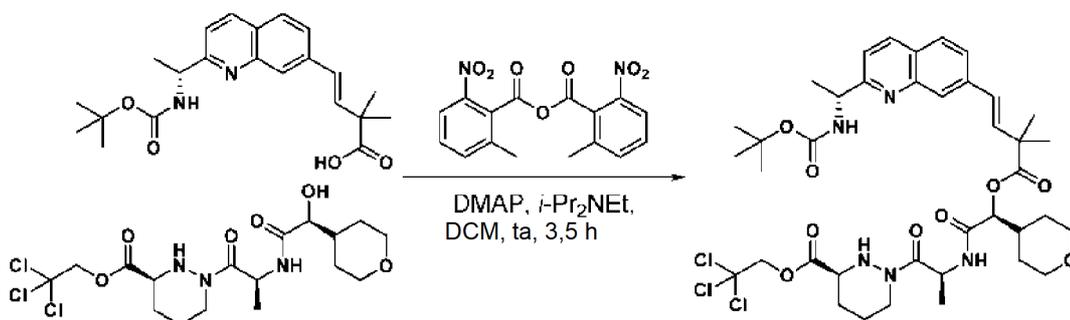


5 A 1d (5 g, 11,6 mmol) en dioxano (5 ml) se le añadió una solución de HCl (45 ml, 0,25 M, 4 M en dioxano). Después de agitar durante 18 horas, la reacción se concentró al vacío para proporcionar el dipéptido libre (4,71 g) en forma de un sólido amorfo de color amarillo.

10 A 67a (300,9 mg, 1,87 mmol), dipéptido (447,9 mg, 1,25 mmol) y *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (0,27 ml, 1,56 mmol) en DCM (16 ml, 0,1 M) a 0 °C se le añadió hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-(benciloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (827,9 mg, 1,87 mmol) y la reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente. Después de 18 horas, la reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con ácido cítrico al 10 % (3 x 100 ml), NaHCO<sub>3</sub> (ac.) sat. (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna equipado con un ELSD (EtOAc al 0-100 %/hexano) proporcionó 67b (171,3 mg, 23 %) en forma de una espuma de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,15 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,38 (p, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,95 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 4,71 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 4,31 (d, *J* = 14,2 Hz, 1H), 3,99 (m, 3H), 3,94 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,39 (m, 2H), 2,94 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,75 (dd, *J* = 19,3, 10,0 Hz, 2H), 1,64 (ddd, *J* = 24,9, 12,7, 4,6 Hz, 2H), 1,55 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 1,39 (m, 1H), 1,33 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). CLEM (m/z) 474,26 [M+H].

20

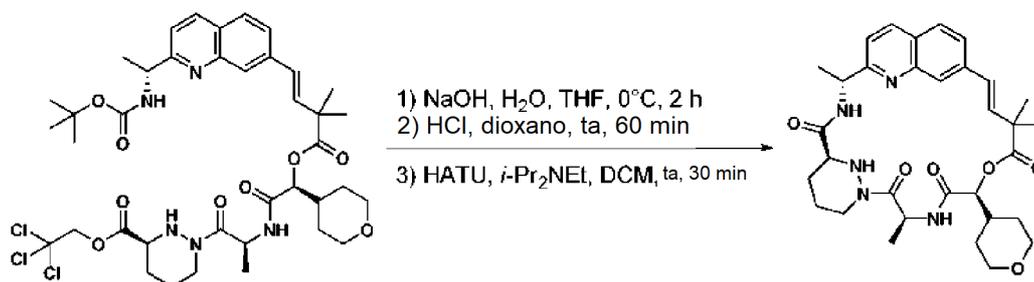
Compuesto 67c



25 A ácido (*R,E*)-4-(2-(1-(*tert*-butoxicarbonilamino)etil)quinolin-7-il)-2,2 dimetilbut-3-enoico (136,9 mg, 0,361 mmol), 67b (171,3 mg, 0,361 mmol) y DMAP (106,1 mg, 866 mmol) en DCM (3,5 ml, 0,1 M) en Ar se le añadió *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (0,15 ml, 866 mmol) seguido de 2-metil-6-nitrobenzoico anhídrido (189,2 mg, 0,541 mmol). Después de 2,5 horas, se añadió más 2-metil-6-nitrobenzoico anhídrido (50,8). Después de otra hora, la reacción se diluyó con DCM (10 ml), se lavó con agua (3 x 5 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para proporcionar 67c en forma de una espuma de color blanquecino (324,4 mg, 90 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,22 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 8,05 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,70 (d, *J* = 14,1 Hz, 1H), 6,52 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 6,22 (s, 1H), 5,14 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 4,94 (m, 2H), 4,70 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,73 (m, 1H), 3,37 (t, *J* = 12,1 Hz, 2H), 2,29 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,57 (d, *J* = 6,1 Hz, 6H), 1,52 (m, 6H), 1,48 (m, 15H), 1,28 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H). CLEM (m/z) 840,67 [M+H].

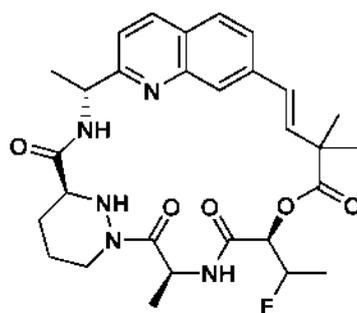
35

## Compuesto 67



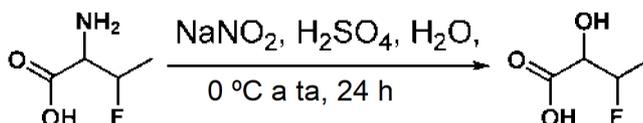
- 5 A 67c (273,5 mg, 0,325 mmol) en THF (3,4 ml, 0,1 M) a 0 °C se le añadió NaOH ac. 0,3 M (8,2 ml, 0,244 mmol). La reacción se controló por CLEM cada hora, con adiciones de NaOH ac. 0,3 M. La reacción se mostró completa después de 2 horas y se detuvo con HCl ac. 1 M (0,77 ml) hasta ~pH 4. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc (15 ml), se lavó con agua (3 x 5 ml) y salmuera (5 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró al vacío para proporcionar una espuma de color amarillo (251,0 mg). El material en bruto se disolvió en dioxano (1 ml) y se añadió HCl (3 ml, 4 M en dioxano). Después de 60 min, la suspensión se concentró al vacío hasta un sólido de color amarillo (266,8 mg). El material en bruto en DMF (1 ml) se diluyó con DCM (100 ml) y se añadió *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (0,28 ml, 1,63 mmol), seguido de HATU (148,9 g, 0,325 mmol). Después de 30 minutos, la mezcla se lavó con LiCl ac. al 5 % (3 x 100 ml), NaHCO<sub>3</sub> (ac.) sat. (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró al vacío hasta un residuo de color naranja. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 25-100/hexano) para proporcionar 67 (38,4 mg, 18 %) en forma de un residuo amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,07 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,65 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 6,43 - 6,26 (m, 1H), 5,79 (m, 1H), 5,36 (m, 1H), 5,23 (m, 1H), 5,11 (m, 1H), 4,99 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,54 (dd, *J* = 13,5, 2,5 Hz, 1H), 3,96 (d, *J* = 11,1 Hz, 2H), 3,84 (dd, *J* = 33,2, 14,1 Hz, 1H), 3,64 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 3,51 (t, *J* = 11,5 Hz, 1H), 3,33 (m, 3H), 2,57 (td, *J* = 13,1, 2,5 Hz, 1H), 2,43 (d, *J* = 14,1 Hz, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 1,96 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 1,70 (m, 4H), 1,63 (s, 6H), 1,60 (m, 6H), 1,53 (s, 3H), 1,48 (s, 2H), 1,44 (s, 3H). CLEM (m/z) 592,37 [M+H]. Tr = 2,45 min.

## Ejemplo 68: Compuesto 68



25

## Compuesto 68a

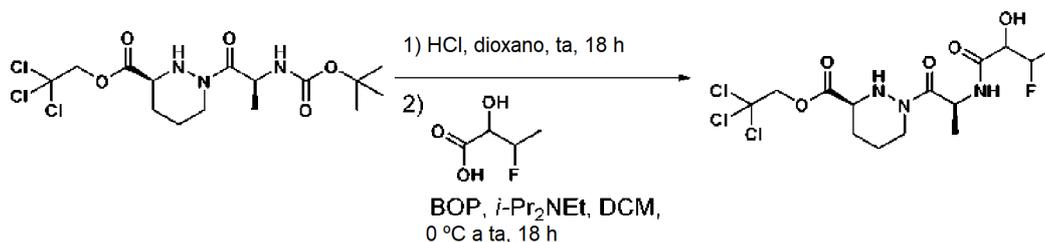


30

- Al ácido 2-amino-3-fluorobutanoico (obtenido de Fluorochem, Ltd.), (509,4 mg, 4,13 mmol) en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (ac.) 1 M (8,5 ml, 0,5 M) a 0 °C se le añadió NaNO<sub>2</sub> (ac.) 2 M (6,0 ml, 12,4 mmol) lentamente y la reacción se dejó calentar a ta lentamente. Después de 24 horas, la RMN <sup>1</sup>H mostró que no había material de partida en trazas la reacción se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para proporcionar 68a (437,2 g, 87 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 5,07 - 4,65 (m, 1H), 4,07 (ddd, *J* = 33,7, 23,1, 3,1 Hz, 1H), 1,28 (ddd, *J* = 24,7, 18,4, 6,4 Hz, 3H). RMN <sup>19</sup>F (376 MHz, DMSO): δ -180,63 (dcd, *J* = 48,5, 24,3, 14,9 Hz), -186,54 (ddc, *J* = 48,3, 31,5, 24,1 Hz).

35

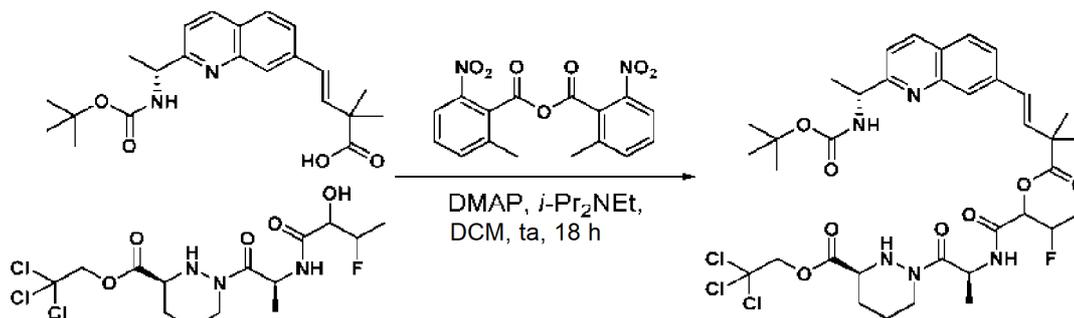
## Compuesto 68b



- 5 A 1d (5 g, 11,6 mmol) en dioxano (5 ml) se le añadió una solución de HCl (45 ml, 0,25 M, 4 M en dioxano). Después de agitar durante 18 horas, la reacción se concentró al vacío para proporcionar el dipéptido libre (4,71 g) en forma de un sólido amorfo de color amarillo. A 68a (225,3 mg, 1,84 mmol), dipéptido (671,2 mg, 1,84 mmol) y *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (0,32 ml, 1,84 mmol) en DCM (20 ml, 0,1 M) a 0 °C se le añadió hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-ilo)tris(dimetilamino)fosfonio (1,2130 g, 2,76 mmol) y la reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente.
- 10 Después de 18 horas, la reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con ácido cítrico al 10 % (3 x 100 ml), NaHCO<sub>3</sub> (ac.) sat. (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna equipado con un ELSD (EtOAc al 0-100 %/hexano) proporcionó 68b (318,9 mg, 32 %) en forma de una espuma de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5,39 (m, 1H), 5,07 (m, 1H), 4,95 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 4,70 (dd, *J* = 11,9, 4,2 Hz, 1H), 4,31 (m, 1H), 4,10 (ddd, *J* = 13,9, 10,0, 5,5 Hz, 1H), 3,70 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,87 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,36 (m, 8H). RMN <sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -181,98 - -182,68 (m), -186,38 - -187,09 (m), -187,09 - -187,99 (m). CLEM (m/z) 437,82 [M+H].

## Compuesto 68c

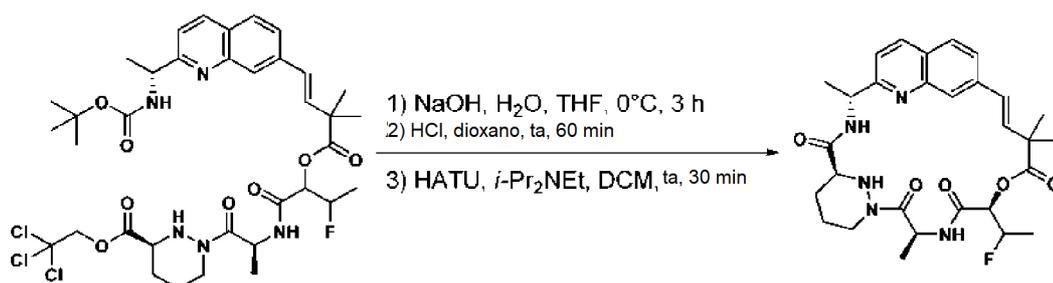
20



- Al N-Boc-quinolinil carboxilato indicado (211,3 mg, 0,538 mmol), 68b (235,0 mg, 0,538 mmol) y DMAP (156,9 mg, 1,29 mmol) en DCM (5,4 ml, 0,1 M) en Ar se le añadió *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (0,23 ml, 1,29 mmol) seguido de 2-metil-6-nitrobenzoico anhídrido (279,5 mg, 0,807 mmol). Después de 18 horas, la reacción se diluyó con DCM (15 ml), se lavó con agua (3 x 5 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para proporcionar 68c en forma de una espuma de color amarillo pálido (455,7 mg, 90 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,10 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,68 (d, *J* = 21,0 Hz, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,74 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 6,21 (m, 1H), 5,27 (d, *J* = 15,8 Hz, 2H), 5,12 (m, 1H), 4,93 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 4,70 (dd, *J* = 11,9, 2,9 Hz, 1H), 4,28 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 2,86 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 2,65 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 2,16 (M, 1H), 1,89 (M, 1H), 1,63 (s, 2H), 1,61 (d, *J* = 3,7 Hz, 3H), 1,54 (d, *J* = 10,1 Hz, 9H), 1,47 (s, 10H), 1,29 (m, 8H).

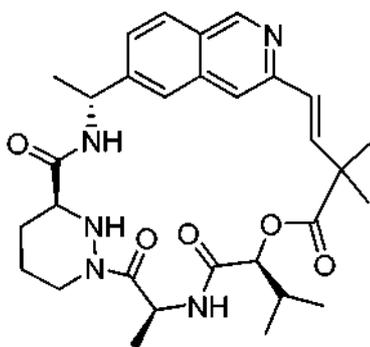
## Compuesto 68

35



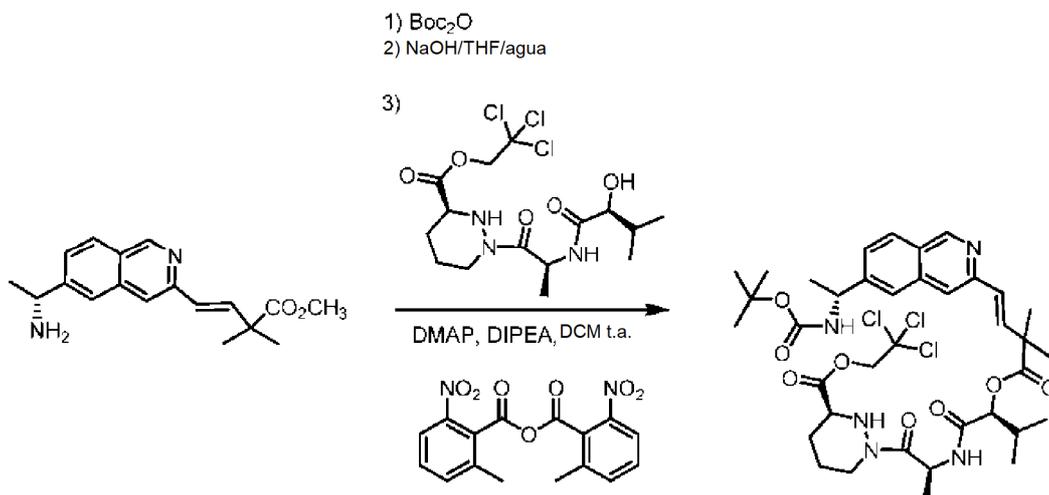
A 68c (455,7 mg, 0,567 mmol) en THF (5,4 ml, 0,1 M) a 0 °C se le añadió NaOH ac. 0,3 M (1,3 ml, 0,426 mmol). La reacción se controló por CLEM cada hora, con adiciones de NaOH ac. 0,3 M. La reacción se mostró completa después de 3 horas y se detuvo con HCl ac. 1 M (0,75 ml) hasta ~pH 4. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc (15 ml), se lavó con agua (3 x 5 ml) y salmuera (2 x 5 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró al vacío para proporcionar una espuma de color amarillo pálido (388,7 mg). El material en bruto se disolvió en dioxano (1,5 ml) y se añadió una solución HCl (3 ml, 4 M en dioxano). Después de 60 min, la suspensión se concentró al vacío hasta un sólido de color amarillo (464,1 mg). El material en bruto en DMF (1,5 ml) se diluyó con DCM (100 ml) y se añadió i-Pr<sub>2</sub>NEt (0,51 ml, 2,90 mmol), seguido de HATU (265,6 mg, 0,695 mmol). Después de 30 minutos, la mezcla se lavó con 5 % LiCl<sub>(ac.)</sub> (3 x 100 ml), sat. NaHCO<sub>3(ac.)</sub> (100 ml), y salmuera (100 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró al vacío hasta un residuo de color naranja. El material en bruto se purificó por HPLC prep. (Synergi Polar-RP, MeCN al 50 %/H<sub>2</sub>O) y se liofilizó para proporcionar 68 (25,3 mg, 7 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,01 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,70 (m, 2H), 6,48 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 5,86 (m, 1H), 5,37 (m, 1H), 5,18 (m, 1H), 4,55 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,68 (d, *J* = 22,6 Hz, 6H), 1,59 (s, 61H), 1,55 (s, 2H), 1,48 (s, 6H), 1,43 - 1,21 (m, 3H). RMN <sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -184,47 - -185,27 (m), -187,78 - -188,41 (m). CLEM (m/z) 554,42 [M+H]. Tr = 2,49.

### Ejemplo 69, Compuesto 69



20

Compuesto 69a:



25

Comenzando desde 18e (192 mg, 0,50 mmol), la protección N-Boc amina y la posterior hidrólisis del éster con NaOH/THF/agua dieron, después de la acidificación con HCl 1 N y concentración a un residuo bruto, el ácido carboxílico intermedio en rendimiento cuantitativo. El material resultante se llevó directamente a la formación de amida en donde 2-metil-6-nitrobenzoico anhídrido (344 mg, 1 mmol), 4-dimetilaminopiridina (128 mg, 1,05 mmol) y el ácido isoquinolinil protegido con N-Boc se agitaron en diclorometano anhidro (20 ml). En la solución resultante se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,26 ml, 1,50 mmol) y esta mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 58, se añadió gota a gota 1e (331 mg, 0,75 mmol) en diclorometano anhidro (10 ml). Después de agitar durante 12 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación y se lavó con agua (20 ml, se añadieron 10 ml de salmuera para apoyar la separación). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 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 acetato de etilo al 0-

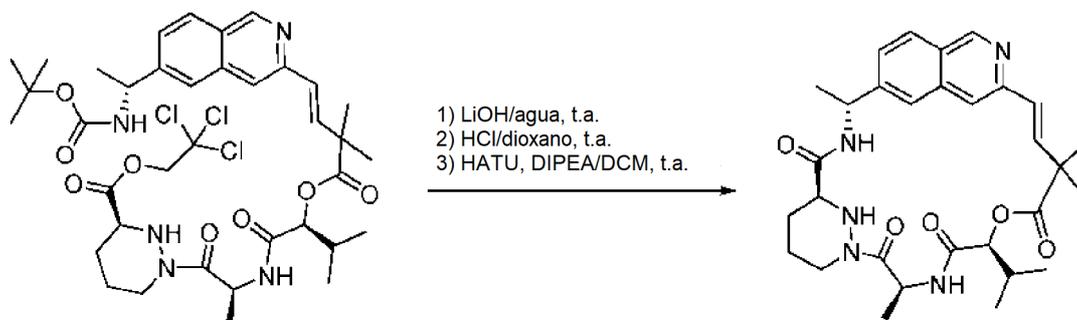
30

35

40 % + metanol (4/1) en *iso*-hexanos) para proporcionar 69a (391 mg, 97 %) en forma de un sólido de color blanco después de la evaporación. CLEM (m/z) 798,1 [M+H] Tr = 2,82 min (Gemini 5u C18 110Å, 50 x 4,60 mm 5 micrómetros de columna, 3,5 min, 2 ml/min, acetonitrilo al 5-100 %/agua, gradiente modificador de ácido acético al 0,1 %).

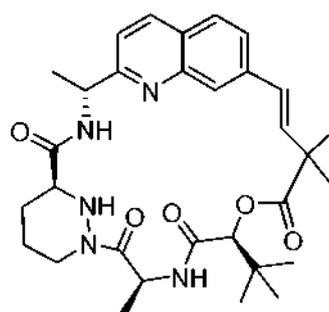
5

Compuesto 69



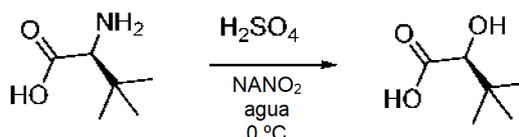
- 10 A 69a (390 mg, 0,48 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió una solución de hidróxido de litio (13 mg, 0,53 mmol) en agua (10 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadió ácido clorhídrico 1 M (0,55 ml de una solución 1 M en agua, 0,55 mmol) y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre diclorometano (50 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se recogió, se concentró a presión reducida y se secó a alto vacío durante un día. El residuo se trató con cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano
- 15 (10 ml, 40 mmol) a temperatura ambiente en argón durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Este residuo se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) y la solución obtenida se añadió en un matraz purgado con argón que contenía metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1*H*-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uranio (276 mg, 0,73 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (312 mg, 2,42 mmol) y diclorometano (200 ml). La mezcla de reacción se volvió a purgar con argón y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción
- 20 obtenida se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 0-40 % + metanol (4/1) en *iso*-hexanos) para proporcionar 69 (4 mg, 3 %) en forma de un sólido de color blanco después de la evaporación. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 9,12 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,60, (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,03 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 12, 1H), 5,65 (d, *J* = 3 Hz, 1H), 4,96 (m, 2H), 4,30 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,21 (m, 1H), 2,91 (m a, 1H), 2,32 (m, 1H), 1,94-1,75 (cm, 3H), 1,64 (s, 3H), 1,62-1,48 (m, 4H), 1,46-
- 25 1,35 (m, 2H), 1,01 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,91 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H). CLEM (m/z) 550,4 [M+H] Tr = 1,81 min.

## Ejemplo 70, Compuesto 70



30

Compuesto 70a:

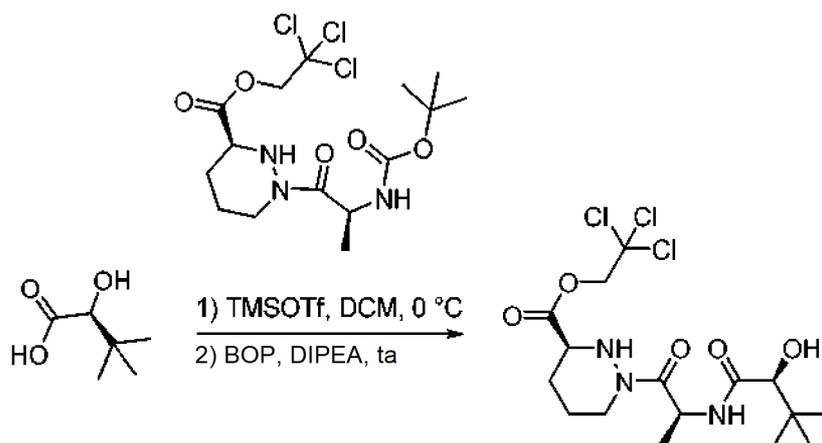


35

A una solución de ácido 3,3-dimetil butanoico (1 g, 7,5 mmol) en ácido sulfúrico 1 M (15 ml, solución acuosa 1 M), se enfrió a 0 °C, se le añadió una solución de nitrito sódico (1,0 g, 15 mmol) en agua (8 ml). La temperatura se mantuvo por debajo de 5 °C durante la adición y la mezcla se agitó durante una noche. Después, la solución se saturó con

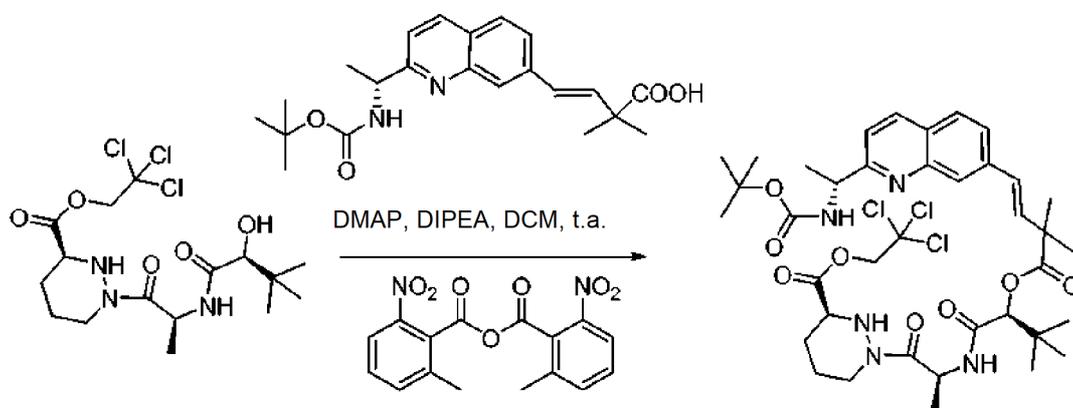
sulfato de amonio, se extrajo con éter dietílico (5x25 ml), se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida dando el compuesto del título (0,27 g, 67 %) en forma de un aceite incoloro que cristalizó después de un periodo de reposo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,41 (s, 1H), 1,25 (s, 9H). CLEM (m/z) 133,2 [M+H], Tr = 0,39 min (Gemini 5u C18 110Å, 50 X 4,60 mm 5 micrómetros de columna, 3,5 min, 2 ml/min, acetonitrilo al 5-100 %/agua, gradiente modificador de ácido acético al 0,1 %).

Compuesto 70b:



Una solución de 1d (517 mg, 1,19 mmol) en diclorometano (20 ml) se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo. Se añadió gota a gota trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (398 mg, 1,79 mmol) a 0 °C en argón, y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo en bruto resultante (CLEM (m/z) 332,2 /334,3 [M+H] Tr = 2,06 min) se disolvió en diclorometano anhidro (20 ml) y se enfrió a 0 °C. A esto se le añadió 70a (192 mg, 1,43 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,51 ml, 2,98 mmol) y hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (633 mg, 1,43 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 8 horas. La mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con ácido cítrico al 10 % (100 ml), NaHCO<sub>3</sub> saturado (100 ml) y salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se añadió un volumen equivalente de hexano y esta solución se filtró a través de una capa de 5 cm de gel de sílice, la capa de gel de sílice se lavó con 50 ml de mezcla de acetato de etilo/hexano (1/1). El producto deseado se lavó con acetato de etilo (100 ml), se concentró a presión reducida y se codestiló con diclorometano. El compuesto 70b (537 mg, rendimiento cuantitativo) se aisló después de secarse a alto vacío durante un día. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 5,52 (c, *J* = 6,9 Hz, 1H), 5,11 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 4,91 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 3,94 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 3,84 (dd, *J* = 7,1, 4,7 Hz, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,80-3,58 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 2,33-2,13 (m, 1H), 2,09-1,92 (m, 2H), 1,86-1,75 (m, 1H), 1,42 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,32 (s, 9H). CLEM (m/z) 446,0[M+H], Tr = 2,11 min.

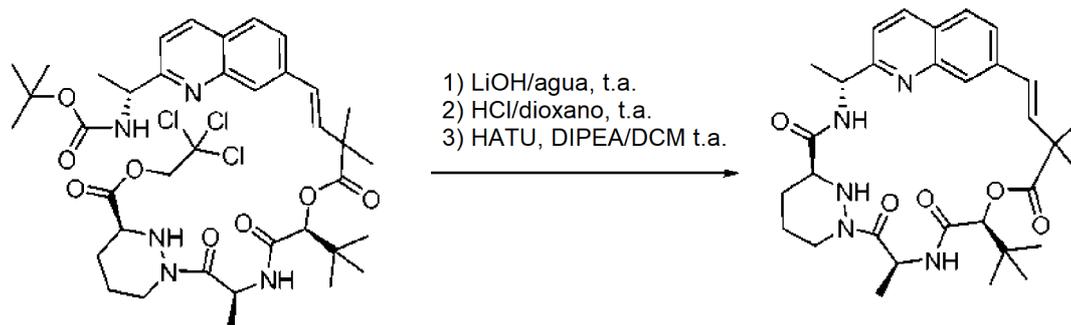
Compuesto 70c



En un matraz purgado con argón, secado al horno, se pusieron anhídrido 2-metil-6-nitrobenzoico (172 mg, 0,5 mmol), 4-dimetilaminopiridina (64 mg, 0,50 mmol), el *N*-Boc-quinolinil carboxilato indicado (96 mg, 0,25 mmol) y diclorometano anhidro (10 ml). En la solución resultante se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,13 ml, 0,75 mmol) y esta mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió gota a gota 70b (168 mg, 0,38 mmol) mediante una jeringa como una solución en diclorometano anhidro (10 ml). Después de agitar durante 12

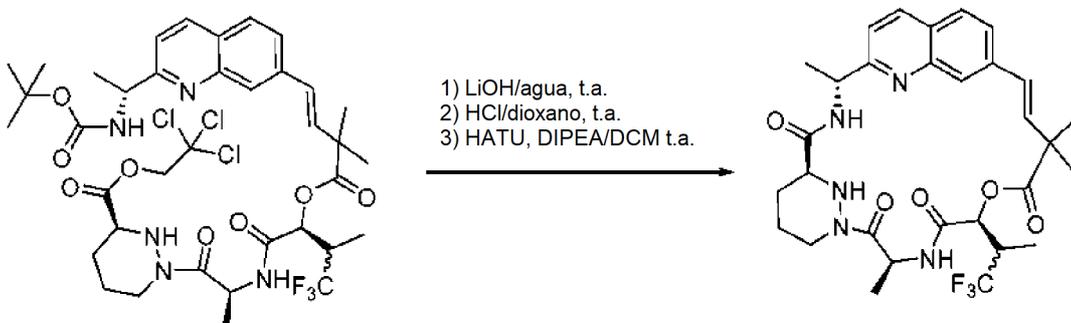
horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación y se lavó con agua (20 ml, se añadieron 10 ml de salmuera para apoyar la separación). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml) y 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 acetato de etilo al 0-40 % + metanol (4/1) en *iso*-hexanos) para proporcionar 70c (149 mg, 73 %) en forma de un sólido de color blanco después de la evaporación. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,35 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,07-8,01 (m, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,98-6,77 (m, 2H), 5,48 (c, *J* = 6,5, 6,1 Hz, 1H), 5,20 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 5,06 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 4,88 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 4,25-4,15 (m, 1H), 3,99-3,85 (m, 2H), 3,80-3,55 (m, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,20-2,09 (m, 1H), 2,07-1,94 (m, 1H), 1,92-1,80 (m, 1H), 1,80-1,71 (m, 1H), 1,68-1,64 (m, 6H), 1,59 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,54 (s, 9H), 1,37 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,29 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). CLEM (m/z) 812,3 [M+H], Tr = 2,64 min (Gemini 5u C18 110Å, 50 x 4,60 mm 5 micrómetros de columna, 3,5 min, 2 ml/min, acetonitrilo al 5-100 %/agua, gradiente modificador de ácido acético al 0,1 %).

## Compuesto 70



A 70c (139 mg, 0,17 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió una solución de hidróxido de litio (4,5 mg, 0,19 mmol) en agua (5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadió ácido clorhídrico 1 M (0,20 ml de una solución 1 M en agua, 0,20 mmol) y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre diclorometano (50 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se recogió, se concentró a presión reducida y se secó a alto vacío durante un día. El residuo se trató con cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (5 ml, 20 mmol) a temperatura ambiente en argón durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Este residuo se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) y la solución obtenida se añadió en un matraz purgado con argón que contenía metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (98 mg, 0,26 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (110 mg, 0,86 mmol) y diclorometano (100 ml). La mezcla de reacción se volvió a purgar con argón y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción obtenida se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto 70 (20 mg, 21 %) en forma de un sólido de color blanco después de la liofilización. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,05 (s, 1H), 8,05 (s a, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,61 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 6,33 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 6,14 (m, 1H), 5,86 (s a, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,12 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 3,57-3,49 (m, 2H), 2,02-1,92 (m a, 2H), 1,68 (m, 1H), 1,72-1,45 (cm, 8H), 1,07 (s, 9H), 0,91 (m, 3H). CLEM (m/z) 564,3 [M+H] Tr = 2,42 min.

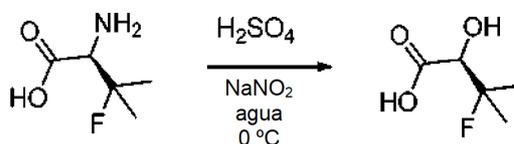
## Ejemplo 71: Compuesto 71



40 Siguiendo la secuencia de síntesis descrita en el Ejemplo 70, el quinolnil seco-ácido protegido con *N*-Boc se preparó en un rendimiento del 5 % a partir de 1 gramo de 4,4,4-trifluoro-DL-valina disponible en el mercado obtenida de Apollo Scientific, Inc.

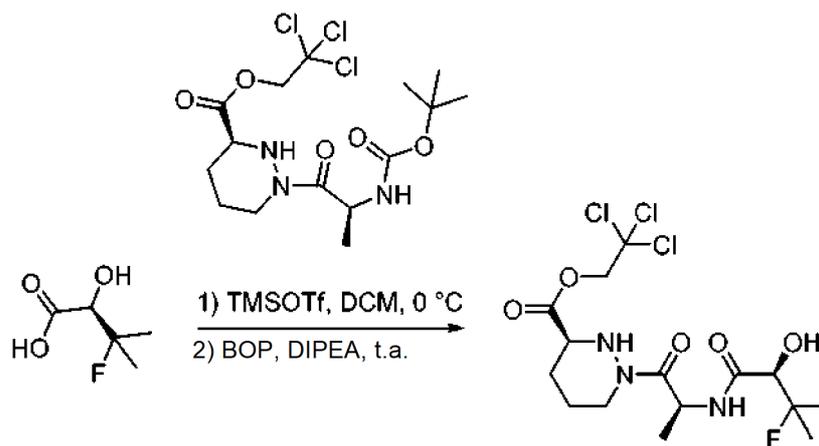
A este compuesto (139 mg, 0,17 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió una solución de hidróxido de litio (4,5 mg, 0,19 mmol) en agua (5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadió ácido clorhídrico 1 M (0,20 ml de una solución 1 M en agua, 0,20 mmol) y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre diclorometano (50 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se recogió, se concentró a presión reducida y se secó a alto vacío durante un día. El residuo se trató con cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (5 ml, 20 mmol) a temperatura ambiente en argón durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Este residuo se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) y la solución obtenida se añadió en un matraz purgado con argón que contenía metanamino hexafluorofosfato de 2-(1*H*-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (98 mg, 0,26 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (110 mg, 0,86 mmol) y diclorometano (100 ml). La mezcla de reacción se volvió a purgar con argón y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción obtenida se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC en una columna C18 con un eluyente acetonitrilo/agua para proporcionar 71 como la última elución de tres isómeros (7 mg, 8 %) en forma de un sólido de color blanco después de la evaporación. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 7,86 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,31 (m, 1H), 6,50 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 6,34 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 5,60 (m, 2H), 5,08 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,18 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 3,52 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 1,94-1,48 (cm, 10H), 1,42 (s, 3H), 1,38 (cm, 5H). CLEM (m/z) 604,3 [M+H]<sup>+</sup>. Tr = 2,42 min.

### Ejemplo 72: Compuesto 72



A una solución de ácido 2-amino-3-fluoro-3-metil butanoico obtenido de Sigma-Aldrich Inc. (1 g, 7,5 mmol) en ácido sulfúrico 1 M (15 ml, solución acuosa 1 M), se enfrió a 0 °C, se le añadió una solución de nitrito sódico (1,0 g, 15 mmol) en agua (8 ml). La temperatura se mantuvo por debajo de 5 °C durante la adición y la mezcla se agitó durante una noche. Después, la solución se saturó con sulfato de amonio, se extrajo con éter dietílico (5x25 ml), se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida dando el compuesto del título (0,4 g, 37 %) en forma de un aceite incoloro que cristalizó después de un periodo de reposo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4,34 (d, 1H), 1,35 (d, 6H). CLEM (m/z) 137,4 [M+H]<sup>+</sup>, Tr = 0,79 min.

### Compuesto 72b

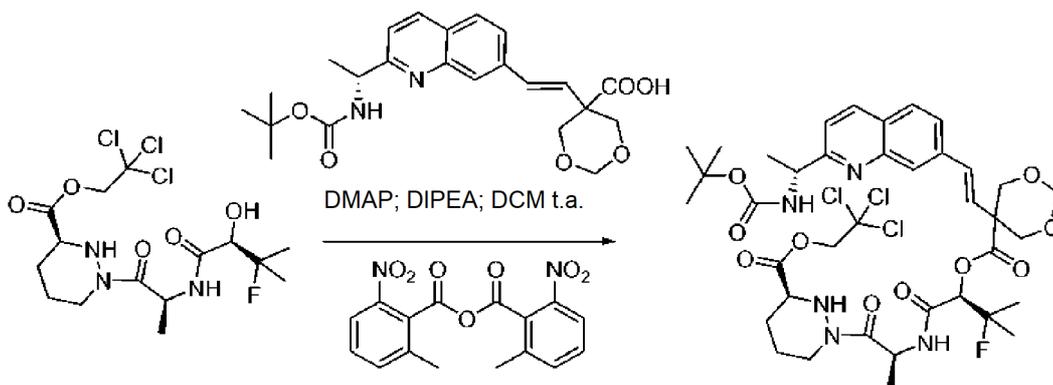


Una solución de 1d (517 mg, 1,19 mmol) en diclorometano (20 ml) se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo. Se añadió gota a gota trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (398 mg, 1,79 mmol) a 0 °C en argón, y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo en bruto resultante (CLEM (m/z) 332,2 /334,3 [M+H]<sup>+</sup>, Tr = 2,06 min) se disolvió en diclorometano anhidro (20 ml) y se enfrió a 0 °C. A esto se le añadieron 72a (192 mg, 1,43 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,51 ml, 2,98 mmol) y hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (633 mg, 1,43 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 8 horas. La mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con ácido cítrico al 10 % (100 ml), NaHCO<sub>3</sub> saturado (100 ml) y salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se añadió un volumen equivalente de hexano y esta solución se filtró a través de una capa de 5 cm de gel de sílice, la capa de gel de sílice se lavó con 50 ml de mezcla de acetato de etilo/hexano (1/1). El producto deseado se lavó con acetato de etilo (100 ml), se concentró a presión reducida y se codestiló con diclorometano. 72b (400 mg, 80 %) se aisló después de secarse a alto vacío durante un

día. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  5,53 (c,  $J = 6,9$  Hz, 1H), 5,10 (d,  $J = 12,1$  Hz, 1H), 4,92 (d,  $J = 12,2$  Hz, 1H), 3,96 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 3,94 (dd,  $J = 7,1, 4,7$  Hz, 1H), 3,86 (cd,  $J = 6,4, 2,5$  Hz, 1H), 3,81-3,60 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,34-2,14 (m, 1H), 2,09-1,90 (m, 2H), 1,87-1,76 (m, 1H), 1,41 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 1,32 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3H). CLEM (m/z) 450,1 [M+H] Tr = 2,11 min.

5

Compuesto 72c



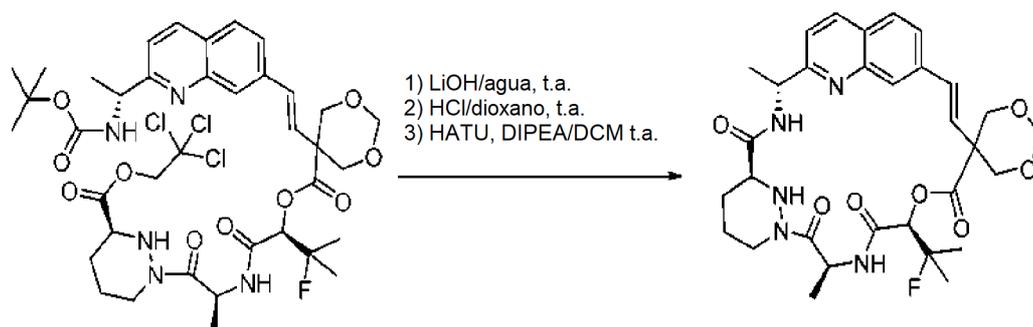
10 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 70, en un matraz purgado con argón, secado al horno, se pusieron anhídrido 2-metil-6-nitrobenzoico (172 mg, 0,5 mmol), 4-dimetilaminopiridina (64 mg, 0,50 mmol), el ácido quinolin 1,3-dioxano carboxílico 63c protegido con N-Boc (96 mg, 0,25 mmol) y diclorometano anhidro (10 ml). En la solución resultante se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,13 ml, 0,75 mmol) y esta mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió el compuesto 72b (168 mg, 0,38 mmol) mediante una jeringa como una solución en diclorometano anhidro (10 ml). Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación y se lavó con agua (20 ml, se añadieron 10 ml de salmuera para apoyar la separación). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 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 % acetato de etilo + metanol (4/1) en *iso*-hexanos) para proporcionar el 72c (149 mg, 73 %) en forma de un sólido de color blanco después de la evaporación. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,35 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 8,07-8,01 (m, 1H), 7,93 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,88 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,58 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 6,98-6,77 (m, 2H), 5,48 (c,  $J = 6,5, 6,1$  Hz, 1H), 5,20 (d,  $J = 4,0$  Hz, 1H), 5,06 (d,  $J = 12,1$  Hz, 1H), 4,88 (d,  $J = 12,1$  Hz, 1H), 4,25-4,15 (m, 1H), 3,99-3,85 (m, 2H), 3,80-3,55 (m, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,20-2,09 (m, 1H), 2,07-1,94 (m, 1H), 1,92-1,80 (m, 1H), 1,80-1,71 (m, 1H), 1,68-1,64 (m, 6H), 1,59 (d,  $J = 7,1$  Hz, 3H), 1,54 (s, 9H), 1,37 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H), 1,29 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3H). CLEM (m/z) 860,1/862,5 [M+H], Tr = 2,64 min.

15

20

25

Compuesto 72



30

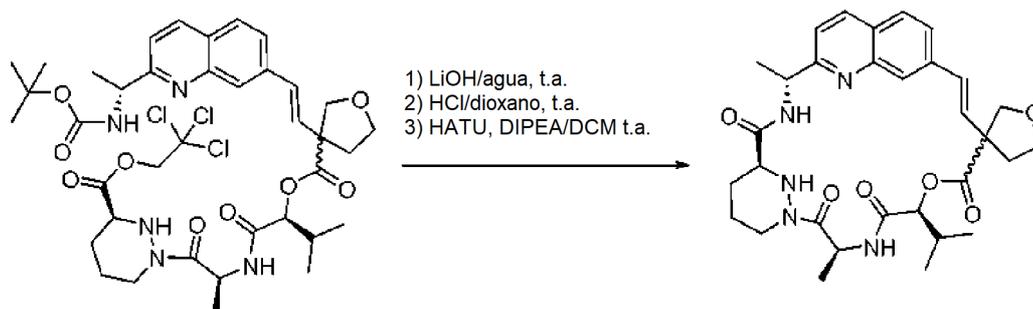
A 72c (139 mg, 0,17 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió una solución de hidróxido de litio (4,5 mg, 0,19 mmol) en agua (5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadió ácido clorhídrico 1 M (0,20 ml de una solución 1 M en agua, 0,20 mmol) y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre diclorometano (50 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se recogió, se concentró a presión reducida y se secó a alto vacío durante un día. El residuo se trató con cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (5 ml, 20 mmol) a temperatura ambiente en argón durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Este residuo se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) y la solución obtenida se añadió en un matraz purgado con argón que contenía metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (98 mg, 0,26 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (110 mg, 0,86 mmol) y diclorometano (100 ml). La mezcla de

35

40

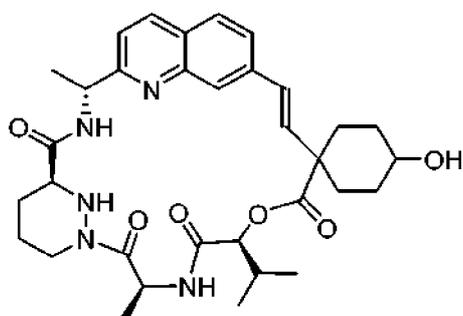
reacción se volvió a purgar con argón y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción obtenida se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de 0-60 % de acetato de etilo + metanol (4/1) en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (32 mg, 33 %) en forma de un sólido de color blanco después de la evaporación. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,26 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,51 (m, 2H), 6,71 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 6,19 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 5,86 (c, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,48 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,08 (m, 2H), 4,41 (m, 1H), 3,77-3,62 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,31-2,24 (m, 1H), 1,99-1,91 (m, 1H), 1,72-1,54 (cm, 8H), 1,42 (s, 3H), CLEM (m/z) 612,1 [M+H] Tr = 2,22 min.

### 10 Ejemplo 73, Compuesto 73

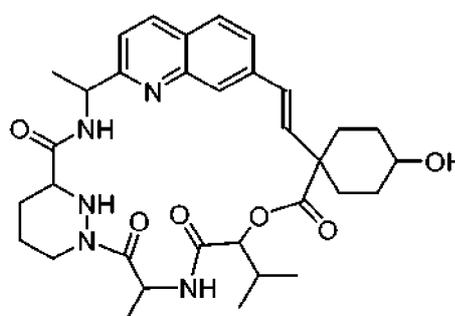


15 Siguiendo la secuencia de síntesis descrita en el Ejemplo 43, usando en su lugar 1,5 g metil-oxolano-3-carboxilato (n.º C.A.S. 53662-85-4) suministrado por Enamina, Ltd., el seco-ácido bis-prottegido anteriormente se preparó en una cantidad de 110 mg (rendimiento del 1,2 %). Después, este intermedio se llevó a continuación a través de la secuencia de síntesis de múltiples etapas convencionales indicadas en el Ejemplo 70 para proporcionar el compuesto 73, para proporcionar el compuesto 73, en donde se obtuvieron 4 mg después de la purificación HPLC final como una mezcla de diastereómero. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 8,81 (m, 1H), 8,15 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,48-6,33 (m, 2H), 5,62 (m, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,95 (m, 20 1H), 4,30 (m, 2H), 4,08 (m, 2H), 3,90-3,69 (cm, 4H), 3,56 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 2,68 (cm, 3H), 2,31-2,24 (m, 2H), 1,55-1,35 (cm, 7H), 0,92-0,82 (cm, 7H). CLEM (m/z) 578,2 [M+H], Tr = 2,11 min.

### 25 Ejemplos 74, 75, 76 y 77 - Compuestos 74, 75, 76 y 77

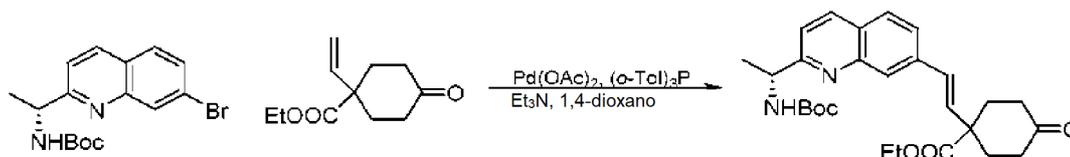


Compuestos 74 y 75



Compuestos 76 y 77

Intermedio 74a



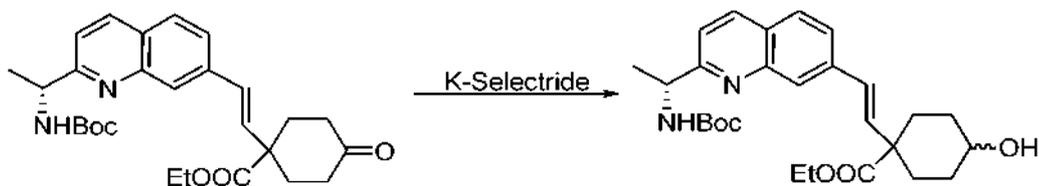
30

A una mezcla del bromuro 39a (556 mg, 1,583 mmol), etil-4-oxo-1-vinilciclohexanocarboxilato (obtenido de Small Molecules, Inc.), (559 mg, 2,849 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (70 mg, 0,312 mmol) y (o-Tol)<sub>3</sub>P (100 mg, 0,329 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadió NEt<sub>3</sub> (0,72 ml, 5,166 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 30 min en un reactor de microondas. La mezcla se concentró y se trató con agua y acetato de etilo (-50 ml cada uno). Después de la mezcla se filtró a través de un lecho de celite, las dos fracciones en el filtrado se separaron. Después de extraerse la fracción acuosa con acetato de etilo (x 1), se lavaron dos fracciones orgánicas con agua (x 1), se combinaron, se

35

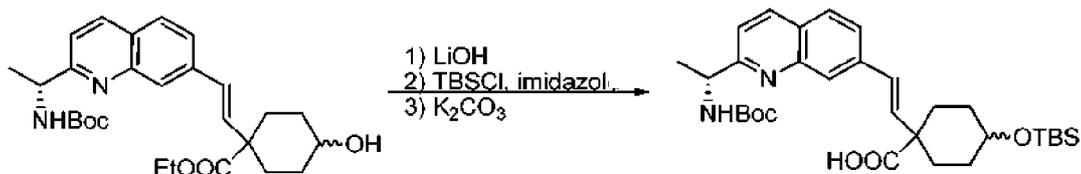
secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentraron. El resto se purificó por CombiFlash usando hexanos - acetato de etilo como eluyentes para obtener 479 mg (65 %) del producto 74a. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, Cloroformo- $d$ ):  $\delta$  8,07 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,75 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,58 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,31 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 6,74 (d,  $J = 16,1$  Hz, 1H), 6,47 (d,  $J = 16,3$  Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,27 (c,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 2,76 - 2,56 (m, 2H), 2,57 - 2,38 (m, 4H), 2,18 - 2,00 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,32 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H). CLEM (m/z) 467,0 [M + H], Tr = 2,33 min.

## Compuesto 74b



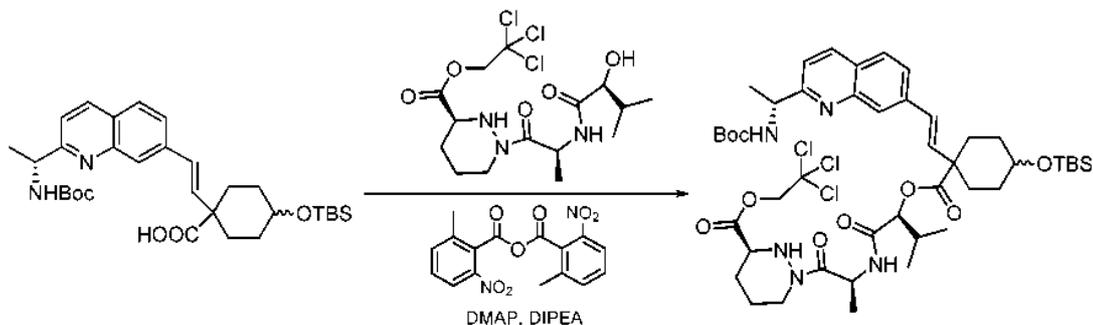
Una solución de 74a (237 mg, 0,508 mmol) en THF (5 ml) se agitó en un baño a  $-60$  °C como un K-selectride 1,0 M en THF (0,61 ml). Después de que la mezcla de reacción se calentara lentamente a  $0$  °C durante 30 min, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (x 2). Después de que las fracciones acuosas se extrajeran con acetato de etilo (x 1), se combinaron dos fracciones orgánicas, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentraron. El residuo se purificó por CombiFlash usando hexanos - acetato de etilo como eluyentes para obtener 192 mg (81 %) de 74b como una mezcla ~4:1. CLEM (m/z) 469,0 [M+H], Tr = 2,20 min.

## Compuesto 74c



Una mezcla de 74b (192 mg, 0,410 mmol) y LiOH (87,7 mg, 2,090 mmol) en THF (2 ml), MeOH (2 ml) y agua (2 ml) se agitó en un baño a  $50$  °C durante 3 h. La mezcla se concentró a  $-1/3$  de su volumen, se diluyó con agua, se neutralizó con HCl 1 N (2,2 ml) y se extrajo con acetato de etilo (x 2). Los extractos se lavaron con agua (x 1), se combinaron, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentraron. Una solución del residuo, imidazol (115 mg, 1,689 mmol) y TBSCl (79 mg, 0,524 mmol) en DMF se agitó en un baño a  $35$  °C durante 1,5 h antes de la adición de imidazol adicional (102 mg, 1,498 mmol) y se añadió TBSCl (77 mg, 0,511 mmol). La mezcla resultante se agitó a  $35$  °C durante 17 h, se concentró y se diluyó con acetato de etilo antes de lavarse con una solución de LiCl al 5 % (x 2). Después de que las fracciones acuosas se extrajeran con acetato de etilo (x 1), se combinaron dos fracciones orgánicas, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentraron. El residuo se disolvió en THF (2 ml), MeOH (2 ml), y agua (2 ml) y se agitó con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (226 mg, 1,635 mmol) a ta durante 30 min. La solución se concentró a  $\sim 1/2$  volumen, se diluyó con agua, y se acidificó con HCl 1 N (-3,5 ml) antes de la extracción con acetato de etilo (x 2). Los extractos se lavaron con agua (x 1), se combinaron, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentraron. El residuo se purificó por CombiFlash usando hexanos - acetato de etilo como eluyentes para obtener 193 mg (85 %) del producto 74c como una mezcla de isómeros obvia -4:1. CLEM (m/z) 555,1 [M + H], Tr = 2,60 min.

## Compuesto 74d

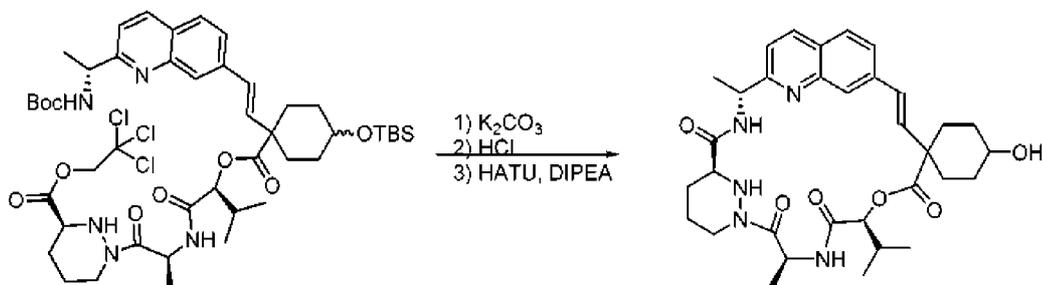


Una mezcla del ácido 74c (131 mg, 0,236 mmol), el compuesto 1e (125 mg, 0,289 mmol), Se disolvió reactivo Shiina (98 mg, 0,285 mmol) y DMAP (72 mg, 0,589 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 ml) a ta. Después de 3 min, se añadió DIPEA (0,1 ml, 0,574 mmol) y la mezcla resultante se agitó a ta durante 16,5 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se

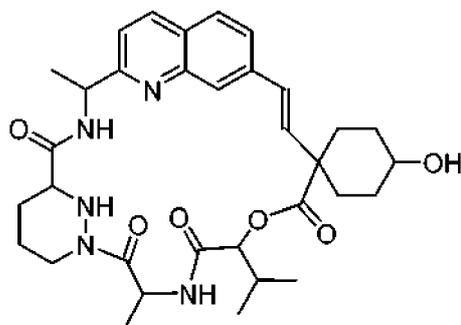
lavó con agua (x 2). Después de que las fracciones acuosas se extrajeran con acetato de etilo (x 1), se combinaron dos fracciones orgánicas, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentraron. El residuo se purificó por CombiFlash usando hexanos - acetato de etilo como eluyentes para obtener 90 mg (39 %) de 74d como una mezcla. CLEM (m/z) 968,2 [M + H], Tr = 3,04 min.

5

Compuestos 74, 75, 76 y 77



Compuestos 74 y 75



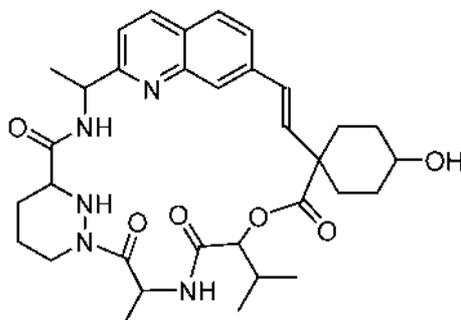
Compuestos 76 y 77

10

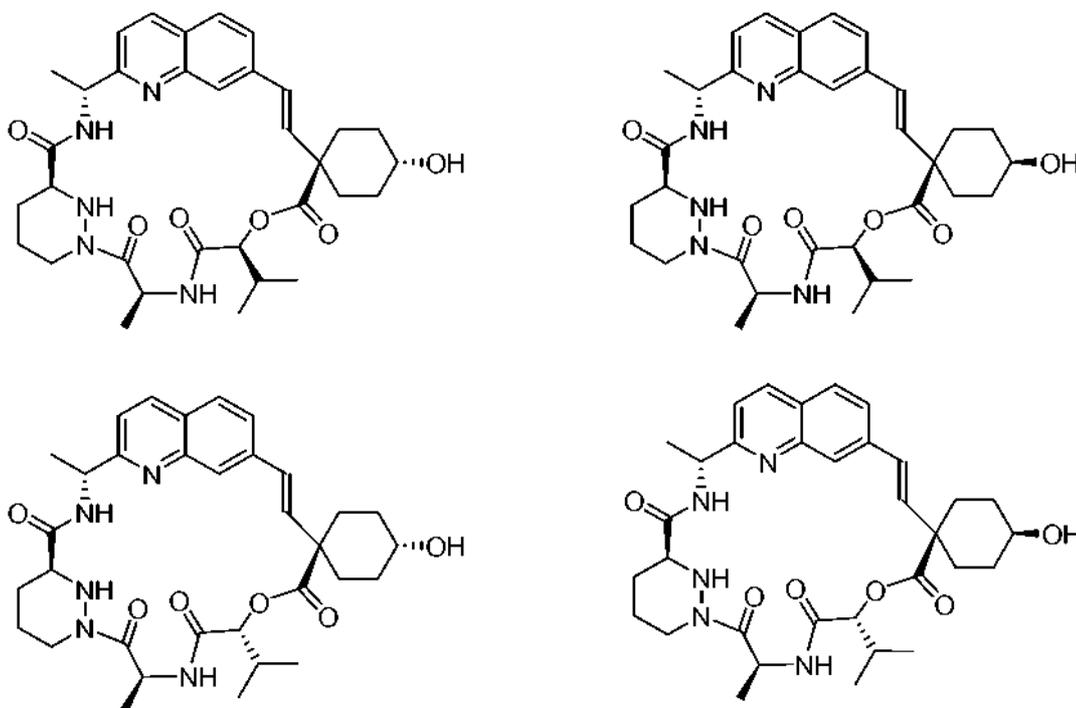
Una mezcla de 74d (90 mg, 0,093 mmol) en THF (1 ml), MeOH (1 ml) y agua (1 ml) se añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (89 mg, 0,644 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2,5 h, 64 h en un congelador, a ta durante 3 h y a 30 °C durante 1,5 h. La mezcla se diluyó con una solución saturada NaCl y se extrajo con acetato de etilo (x 2). Después de que las fracciones acuosas se extrajeran con acetato de etilo (x 1), se combinaron dos fracciones orgánicas, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se concentraron y se secaron al vacío. El residuo se disolvió en HCl 4 N en dioxano (3 ml) y se agitó a ta durante 45 min antes de la concentración y el secado al vacío durante 2 h para obtener el hidroxil aminoácido en bruto. Una suspensión de HATU (177 mg, 0,466 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml) se agitó a ta como una solución del hidroxil aminoácido en bruto y se añadió DIPEA (0,13 ml, 0,746 mmol) en DMF (7,5 ml) durante 5 min. Después de 1,5 h a ta, la mezcla se concentró y el residuo se diluyó con acetato de etilo antes de lavarse con una solución de LiCl al 5 % (x 2), HCl 0,1 N (x 1) y agua (x 1). Después de que las fracciones acuosas se extrajeran con acetato de etilo (x 1), se combinaron dos fracciones orgánicas, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentraron. El residuo se separó por HPLC preparativa usando una columna semipreparativa 21,2 x 250mm 10 micrómetros C18 Phenomenex Gemini y acetonitrilo/agua (que contenía modificador de TFA al 0,1 %) como fase móvil en un caudal de 20 ml/min con un gradiente de 50 minutos que consiste en 0 min - 5 min: acetonitrilo al 20 %; 5 min - 48 min: acetonitrilo al 20 % a acetonitrilo al 80 %; 48 min - 50 min: acetonitrilo al 80 % para obtener cuatro fracciones de producto separadas. Cada fracción se concentró por separado para retirar MeCN, se neutralizó con una solución de  $\text{NaHCO}_3$ , se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (x 2). Los extractos separados se concentraron para obtener 4,6 mg (8 %) de 74, 1,1 mg (2 %) de 75, 10,5 mg (19 %) de 76 y 2,3 mg (4 %) de 77.

30

Los compuestos 74-77 representan estereoisómeros del compuesto:



5 Los estereoisómeros contemplados incluyen:



10 Compuesto 74: Isómero que eluye en primer lugar. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, Metanol- $d_4$ ):  $\delta$  8,23 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,82 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,77 (d,  $J = 1,7$  Hz, 1H), 7,62 (dd,  $J = 8,4, 1,7$  Hz, 1H), 7,43 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 6,61 (d,  $J = 16,4$  Hz, 1H), 6,29 (d,  $J = 16,4$  Hz, 1H), 5,79 (c,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 5,23 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 5,06 (c,  $J = 6,6$  Hz, 1H), 4,41 (dd,  $J = 13,2, 4,3$  Hz, 1H), 3,88 (s, 1H), 3,57 (dd,  $J = 11,7, 2,8$  Hz, 1H), 2,68 (td,  $J = 13,0, 3,3$  Hz, 1H), 2,25 (d,  $J = 11,2$  Hz, 1H), 2,21 - 2,06 (m, 3H), 2,00 - 1,88 (m, 3H), 1,84 - 1,63 (m, 5H), 1,60 (d,  $J = 7,3$  Hz, 3H), 1,57 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 1,61 - 1,47 (m, 1H), 1,28 (s, 1H), 1,05 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 1,00 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3H). CLEM (m/z) 606,3 [M + H], Tr = 2,03 min.

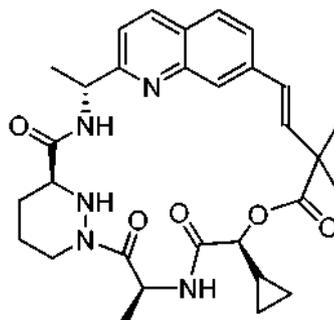
20 Compuesto 75: Isómero que eluye en segundo lugar. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, Metanol- $d_4$ ):  $\delta$  8,23 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,81 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,76 (d,  $J = 1,7$  Hz, 1H), 7,60 (dd,  $J = 8,4, 1,6$  Hz, 1H), 7,42 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 6,53 (d,  $J = 16,3$  Hz, 1H), 6,25 (d,  $J = 16,3$  Hz, 1H), 5,80 (c,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 5,28 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 5,06 (c,  $J = 6,7$  Hz, 1H), 4,41 (d,  $J = 13,8$  Hz, 1H), 3,60 (m, 2H), 2,76 - 2,62 (m, 1H), 2,57 (d,  $J = 14,1$  Hz, 1H), 2,33 (dd,  $J = 13,0, 3,9$  Hz, 1H), 2,29 - 2,10 (m, 2H), 1,94 (m, 3H), 1,78 - 1,38 (m, 3H), 1,61 (d,  $J = 7,3$  Hz, 3H), 1,57 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3H), 1,28 (s, 4H), 1,07 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 1,04 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H). CLEM (m/z) 606,3 [M + H], Tr = 2,02 min.

25 Compuesto 76: Isómero que eluye en tercer lugar. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, Metanol- $d_4$ ):  $\delta$  9,43 (d,  $J = 6,2$  Hz, 1H), 8,24 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 8,02 - 7,94 (m, 1H), 7,84 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,57 (dd,  $J = 8,4, 1,6$  Hz, 1H), 7,43 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 6,86 (d,  $J = 16,3$  Hz, 1H), 6,33 (d,  $J = 16,3$  Hz, 1H), 5,85 (c,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 5,19 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 5,15 (m, 1H), 4,49 - 4,38 (m, 1H), 3,83 (s, 1H), 3,41 (dd,  $J = 11,8, 2,8$  Hz, 1H), 2,79 (td,  $J = 12,8, 3,2$  Hz, 1H), 2,39 (dd,  $J = 13,2, 3,4$  Hz, 1H), 2,21 (m, 1H), 2,18 - 2,06 (m, 3H), 2,06 - 1,91 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,44 - 1,61 (m, 1H), 1,56 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3H), 1,28 (s, 1H), 1,22 (d,  $J = 7,2$  Hz, 3H), 1,04 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 1,02 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3H).

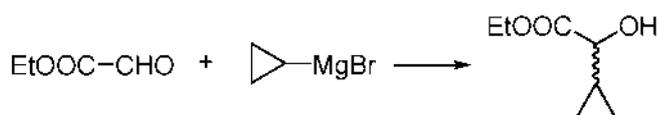
CLEM (m/z) 606,3 [M + H], Tr = 2,10 min.

Compuesto 77: Isómero que eluye en cuarto lugar. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>): δ 9,45 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 5,88 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 5,45 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,24 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,17 (c, J = 6,6 Hz, 1H), 4,51 - 4,39 (m, 1H), 3,71 - 3,54 (m, 1H), 3,51 - 3,38 (m, 1H), 2,85 - 2,72 (m, 1H), 2,63 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 2,43 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 1,98 (m, 3H), 1,77 - 1,59 (m, 2H), 1,57 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,54 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 1,41 (c, J = 13,0 Hz, 1H), 1,35 - 1,26 (m, 2H), 1,26 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,07 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,06 (d, J = 6,8 Hz, 3H). CLEM (m/z) 606,3 [M + H], Tr = 2,11 min.

### Ejemplos 78 y Ejemplo 79 - Compuestos 78 y 79

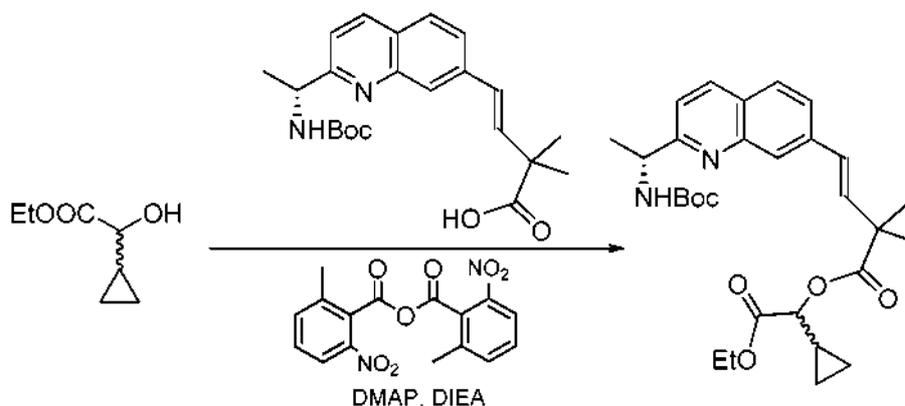


15 Compuesto 78a



20 Una solución de glioxalato de etilo al 50 % en tolueno (5,15 ml, 26 mmol) en THF (50 ml) se agitó en un baño a -20 -30 °C como se añadió bromuro de ciclopropilmagnesio 0,5 M en THF (50 ml) 10 min. Después de 2 h en un baño a -30 °C, la mezcla de reacción se inactivó con agua (250 ml) y se extrajo con acetato de etilo (x 3). Los extractos se lavaron con agua (x 1), se combinaron, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo se purificó por CombiFlash usando hexanos - acetato de etilo como eluyentes para obtener 882 mg (17 %) de 78a con una pureza del 72 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Cloroformo-d): δ 4,27 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,77 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 1,56 (s, 1H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,15 - 1,03 (m, 1H), 0,59 - 0,46 (m, 3H), 0,46 - 0,38 (m, 1H).

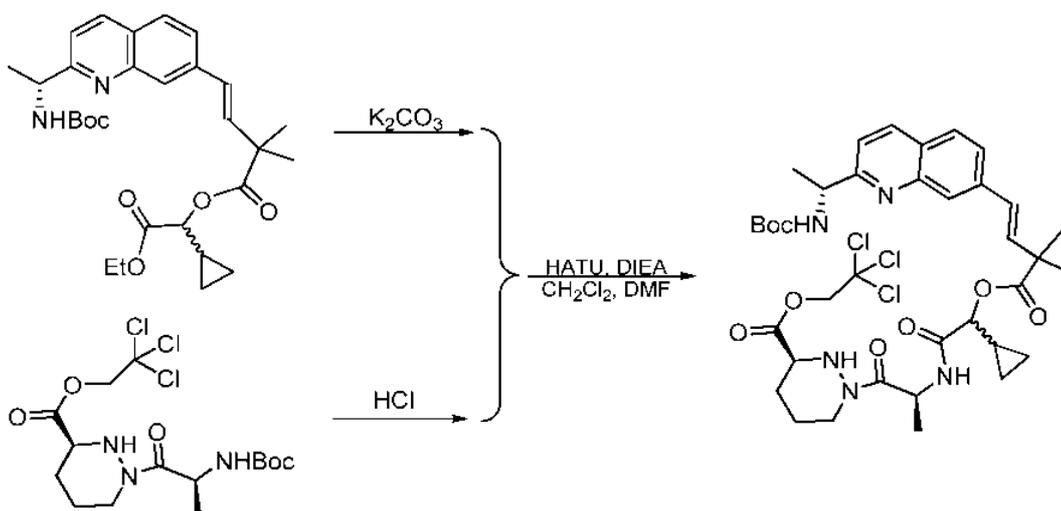
Compuesto 78b



30 A una solución del ácido indicado (100 mg, 0,260 mmol), el alcohol (75 mg, 0,375 mmol, pureza del 72 %) y DMAP (79 mg, 0,647 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) se le añadieron reactivo Shiina (180 mg, 0,523 mmol) y DIEA (0,24 ml, 1,378 mmol) a ta. Después de 16,5 h a ta, la mezcla se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo antes de lavarse con una solución diluida de cítrico (x 1) y una solución de NaHCO<sub>3</sub> (x 1). Después de que las fracciones acuosas se extrajeran con acetato de etilo (x 1), se combinaron dos fracciones orgánicas, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo se purificó por CombiFlash usando hexanos - acetato de etilo como eluyentes para obtener 76 mg (57 %) del producto 78b como una mezcla de diastereómeros. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Cloroformo-d): δ 8,05 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,69 (d, J

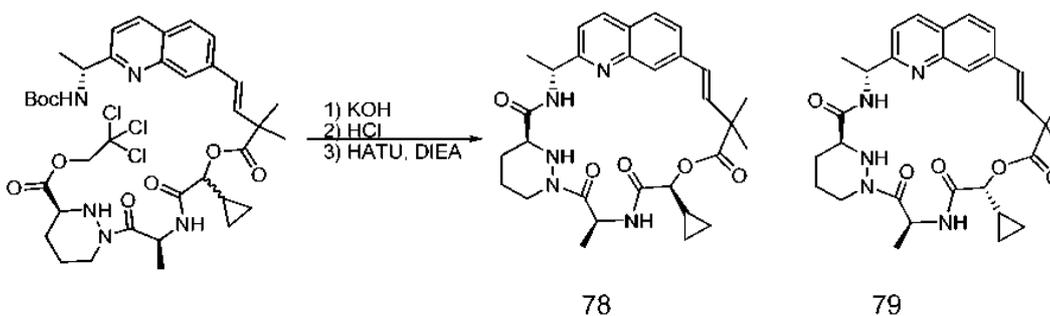
= 16,3 Hz, 1H), 6,63 (d,  $J = 16,2$  Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,09 - 4,87 (m, 1H), 4,49 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 4,21 (p,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 1,53 (d,  $J = 7,3$  Hz, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,30 (m, 1H), 1,26 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H), 0,72 - 0,52 (m, 3H), 0,51 - 0,41 (m, 1H). CLEM (m/z) 511,0 [M + H], Tr = 2,49 min.

## 5 Compuesto 78c



10 A una solución del reactivo de éster etílico 78b (76 mg, 0,149 mmol) en THF (2 ml), MeOH (2 ml) y agua (2 ml) se le añadió  $K_2CO_3$  (104 mg, 0,752 mmol) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 1,5 h y a ta durante 10,5 h, la mezcla se acidificó usando HCl 1 N (1,6 ml), se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (x 2). Después de que las fracciones acuosas se extrajeran con acetato de etilo (x 1), se combinaron dos fracciones orgánicas, se secaron ( $MgSO_4$ ) y se concentraron. El residuo se purificó por CombiFlash usando hexanos - acetato de etilo como eluyentes para obtener 49 mg (68 %) del producto intermedio con -15 % de impureza. CLEM (m/z) 483,0 [M + H]. Una solución del dipéptido (48 mg, 0,111 mmol) en 4 N HCl en dioxano (2 ml) se agitó a ta durante 1 h. Después de la mezcla se concentró y el residuo se co-evaporó con tolueno. Una solución del residuo, el ácido obtenido previamente (49 mg) y HATU (80 mg, 0,210 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (3 ml) y DMF (1 ml) se agitó a ta a medida que se añadía DIEA (0,1 ml, 0,574 mmol). Después de 30 min a ta, la mezcla se diluyó con EA y se lavó con una solución al 5 % de LiCl (x 2), solución de ácido cítrico (x 1),  $NaHCO_3$  saturado, (x 1) y solución saturada de NaCl (x 1). Después de que las fracciones acuosas se extrajeran con acetato de etilo (x 1), se combinaron dos fracciones orgánicas, se secaron ( $MgSO_4$ ) y se concentraron. El residuo se purificó por CombiFlash usando hexanos - acetato de etilo como eluyentes para obtener 64 mg (79 %) del producto 78c como una mezcla de diastereómeros. RMN  $^1H$  (400 MHz, Cloroformo-d):  $\delta$  8,05 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,71 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,67 - 7,60 (m, 1H), 7,28 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,03 (dd,  $J = 16,5, 7,6$  Hz, 1H), 6,71 (dd,  $J = 16,2, 3,8$  Hz, 1H), 6,64 (d,  $J = 16,2$  Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,37 - 5,20 (m, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,92 (d,  $J = 11,9$  Hz, 1H), 4,77 (dd,  $J = 7,8, 3,2$  Hz, 1H), 4,69 (dd,  $J = 11,9, 3,7$  Hz, 1H), 4,36 - 4,18 (m, 1H), 3,81 (t,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 3,65 (m, 1H), 2,84 (a, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,77 - 1,59 (m, 2H), 1,55 (S, 3H), 1,53 (S, 3H), 1,51 (d,  $J = 8,2$  Hz, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,24 (m, 4H), 0,65 (m, 1H), 0,50 (m, 3H). CLEM (m/z) 796,0 [M + H], Tr = 2,50 min.

## 30 Compuesto 78 y Compuesto 79



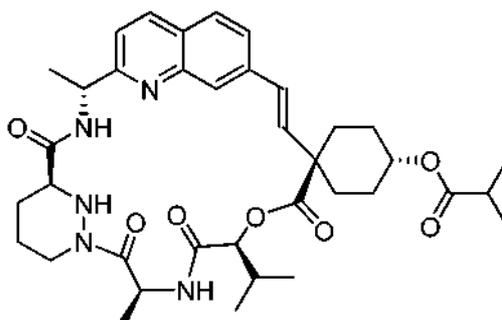
35 Una mezcla del reactivo (64 mg, 0,080 mmol) en THF (1 ml) y agua (1 ml) se agitó a 0 °C a medida que se añadía KOH 1 N (0,09 ml). Después de agitar a 0 °C durante 1,25 h, la mezcla se acidificó usando HCl 1 N (0,1 ml), se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (x 2). Después de que las fracciones acuosas se extrajeran con acetato de etilo (x 1), se combinaron dos fracciones orgánicas, se secaron ( $MgSO_4$ ) y se concentraron. El residuo se disolvió en HCl 4 N en dioxano (2 ml) y se agitó a ta durante 1 h. Después de que la mezcla se concentrara y el

residuo se co-evaporara con tolueno, una solución del residuo y HATU (155 mg, 0,408 mmol) en DMF (2,5 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml) se agitó a 0 °C a medida que se añadía DIEA (0,12 ml, 0,689 mmol). Después de 30 min, la solución se concentró, se diluyó con acetato de etilo antes de lavarse con una solución al 5 % de LiCl (x 2), solución de ácido cítrico (x 1) y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (x 1). Después de que las fracciones acuosas se extrajeran con acetato de etilo (x 1), se combinaron dos fracciones orgánicas, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo se separó por HPLC preparativa para obtener 2 fracciones. Cada fracción se concentró de manera separada para retirar MeCN, se neutralizó con una solución de NaHCO<sub>3</sub>, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (x 2). Los extractos se combinaron, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron para obtener 11,9 mg (23 %) de 78 y 11,0 mg (22 %) de 79.

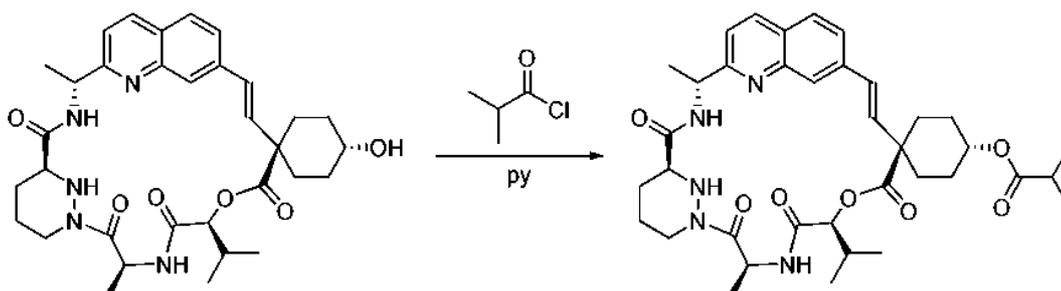
Compuesto 78: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>): δ 8,63 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 8,23 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,56 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 6,35 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 5,87 - 5,72 (m, 1H), 5,14 - 5,01 (m, 1H), 4,89 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,43 (dd, *J* = 13,8, 4,4 Hz, 1H), 3,57 (dd, *J* = 11,8, 2,9 Hz, 1H), 2,69 (td, *J* = 13,0, 3,3 Hz, 1H), 2,34 - 2,21 (m, 1H), 1,94 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 1,76 - 1,61 (m, 1H), 1,59 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,56 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,30 (m, 2H), 0,69 - 0,57 (m, 3H), 0,56 - 0,42 (m, 1H). CLEM (m/z) 548,3 [M + H], Tr = 2,25 min.

Compuesto 79: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>): δ 9,27 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,21 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 6,57 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 5,91 - 5,76 (m, 1H), 5,13 (m, 1H), 4,73 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,43 (dd, *J* = 8,8, 4,0 Hz, 1H), 3,55 (dd, *J* = 11,9, 2,9 Hz, 1H), 2,69 (td, *J* = 13,1, 3,3 Hz, 1H), 2,32 (dd, *J* = 13,4, 3,4 Hz, 1H), 1,93 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 1,68 (ct, *J* = 13,4, 4,4 Hz, 1H), 1,57 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,56 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,53 - 1,45 (m, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,28 (s, 1H), 0,78 - 0,59 (m, 3H), 0,50 (m, 1H). CLEM (m/z) 548,3 [M + H], Tr = 2,33 min.

## 25 Ejemplo 80, Compuesto 80

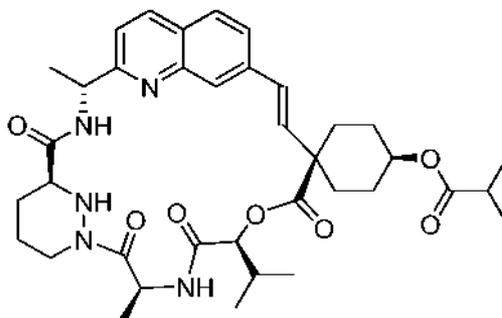


Compuesto 80

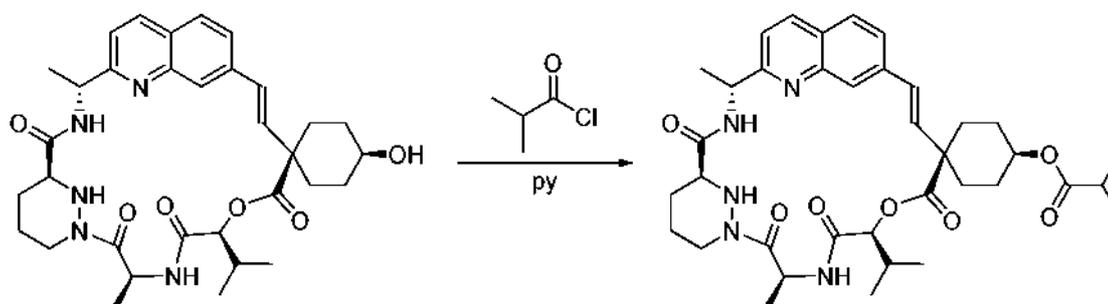


A una solución de 74 (7,13 mg, 0,012 mmol) en piridina (0,15 ml) se le añadió cloruro de isobutirilo (0,05 ml) a ta. Después de 1 h a ta, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución de ácido cítrico (x 1) y una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (x 1). Después de que se extrajeran las fracciones acuosas con EA (x 1), se combinaron dos fracciones orgánicas, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo se purificó por CombiFlash usando hexano - acetato de etilo como eluyentes para obtener 6,4 mg (80 %) del producto 80. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>): δ 8,83 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,23 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,64 (dd, *J* = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,61 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 6,30 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 5,80 (c, *J* = 7,1 Hz, 1H), 5,26 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,07 (c, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,41 (dd, *J* = 13,5, 4,1 Hz, 1H), 3,62 - 3,54 (m, 1H), 2,68 (td, *J* = 13,2, 3,4 Hz, 1H), 2,60 (p, *J* = 7,0 Hz, 1H), 2,33 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 2,25 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 2,21 - 2,09 (m, 2H), 2,05 - 1,76 (m, 7H), 1,76 - 1,63 (m, 1H), 1,60 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,57 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,56 - 1,46 (m, 1H), 1,20 (d, *J* = 7,0 Hz, 6H), 1,06 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,02 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H). CLEM (m/z) 676,3 [M + H], Tr = 1,35 min.

## Ejemplo 81, Compuesto 81



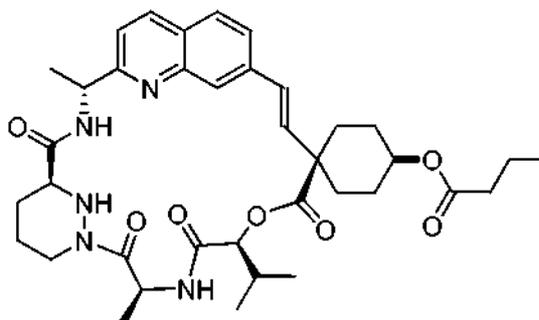
## 5 Compuesto 81



10 A una solución del 75 (6,6 mg, 0,011 mmol) en piridina (0,15 ml) se le añadió cloruro de isobutirilo (0,05 ml) a ta. Después de 1 h a ta, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución de ácido cítrico (x 1) y una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (x 1). Después de que las fracciones acuosas se extrajeran con acetato de etilo (x 1), se combinaron dos fracciones orgánicas, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron. El resto se purificó por CombiFlash usando hexanos - acetato de etilo como eluyentes para obtener 5,1 mg (69 %) del producto. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>): δ 8,27 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,81 (p, J = 7,4 Hz, 1H), 5,28 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,08 (c, J = 6,8 Hz, 1H), 4,77 (m, 1H), 4,42 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,58 (d, J = 11,6, 3,2 Hz, 1H), 2,68 (td, J = 12,8, 3,2 Hz, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,52 (sept., J = 7,0 Hz, 1H), 2,35 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 2,30 - 2,11 (m, 2H), 2,10 - 1,88 (m, 3H), 1,75 (td, J = 13,6, 2,8 Hz, 1H), 1,71 - 1,40 (m, 5H), 1,61 (d, J = 7,5 Hz, 3H), 1,59 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,14 (d, J = 7,0, Hz, 6H), 1,08 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,03 (d, J = 6,7 Hz, 3H). CLEM (m/z) 676,5 [M + H], Tr = 1,20 min.

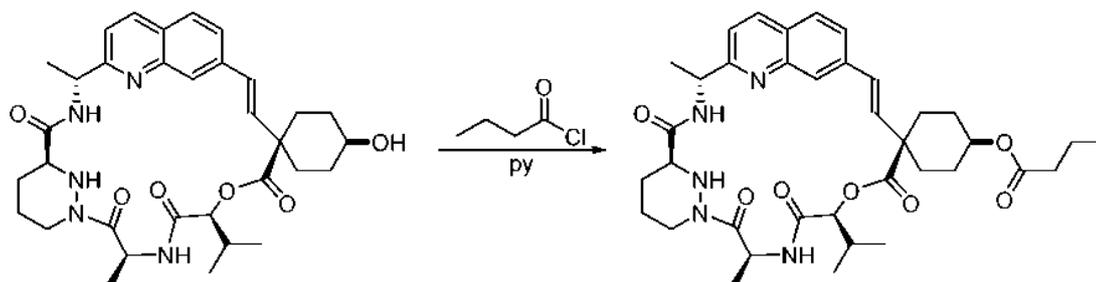
20

## Ejemplo 82, Compuesto 82



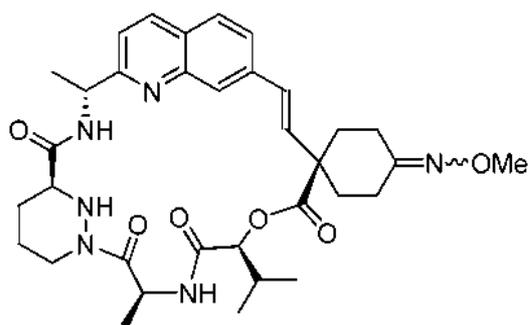
25

## Compuesto 82

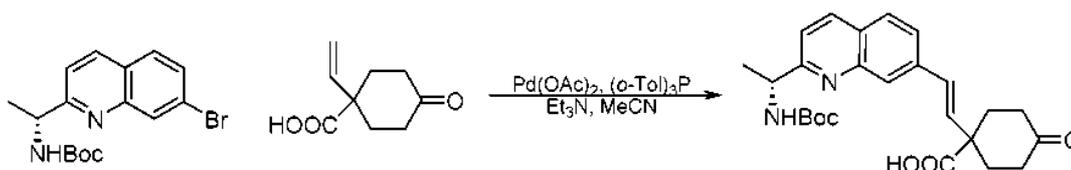


- 5 A una solución del 75 (7,0 mg, 0,012 mmol) en piridina (0,15 ml) se le añadió cloruro de n-butirilo (0,05 ml) a ta. Después de 1 h a ta, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución al 10 % de ácido cítrico (x 1) y una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (x 1). Después de que las fracciones acuosas se extrajeran con acetato de etilo (x 1), se combinaron dos fracciones orgánicas, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo se purificó por CombiFlash usando hexanos - acetato de etilo como eluyentes para obtener 5,7 mg (73 %) del producto 82. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>): δ 8,23 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,61 (dd, J = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,26 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 5,80 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 5,28 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,06 (c, J = 6,6 Hz, 1H), 4,77 (m, 1H), 4,47 - 4,34 (m, 1H), 3,58 (dd, J = 12,8, 2,8 Hz, 1H), 2,68 (td, J = 12,8, 3,2 Hz, 1H), 2,58 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 2,41 - 2,31 (m, 1H), 2,28 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,24 - 2,11 (m, 1H), 2,10 - 1,88 (m, 3H), 1,80 - 1,38 (m, 9H), 1,61 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 1,57 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,07 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,03 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 3H). CLEM (m/z) 676,4 [M + H], Tr = 1,19 min.

## Ejemplo 83, Compuesto 83

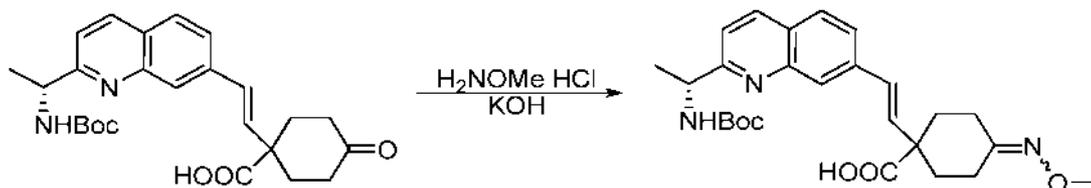


## 20 Compuesto 83a



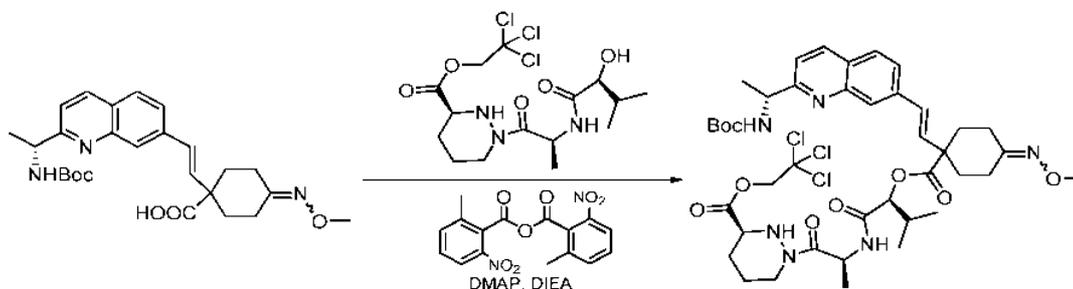
- 25 A una mezcla del éster *tert*-butílico del ácido [(R)-1-(7-bromo-quinolin-2-il)-etil]-carbámico 39a (1160 mg, 3,303 mmol), el ácido vinílico (833 mg, 4,953 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (149 mg, 0,664 mmol) y (o-Tol)<sub>3</sub>P (203 mg, 0,667 mmol) en dioxano (18 ml) se le añadió NEt<sub>3</sub> (1,65 ml, 11,838 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 30 min en un reactor de microondas. La mezcla se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se diluyó con acetato de etilo antes de lavarse con agua (x 2). Después de que se extrajeran las fracciones acuosas con acetato de etilo (x 1), dos fracciones orgánicas se lavaron con agua (x 1), se combinaron, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron. El resto se purificó por CombiFlash usando hexanos - acetato de etilo como eluyentes para obtener 1033 mg (71 %) del producto 83a. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Cloroformo-d): δ 8,23 (s, 1H), 8,14 (d a, 1H), 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,39 (a, 1H), 6,87 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,04 (s, 1H), 2,81 - 2,58 (m, 4H), 2,49 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,55 (a, 3H), 1,40 (s, 9H). CLEM (m/z) 439,0 [M + H], Tr = 0,87 min.

## Compuesto 83b



- 5 Una solución del 83a (150 mg, 0,342 mmol) en MeOH (2 ml) y agua (2 ml) se agitó a ta a medida que se añadieron clorhidrato de metoxilamina (70 mg, 0,838 mmol) y KOH 1 N (0,7 ml). Después de 1 h a ta, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con ácido cítrico al 10 % (x 1) y agua (x1). Después de que se extrajeran las fracciones acuosas con acetato de etilo (x 1), dos fracciones orgánicas se lavaron con agua (x 1), se combinaron, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo se purificó por CombiFlash usando hexanos - EA como eluyentes para  
10 obtener 144 mg (90 %) del producto 83b. CLEM (m/z) 468,0 [M + H], Tr = 0,98 min.

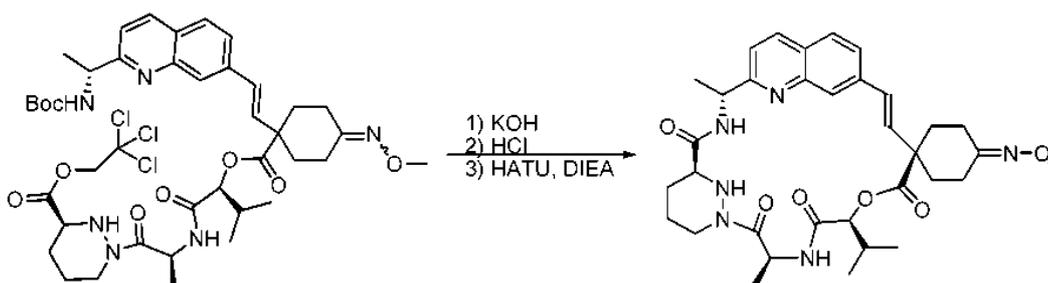
## Compuesto 83c



- 15 Una mezcla del ácido 83b (144 mg, 0,308 mmol), 1e (162 mg, 0,374 mmol), Se disolvió reactivo Shiina (276 mg, 0,802 mmol) y DMAP (107 mg, 0,876 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) a ta. Después de 3 min, Se añadió DIEA (0,15 ml, 0,861 mmol) y la mezcla resultante se agitó a ta durante 16 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua (x 2). Después de que las fracciones acuosas se extrajeran con acetato de etilo (x 1), se combinaron dos fracciones orgánicas, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo se purificó por CombiFlash usando hexanos - acetato de etilo como eluyentes para obtener 161 mg (59 %) del producto 83c como una mezcla de isómeros.  
20 CLEM (m/z) 881,3 [M + H], Tr = 1,37 min.

## Compuesto 83

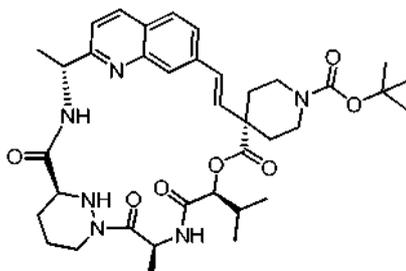
25



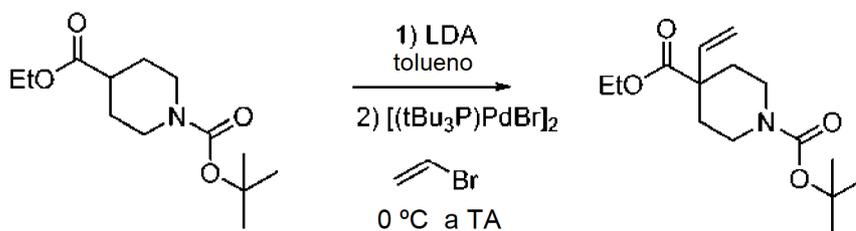
- 30 Una mezcla del 83c (161 mg, 0,182 mmol) en THF (2 ml) y agua (2 ml) se agitó a 0 °C a medida que se añadía KOH 1 N (0,19 ml). Después de agitar a 0 °C durante 1 h, la mezcla se acidificó usando HCl 1 N (0,20 ml), se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (x 2). Después de que las fracciones acuosas se extrajeran con acetato de etilo (x 1), se combinaron dos fracciones orgánicas, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo se agitó en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) y HCl 4 N en dioxano (2 ml) a ta durante 1 h. Después de eso, la mezcla se concentró y el residuo se co-evaporó con tolueno (x 2), una solución del residuo y HATU (150 mg, 0,394 mmol) en DMF (2,5 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) se agitó a 0 °C a medida que se añadía DIEA (0,2 ml, 1,148 mmol). Después de 1,5 h a 0 °C, la solución se  
35 concentró, se diluyó con acetato de etilo antes de lavarse con una solución de LiCl al 5 % (x 2). Después de que las fracciones acuosas se extrajeran con acetato de etilo (x 1), se combinaron dos fracciones orgánicas, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo se purificó por CombiFlash usando hexanos - acetato de etilo como eluyentes. El producto parcialmente purificado se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa para obtener  
40 17,2 mg (23 %) del compuesto 83 como un isómero. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>): δ 9,40 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,61 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,81 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 5,30 (d, J = 8,6 Hz,

1H), 5,12 - 5,01 (m, 1H), 4,40 (dd,  $J = 13,8, 4,2$  Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,56 (dd,  $J = 11,6, 2,9$  Hz, 1H), 3,18 (dt,  $J = 15,0, 4,3$  Hz, 1H), 2,68 (td,  $J = 13,0, 3,2$  Hz, 1H), 2,61 - 2,50 (m, 1H), 2,48 - 2,11 (m, 5H), 2,06 - 1,86 (m, 2H), 1,83 - 1,62 (m, 3H), 1,60 (d,  $J = 7,3$  Hz, 3H), 1,57 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 1,51 (dd,  $J = 13,3, 9,6$  Hz, 1H), 1,06 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 1,01 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3H). CLEM ( $m/z$ ) 633,5 [M + H], Tr = 1,05 min.

5

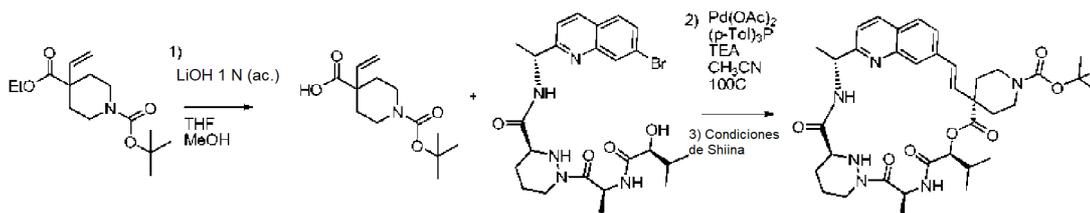
**Ejemplo 84, Compuesto 84**

10 Compuesto 84a



15 Se preparó 4-vinilpiperidin-1,4-dicarboxilato de 1-*tert*-butil 4-etilo 84a de acuerdo con el método indicado para el arilamiento de enolato por Bercot, E. A. et al. en Organic Letters, 2008, 10, pág. 5251-5254 usando piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-*tert*-butil 4-etilo con un rendimiento de 12 %.

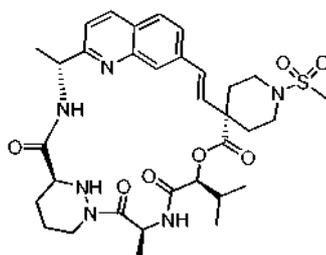
20 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, Cloroformo- $d$ ):  $\delta$  5,76 (dd,  $J = 17,5, 10,7$  Hz, 1H), 5,19 - 5,02 (m, 2H), 4,14 (c,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,80 - 3,59 (m, 2H), 3,02 (ddd,  $J = 13,8, 10,2, 3,3$  Hz, 2H), 2,10 (dtt,  $J = 13,6, 3,2, 1,6$  Hz, 2H), 1,56 (ddd,  $J = 13,7, 10,1, 4,1$  Hz, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,22 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H). CLEM [M+H] $^+$  = 184,05 (-Boc). Tr = 2,43 min

**Compuesto 84**

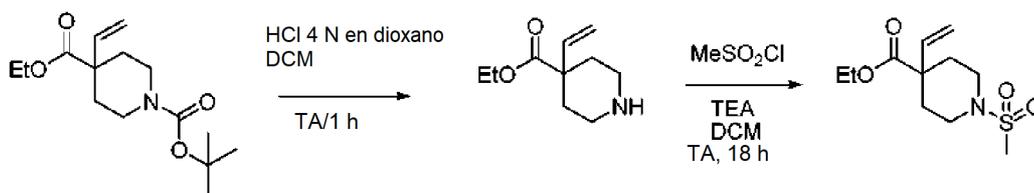
25

30 Se hidrolizó 1-*tert*-butil 4-etil piperidin-1,4-dicarboxilato (282 mg) a su ácido, y después, seguido de la reacción de Heck y posterior reacción de Shiina para formar 84 (129 mg) siguiendo el método indicado en el Ejemplo 36. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, Metanol- $d_4$ ):  $\delta$  9,41 (d,  $J = 6,2$  Hz, 1H), 8,28 - 8,18 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,57 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,43 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 6,84 (d,  $J = 16,3$  Hz, 1H), 6,34 (d,  $J = 16,3$  Hz, 1H), 5,86 (c,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 5,44 (d,  $J = 12,2$  Hz, 1H), 5,23 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 5,15 (t,  $J = 6,4$  Hz, 1H), 4,43 (d,  $J = 13,2$  Hz, 1H), 3,96 - 3,80 (m, 2H), 2,79 (d,  $J = 12,7$  Hz, 1H), 2,47 - 2,15 (m, 4H), 1,95 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,55 (d,  $J = 6,7$  Hz, 4H), 1,46 (s, 9H), 1,32 - 1,16 (m, 10H), 1,04 (dd,  $J = 8,3, 6,7$  Hz, 6H). CLEM [M+H] $^+$  = 691,30; Tr = 2,02 min.

## Ejemplo 85, Compuesto 85

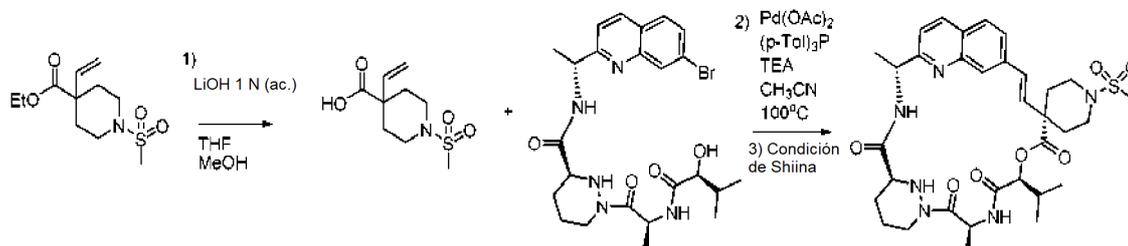


## 5 Compuesto 85a



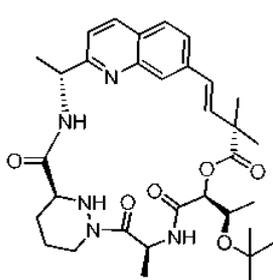
10 Siguiendo el procedimiento indicado en el Ejemplo 84, el grupo N-Boc del 1-*tert*-butil 4-etil 4-vinilpiperidin-1,4-dicarboxilato 84a (450 mg) se retiró mediante un tratamiento con HCl 4 N en dioxano/DCM a TA durante 1 h para dar 4-vinilpiperidin-4-carboxilato de etilo. Se hizo reaccionar 4-vinilpiperidin-4-carboxilato de etilo con MsCl con TEA en DCM a TA durante 18 h para dar 1-(metilsulfonil)-4-vinilpiperidin-4-carboxilato de etilo 85a (409 mg, rendimiento del 98 %). CLEM  $[M+H]^+ = 249,90$  (-Boc); Tr = 1,96 min.

## 15 Compuesto 85

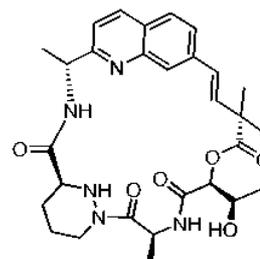


20 Se hidrolizó el compuesto 85a (409 mg) a su ácido, y el material sometido a acoplamiento de Heck, y la reacción de lactonización mediada por Shiina se usó para formar 85 (34 mg) de una manera como la indicada en el Ejemplo 84. RMN  $^1H$  (400 MHz, Metanol- $d_4$ ): 8,22 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,85 - 7,74 (m, 2H), 7,70 - 7,58 (m, 1H), 7,42 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 6,45 (dd,  $J = 132,8, 16,3$  Hz, 2H), 5,79 (c,  $J = 7,1$  Hz, 1H), 5,28 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 5,05 (c,  $J = 6,5$  Hz, 1H), 4,39 (d,  $J = 13,2$  Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,70 (dd,  $J = 18,6, 5,4$  Hz, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,60 - 3,51 (m, 1H), 3,04-2,84 (m, 2H), 2,73 - 2,60 (m, 1H), 2,53 (d,  $J = 13,7$  Hz, 1H), 2,34 (d,  $J = 13,7$  Hz, 1H), 2,30 - 2,09 (m, 2H), 2,04 - 1,82 (m, 3H), 1,64 (dd,  $J = 10,8, 6,5$  Hz, 1H), 1,57 (dd,  $J = 10,6, 7,0$  Hz, 6H), 1,49 (dd,  $J = 9,7, 5,2$  Hz, 1H), 1,45 - 1,18 (m, 2H), 1,02 (dd,  $J = 17,8, 6,7$  Hz, 6H). CLEM  $[M+H]^+ = 669,49$ ; Tr = 0,95 min.

## Ejemplo 86 y Ejemplo 87 - Compuestos 86 y 87

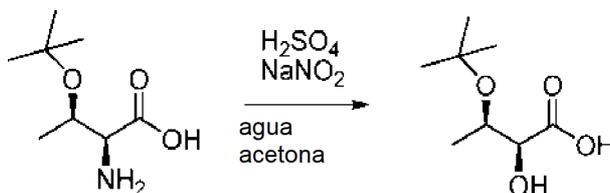


86



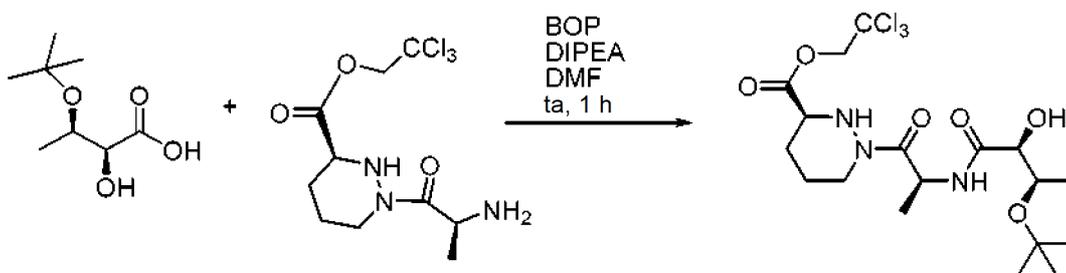
87

## Compuesto 86a



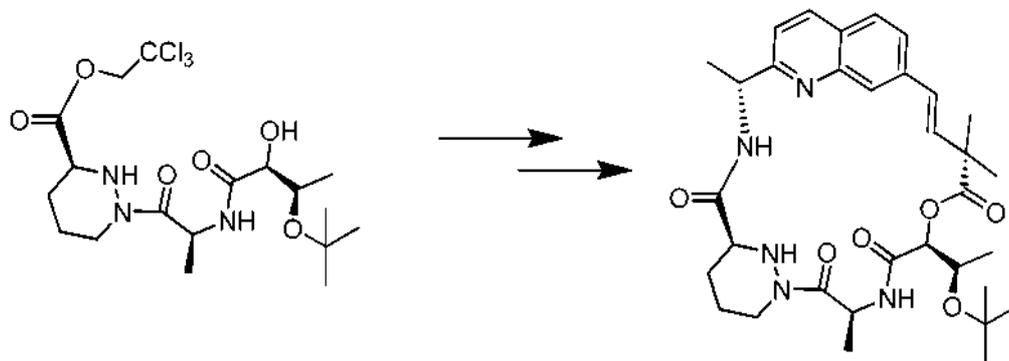
- 5 El reactivo t-butil-L-treonina (suministrado por Sigma-Aldrich, Inc.) (1 g, 5,7 mmol) en la solución de agua (7 ml)/acetona (14 ml)/ácido sulfúrico (7,2 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota una solución de nitrito sódico (1,18 g, 17,1 mmol) en agua (5 ml). La mezcla se agitó y se calentó a ta durante una noche. Después de retirar la acetona mediante evaporación rotatoria, el residuo se extrajo con EtOAc dos veces y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó a través de (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. El residuo purificado mediante CombiFlash sobre columna de gel de sílice usando MeOH/DCM. Dio 674 mg (rendimiento del 67 % ) de ácido (2S,3R)-3-*tert*-butoxi-2-hidroxi-  
 10 butanoico 86a. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Cloroformo-d): δ 4,18 - 4,02 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 1,32 - 1,25 (m, 12H).

## Compuesto 86b



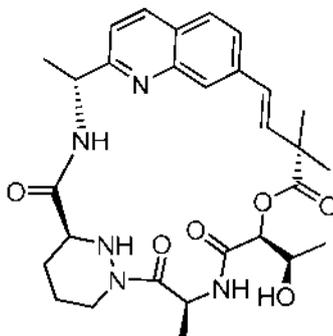
- 15 Se hizo reaccionar ácido (2S,3R)-3-*tert*-butoxi-2-hidroxi-  
 20 butanoico 86a (337 mg, 1,9 mmol) con el dipéptido indicado que resulta de la retirada de N-Boc de 1d como se describió en la síntesis de 1e (1,2 equiv.) con DIPEA (2 ml), BOP (924 mg, 2,09 mmol) en DMF a 0 °C durante 30 min, y después y después a TA durante 30 min. Se inactivó con LiCl ac. al 3 %. La solución se extrajo con EtOAc dos veces y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó a través de (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. El residuo purificado mediante CombiFlash sobre columna de gel de sílice usando MeOH/DCM. Para obtener 599 mg (rendimiento del 64 %) del tripéptido 86b deseado. CLEM [M+H]<sup>+</sup> = 489,88(100 %), Tr = 1,05 min.

## 25 Compuesto 86



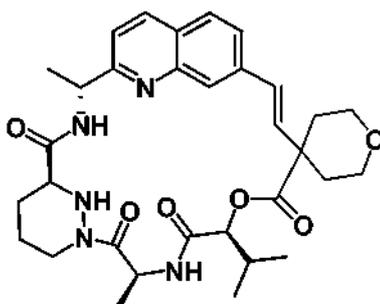
- 30 Se convirtieron 313 mg de tripéptido 86b en el compuesto final 86 usando una secuencia de síntesis idéntica a la informada en el Ejemplo 84, produciendo 7 mg 86. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>): δ 8,80 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,42 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,57-6,35 (dd, J = 132,8, 16,3 Hz, 2H), 5,79 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 5,28 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,05 (c, J = 6,5 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,60 (dd, J = 18,6, 5,4 Hz, 1H), 2,78 (s, 9H), 2,70 - 2,63 (m, 1H), 2,27 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 1,90 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 1,68-1,63 (m, 1H), 1,57 (dd, J = 10,6, 7,0 Hz, 6H), 1,50 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,23 (m, 12H). CLEM [M+H]<sup>+</sup> = 608,25; Tr = 1,17 min.  
 35

## Compuesto 87



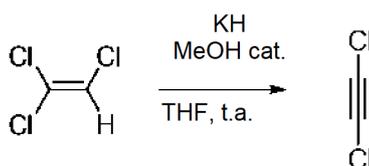
- 5 Se obtuvieron 17 mg de 87 como subproducto durante la síntesis de 86 indicada anteriormente. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>): δ 8,94 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,81-7,77 (m, 2H), 7,58 (m, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,54-6,31 (dd, *J* = 132,8, 16,3 Hz, 2H), 5,76 (c, *J* = 7,1 Hz, 1H), 5,33 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,05 (c, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,40 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,60 (dd, *J* = 18,6, 5,4 Hz, 1H), 2,70 - 2,63 (m, 1H), 2,27 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 1,90 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 1,68-1,63 (m, 1H), 1,57 (dd, *J* = 10,6, 7,0 Hz, 6H), 1,50 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,23 (m, 12H).
- 10 CLEM [M+H]<sup>+</sup> = 552,31; Tr = 0,90 min.

## Ejemplo 88, Compuesto 88



15

Compuesto 88a: 1,2-Dicloro-etino

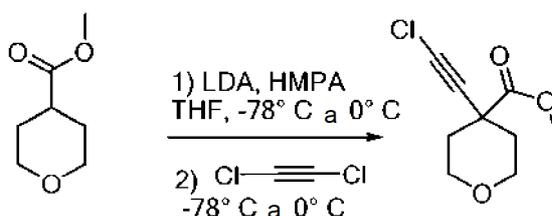


20

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 volvió a purgar 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 temperatura ambiente durante dos horas. Después de este tiempo, se añadió hexano (10 ml) y la solución resultante se usó inmediatamente en la etapa posterior.

25

Compuesto 88b: Éster metílico del ácido 4-cloroetnil-tetrahidro-piran-4-carboxílico

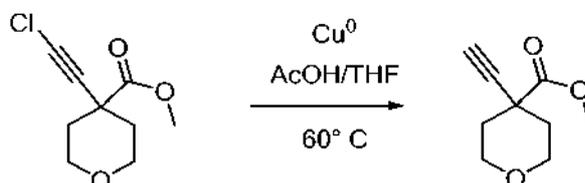


30

En un matraz purgado con argón, secado al horno, se añadió tetrahidrofurano (50 ml) y la solución se enfrió con un

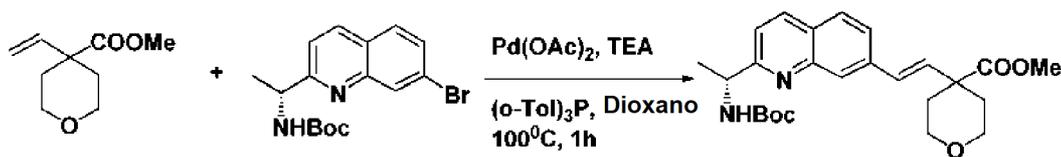
baño de hielo. Se añadió una solución 1,8 M de diisopropilamida de litio (7,2 ml, 13 mmol) en tetrahidrofurano/heptano/etilbenceno. La solución resultante se enfrió a -78 °C y se trató gota a gota con tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo (Sigma-Aldrich) (1,20 ml, 1,30 g, 9 mmol), seguido de hexametilfosforamida (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 previamente enfriada (0 °C) de 1,2-dicloro-etino (aprox. 10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min y después se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 4 horas a temperatura ambiente, 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.  $F_r = 0,48$ , 30 % de acetato de etilo en *iso*-hexanos, ácido fosfomolibdico en etanol. CLEM (m/z) 203,2 /205,3 [M+H]<sup>+</sup> Tr = 3,12 min (Gemini 5u C18 110Å, 50 x 4,60 mm 5 micrómetros de columna, 3,5 min, 2 ml/min, acetonitrilo al 5-100 %/agua, gradiente modificador de ácido acético al 0,1 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,79-3,65 (m, 4H), 3,72 (s, 3H), 1,97 (m, 2H), 1,78 (m, 2H).

Compuesto 88c: Éster metílico del ácido 4-etinil-tetrahidro-piran-4-carboxílico



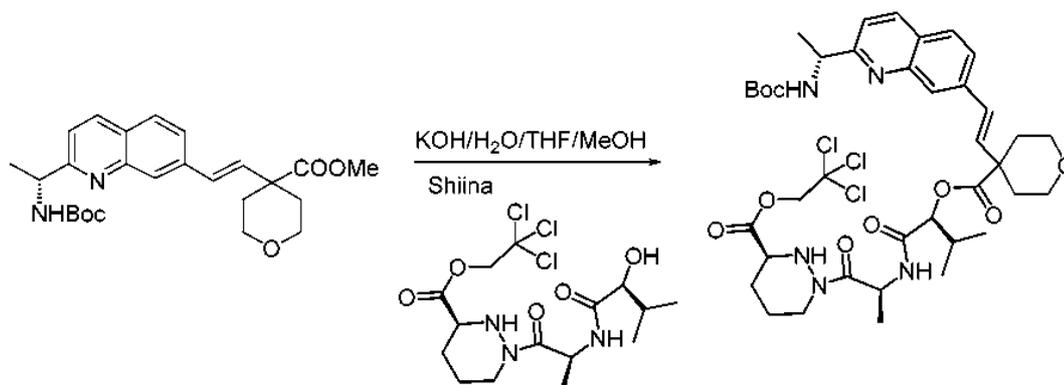
Se suspendieron éster metílico del ácido 4-cloroetnil-tetrahidro-piran-4-carboxílico (1,01 g, 5 mmol) y polvo de cobre (1,6 g, 25 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml). Se añadió ácido acético (15 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 3 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción 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.  $F_r = 0,37$ , acetato de etilo al 30 % en *iso*-hexanos, ácido fosfomolibdico en etanol. CLEM (m/z) 169,0 [M+H]<sup>+</sup> Tr = 2,43 min (Gemini 5u C18 110Å, 50 x 4,60 mm 5 micrómetros de columna, 3,5 min, 2 ml/min, acetonitrilo al 5-100 %/agua, gradiente modificador de ácido acético al 0,1 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,80-3,67 (m, 4H), 3,73 (s, 3H), 2,34 (s, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,80 (m, 2H).

Compuesto 88d



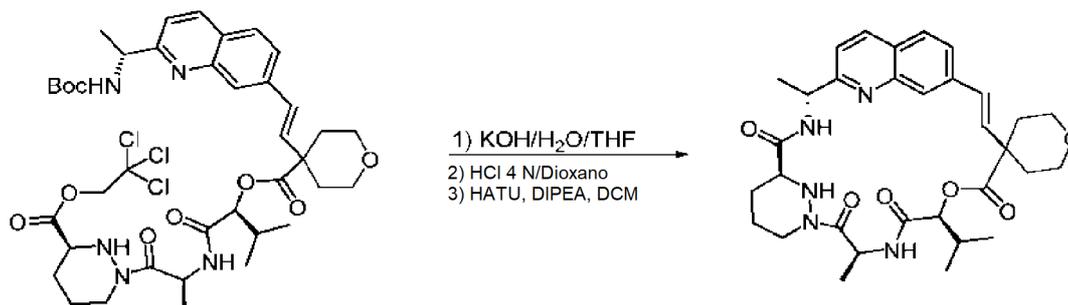
A una mezcla de 4-viniltetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo (preparado siguiendo la hidrogenación de 88c con catalizador de Lindlar), (0,726 g, 4,27 mmol), trietilamina (1,29 g, 12,81 mmol) y el éster *tert*-butílico del ácido [(R)-1-(7-bromo-quinolin-2-il)-etil]-carbámico 39a (1,5 g, 4,27 mmol) en dioxano anhidro (30 ml) se le añadieron acetato de paladio (0,19 g, 0,85 mmol) y tri-*o*-tolilfosfina (0,26 g, 0,85 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 horas y se diluyó con EtOAc (100 ml). El producto en bruto se lavó con agua y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la concentración, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 0:1 para proporcionar 88a (1,1 g, 59 %). CLEM (m/z) 441,2 [M+H]<sup>+</sup>. Tr = 2,21 min.

## Compuesto 88e



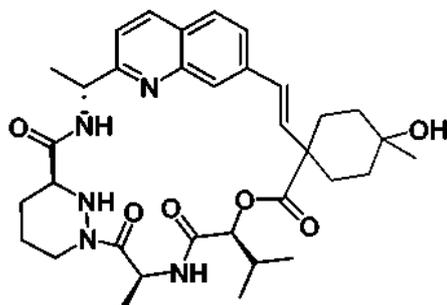
- 5 A una solución de 88d (1,0 g, 2,27 mmol) en THF (10 ml) y MeOH (5 ml) se le añadió KOH 1 N en agua (11,4 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2 horas y se acidificó añadiendo HCl 1 N en agua (11,4 ml). Después de extraerse con EtOAc (2 x 100 ml), se secó Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró, el ácido en bruto se usó sin purificación adicional. El ácido en bruto anterior (0,328 g, 0,77 mmol), 1e (0,398, 0,92 mmol), 4-DMAP (0,225 g, 1,85 mmol), Se disolvieron DIPEA (0,239 g, 1,85 mmol) y reactivo Shiina (0,632 g, 1,84 mmol) en DCM (10 ml). La mezcla de
- 10 reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de la concentración, el producto en bruto se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con NH<sub>4</sub>Cl sat. y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la concentración, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 0:1 para proporcionar 88e (0,55 g, 85 %). CLEM (m/z) 841,2 [M+H]. Tr = 2,56 min.

## 15 Compuesto 88

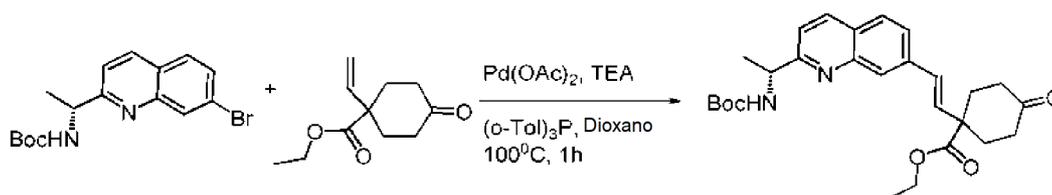


- 20 A una solución de 88e (0,70 g, 0,83 mmol) en THF (10 ml) se le añadió KOH 1 N en agua (0,83 ml). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 20 minutos y se acidificó añadiendo HCl 1 N en agua (0,83 ml). Después de la concentración, el producto en bruto se disolvió en HCl 4 N/dioxano (2 ml) y se agitó durante 1 hora. Después de la concentración y co-evaporarse con tolueno (3 x), el producto en bruto anterior se disolvió en DCM (800 ml). *N,N*-diisopropiletilamina (0,54 g, 4,2 mmol), DMAP (cantidad catalítica) y metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (0,63 g, 1,66 mmol). La mezcla de
- 25 reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 horas. Después de la concentración, el producto en bruto se purificó por HPLC prep. para obtener 88 (0,22 g, 45 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>): δ 8,81 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,54 - 8,30 (m, 1H), 8,11 - 7,78 (m, 2H), 7,68 (dd, *J* = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 6,34 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 5,78 (m, 1H), 5,21 (dd, *J* = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 5,09 (c, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,38 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,92 (ddc, *J* = 19,0, 12,0, 4,0, 3,4 Hz, 2H), 3,71 - 3,40 (m, 3H), 2,69 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,17 (m, 3H), 2,08 - 1,74 (m, 4H), 1,76 - 1,44 (m, 7H), 1,00 (dd, *J* = 24,1, 6,7 Hz, 6H).
- 30 CLEM (m/z) 592,3 [M+H]. Tr = 2,15 min.

## Ejemplo 89, Compuesto 89



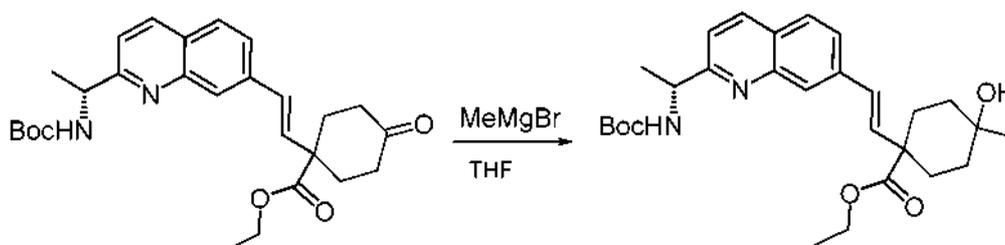
## 5 Compuesto 89a



10 A una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido [(*R*)-1-(7-bromo-quinolin-2-il)-etil]-carbámico 39a, (0,50 g, 1,42 mmol), trietilamina (0,43 g, 4,26 mmol) y el vinil ciclohexanona etoxi éster obtenido de Small Molecules, Inc. (0,279 g, 1,42 mmol) en dioxano anhidro (15 ml) se añadieron acetato de paladio (0,063 g, 0,28 mmol) y tri-*o*-tolilfosfina (0,085 g, 0,28 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 3 horas y se diluyó con EtOAc (50 ml). La mezcla en bruto se lavó con agua y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la concentración, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 0:1 para proporcionar

15 89a (0,30 g, 45 %). CLEM (m/z) 467,2 [M+H]. Tr =2,39 min.

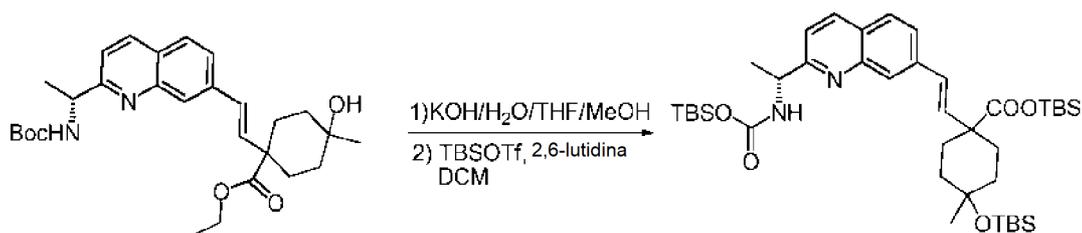
## Compuesto 89b



20 A una solución de 89a (0,3 g, 0,64 mmol) en THF anhidro (5 ml), enfriada a -78 °C, se le añadió gota a gota bromuro de metil magnesio (solución 3,0 M en éter, 0,43 ml). La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 ml) y se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl sat. (2 ml). Después de la separación de capas, la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 1:1 para dar el compuesto del título 89b (0,17 g, 56 %) como una mezcla

25 1:1 de *cis/trans*. CLEM (m/z) 483,3 [M+H]. Tr =2,36 min.

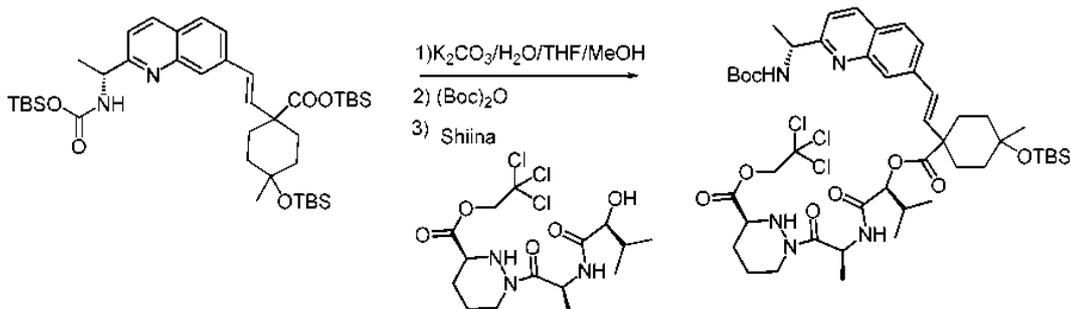
## Compuesto 89c



30 A una solución de 89b (0,17 g, 0,353 mmol) en THF (2 ml) y metanol (1 ml) se le añadió una solución de KOH 1 N en agua (1,76 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 horas. Se añadió HCl 1 N

(1,76 ml) a la mezcla de reacción. Después de la concentración, el producto en bruto se puso a alto vacío. El producto en bruto anterior y 2,6-lutidina (0,227 g, 2,12 mmol) se disolvieron en DCM (5 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió gota a gota TBSOTf (0,280 g, 1,06 mmol) a la mezcla de reacción. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 1 hora y concentrarse, el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 1:1 para dar el 89c (0,150 g, 58 %). CLEM (m/z) 741,4 [M+H]. Tr = 3,56 min.

## Compuesto 89d



10

Una solución de 89c (0,15 g, 0,20 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) y metanol (1 ml) se preparó y se añadió una solución ac. 1 M ac. de carbonato potásico (0,8 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (0,44 g, 0,20 mmol) a la solución de reacción. Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante un adicional de 1 h, y se acidificó a pH = 4 añadiendo HCl 1 N en agua. Después de la concentración se co-evaporó con tolueno (3 x) para dar el ácido en bruto. El ácido en bruto anterior, 1e (0,104 g, 0,24 mmol), DMAP (0,06 g, 0,48 mmol), Se disolvieron DIPEA (0,02 g, 0,48 mmol) y reactivo Shiina (0,138 g, 0,40 mmol) en DCM (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de la concentración, el producto en bruto se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con NH<sub>4</sub>Cl sat. y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la concentración, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 0:1 hasta 89d (0,07 g, 35 %). CLEM (m/z) 983,5 [M+H]. Tr = 2,98 min.

25

## Compuesto 89

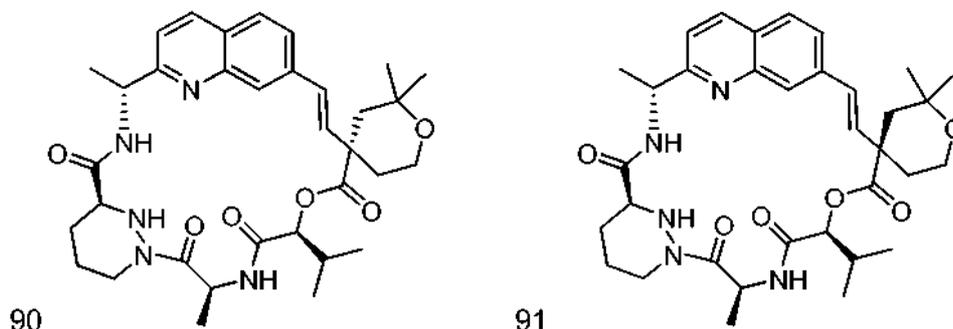


30

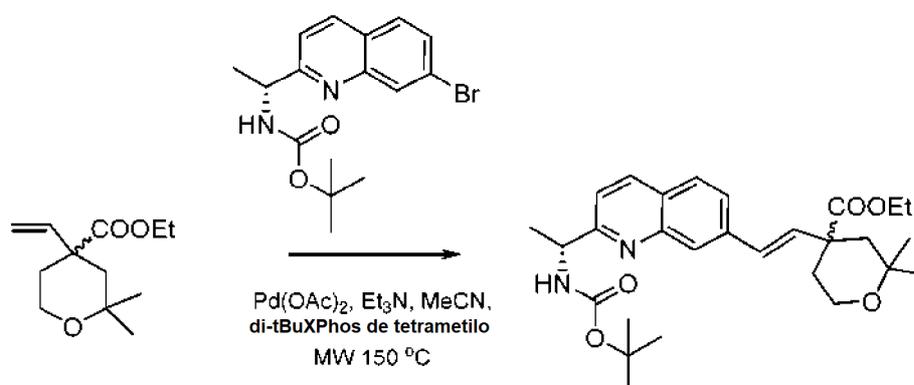
A una solución de 89d (0,06 g, 0,061 mmol) en THF (1 ml) se le añadió KOH 1 N en agua (0,061 ml). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 20 minutos y se acidificó añadiendo HCl 1 N en agua (0,1 ml). Después de la concentración, el producto en bruto se disolvió en HCl 4 N/dioxano (3 ml) y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de la concentración y co-evaporarse con tolueno (3 x), el producto en bruto anterior se disolvió en DCM (20 ml). N,N-diisopropiletilamina (0,039 g, 0,31 mmol), DMAP (cantidad catalítica) y metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (0,028 g, 0,073 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la concentración, el producto en bruto se purificó por HPLC prep. para obtener 89 (0,006 g, 16 %) en forma de un compuesto individual. El otro isómero no era puro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>): δ 8,93 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,14 - 8,02 (m, 2H), 7,86 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 5,27 (dd, J = 27,9, 7,0 Hz, 2H), 4,00 (s, 1H), 3,58 (dd, J = 9,0, 3,7 Hz, 1H), 3,06 (d, J = 39,1 Hz, 1H), 2,32 - 1,77 (m, 11H), 1,81 - 1,50 (m, 5H), 1,43 (s, 3H), 1,32 (d, J = 6,9 Hz, 4H), 0,95 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,80 (d, J = 6,8 Hz, 3H). CLEM (m/z) 620,3 [M+H]. Tr = 2,12 min.

40

## Ejemplos 90 y 91, Compuesto 90 y Compuesto 91

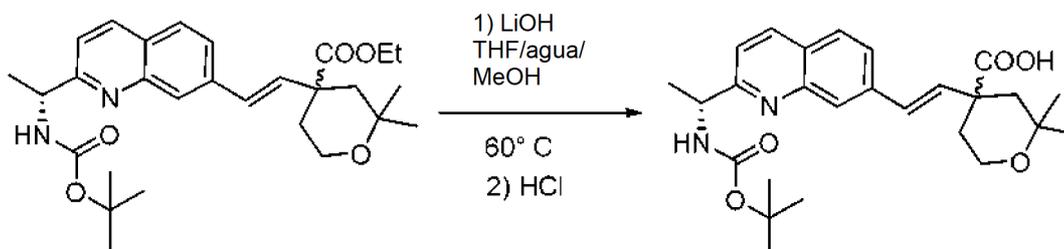


5 Compuesto 90a



10 A una solución de 1-(7-bromoquinolin-2-il)etilcarbamato de (R)-terc-butilo 39a (740 mg, 2,1 mmol) en acetonitrilo anhidro (25 ml) se le añadieron acetato de paladio (II) (95 mg, 0,42 mmol), el dimetil pirano etoxi-carboxílico éster olefínico indicado (670 mg, 3,16 mmol), 2-*di-terc*-butilfosino-3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-trisopropil-1,1'-bifenilo (202 mg, 0,42 mmol) y trietilamina (630 mg, 6,3 mmol), después la mezcla se calentó en el microondas a 150 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el lecho de filtro se lavó con tetrahidrofurano (20 ml). El filtrado se evaporó, después se añadió agua (50 ml) y los orgánicos se extrajeron con acetato de etilo (2 x 15 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo en bruto. Este se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 0-70 % en *iso*-hexanos) para proporcionar 90a (170 mg, 17 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 6,35 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 6,20-6,10 (m, 1H), 5,01-4,89 (m, 1H), 4,25-4,09 (m, 2H), 3,91-3,69 (m, 2H), 2,41-2,14 (m, 2H), 1,80-1,61 (m, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,32-1,21 (m, 6H), 1,15 (s, 3H). CLEM (m/z) 483,2 [M+H], Tr = 4,28 min.

Compuesto 90b:



25

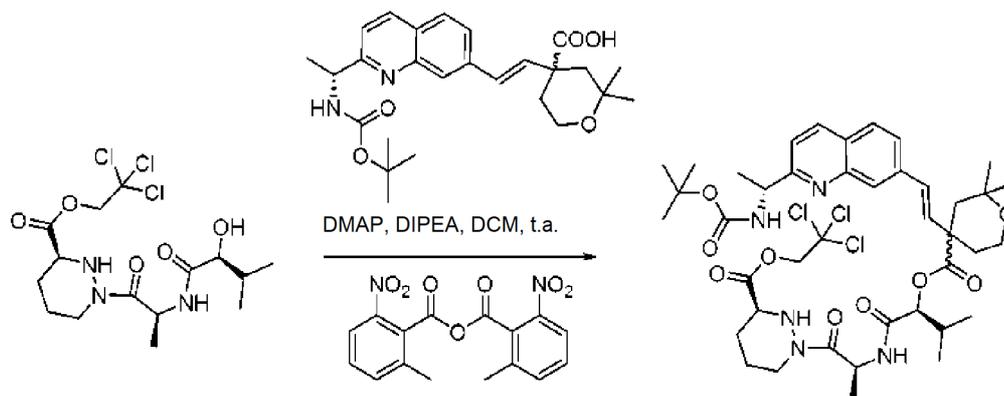
Una solución de 90a (160 mg, 0,33 mmol) en tetrahidrofurano/agua/metanol (10 ml, 4:1:1) se trató con hidróxido de litio (12 mg, 0,50 mmol). Después de agitar a 60 °C durante 6 horas, la reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (20 ml), se añadió ácido clorhídrico 1 M (0,5 ml, 0,5 mmol) y la mezcla se extrajo rápidamente con diclorometano (2x 50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron. El filtrado se evaporó para proporcionar 90b (110 mg, 73 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,03 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,5 Hz,

30

1H), 7,58 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,22 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 6,62 (d,  $J = 16,3$  Hz, 1H), 6,35 (d,  $J = 16,3$  Hz, 1H), 6,17-6,15 (m, 1H), 5,21-4,94 (m, 1H), 3,92-3,72 (m, 2H), 2,43-2,15 (m, 2H), 1,82-1,63 (m, 2H), 1,61 (s, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,24 (s, 3H), 1,15 (s, 3H). CLEM (m/z) 455,2 [M+H]<sup>+</sup>, Tr = 3,35 min (Gemini 5u C18 110Å, 50 x 4,60 mm 5 micrómetros de columna, 6 min, 2 ml/min, acetonitrilo al 5-100 %/agua, gradiente modificador de ácido acético al 0,1 %).

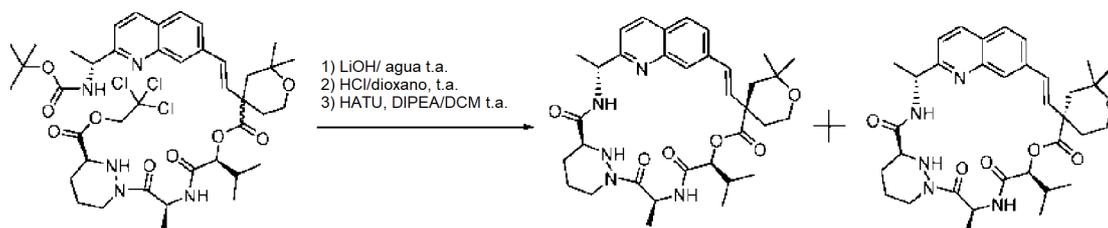
5

Compuesto 90c



- 10 En un matraz purgado con argón, secado al horno, se pusieron anhídrido 2-metil-6-nitrobenzoico (125 mg, 0,36 mmol), 4-dimetilaminopiridina (62 mg, 0,51 mmol), 90b (110 mg, 0,24 mmol), y diclorometano anhidro (10 ml). En la solución resultante se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (66 mg, 0,51 mmol) y esta mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió gota a gota 1e (157 mg, 0,36 mmol) mediante una jeringa como una solución en diclorometano anhidro (5 ml). Después de agitar durante 12 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación y se lavó con agua (20 ml, se añadieron 10 ml de salmuera para apoyar la separación). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 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 acetato de etilo al 0-40 % + metanol (4/1) en *iso*-hexanos) para proporcionar 90c (201 mg, 96 %) en forma de un sólido de color blanco después de la evaporación. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,28 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,88 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,78 (d,  $J = 9,4$  Hz, 1H), 7,53 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,93-6,81 (m, 1H), 6,67-6,51 (m, 1H), 5,51-5,34 (m, 2H), 5,03 (d,  $J = 12,1$  Hz, 2H), 4,86 (d,  $J = 12,1$  Hz, 2H), 4,13 (c,  $J = 7,1$  Hz, 1H), 3,91-3,83 (m, 3H), 2,49-2,33 (m, 2H), 2,30-2,20 (m, 1H), 2,17-2,07 (m, 3H), 2,02-1,85 (m, 2H), 1,83-1,65 (m, 2H), 1,53 (d,  $J = 7,1$  Hz, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,34 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 1,04 (d,  $J = 6,9$  Hz, 6H), 0,88 (d,  $J = 6,8$  Hz, 6H). CLEM (m/z) 868,2/870,2 [M+H]<sup>+</sup>, Tr = 3,22 min (Gemini 5u C18 110Å, 50 x 4,60 mm 5 micrómetros de columna, 3,5 min, 2 ml/min, acetonitrilo al 5-100 %/agua, gradiente modificador de ácido acético al 0,1 %).
- 15
- 20
- 25

Compuestos 90 y 91



30

A 90c (195 mg, 0,22 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió una solución de hidróxido de litio (6 mg, 0,53 mmol) en agua (5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadió ácido clorhídrico 1 M (0,25 ml de una solución 1 M en agua, 0,25 mmol) y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre diclorometano (50 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se recogió, se concentró a presión reducida y se secó a alto vacío durante un día. El residuo se trató con cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (5 ml, 20 mmol) a temperatura ambiente en argón durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Este residuo se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) y la solución obtenida se añadió en un matraz purgado con argón que contenía metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (128 mg, 0,34 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (144 mg, 1,12 mmol) y diclorometano (100 ml). La mezcla de reacción se volvió a purgar con argón y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción obtenida se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 0-40 % en *iso*-hexanos) para proporcionar primeramente el compuesto 90 (27 mg, 19 %) y después el compuesto 91

35

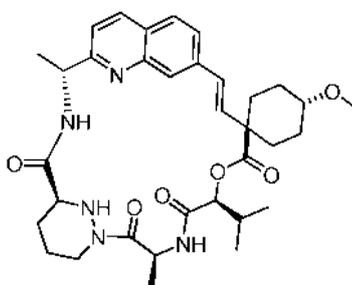
40

(17 mg, 12 %) sólidos de color blanco después de la evaporación.

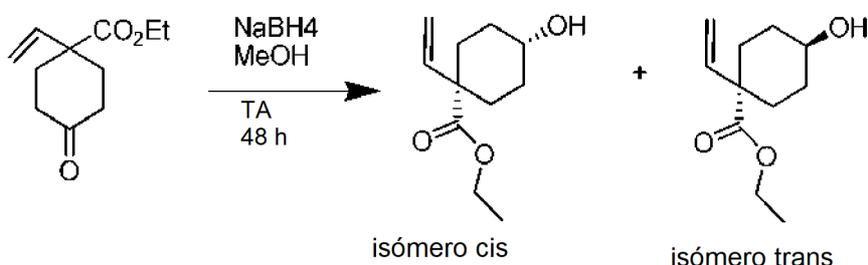
Compuesto 90: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  9,08 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,27 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,97 (dd,  $J = 8,5, 1,5$  Hz, 1H), 6,91-6,69 (m, 2H), 5,92-5,73 (m, 1H), 5,36-5,22 (m, 1H), 4,42-4,26 (m, 1H), 4,01-3,83 (m, 2H), 3,83-3,73 (m, 1H), 3,71-3,62 (m, 1H), 3,55-3,42 (m, 1H), 2,53-2,41 (m, 1H), 2,33-2,26 (m, 1H), 2,13-2,05 (m, 1H), 2,00-1,87 (m, 2H), 1,81 (d,  $J = 7,2$  Hz, 3H), 1,79-1,61 (m, 4H), 1,44-1,38 (m, 2H), 1,33 (s, 3H), 1,30-1,24 (m, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,11-1,02 (m, 3H), 0,99 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H). CLEM (m/z) 620,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Tr = 3,45 min

Compuesto 91: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,27 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,86 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,64 (dd,  $J = 8,4, 1,7$  Hz, 1H), 7,47 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 6,63 (d,  $J = 16,2$  Hz, 1H), 6,24 (d,  $J = 16,3$  Hz, 1H), 5,82 (c,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 5,24 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 5,16-5,05 (m, 1H), 4,53-4,40 (m, 1H), 3,91-3,82 (m, 2H), 3,67-3,57 (m, 1H), 2,72 (td,  $J = 12,9, 3,3$  Hz, 1H), 2,54-2,44 (m, 1H), 2,40 (dd,  $J = 13,8, 1,9$  Hz, 1H), 2,34-2,16 (m, 2H), 2,02-1,92 (m, 1H), 1,90-1,79 (m, 1H), 1,78-1,70 (m, 2H), 1,68-1,52 (m, 2H), 1,64 (d,  $J = 7,2$  Hz, 3H), 1,61 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,12 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 1,08 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3H). CLEM (m/z) 620,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Tr = 3,47 min (Gemini 5u C18 110Å, 50 x 4,60 mm 5 micrómetros de columna, 6 min, 2 ml/min, acetonitrilo al 5-100 %/agua, gradiente modificador de ácido acético al 0,1 %).

### Ejemplo 92 - Compuesto 92



Compuesto 92a

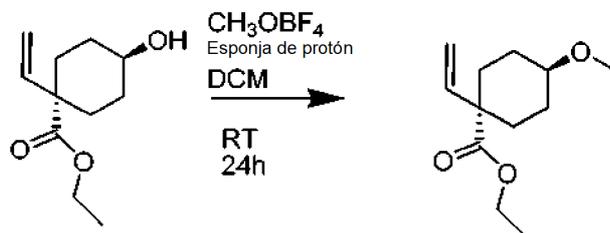


El etil-4-oxo-1-vinilciclohexanocarboxilato suministrado comercialmente (proporcionada por Small Molecules, Inc.), (3,0 g, 15,29 mmol) en MeOH (80 ml) en un matraz equipado con un embudo de goteo, se añadió a MeOH (80 ml) solución de  $\text{NaBH}_4$  (697 mg, 18,35 mmol) gota a gota a 0 °C. Se agitó a 0 °C durante 10 min y a TA durante 48 h. Después de inactivarse con una solución sat. de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , se extrajo con EtOAc y se lavó una vez con salmuera. La capa orgánica se secó a través de ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), y se concentró. Los isómeros cis y trans se separaron por una columna CombiFlash sobre gel de sílice usando EtOAc/Hexano como eluyentes. En TLC con EA/HEX=1/3, Fr de trans = 0,5, Fr de cis = 0,4. Rendimiento: isómero trans 92a fue 425 mg, isómero cis fue 864 mg, mezcla de *cis/trans* fue 468 mg. Rendimiento total de (cis + trans) fue 1,76 g, 59 %.

Para isómero trans 92a: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, Cloroformo-d):  $\delta$  5,84 - 5,71 (m, 1H), 5,23 - 5,11 (m, 2H), 4,11 (c,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 3,79 (tc,  $J = 6,8, 3,6$  Hz, 1H), 1,90 (ddd,  $J = 11,7, 8,2, 4,2$  Hz, 4H), 1,71 (ddt,  $J = 11,9, 7,8, 3,7$  Hz, 2H), 1,61 - 1,50 (m, 2H), 1,22 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H).

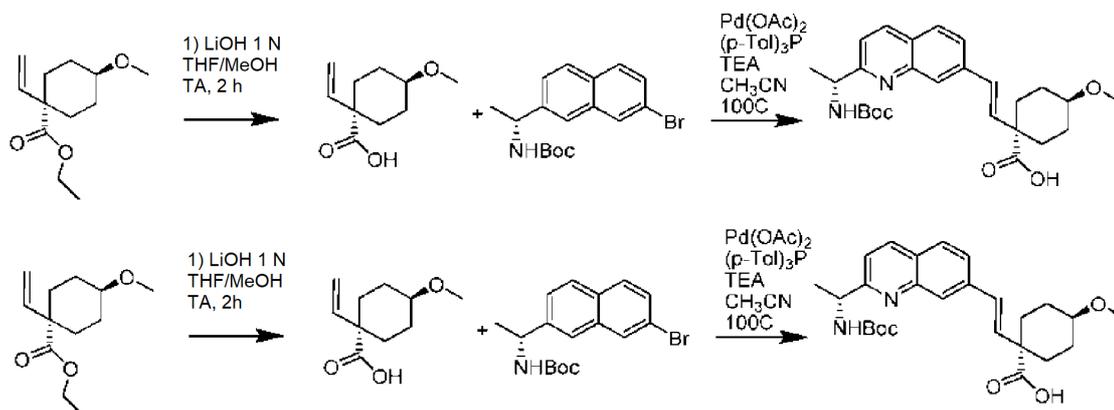
Para isómero cis: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, Cloroformo-d):  $\delta$  5,78 (dd,  $J = 17,5, 10,6$  Hz, 1H), 5,13 - 5,00 (m, 2H), 4,15 (c,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,61 (dt,  $J = 13,2, 6,4$  Hz, 1H), 2,38 - 2,22 (m, 2H), 1,89 (dt,  $J = 10,7, 5,2$  Hz, 2H), 1,47 - 1,29 (m, 4H), 1,24 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H).

Compuesto 92b



- 5 El reactivo 4-hidroxi-1-vinilciclohexanocarboxilato de (1R,4R)-etilo 92a (425 mg, 2,13 mmol) en DCM (10 ml) se añadió con  $\text{CH}_3\text{OBF}_4$  (1,66 g, 10,7 mmol) y esponja de protón (2,3 g, 10,7 mmol) y se agitó a TA durante 24 h. Después de filtrarse a través de una pila de Celite, el filtrado se lavó con una solución sat. de  $\text{NaHCO}_3$ . La capa orgánica se secó a través de  $(\text{Na}_2\text{SO}_4)$  y se concentró y se purificó por columna CombiFlash sobre gel de sílice usando EtOAc/Hexano como eluyentes. Dio 223 mg (rendimiento del 49 %) de 4-metoxi-1-vinilciclohexanocarboxilato de (1R,4R)-etilo 92b. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, Cloroformo-*d*):  $\delta$  5,87 - 5,68 (m, 1H), 5,20 - 4,99 (m, 2H), 4,23 - 3,95 (m, 2H), 3,36 - 3,19 (m, 4H), 1,87 (pd,  $J = 13,5, 5,6$  Hz, 4H), 1,75 - 1,54 (m, 4H), 1,29 - 1,14 (m, 3H).

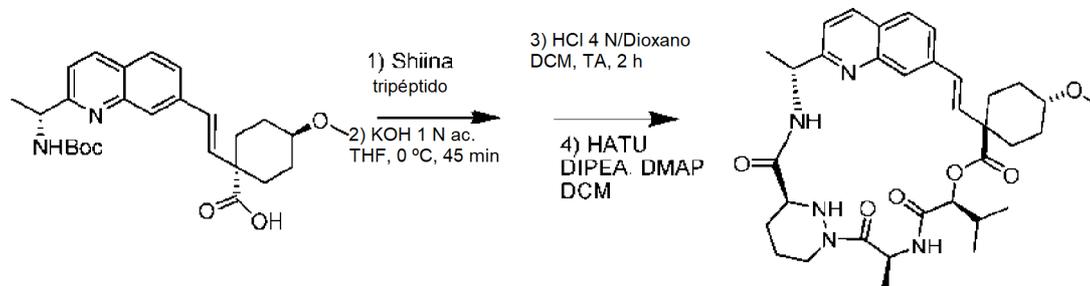
Compuesto 92c



15

- 20 Procediendo de 223 mg (1,05 mmol) 92b, se realizó la reacción de Heck para formar 1-((E)-2-(7-((R)-1-(*tert*-butoxicarbonilamino)etil)naftaleno-2-il)vinil)-4-metoxiciclohexanocarboxilato de (1R,4R)-etilo de la misma manera que en el Ejemplo 74, en lugar de usar 4-oxo-1-vinilciclohexanocarboxilato de etilo, para dar 424 mg (rendimiento del 89 %) compuesto intermedio 92c. CLEM  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 455,10$

Compuesto 92

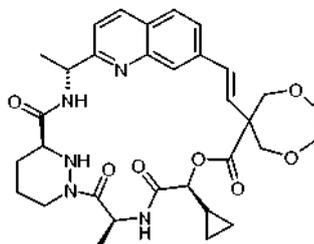


25

- 30 Se preparó el compuesto 92 usando una síntesis multietapa que comienza desde 424 mg (0,92 mmol) 92c en donde la esterificación con 1e, la hidrólisis selectiva y después la retirada de N-Boc proporcionaron un intermedio que proporcionó el macrociclo 92 (36 mg) con un rendimiento global del 6,2 % después del tratamiento con HATU/DIPEA en DCM/DM F usando el método de lactonización y purificación final informado en el Ejemplo 90. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, Metanol- $d_4$ ):  $\delta$  8,21 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,80 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,75 (d,  $J = 1,7$  Hz, 1H), 7,59 (dd,  $J = 8,5, 1,7$  Hz, 1H), 7,41 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 6,40 (dd,  $J = 124,5, 16,3$  Hz, 2H), 5,78 (c,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 5,23 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 5,09 - 4,99 (m, 1H), 4,45 - 4,34 (m, 1H), 3,60 - 3,51 (m, 1H), 3,44 (s, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,66 (td,  $J = 13,0, 3,3$  Hz, 1H), 2,29 - 2,09 (m, 3H), 2,05 - 1,78 (m, 6H), 1,74 - 1,62 (m, 2H), 1,62 - 1,39 (m, 8H), 1,26 (m, 3H), 1,02 (dd,  $J = 19,3, 6,7$  Hz,

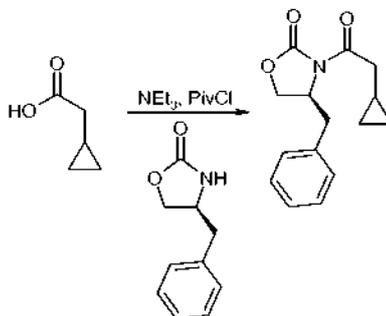
6H). CLEM  $[M+H]^+ = 620,63$ .

**Ejemplo 93, Compuesto 93.**



5

Compuesto 93a. (S)-4-Bencil-3-(2-ciclopropil-acetil)-oxazolidin-2-ona



10

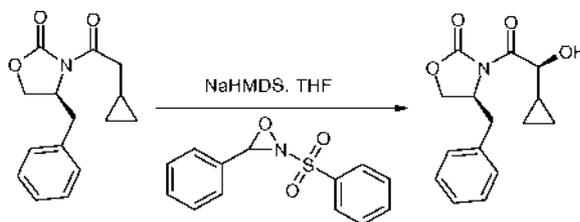
Una solución enfriada (-40 °C) de ácido ciclopropilacético (5,13 g, 51,250 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (150 ml) se trató posteriormente con trietilamina (21,4 ml, 153,75 mmol) y cloruro de trimetilacetilo (6,9 ml, 56,375 mmol). Después de agitar a -40 °C durante 1 h, la mezcla se trató con (S)-4-bencil-oxazolidin-2-ona (9,99 g, 56,375 mmol) y cloruro de litio (2,39 g, 56,375 mmol). La mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y después de agitarse a temperatura ambiente durante 22 h, la reacción se repartió entre diclorometano y cloruro de amonio semisaturado. 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 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 (11,63 g, 87 %) en forma de un aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,19-0,32 (m, 2H), 0,56-0,69 (m, 2H), 1,10-1,24 (m, 1H), 2,76-2,87 (m, 2H), 2,96 (dd, *J* = 16,9, 6,9 Hz, 1H), 3,34 (dd, *J* = 13,2, 3,3 Hz, 1H), 4,15-4,29 (m, 2H), 4,66-4,77 (m, 1H), 7,20-7,40 (m, 5H). CLEM (m/z) 282,1 [M+Na], Tr = 2,78 min.

15

20

25

Compuesto 93b. (S)-4-Bencil-3-((S)-2-ciclopropil-2-hidroxi-acetil)-oxazolidin-2-ona



30

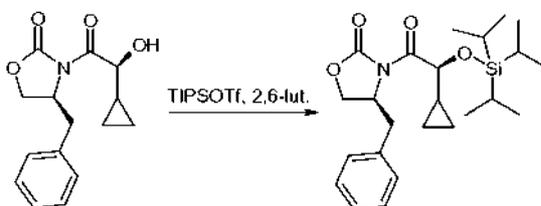
35

40

Una solución enfriada (-78 °C) de bis(trimetilsilil)amida sódica (0,6 M en tolueno, 65 ml, 38,918 mmol) se diluyó con tetrahidrofurano anhidro (100 ml) y se trató con una solución de (S)-4-bencil-3-(2-ciclopropil-acetil)-oxazolidin-2-ona (9,174 g, 35,380 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml). Después de agitar a -78 °C durante 45 min, la mezcla se trató con una solución de 2-bencenosulfonil-3-fenil-oxaziridina (11,064 g, 42,456 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml). Después de agitar a -78 °C durante 55 min, la reacción se interrumpió con ácido acético (10,1 ml, 176,9 mmol) y se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con una solución de bicarbonato sódico (300 ml) y se vertió sobre diclorometano/*iso*-hexanos (3:1, 400 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano y los orgánicos se combinaron, se lavaron con tiosulfato sódico saturado, ácido clorhídrico (1 M, 300 ml), agua y se filtraron a través de un separador de fase. 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 *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 7:3 seguido de cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Isolute de 100 g eluyendo con un gradiente continuo de *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 4:1 para proporcionar el compuesto del título (7,922 g, 81 %) en forma de un aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,42-0,65 (m, 4H),

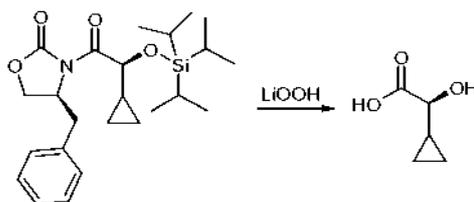
1,25-1,38 (m, 1H), 2,88 (dd,  $J = 13,4, 9,6$  Hz, 1H), 3,35 (dd,  $J = 13,4, 3,4$  Hz, 1H), 3,44 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 4,25-4,37 (m, 2H), 4,67-4,72 (m, 1H), 4,80 (dd,  $J = 8,0, 6,0$  Hz, 1H), 7,21-7,41 (m, 5H). CLEM (m/z) 298,1 [M+Na], Tr = 2,27 min.

5 Compuesto 93c. (S)-4-Bencil-3-((S)-2-ciclopropil-2-triisopropilsilaniloxi-acetil)-oxazolidin-2-ona



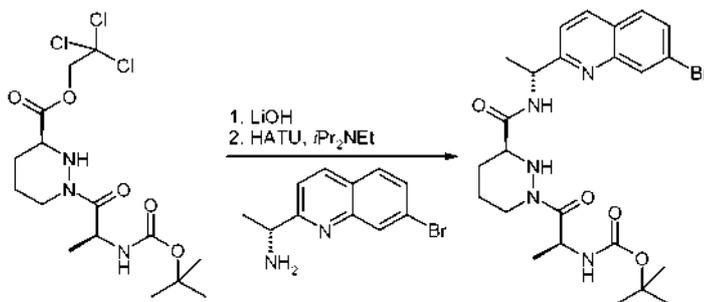
Una solución enfriada (0 °C) de (S)-4-bencil-3-((S)-2-ciclopropil-2-hidroxi-acetil)-oxazolidin-2-ona (4,137 g, 15,026 mmol) en diclorometano (60 ml) se trató posteriormente con 2,6-lutidina (3,5 ml, 30,052 mmol) y trifluorometanosulfonato de triisopropilsililo (6,1 ml, 22,539 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 horas, la reacción se interrumpió con tampón a pH 4 (ftalato). 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 100 g, eluyendo con un gradiente continuo de 1:0 a 9:1 de *iso*-hexanos/éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (5,28 g, 81 %) en forma de un aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,40-0,49 (m, 2H), 0,53-0,62 (m, 1H), 0,63-0,71 (m, 1H), 1,02-1,18 (m, 21H), 1,20-1,34 (m, 1H), 2,66 (dd,  $J = 13,1, 10,5$  Hz, 1H), 3,49 (dd,  $J = 13,1, 3,4$  Hz, 1H), 4,17-4,27 (m, 2H), 4,63-4,73 (m, 1H), 5,58 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 7,24-7,40 (m, 5H).

20 Compuesto 93d. Ácido (S)-ciclopropil-hidroxi-acético



Una solución enfriada (0 °C) de (S)-4-bencil-3-((S)-2-ciclopropil-2-triisopropilsilaniloxi-acetil)-oxazolidin-2-ona (2,260 g, 5,235 mmol) en tetrahidrofurano/agua (60 ml, 5:1) se trató posteriormente con peróxido de hidrógeno (acuoso al 30 %, 2,7 ml, 26,173 mmol) y monohidrato de hidróxido de litio (439,2 mg, 10,470 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 4 h, la reacción se interrumpió con ácido clorhídrico concentrado (~ 8 ml) y metabisulfito sódico (9,9 g). La capa acuosa se extrajo con tetrahidrofurano/acetato de etilo (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 diclorometano/metanol 1:0 a 9:1 para proporcionar el compuesto del título (298,3 mg, 49 %) en forma de agujas incoloras. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,45-0,71 (m, 4H), 1,14-1,29 (m, 1H), 3,87 (d,  $J = 6,9$  Hz, 1H).

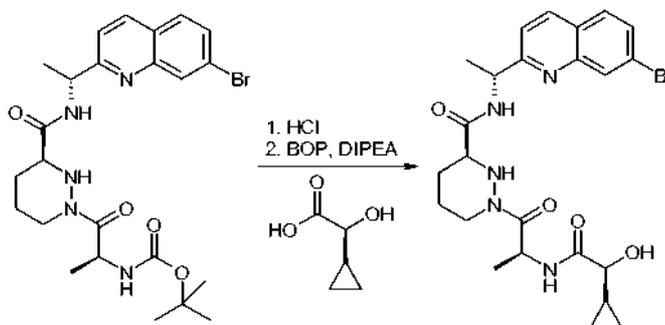
35 Compuesto 93e. Éster *tert*-butílico del ácido ((S)-2-((S)-3-[(R)-1-(7-bromo-quinolin-2-il)-etilcarbamoil]-tetrahidropiridazin-1-il)-1-metil-2-oxo-etil)-carbámico



Una solución enfriada (0 °C) de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-propionil)-hexahidropiridazin-3-carboxílico (3,007 g, 6,948 mmol) en tetrahidrofurano/agua (60 ml, 5:1) se trató con monohidrato de hidróxido de litio (874,4 mg, 20,844 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 40 minutos la reacción se interrumpió con ácido clorhídrico (1 M, 50 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y los volátiles se retiraron al vacío. El

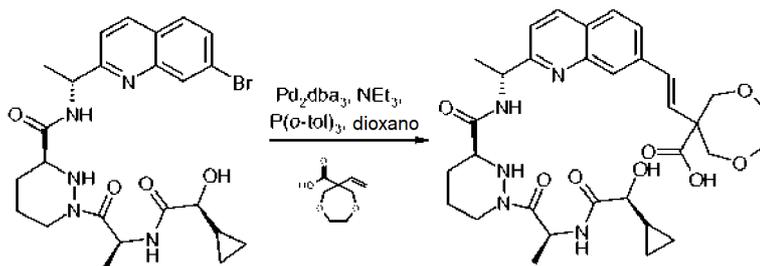
tricloretanol residual se destiló azeotrópicamente con tolueno (3 x) para proporcionar ácido (S)-1-((S)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-propionil)-hexahidro-piridazin-3-carboxílico en forma de un sólido de color blanco que después, se combinó con clorhidrato de (R)-1-(7-bromo-quinolin-2-il)-etilamina (1,998 g, 6,948 mmol) y se suspendió en acetonitrilo anhidro (60 ml) y tetrahidrofurano (10 ml). La suspensión se enfrió a 0 °C y posteriormente se trató con *N,N*-diisopropiletilamina (6 ml, 34,740 mmol) y 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (3,699 g, 9,727 mmol). Después de calentarse lentamente a temperatura ambiente y agitarse durante 16 h, la reacción se interrumpió a 0 °C con ácido clorhídrico (1 M, 70 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con una solución saturada de bicarbonato sódico, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, 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 1:4 de *iso*-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (3,702 g, 99 %) en forma de una espuma de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,38 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,47-1,55 (m, 2H), 1,58 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,60-1,78 (m, 2H), 2,22-2,31 (m, 1H), 2,65-2,78 (m, 1H), 3,39-3,52 (m, 1H), 4,55(d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 5,18-5,34 (m, 2H), 5,36-5,45 (m, 1H), 7,37(d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H). CLEM (*m/z*) 536,1, 537,1 [M+H], Tr = 2,58 min.

Compuesto 93f. [(R)-1-(7-Bromo-quinolin-2-il)-etil]-amida del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-ciclopropil-2-hidroxi-acetilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico



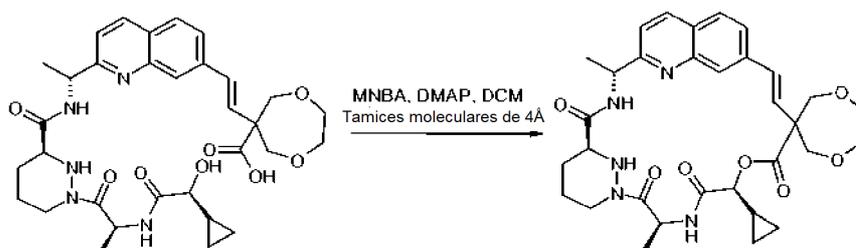
Una solución enfriada (0 °C) de éster *terc*-butilico del ácido (S)-2-((S)-3-[(R)-1-(7-bromo-quinolin-2-il)-etilcarbamoyl]-tetrahidro-piridazin-1-il)-1-metil-2-oxo-etil)-carbámico (802,2 mg, 1,501 mmol) en diclorometano (20 ml) se trató con una solución de cloruro de hidrógeno (1,9 ml, 7,505 mmol, 4 M en 1,4-dioxano). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, los volátiles se retiraron al vacío. El agua residual se destiló azeotrópicamente con tolueno para proporcionar clorhidrato de la [(R)-1-(7-bromo-quinolin-2-il)-etil]-amida del ácido (S)-1-((S)-2-aminopropionil)-hexahidro-piridazin-3-carboxílico en forma de un sólido de color blanco que después, se combinó con ácido (S)-ciclopropil-hidroxiacético (174,3 mg, 1,501 mmol) y acetonitrilo seco (20 ml). Esta suspensión se enfrió a 0 °C y posteriormente se trató con *N,N*-diisopropiletilamina (0,79 ml, 4,503 mmol) y hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (796,6 mg, 1,801 mmol). La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente. Después de agitar durante 16 h la reacción se interrumpió a 0 °C con ácido clorhídrico (1 M, 40 ml) y se diluyó con diclorometano. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se lavaron con una solución saturada de bicarbonato sódico. La capa acuosa básica 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 50 g eluyendo con un gradiente continuo de diclorometano/metanol 1:0 a 95:5 para proporcionar el compuesto del título (393,0 mg, 49 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,43-0,72 (m, 4H), 1,03-1,15 (m, 1H), 1,47 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,59 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,64-1,78 (m, 2H), 1,93-2,03 (m, 1H), 2,23-2,33 (m, 1H), 2,65-2,77 (m, 1H), 3,44-3,58 (m, 2H), 3,62-3,75 (m, 2H), 3,80 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 4,49-4,59 (m, 1H), 5,28 (pentuplete ap., *J* = 6,7 Hz, 1H), 5,49 (pentuplete ap., *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J* = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H). CLEM (*m/z*) 534,0 [M+H], Tr = 2,07 min.

Compuesto 93 g. Ácido 6-((E)-2-{2-[(R)-1-((S)-1-[(S)-2-((S)-2-ciclopropil-2-hidroxi-acetilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxil)-amino-etil]-quinolin-7-il)-vinil)-[1,4]dioxepano-6-carboxílico



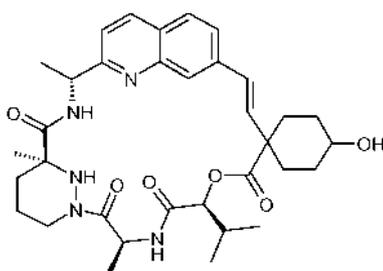
Una solución de [(R)-1-(7-bromo-quinolin-2-il)-etil]-amida del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-ciclopropil-2-hidroxi-acetilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (244 mg, 0,459 mmol), ácido 6-vinil-[1,4]dioxepano-6-carboxílico 57d (79 mg, 0,459 mmol), trietilamina (140 mg, 192  $\mu$ l, 1,38 mmol) y tri(o-tolil)fosfina (28 mg, 0,092 mmol) en 1,4-dioxano (9 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 5 min y después se calentó a 50 °C en nitrógeno con agitación. Se añadió tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (42 mg, 0,046 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 45 min y después se dejó enfriar. La suspensión se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título en bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM (m/z) 624,2 [M+H], Tr = 1,58 min.

Compuesto 93.

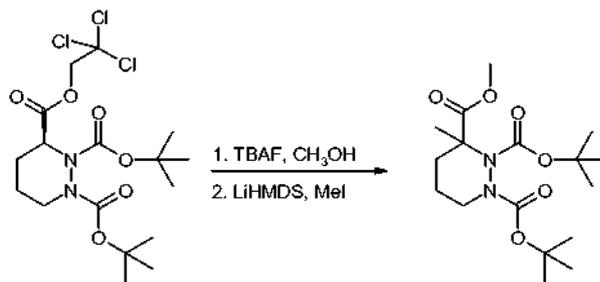


A una mezcla agitada de tamices moleculares de 4 Å en polvo (~1 g), 2-metil-6-nitrobenzoico anhídrido (316 mg, 0,918 mmol) y 4-(dimetilamino)-piridina (224 mg, 1,84 mmol) en diclorometano (138 ml), en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió una solución de 93 g en diclorometano (10 ml) durante 3 h a través de una bomba de jeringa. El matraz que originalmente contenía el ácido bruto se lavó con diclorometano (1 ml) y esto se añadió a la mezcla de reacción durante aprox. 20 minutos. Después del final de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h, se filtró a través de Celite y se lavó sucesivamente con una solución saturada enfriada con hielo de cloruro de amonio, una solución saturada enfriada con hielo de bicarbonato sódico, salmuera saturada y se filtró a través de una frita hidrófoba y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de *iso*-hexanos/acetona 1:1 a 1:3 seguido de HPLC preparativa de fase inversa usando un gradiente de acetonitrilo/agua 1:9 a 7:3 para dar, después de la trituración con éter dietílico, el compuesto del título (21 mg, 8 % en 2 etapas) en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1$ H (300 MHz, CD $_3$ OD)  $\delta$ D.49-0,74 (m, 4H), 1,27-1,41 (m, 1H), 1,48-1,78 (m, 2H), 1,60 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,65 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,91-2,01 (m, 1H), 2,20-2,29 (m, 2H), 2,65-2,76 (m, 1H), 3,57-3,94 (m, 5H), 4,17 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 4,36 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 4,39-4,48 (m, 1H), 4,53 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 5,03-5,12 (m, 3H), 5,84 (c, *J* = 7,1 Hz, 1H), 6,33 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 6,52 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H). CLEM (m/z) 606,2 [M+H], Tr = 2,08 min.

30 **Ejemplo 94. Compuesto 94.**



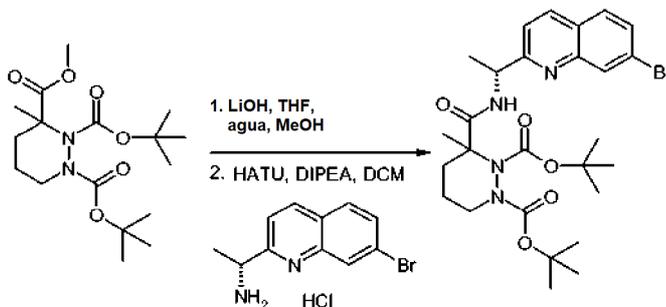
Compuesto 94a. 3-Metil éster del 1,2-di-*tert*-butil éster del ácido 3-metil-tetrahydro-piridazin-1,2,3-tricarboxílico



A una solución de 1,2-di-*tert*-butil éster 3-(2,2,2-tricloro-etil) éster del ácido (S)-tetrahydro-piridazin-1,2,3-tricarboxílico (5,0 g, 10,8 mmol) en tetrahydrofurano/metanol (50 ml, 1:1) que contenía tamices moleculares de 3 Å a 0 °C se le

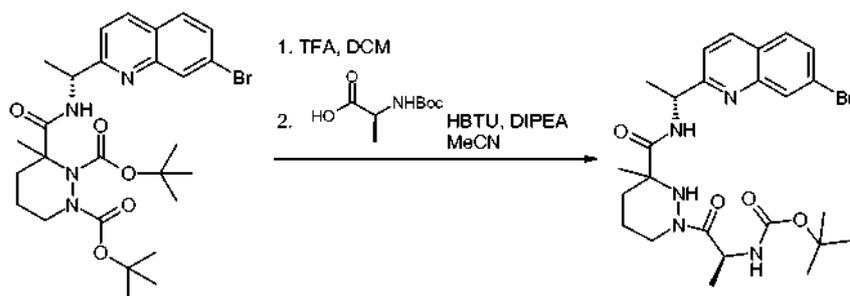
añadió fluoruro de tetra n-butilamonio (22 ml, 22 mmol, 1 M en tetrahidrofurano). Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 horas, la mezcla se filtró a través de una capa de Celite y el filtrado se evaporó. El residuo se repartió entre éter dietílico y una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa acuosa se extrajo con éter dietílico. Los extractos orgánicos se combinaron y la solución se filtraron a través de una frita hidrófoba y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con *iso*-hexanos/acetato de etilo 20:1 a 3:2 para proporcionar 3-metil éster del 1,2-di-*tert*-butil éster del ácido (S)-tetrahidro-piridazin-1,2,3-tricarboxílico (3,0 g, 82 %) en forma de un aceite incoloro y como una mezcla de rotámeros. CLEM (m/z) 345,1 [M+H], Tr = 2,78 min. Una solución de 3-metil éster del 1,2-di-*tert*-butil éster del ácido (S)-tetrahidro-piridazin-1,2,3-tricarboxílico (3,0 g, 8,72 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a -78 °C se trató con bis(trimetilsilil)amida de litio (13 ml, 13,0 mmol, 1 M en tetrahidrofurano). Después de agitar a -78 °C durante 1 h, la mezcla se trató con yodometano (1,4 ml, 22,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h, después a 0 °C durante 1 h y a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 0 °C y se inactivó con agua. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x) y la solución orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de *iso*-hexanos/acetato de etilo 4:1 a 0:1 para proporcionar el compuesto del título (1,62 g, 52 %) en forma de un aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,41-1,52 (m, 18H), 1,53-1,67 (m, 4H), 1,71-1,99 (m, 3H), 3,17-3,51 (m, 1H), 3,70-3,81 (m, 3H), 3,90-4,21 (m, 1H). CLEM (m/z) 359,0 [M+H], Tr = 2,90 min.

Compuesto 94b. Di-*tert*-butil éster del ácido 3-[(R)-1-(7-bromo-quinolin-2-il)-etilcarbamoil]-3-metil-tetrahidro-piridazin-1,2-dicarboxílico



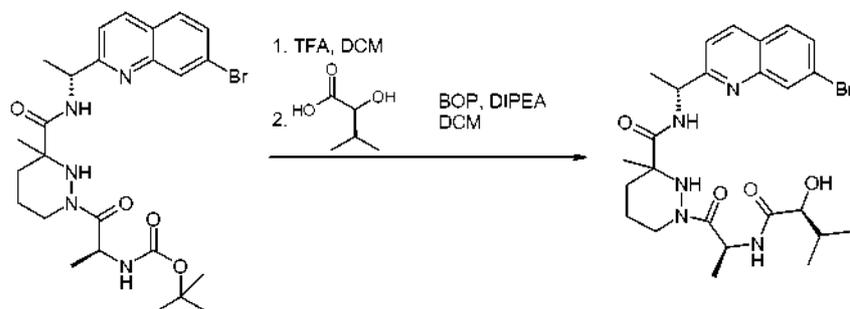
A una solución de 3-metil éster del 1,2-di-*tert*-butil éster del ácido 3-metil-tetrahidro-piridazin-1,2,3-tricarboxílico (1,62 g, 4,52 mmol) en tetrahidrofurano/agua/metanol (50 ml, 5:1:1) a 0 °C se le añadió hidrato de hidróxido de litio (2,2 g, 52,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y después a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 19 h, después se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua y la mezcla se acidificó a pH 5 con ácido clorhídrico (1 M). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en tolueno y el disolvente se evaporó para dar 1,2-di-*tert*-butil éster del ácido 3-metil-tetrahidro-piridazin-1,2,3-tricarboxílico en forma de un aceite de color amarillo (1,47 g, 95 %). CLEM (m/z) 343,1 [M-H], Tr = 2,36 min. A una solución de 1,2-di-*tert*-butil éster del ácido 3-metil-tetrahidro-piridazin-1,2,3-tricarboxílico (1,37 g, 4,0 mmol) en diclorometano (30 ml) a 0 °C se le añadieron clorhidrato de (R)-1-(7-bromo-quinolin-2-il)-etilamina (1,30 g, 4,5 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (2,8 ml, 16,0 mmol) seguido de hexafluorofosfato de (dimetilamino)-N,N-dimetil(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metaniminio (1,81 g, 4,76 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y después a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de *iso*-hexanos/acetato de etilo 20:1 a 0:1 para proporcionar el compuesto del título (929 mg, 40 %) en forma de una espuma de color amarillo y como una mezcla de diaestereoisómeros. CLEM (m/z) 577,3, 579,2 [M+H], Tr = 3,72 min.

Compuesto 94c. Éster *tert*-butílico del éster ((S)-2-{3-[(R)-1-(7-bromo-quinolin-2-il)-etilcarbamoil]-3-metil-tetrahidro-piridazin-1-il}-1-metil-2-oxo-etil)-carbámico



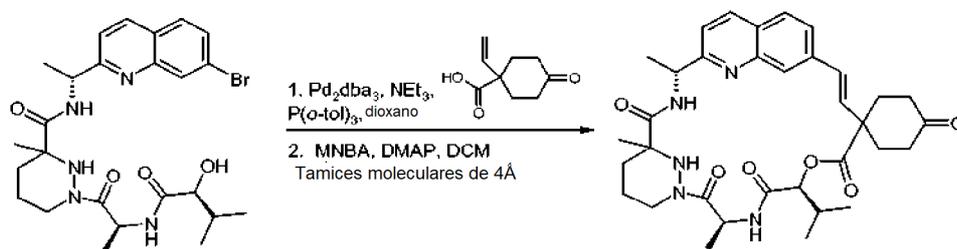
A una solución de di-*tert*-butil éster del ácido 3-[(*R*)-1-(7-bromo-quinolin-2-il)-etilcarbamoil]-3-metil-tetrahidropiridazin-1,2-dicarboxílico (925 mg, 1,6 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0 °C se le añadió ácido trifluoroacético (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y después a temperatura ambiente durante 36 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se co-evaporó con tolueno (3 x) para dar la sal bis-trifluoroacetato de la [(*R*)-1-(7-bromo-quinolin-2-il)-etil]-amida del ácido 3-metil-hexahidropiridazin-3-carboxílico (1,6 mmol) en forma de una espuma de color pardo claro. CLEM (m/z) 377,3, 379,2 [M+H], Tr = 1,18 min. A una solución de ácido (*S*)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-propiónico (303 mg, 1,6 mmol) en acetonitrilo anhidro (12 ml) a 0 °C se le añadieron hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N'*-tetrametiluronio (915 mg, 2,41 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,5 ml, 8,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min y después se trató con una solución de sal de bis-trifluoroacetato de la [(*R*)-1-(7-bromo-quinolin-2-il)-etil]-amida (1,6 mmol) en acetonitrilo anhidro (8 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre diclorometano y agua. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de *iso*-hexanos/acetato de etilo 20:1 a 0:1 para proporcionar el compuesto del título (857 mg, 40 % en 2 etapas) en forma de un aceite de color pardo y como una mezcla de diaestereoisómeros. CLEM (m/z) 548,0, 550,0 [M+H], Tr = 2,68 min.

Compuesto 94d. [(*R*)-1-(7-Bromo-quinolin-2-il)-etil]-amida del ácido 1-[(*S*)-2-[(*S*)-2-hidroxi-3-metil-butirilamino]-propionil]-3-metil-hexahidro-piridazin-3-carboxílico



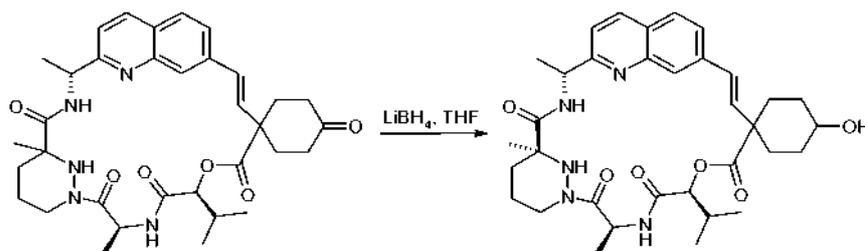
A una solución del éster *tert*-butílico del ácido ((*S*)-2-{3-[(*R*)-1-(7-bromo-quinolin-2-il)-thylcarbamoil]-3-metil-tetrahidropiridazin-1-il}-1-metil-2-oxo-etil)-carbámico (1,92 g, 3,5 mmol) en diclorometano (15 ml) a 0 °C se le añadió ácido trifluoroacético (3 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y después se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se co-evaporó con tolueno (3 x) para dar sal trifluoroacetato de la [(*R*)-1-(7-bromo-quinolin-2-il)-etil]-amida del ácido 1-[(*S*)-2-amino-propionil]-3-metil-hexahidropiridazin-3-carboxílico (3,5 mmol) en forma de un aceite de color pardo. CLEM (m/z) 448,0, 450,0 [M+H], Tr = 1,22 min. Se disolvió sal trifluoroacetato de la [(*R*)-1-(7-bromo-quinolin-2-il)-etil]-amida del ácido 1-[(*S*)-2-amino-propionil]-3-metil-hexahidropiridazin-3-carboxílico (3,5 mmol) en diclorometano (20 ml) y la solución se enfrió a 0 °C. Se añadieron ácido (*S*)-2-hidroxi-3-metil-butírico (458 mg, 3,8 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (5 ml, 28,0 mmol) y hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (1,86 g, 4,2 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con ácido cítrico (10 %), una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/metanol 1:0 a 20:1 para proporcionar el compuesto del título (745 mg, 39 % en 2 etapas) en forma de una espuma de color blanco y como una mezcla 1:4 de diaestereoisómeros. CLEM (m/z) 548,0, 550,0 [M+H], Tr = 2,21 min.

## Compuesto 94e.



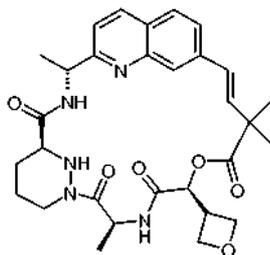
- 5 Una solución agitada de [(R)-1-(7-bromo-quinolin-2-il)-etil]-amida del ácido 1-[(S)-2-((S)-2-hidroxi-3-metil-butirilamino)-propionil]-3-metil-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (164 mg, 0,3 mmol), ácido 4-oxo-1-vinil-ciclohexanocarboxílico (50 mg, 0,3 mmol), tri(o-tolil)fosfina (18 mg, 0,06 mmol) y trietilamina (91 mg, 0,13 ml, 0,9 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 15 min. La solución se calentó a 50 °C y se añadió tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (28 mg, 0,03 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante
- 10 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla se filtró a través de una frita hidrófoba y el filtrado se evaporó para proporcionar ácido 1-((E)-2-{2-[(R)-1-((S)-2-((S)-2-hidroxi-3-metil-butirilamino)-propionil]-3-metil-hexahidropiridazin-3-carbonil)-amino)-etil]-quinolin-7-il)-vinil)-4-oxo-ciclohexanocarboxílico en bruto (0,3 mmol) en forma de una goma de color amarillo y como una mezcla de diaestereoisómeros. CLEM (m/z) 636,2 [M+H], Tr = 1,65 min. Una solución de 2-metil-6-nitrobenzoico anhídrido (206 mg, 0,6 mmol) y 4-(dimetilamino)-piridina (146 mg, 1,2 mmol) en diclorometano (200 ml) que contenía tamices moleculares de 4 Å (200 mg) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota una solución de ácido 1-((E)-2-{2-[(R)-1-((S)-2-((S)-2-hidroxi-3-metil-butirilamino)-propionil]-3-metil-hexahidro-piridazin-3-carbonil)-amino)-etil]-quinolin-7-il)-vinil)-4-oxo-ciclohexanocarboxílico en bruto (0,3 mmol) en diclorometano (5 ml) durante 4 h y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y la solución se evaporó parcialmente hasta un volumen de ~30 ml. La solución se lavó con una solución saturada enfriada con hielo de cloruro de amonio, una solución saturada enfriada con hielo de bicarbonato 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 eluyendo con un gradiente de *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:1 a 0:1 para proporcionar el compuesto del título (77 mg, 41 %) en forma de un sólido de color blanco y como una mezcla de diaestereoisómeros. CLEM (m/z) 618,2 [M+H], Tr = 2,38 min.
- 15  
20  
25

## Compuesto 94.

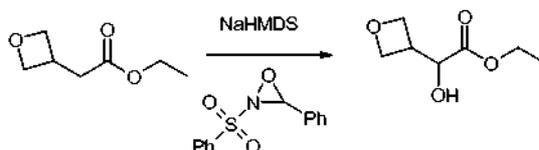


- 30 Una solución del compuesto 94e (41 mg, 0,066 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (4 ml) se agitó a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió una solución de borohidruro de litio (2 M en tetrahidrofurano, 0,15 ml, 0,23 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min. Se añadieron ácido clorhídrico (2 M) y acetato de etilo y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. 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 de color naranja se purificó por HPLC preparativa de fase inversa eluyendo con acetonitrilo (modificado con ácido fórmico al 0,1 %)/agua (modificado con ácido fórmico al 0,1 %) 3:7. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron. El residuo se disolvió en acetato de etilo y la solución se lavó con un pequeño volumen de una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera. La solución orgánica se filtró a través de una frita hidrófoba y el filtrado se evaporó para proporcionar el compuesto del título (12 mg, 29 %) en forma de un sólido de color blanco y como una mezcla 9:1 de diaestereoisómeros. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) (picos para el diastereoisómero principal) δ 1,04 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,10 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,20-1,40 (m, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,58 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,59 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 1,65-1,80 (m, 3H), 1,95-2,25 (m, 4H), 2,34-2,38 (m, 1H), 2,56-2,71 (m, 2H), 3,35-3,40 (m, 1H), 3,60-3,67 (m, 1H), 4,42-4,50 (m, 1H), 5,14 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 5,27 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,74 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,93 (s a, 1H), 8,26 (d, J = 8,5 Hz, 1H). CLEM (m/z) 620,2 [M+H], Tr = 2,17 min.
- 35  
40  
45

## Ejemplo 95: Compuesto 95



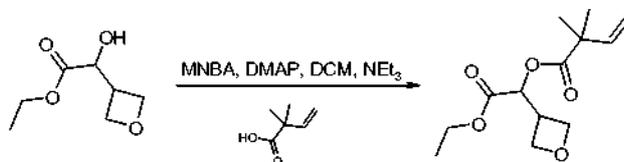
## 5 Compuesto 95a. Éster etílico del ácido hidroxi-oxetan-3-il-acético



10 A una solución agitada de éster etílico del ácido oxetan-3-il-acético (obtenido de Activate Scientific GmbH), (1,04 g, 7,21 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (72 ml) a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  en una atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota hexametildisilazida sódica (0,6 M en tolueno, 14,4 ml, 8,66 mmol) para dar una solución de color amarillo naranja. La mezcla de reacción se agitó a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 30 min y después se añadió una solución de 2-(fenilsulfonil)-3-fenil-oxaziridina (2,83 g, 10,8 mmol) en tetrahidrofurano (7 ml) durante 2 min. La mezcla de reacción se agitó a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 90 min y después se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (10 ml) a través de una jeringa. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y después de 5 min se añadió adicionalmente una solución saturada de cloruro de amonio (10 ml) y después se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se neutralizó a pH 7 con ácido clorhídrico (2 M) y la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (4 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y parcialmente se evaporaron a aproximadamente -10 ml. La mezcla se diluyó con diclorometano y los sólidos se retiraron por filtración, el filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de *iso*-hexanos/éter dietílico 1:0 a 1:3 para dar el compuesto del título (688 mg, 60 %) en forma de una goma de color blanco. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,30 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H), 2,95 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 3,26-3,38 (m, 1H), 4,26 (c,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 4,42 (dd,  $J = 7,4, 5,1$  Hz, 1H), 4,67-4,81 (m, 4H). CLEM (m/z) 161,2 [M+H] Tr = 0,72 min

25

## Compuesto 95b. Etoxicarbonil-oxetan-3-il-metil éster del ácido 2,2-dimetil-but-3-enoico

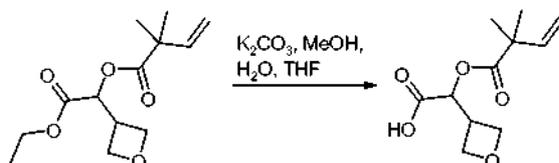


30 A una solución agitada de éster etílico del ácido hidroxi-oxetan-3-il-acético (330 mg, 2,06 mmol), 2-metil-6-nitrobenzoico anhídrido (1,42 g, 4,12 mmol) y 4-dimetilamino piridina (100 mg, 0,82 mmol) en diclorometano (4 ml) se le añadió una solución de ácido 2,2-dimetil-but-3-enoico (294 mg, 2,58 mmol) en diclorometano (4 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h y después se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexanos/éter dietílico 4:1 para dar el compuesto del título (383 mg, 73 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,27 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 3,48-3,61 (m, 1H), 4,20 (c,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 4,62-4,68 (m, 2H), 4,72-4,85 (m, 2H), 5,12-5,24 (m, 3H), 6,09 (dd,  $J = 17,5, 10,6$  Hz, 1H). CLEM (m/z) 257,1[M+H], Tr = 2,31 min

35

## Compuesto 95c. Carboxi-oxetan-3-il-metil éster del ácido 2,2-dimetil-but-3-enoico

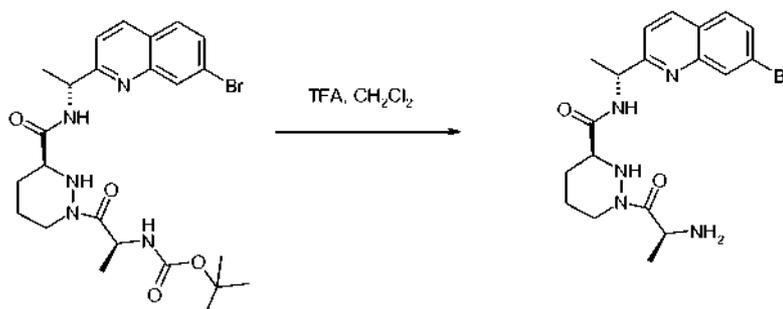
40



A una solución agitada de etoxicarbonil-oxetan-3-il-metil éster del ácido 2,2-dimetil-but-3-enoico (207 mg,

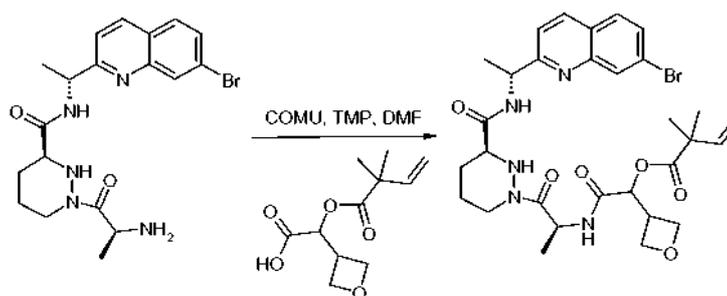
0,808 mmol) en tetrahidrofurano (81 ml) se le añadió una solución de carbonato potásico (123 mg, 0,888 mmol) en agua (20,25 ml) seguido de metanol (4,05 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 7 h y después se dejó enfriar. Se añadió ácido clorhídrico (2 M, 400  $\mu$ l) (pH 7) y los disolventes se evaporaron. El residuo se extrajo con diclorometano (2 x) y los lavados se descargaron. El acuoso se acidificó con ácido clorhídrico (2 M) a pH 5, se extrajo con diclorometano (2 x) y los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba y se evaporaron. A la capa acuosa se le añadió ácido clorhídrico (aproximadamente 5 gotas) y la mezcla se extrajo con diclorometano (2 x) y los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba, se evaporaron y se combinaron con material previo para dar el compuesto del título (123 mg, 67 %) en forma de un aceite de color amarillo/verde. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,39 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 3,54-3,67 (m, 1H), 4,67-4,75 (m, 2H), 4,81-4,92 (m, 2H), 5,14 (d,  $J = 10,9$  Hz, 1H), 5,15-5,32 (m, 2H), 6,08 (dd,  $J = 17,5, 10,5$  Hz, 1H), 9,30 (s a, 1H). CLEM (m/z) 229,1 [M+H] Tr = 1,67 min.

Compuesto 95d. [(R)-1-(7-Bromo-quinolin-2-il)-etil]-amida del ácido (S)-1-((S)-2-amino-propionil)-hexahidro-piridazin-3-carboxílico



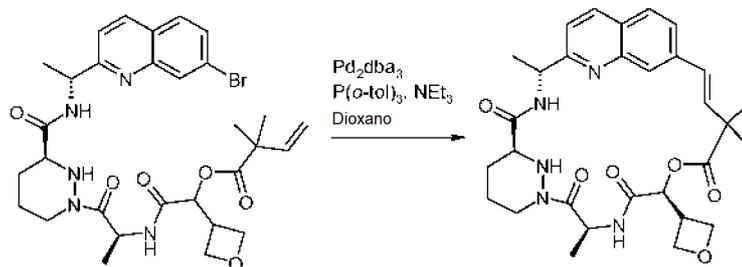
A una solución agitada de [(R)-1-(7-bromoquinolin-2-il)-etil]-amida del ácido (S)-1-((S)-2-amino-propionil)-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (330 mg, 0,618 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0 °C se le añadió ácido trifluoroacético (3,3 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y después se evaporó. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con una solución saturada de bicarbonato (2 x), los extractos acuosos se lavaron con diclorometano y los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba y se evaporaron para dar una espuma de color amarillo (232 mg) que se llevó a la siguiente etapa directamente.

Compuesto 95e. ((S)-2-((S)-3-[(R)-1-(7-Bromo-quinolin-2-il)-etilcarbamoyl]-tetrahidropiridazin-1-il)-1-metil-2-oxo-etilcarbamoyl)-oxetan-3-il-metil éster del ácido 2,2-dimetil-but-3-enoico



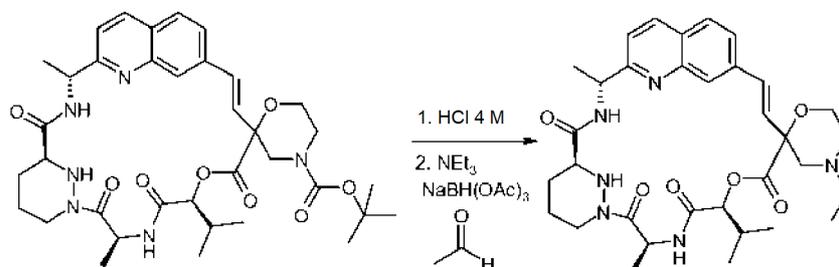
Una solución agitada de [(R)-1-(7-bromo-quinolin-2-il)-etil]-amida del ácido (S)-1-((S)-2-amino-propionil)-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (141 mg, 0,618 mmol) y carboxi-oxetan-3-il-metil éster del ácido 2,2-dimetil-but-3-enoico (315 mg, 0,725 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (10 ml) se enfrió a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (261 mg, 313  $\mu$ l, 1,85 mmol), seguido rápidamente de hexafluorofosfato de (1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenaminoxi)dimetilamino-morfolino-carbenio (371 mg, 0,865 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio (2 x), una solución saturada de bicarbonato sódico (2 x), la capa orgánica se filtró a través de un separador de fase y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 0:1 para dar el compuesto del título (167 mg, 42 %) como una espuma de color amarillo/pardo y como una mezcla 1:1 aproximada de diaestereoisómeros. CLEM (m/z) 644,2, 646,1[M+H], Tr = 2,63 min.

## Compuesto 95.

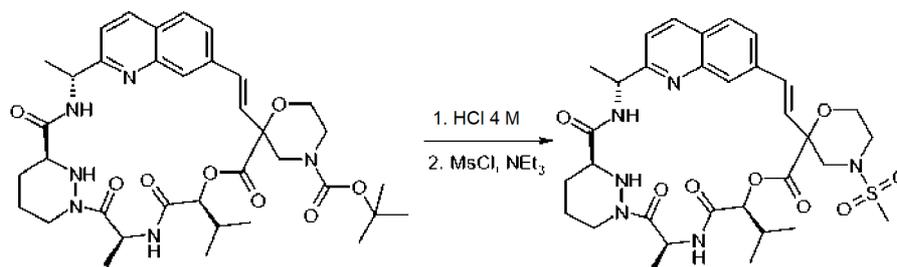


- 5 Una solución de ((S)-2-((S)-3-((R)-1-(7-bromo-quinolin-2-il)-etilcarbamoil)-tetrahidro-piridazin-1-il)-1-metil-2-oxo-  
 10 etilcarbamoil)-oxetan-3-il-metil éster del ácido 2,2-dimetil-but-3-enoico (167 mg, 0,259 mmol), trietilamina (79 mg, 108  $\mu$ l, 0,777 mmol) y tri(o-tolil)fosfina (16 mg, 0,052 mmol) en 1,4-dioxano (86 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 10 min y después se calentó a 50 °C en nitrógeno con agitación. Se añadió tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (24 mg, 0,026 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante  
 15 90 min y después se añadieron más tri(o-tolil)fosfina (32 mg, 0,104 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (48 mg, 0,052 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h, y se añadieron más tri(o-tolil)fosfina (16 mg, 0,52 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (24 mg, 0,026 mmol). Después del calentamiento a 80 °C durante 1,5 h, se añadieron más tri(o-tolil)fosfina (16 mg, 0,52 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (24 mg, 0,026 mmol). Después de calentarse a 80 °C durante 30 min, la mezcla se enfrió y se filtró sobre Celite y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa usando un gradiente de acetonitrilo/agua 1:9 a 7:3 para dar el compuesto del título (15,6 mg, 11 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  1,46 (s, 3H), 1,50-1,73 (m, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,59 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,64 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,90-2,01 (m, 1H), 2,23-2,32 (m, 1H), 2,63-2,74 (m, 1H), 3,47-3,62 (m, 2H), 4,37-4,45 (m, 1H), 4,64 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,72-4,82 (m, 4H), 5,09 (c, *J* = 6,7 Hz, 1H), 5,75 (c, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,82 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 6,38 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H). CLEM (m/z) 564,2 [M+H], Tr = 2,16 min.

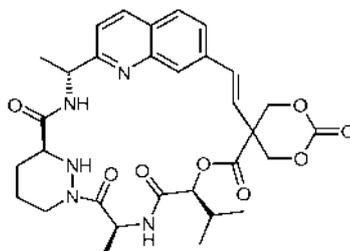
## Ejemplo 96. Compuesto 96.



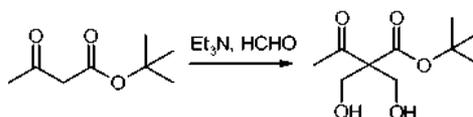
- 25 Una solución enfriada (0 °C) del compuesto 45 (63,0 mg, 0,091 mmol) en diclorometano (10 ml) se trató con una solución de cloruro de hidrógeno (4 M) en 1,4-dioxano (0,12 ml, 0,455 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 6 días, se añadieron diclorometano (10 ml) y cloruro de hidrógeno (4 M) en 1,4-dioxano (0,12 ml, 0,455 mmol). Después de agitar durante 4 h a temperatura ambiente, los volátiles se retiraron al vacío y el agua residual se destiló azeotrópicamente con tolueno para proporcionar un sólido de color blanco que se suspendió en diclorometano (5 ml) y la mezcla se trató posteriormente con trietilamina (0,02 ml, 0,136 mmol) y acetaldehído (0,01 ml, 0,182 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, la mezcla de reacción se trató con triacetoxiborohidruro sódico (38,6 mg, 0,182 mmol). Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente la mezcla de reacción se inactivó con unas gotas de bicarbonato sódico saturado y se filtró a través de un separador de fase. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa usando un gradiente de acetonitrilo/agua 5:95 a 3:7 modificado con ácido fórmico al 0,1 %. Después de la evaporación de los volátiles, el sólido de color blanco se repartió entre acetato de etilo y una solución saturada de bicarbonato sódico. Los extractos orgánicos se filtraron a través de un separador de fase y los volátiles se retiraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (8,3 mg, 15 % en 2 etapas) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  1,02-1,18 (m, 9H), 1,22-1,33 (m, 1H), 1,51-1,73 (m, 7H), 1,89-2,00 (m, 1H), 2,11 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 2,16-2,36 (m, 3H), 2,39-2,57 (m, 2H), 2,61-2,73 (m, 1H), 2,74-2,82 (m, 1H), 3,54-3,67 (m, 2H), 3,87-4,02 (m, 2H), 4,38-4,47 (m, 1H), 4,99 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 5,05-5,14 (m, 2H), 5,79 (c, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,13 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H). CLEM (m/z) 621,3 [M+H], Tr = 1,20 min.

**Ejemplo 97. Compuesto 97.**

- 5 Una solución enfriada (0 °C) del compuesto 45 (85,3 mg, 0,123 mmol) en diclorometano (10 ml) se trató con una solución de cloruro de hidrógeno (4 M) en 1,4-dioxano (0,31 ml, 1,231 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 días, se añadió más cloruro de hidrógeno (4 M) en 1,4-dioxano (0,3 ml, 1,2 mmol). Después de agitar durante 1,5 h a temperatura ambiente, los volátiles se retiraron al vacío y el agua residual se destiló azeotrópicamente con tolueno para proporcionar un sólido de color blanco que se suspendió en diclorometano (5 ml) y la mezcla se trató posteriormente con trietilamina (0,04 ml, 0,246 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,01 ml, 0,148 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, la mezcla de reacción se trató con triacetoxiborohidruro sódico (38,6 mg, 0,182 mmol). Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente la mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de bicarbonato sódico. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se combinaron y se filtraron a través de un separador de fase. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa usando un gradiente de acetonitrilo/agua 5:95 a 1:0 para proporcionar el compuesto del título (14,7 mg, 18 % en 2 etapas) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,05-1,12 (m, 6H), 1,52-1,73 (m, 8H), 1,91-2,00 (m, 1H), 2,17-2,30 (m, 2H), 2,62-2,74 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 3,01 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,05-3,13 (m, 1H), 3,51-3,68 (m, 2H), 3,83-3,94 (m, 1H), 4,07-4,15 (m, 1H), 4,24-4,31 (m, 1H), 4,39-4,47 (m, 1H), 5,02 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 5,10 (c, J = 6,7 Hz, 1H), 5,19 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,81 (c, J = 7,3 Hz, 1H), 6,19 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,27 (d, J = 8,2 Hz, 1H). CLEM (m/z) 671,3 [M+H], Tr = 2,07 min.

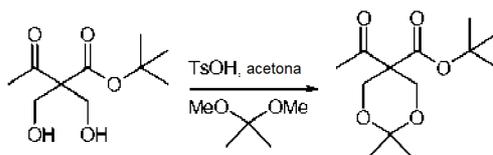
**Ejemplo 98. Compuesto 98.**

Compuesto 98a. Éster *tert*-butílico del ácido 2,2-*bis*-hidroximetil-3-oxo-butírico



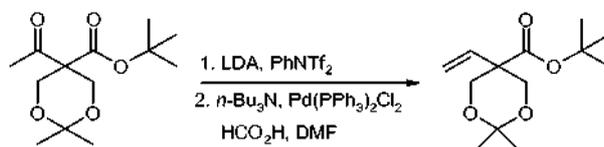
- 30 Una solución de éster *tert*-butílico del ácido 3-oxo-butírico (15,8 g, 100 mmol) y formaldehído acuoso (solución al 37 % en agua, 18 ml, 230 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) se agitó a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota una solución de trietilamina (505 mg, 0,7 ml, 5 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 1 h y después a temperatura ambiente durante 20 h. La mayoría del disolvente se evaporó, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera. La solución orgánica se filtró a través de una fritta hidrófoba y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de *iso*-hexanos/*etil* acetato 7:3 a 1:1 para proporcionar éster *tert*-butílico del ácido 2,2-*bis*-hidroximetil-3-oxo-butírico (8,67 g, 40 %) en forma de un aceite transparente. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 1,38 (s, 9H), 2,07 (s, 3H), 3,81-3,86 (m, 4H), 4,77 (t, J = 5,1 Hz, 2H). CLEM (m/z) 217,0 [M-H], Tr = 1,45 min.

Compuesto 98b. Éster *tert*-butílico del ácido 5-acetil-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-5-carboxílico



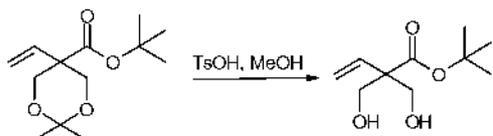
Una mezcla de éster *tert*-butilico del ácido 2,2-*bis*-hidroximetil-3-oxo-butírico (8,67 g, 40 mmol), acetona (30 ml, 400 mmol), 2,2-dimetoxipropano (41,6 g, 50 ml, 400 mmol) e hidrato del ácido 4-toluenosulfónico (152 mg, 0,8 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se evaporó parcialmente hasta un volumen de ~ 20 ml. 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. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de *iso*-hexanos/acetato de etilo 9:1 a 4:1 para proporcionar el compuesto del título (7,82 g, 75 %) en forma de un aceite transparente. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,39 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,48 (s, 9H), 2,32 (s, 3H), 6,36 (ABc, Δδ<sub>AB</sub> = 0,05, J<sub>AB</sub> = 11,8 Hz, 4H). CLEM (m/z) 281,2 [M+Na], Tr = 2,44 min.

Compuesto 98c. Éster *tert*-butilico del ácido 2,2-dimetil-5-vinil-[1,3]dioxano-5-carboxílico



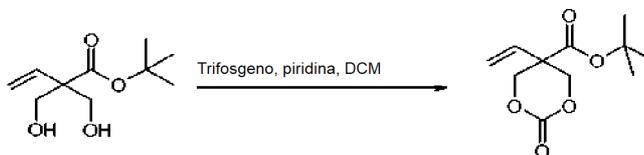
Una solución de *N,N*-diisopropilamina (1,51 g, 2,1 ml, 15 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (30 ml) se agitó a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. se añadió gota a gota *n*-butil litio (2,5 M en hexanos, 5,6 ml, 14 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min. Se añadió una solución de éster *tert*-butilico del ácido 5-acetil-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-5-carboxílico (2,58 g, 10 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 15 min. Se añadió una solución de *N*-fenil-(*bis*-trifluorometanosulfonamida) (3,93 g, 11 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) 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 agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El disolvente se evaporó y se añadió éter dietílico (50 ml). La solución se enfrió a 5 °C y se lavó con una solución fría de hidróxido sódico (1 M, 3 x 30 ml) y salmuera. La solución orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó para proporcionar éster *tert*-butilico del ácido 2,2-dimetil-5-(1-trifluorometanosulfoniloxi-vinil)-[1,3]dioxano-5-carboxílico (3,84 g, 10 mmol) en forma de un aceite de color amarillo. Una solución de éster *tert*-butilico del ácido 2,2-dimetil-5-(1-trifluorometanosulfoniloxi-vinil)-[1,3]dioxano-5-carboxílico (3,84 g, 10 mmol) y tri-*n*-butilamina (5,55 g, 7 ml, 30 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (350 mg, 0,5 mmol) y ácido fórmico (920 mg, 0,77 ml, 20 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 90 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron acetato de etilo y agua. Los extractos orgánicos se lavaron con agua (5 x) 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 *iso*-hexanos/acetato de etilo 19:1 a 9:1 seguido de cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de *iso*-hexanos/acetato de etilo 19:1 a 9:1 para proporcionar el compuesto del título (1,09 g, 45 %) en forma de un aceite transparente. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,41 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,50 (s, 9H), 3,82 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 4,25 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 5,25 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 5,26 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,73 (dd, J = 17,2, 11,7 Hz, 1H).

Compuesto 98d. Éster *tert*-butilico del ácido 2,2-*bis*-hidroximetil-but-3-enoico



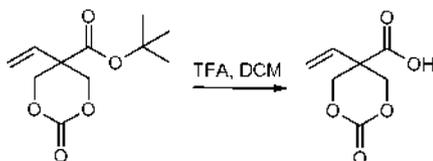
Una solución de éster *tert*-butilico del ácido 2,2-dimetil-5-vinil-[1,3]dioxano-5-carboxílico (969 mg, 4 mmol) e hidrato del ácido 4-toluenosulfónico (76 mg, 0,4 mmol) en metanol (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de *iso*-hexanos/acetato de etilo 4:1 a 1:1 para proporcionar el compuesto del título (660 mg, 82 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 1,38 (s, 9H), 3,54-3,68 (m, 4H), 4,56 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 5,12 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 5,14 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 5,80 (dd, J = 18,3, 10,5 Hz, 1H). CLEM (m/z) 225,2 [M+Na], Tr = 1,47 min.

Compuesto 98e. Éster *terc*-butílico del ácido 2-oxo-5-vinil-[1,3]dioxano-5-carboxílico



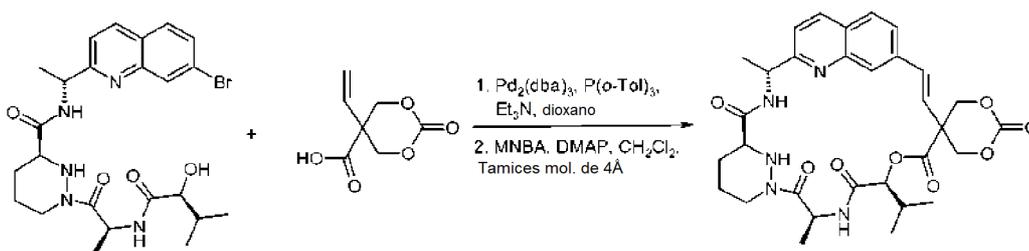
- 5 Una solución de éster *terc*-butílico del ácido 2,2-*bis*-hidroximetil-but-3-enoico (202 mg, 1 mmol) y piridina (0,5 ml, 6 mmol) en diclorometano (5 ml) se agitó a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota una solución de trifosgeno (150 mg, 0,5 mmol) en diclorometano (2,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y se añadió una solución saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se separó, se lavó con ácido clorhídrico (1 M), 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 un gradiente de *iso*-hexanos/acetato de etilo 4:1 a 3:2 para proporcionar el compuesto del título (204 mg, 89 %) en forma de una goma transparente. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,48 (s, 9H), 4,38 (d, *J* = 10,7 Hz, 2H), 4,71 (d, *J* = 10,7 Hz, 2H), 5,39 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H), 5,47 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 5,77 (dd, *J* = 17,4, 10,7 Hz, 1H). CLEM (*m/z*) 229,1 [M+H], Tr = 2,04 min.

Compuesto 98f. Ácido 2-oxo-5-vinil-[1,3]dioxano-5-carboxílico



- 20 Una solución de éster *terc*-butílico del ácido 2-oxo-5-vinil-[1,3]dioxano-5-carboxílico (200 mg, 0,88 mmol) en diclorometano (4 ml) se agitó a 0 °C. Se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y después a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se evaporó y el residuo se trituró con éter dietílico/*iso*-hexanos (1:1) para proporcionar el compuesto del título (135 mg, 90 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 4,51 (d, *J* = 10,5 Hz, 2H), 4,67 (d, *J* = 10,5 Hz, 2H), 5,38 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 5,43 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 5,83 (dd, *J* = 17,6, 10,7 Hz, 1H), 13,5-14,0 (s a, 1H). CLEM (*m/z*) 173,2 [M+H], Tr = 0,62 min.

Compuesto 98.



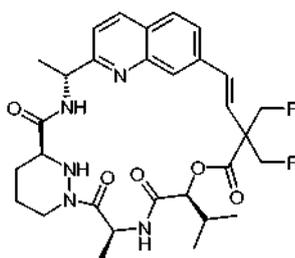
- 35 Una solución agitada de [(*R*)-1-(7-bromo-quinolin-2-il)-etil]-amida del ácido (*S*)-1-[(*S*)-2-[(*S*)-2-hidroxi-3-metil-butirilamino]-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (164 mg, 0,3 mmol), ácido 2-oxo-5-vinil-[1,3]dioxano-5-carboxílico (57 mg, 0,33 mmol), tri(*o*-tolil)fosfina (18 mg, 0,06 mmol) y trietilamina (91 mg, 0,13 ml, 0,9 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 15 min. La solución se calentó a 50 °C y se añadió and tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (28 mg, 0,03 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 45 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla se filtró a través de una frita hidrófoba y el filtrado se evaporó para proporcionar ácido 5-[(*E*)-2-{2-[(*R*)-1-[(*S*)-1-[(*S*)-2-[(*S*)-2-hidroxi-3-metil-butirilamino]-propionil]-hexahidropiridazin-3-carbonil]-amino)-etil]-quinolin-7-il]-vinil]-2-oxo-[1,3]dioxano-5-carboxílico en bruto (0,3 mmol) en forma de una goma amarilla. CLEM (*m/z*) 626,2 [M+H], Tr = 1,67 min. Una solución de 2-metil-6-nitrobenzoico anhídrido (206 mg, 0,6 mmol) y 4-(dimetilamino)-piridina (146 mg, 1,2 mmol) en diclorometano (200 ml) que contenía tamices moleculares de 4 Å (200 mg) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota una solución de ácido 5-[(*E*)-2-{2-[(*R*)-1-[(*S*)-1-[(*S*)-2-[(*S*)-2-hidroxi-3-metil-butirilamino]-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carbonil]-amino)-etil]-quinolin-7-il]-vinil]-2-oxo-[1,3]dioxano-5-carboxílico en bruto (0,3 mmol) en diclorometano (5 ml) durante 4 h y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y la solución se evaporó parcialmente hasta un volumen de ~

50 ml. La solución se lavó con una solución saturada enfriada con hielo de cloruro de amonio, una solución saturada enfriada con hielo de bicarbonato 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 eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/metanol 1:0 a 5:1, después mediante HPLC preparativa de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua 7:13.

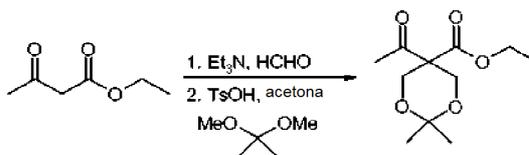
5 Las fracciones que contenían el producto se combinaron y la mayoría del disolvente orgánico se evaporó. La solución acuosa resultante se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se combinaron, se filtraron a través de una frita hidrófoba y el filtrado se evaporó para proporcionar el compuesto del título (3,1 mg, 2 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 0,96 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,04 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,41-1,49 (m, 2H), 1,54 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,55 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,59-1,64 (m, 1H), 1,88-1,93 (m, 1H), 2,19-2,24 (m, 1H), 2,56-2,64 (m, 1H), 3,48-3,57 (m, 1H), 4,19 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 4,38-4,43 (m, 1H), 4,59 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 4,71 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 4,85-4,91 (m, 2H), 5,06-5,10 (m, 1H), 5,23 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,73-5,79 (m, 1H), 6,26 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,99 (s a, 1H), 8,28 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,85 (*d a*, *J* = 5,0 Hz, 1H). CLEM (*m/z*) 608,2 [M+H], Tr = 2,01 min.

15

### Ejemplo 99, Compuesto 99.

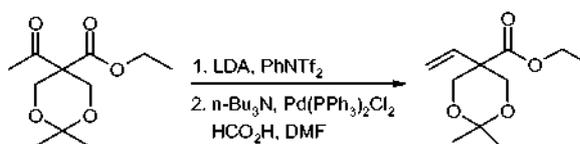


20 Compuesto 99a. Éster etílico del ácido 5-acetil-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-5-carboxílico



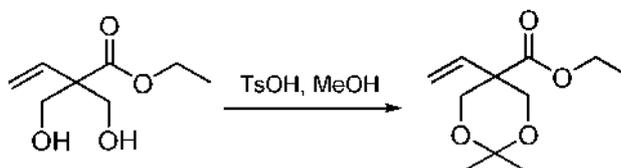
25 Se preparó el compuesto 99a de la misma manera que el éster *terc*-butílico del ácido 5-acetil-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-5-carboxílico usando acetoacetato de etilo en lugar de éster *terc*-butílico del ácido 3-oxo-butírico con un rendimiento del 31 % en 2 etapas. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,29 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 4,23 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,30 (ABc, Δδ<sub>AB</sub> = 0,04, J<sub>AB</sub> = 11,9 Hz, 4H).

30 Compuesto 99b. Éster etílico del ácido 2,2-dimetil-5-vinil-[1,3]dioxano-5-carboxílico



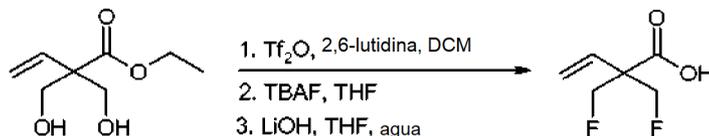
35 Se preparó el compuesto 99b de la misma manera que el éster *terc*-butílico del ácido 2,2-dimetil-5-vinil-[1,3]dioxano-5-carboxílico usando éster etílico del ácido 5-acetil-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-5-carboxílico en lugar de éster *terc*-butílico del ácido 5-acetil-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-5-carboxílico con un rendimiento del 50 % en 2 etapas. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,31 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 4,10 (ABc, Δδ<sub>AB</sub> = 0,44, J<sub>AB</sub> = 11,9 Hz, 4H), 4,26 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 5,24 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H), 5,28 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 5,24 (dd, *J* = 17,4, 10,9 Hz, 1H). CLEM (*m/z*) 237,0 [M+Na], Tr = 2,14 min.

40 Compuesto 99c. Éster etílico del ácido 2,2-*bis*-hidroximetil-but-3-enoico



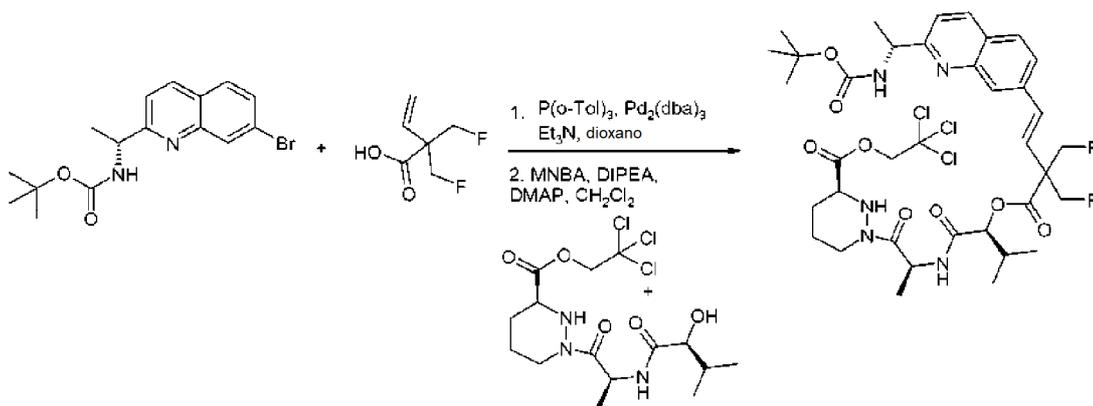
Se preparó el compuesto 99c de la misma manera que el éster *tert*-butilico del ácido 2,2-*bis*-hidroximetil-but-3-enoico usando éster etílico del ácido 2,2-dimetil-5-vinil-[1,3]dioxano-5-carboxílico en lugar de éster *tert*-butilico del ácido 2,2-dimetil-5-vinil-[1,3]dioxano-5-carboxílico con un rendimiento del 78 %. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 1,17 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 3,59-3,71 (m, 4H), 4,06 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,65 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 5,13 (d, *J* = 18,5 Hz, 1H), 5,15 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 5,80 (dd, *J* = 18,5, 10,5 Hz, 1H). CLEM (m/z) 197,1 [M+Na], Tr = 0,96 min.

Compuesto 99d. Ácido 2,2-*bis*-fluorometil-but-3-enoico



A una solución de éster etílico del ácido 2,2-*bis*-hidroximetil-but-3-enoico (338 mg, 1,9 mmol) y 2,6-lutidina (813 mg, 0,88 ml, 7,6 mmol) en diclorometano (10 ml) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota trifluorometanosulfónico anhídrido (1,07 g, 0,66 ml, 3,8 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución se lavó con ácido clorhídrico enfriado con hielo (1 M) y salmuera. La solución orgánica se filtró a través de una frita hidrófoba y el filtrado se evaporó para proporcionar éster etílico del ácido 2,2-*bis*-trifluorometanosulfoniloximetil-but-3-enoico (1,9 mmol) en forma de un aceite de color naranja que se usó inmediatamente en la siguiente etapa. Una solución de éster etílico del ácido 2,2-*bis*-trifluorometanosulfoniloximetil-but-3-enoico (1,9 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se agitó a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (1 M en tetrahidrofurano, 4,75 ml, 4,75 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y después a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en diclorometano y la solución se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, agua 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 un gradiente de pentano/éter dietílico 19:1 a 4:1 para proporcionar éster etílico del ácido 2,2-*bis*-fluorometil-but-3-enoico (1,9 mmol) contaminado con un disolvente en forma de un aceite transparente. Una solución de éster etílico del ácido 2,2-*bis*-fluorometil-but-3-enoico en bruto (1,9 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se agitó a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (240 mg, 5,7 mmol) en agua (2,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y después a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se acidificó a pH 2 con ácido clorhídrico (2 M). Se añadió agua y la mezcla se extrajo con éter dietílico. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera. La solución orgánica se filtró a través de una frita hidrófoba y el filtrado se evaporó para proporcionar el compuesto del título (400 mg) en forma de un aceite transparente. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 4,54-4,83 (m, 4H), 5,33 (d, *J* = 17,8 Hz, 1H), 5,36 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 5,81 (dd, *J* = 17,8, 10,7 Hz, 1H), 13,0-13,5 (s a, 1H). CLEM (m/z) 149,2 [M-H], Tr = 1,45 min.

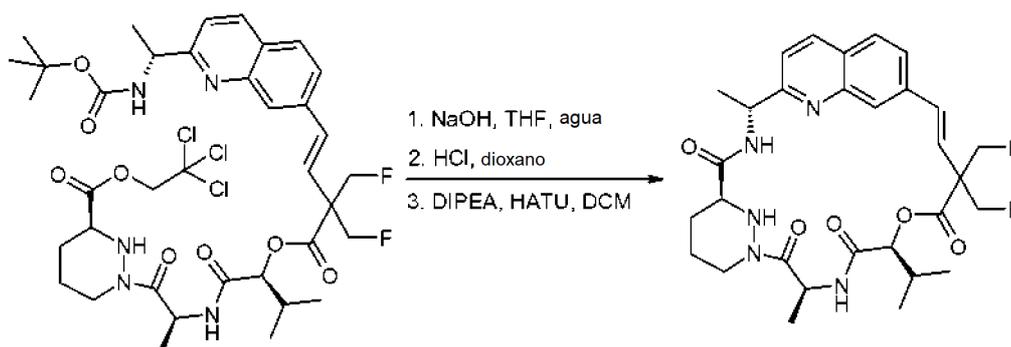
Compuesto 99e. 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-((E)-4-[2-((R)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-etil)-quinolin-7-il]-2,2-*bis*-fluorometil-but-3-enoiloxi)-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidropiridazin-3-carboxílico



Una solución de éster *tert*-butilico del ácido [(R)-1-(7-bromo-quinolin-2-il)-etil]-carbámico (105 mg, 0,3 mmol), ácido 2,2-*bis*-fluorometil-but-3-enoico (50 mg, 0,33 mmol), tri(*o*-tolil)fosfina (18 mg, 0,06 mmol) y trietilamina (91 mg, 0,13 ml, 0,9 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 15 min. Se añadió tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (28 mg, 0,03 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla se filtró a través de una frita hidrófoba y el filtrado se evaporó para proporcionar ácido (E)-4-[2-((R)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-etil)-quinolin-7-il]-2,2-*bis*-fluorometil-but-3-enoico en bruto (0,3 mmol) en forma de una goma de color amarillo. CLEM (m/z) 421,1 [M+H], Tr = 2,27 min. Una solución de ácido (E)-4-[2-((R)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-etil)-quinolin-7-il]-2,2-*bis*-fluorometil-but-3-

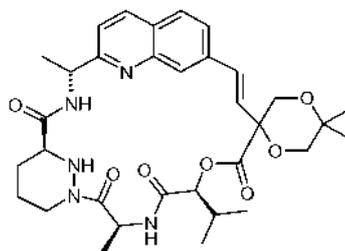
enoico en bruto (0,3 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (96 mg, 0,13 ml, 0,75 mmol), 4-(dimetilamino)-piridina (73 mg, 0,6 mmol) y 2-metil-6-nitrobenzoico anhídrido (193 mg, 0,56 mmol) en diclorometano anhidro (5 ml) se agitó a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió una solución de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-hidroxi-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (142 mg, 0,33 mmol) en diclorometano (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y después a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y la solución se lavó con una solución saturada enfriada con hielo de hidrogenocarbonato sódico, agua, ácido clorhídrico enfriado con hielo (1 M), agua 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 un gradiente de *iso*-hexanos/acetato de etilo 2:1 a 0:1 para proporcionar el compuesto del título parcialmente purificado (26 mg, 10 %) en forma de una goma de color amarillo. CLEM (m/z) 834,3, 836,2 [M+H], Tr = 3,39 min.

Compuesto 99.



Una solución de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-((E)-4-[2-((R)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-etil)-quinolin-7-il]-2,2-bis-fluorometil-but-3-enoiloxi)-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidropiridazin-3-carboxílico (100 mg, 0,11 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se agitó a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió una solución acuosa enfriada con hielo de hidróxido sódico (0,1 M, 1,1 ml, 0,11 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 20 min. Se añadió ácido clorhídrico frío (1 M) para acidificar la mezcla a pH 2 y el disolvente se evaporó. El residuo se coevaporó con tetrahidrofurano/tolueno (1:1,3 x) y el residuo se trituró con éter dietílico (2 x) y el sólido resultante se secaron para proporcionar ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-((E)-4-[2-((R)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-etil)-quinolin-7-il]-2,2-bis-fluorometil-but-3-enoiloxi)-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (0,1 mmol) en forma de un sólido de color amarillo que se usó en la siguiente reacción. CLEM (m/z) 704,3 [M+H], Tr = 2,61 min. Una mezcla de ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-((E)-4-[2-((R)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-etil)-quinolin-7-il]-2,2-bis-fluorometil-but-3-enoiloxi)-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico en bruto (0,1 mmol) en ácido clorhídrico (4 M en 1,4-dioxano, 2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El disolvente se evaporó y el residuo coevaporó con éter dietílico (2 x) y el sólido resultante se secó para proporcionar clorhidrato del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-((E)-4-[2-((R)-1-aminoetil)-quinolin-7-il]-2,2-bis-fluorometil-but-3-enoiloxi)-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (0,1 mmol) en forma de un sólido de color blanquecino que se usó en la siguiente reacción. CLEM (m/z) 604,3 [M+H], Tr = 1,53 min. Una suspensión de clorhidrato del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-((E)-4-[2-((R)-1-amino-etil)-quinolin-7-il]-2,2-bis-fluorometil-but-3-enoiloxi)-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidropiridazin-3-carboxílico en bruto (0,1 mmol) en diclorometano (100 ml) se agitó a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Una solución de *N,N*-diisopropiletilamina (52 mg, 0,07 ml, 0,4 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió y la solución resultante se agitó a 0 °C. se añadió metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (76 mg, 0,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y después a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se evaporó parcialmente hasta un volumen de ~ 30 ml. La solución se lavó con una solución saturada enfriada con hielo de hidrogenocarbonato sódico, ácido clorhídrico enfriado con hielo (1 M) 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 eluyendo con un gradiente de *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:1 a 0:1 seguido de cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con *iso*-hexanos/acetona 3:2. El residuo se trituró con éter dietílico y el sólido resultante se secó para proporcionar el compuesto del título (4 mg, 7 % en 3 etapas) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,01 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,09 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,49-1,55 (m, 2H), 1,61 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,64 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,93-1,98 (m, 1H), 2,15-2,28 (m, 2H), 2,68-2,76 (m, 1H), 3,59-3,63 (m, 1H), 4,41-4,46 (m, 1H), 4,70-5,13 (m, 5H), 5,35 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,84 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 6,27 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 8,5 Hz, 1H). CLEM (m/z) 586,2 [M+H], Tr = 2,48 min.

## Ejemplos 100 y 101. Compuestos 100 y 101.



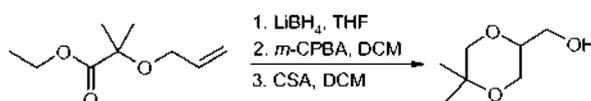
5

Compuesto 100a. Éster etílico del ácido 2-aliloxi-2-metil-propiónico



- 10 Una solución de éster etílico del ácido 2-hidroxi-2-metil-propiónico (2,64 g, 2,7 ml, 20 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) se agitó a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite, 880 mg, 22 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 min. Se añadió bromuro de alilo (2,18 g, 1,6 ml, 18 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y después a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió cuidadosamente una solución saturada de cloruro de amonio para detener la reacción. Se añadió éter dietílico y la capa orgánica se separó, se lavó con agua (3 x) 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 un gradiente de pentano/éter dietílico 12:1 a 4:1 para proporcionar el compuesto del título (2,33 g, 67 %) en forma de un aceite transparente. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,31 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,47 (s, 6H), 3,95-3,98 (m, 2H), 4,21 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 5,15-5,20 (m, 1H), 5,27-5,39 (m, 1H), 5,90-6,03 (m, 1H). CLEM (m/z) 195,2 [M+Na], Tr = 2,24 min.

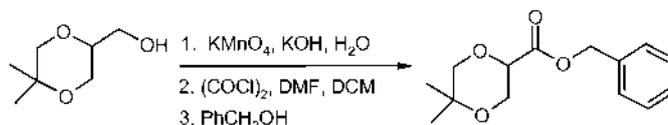
Compuesto 100b. (5,5-Dimetil-[1,4]dioxan-2-il)-metanol



25

- Una solución de éster etílico del ácido 2-aliloxi-2-metil-propiónico (1,72 g, 10 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (40 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió en porciones borohidruro de litio (44 mg, 20 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió cuidadosamente una solución saturada de cloruro de amonio seguido de ácido clorhídrico (2 M) para acidificar la mezcla de reacción a pH 2. La mezcla se extrajo con éter dietílico 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 para proporcionar 2-aliloxi-2-metilpropan-1-ol (10 mmol) que se usó en bruto en la siguiente etapa. CLEM (m/z) 153,2 [M+Na], Tr = 1,16 min. Una suspensión de 2-aliloxi-2-metilpropan-1-ol (10 mmol) en diclorometano (40 ml) se agitó a 0 °C. Se añadió ácido *meta*-cloroperbenzoico (puro al 70 % que contenía agua al 20 % y ácido *meta*-clorobenzoico al 10 %, 2,9 g, 12 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y después a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadieron una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución de tiosulfato sódico y la mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (4 x). 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 para proporcionar 2-metil-2-oxiranimetoxi-propan-1-ol (10 mmol) que se usó en bruto en la siguiente etapa. CLEM (m/z) 169,2 [M+Na], Tr = 0,72 min. Una solución de 2-metil-2-oxiranimetoxi-propan-1-ol (10 mmol) en diclorometano (50 ml) y ácido alcanfor-10-sulfónico racémico (765 mg, 3,3 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con diclorometano y los extractos orgánicos se combinaron, se filtraron a través de una frita hidrófoba y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de pentano/éter dietílico 2:3 a 1:4 para proporcionar el compuesto del título (826 mg, 57 % en 3 etapas) en forma de un aceite de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 1,02 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 3,23 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 3,30-3,50 (m, 6H), 4,68 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H). CLEM (m/z) 169,2 [M+Na], Tr = 0,72 min.

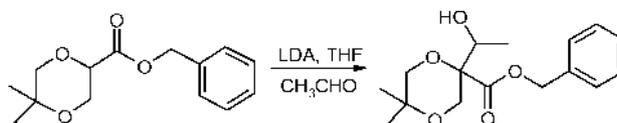
Compuesto 100c. Éster bencílico del ácido 5,5-dimetil-[1,4]dioxano-2-carboxílico



- 5 Una solución de (5,5-dimetil-[1,4]dioxan-2-il)-metanol (657 mg, 4,5 mmol) en una solución 1 M de hidróxido potásico (6,7 ml, 6,7 mmol) se agitó a 5 °C. Se añadió gota a gota una solución de permanganato potásico (1,42 g, 9 mmol) en agua (10 ml) manteniendo la temperatura interna por debajo de 10 °C. La mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 1 h y después a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el lecho de filtro se lavó con agua y metanol y el filtrado se evaporó. El residuo se acidificó a pH 2 con ácido clorhídrico (2 M) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y cloroformo. Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con un pequeño volumen de salmuera. La solución orgánica se filtró a través de una frita hidrófoba y el filtrado se evaporó para proporcionar ácido 5,5-dimetil-[1,4]dioxano-2-carboxílico en bruto (694 mg, 4,5 mmol) en forma de un sólido ceroso. CLEM (m/z) 159,1 [M-H], Tr = 0,88 min. Una solución de ácido 5,5-dimetil-[1,4]dioxano-2-carboxílico (750 mg, 4,7 mmol), cloruro de oxalilo (600 mg, 0,4 ml, 4,7 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (2 gotas) en diclorometano (15 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 2 h. Se añadió una solución de alcohol bencílico (508 mg, 0,5 ml, 4,7 mmol) en diclorometano (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Se añadió alcohol bencílico adicional (0,5 ml, 4,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de *iso*-hexanos/acetato de etilo 9:1 a 1:1 para proporcionar el compuesto del título (870 mg, 74 %) en forma de un aceite. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,19 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 3,43 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 3,72 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 3,88-3,92 (m, 2H), 4,21 (dd, *J* = 8,2, 4,7 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 7,34-7,39 (m, 5H). CLEM (m/z) 273,1 [M+Na], Tr = 2,41 min.

Compuesto 100d. Éster bencílico del ácido 2-(1-hidroxi-etil)-5,5-dimetil-[1,4]dioxano-2-carboxílico

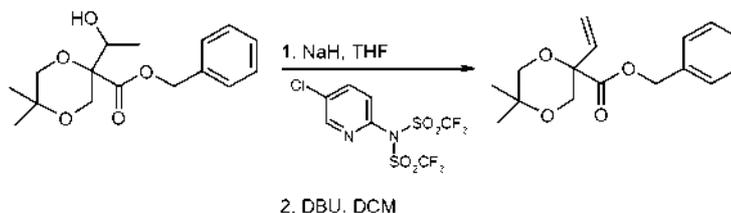
25



- 30 Una solución de *N,N*-diisopropilamina (530 mg, 0,73 ml, 5,25 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (4 ml) se agitó a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota *n*-butilitio (2,1 ml, 5,25 mmol, solución 2,5 M en hexano) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min. Se añadió una solución de éster bencílico del ácido 5,5-dimetil-[1,4]dioxano-2-carboxílico (870 mg, 3,5 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 20 min. Se añadió acetaldehído (462 mg, 0,6 ml, 10,5 mmol) en una porción. El baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió ácido clorhídrico enfriado con hielo (2 M) para acidificar la mezcla de reacción a pH 2. Se añadió cloruro sódico para saturar la fase acuosa y la mezcla se extrajo con éter dietílico. 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 un gradiente de *iso*-hexanos/acetato de etilo 6:1 a 0:1 seguido de cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexanos/acetato de etilo 3:1 a 0:1 hasta el compuesto del título (400 mg, 40 %) en forma de un aceite y como una mezcla a 2:1 de diaestereoisómeros. CLEM (m/z) 295,1 [M+H], Tr = 2,11 min.

40

Compuesto 100e. Éster bencílico del ácido 5,5-dimetil-2-vinil-[1,4]dioxano-2-carboxílico

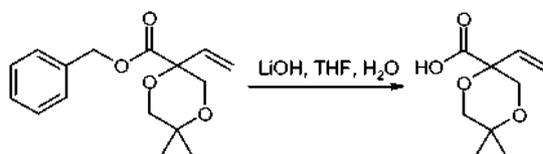


45

- 50 Una suspensión de hidruro sódico (80 mg, 2 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) en tetrahidrofurano anhidro (3 ml) se agitó a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió una solución de éster bencílico del ácido 2-(1-hidroxi-etil)-5,5-dimetil-[1,4]dioxano-2-carboxílico (400 mg, 1,36 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 15 min. Se añadió una solución de *N*-(5-cloro-2-piridil)bis(trifluorometanosulfonimida) (1,06 g, 2,7 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y después se agitó a temperatura

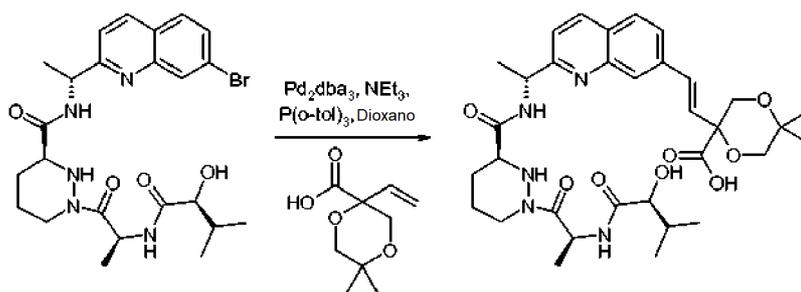
ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a 5 °C, se añadió cuidadosamente una solución saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera. La solución orgánica se filtró a través de una frita hidrófoba y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de *iso*-hexanos/acetato de etilo 9:1 a 4:1 para proporcionar éster bencílico del ácido 5,5-dimetil-2-(1-trifluorometanosulfonilo-oxi-etil)-[1,4]dioxano-2-carboxílico en bruto (833 mg, 1,3 mmol) en forma de un aceite de color amarillo que se oscureció después de un periodo de reposo y como una mezcla 2:1 de diaestereoisómeros que se usó inmediatamente en la siguiente etapa. CLEM (m/z) 449,0 [M+H], Tr = 3,29 min. Una solución de éster bencílico del ácido 5,5-dimetil-2-(1-trifluorometanosulfonilo-oxi-etil)-[1,4]dioxano-2-carboxílico (833 mg, 1,3 mmol) en diclorometano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió 1,8-diazabicycloundec-7-eno (790 mg, 0,8 ml, 5,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se acidificó a pH 2 con ácido clorhídrico enfriado con hielo (2 M). La mezcla se extrajo con diclorometano. 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 un gradiente de *iso*-hexanos/éter dietílico 9:1 a 3:1 para proporcionar el compuesto del título (189 mg, 52 % en dos etapas) en forma de un aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,13 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 3,53 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,66 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,72 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,24 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 5,19-5,35 (m, 3H), 5,51 (dd, J = 17,4, 0,9 Hz, 1H), 5,80 (dd, J = 17,4, 10,7 Hz, 1H), 7,35-7,40 (m, 5H). CLEM (m/z) 277,1 [M+H], Tr = 2,81 min.

20 Compuesto 100f. Ácido 5,5-dimetil-2-vinil-[1,4]dioxano-2-carboxílico



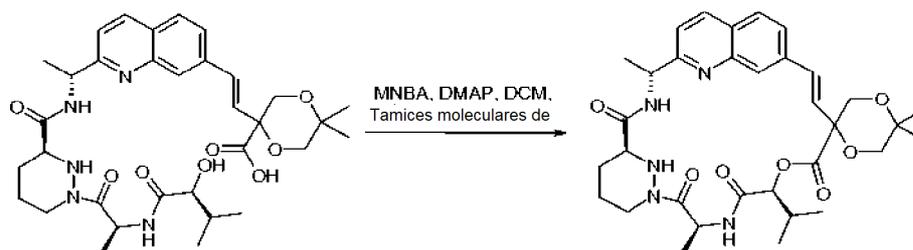
A una solución agitada de éster bencílico del ácido 5,5-dimetil-2-vinil-[1,4]dioxano-2-carboxílico (189 mg, 0,684 mmol) en tetrahidrofurano (7 ml) a 0 °C se le añadió una solución de hidróxido de litio hidrato (34 mg, 0,821 mmol) en agua (1,6 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 19 h. La mezcla se diluyó con agua y se lavó con acetato de etilo (2 x). La capa acuosa se acidificó a pH 5 con ácido clorhídrico (2 M) y se extrajo con acetato de etilo (2 x). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto del título (69 mg, 54 %) en forma de un aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,19 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 3,58 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,72 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,75 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 4,21 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 5,39 (dd, J = 10,7, 0,9 Hz, 1H), 5,60 (dd, J = 17,4, 0,9 Hz, 1H), 5,84 (dd, J = 17,4, 10,7 Hz, 1H). CLEM (m/z) 185,2 [M-H], Tr = 1,32 min.

35 Compuesto 100 g. Ácido 2-((E)-2-{2-[(R)-1-((S)-1-[(S)-2-((S)-2-hidroxi-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidropiridazin-3-carbonil]-amino)-etil]-quinolin-7-il)-vinil)-5,5-dimetil[1,4]dioxano-2-carboxílico



Una mezcla de [(R)-1-(7-bromo-quinolin-2-il)-etil]-amida del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-hidroxi-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidropiridazin-3-carboxílico (198 mg, 0,371 mmol), ácido 5,5-dimetil-2-vinil-[1,4]dioxano-2-carboxílico (69 mg, 0,371 mmol), trietilamina (112 mg, 155 µl, 1,11 mmol) y tri(o-tolil)fosfina (23 mg, 0,074 mmol) en 1,4-dioxano (7,5 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 5 min y se dejó calentar a 50 °C en nitrógeno con agitación. Se añadió tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (34 mg, 0,037 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 40 min y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La suspensión se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título en bruto (0,371 mmol) que se usó directamente en la siguiente etapa. CLEM (m/z) 640,3 [M+H], Tr = 1,94 min.

Compuestos 100 y 101.

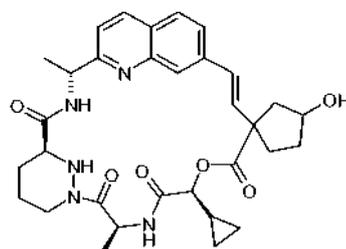


5 A una mezcla agitada de tamices moleculares de 4 Å en polvo (~1 g), 2-metil-6-nitrobenzoico anhídrido (255 mg, 0,742 mmol) y 4-(dimetilamino)-piridina (181 mg, 1,48 mmol) en diclorometano (111 ml), en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió una solución del ácido 2-((E)-2-{2-[(R)-1-((S)-1-[(S)-2-hidroxi-3-metilbutirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carbonil)-amino)-etil}-quinolin-7-il)-vinil)-5,5-dimetil[1,4]dioxano-2-carboxílico (0,371 mmol) en diclorometano (5 ml) durante 2,5 h a través de una bomba de jeringa. El matraz que contenía  
10 originalmente el ácido en bruto se lavó con diclorometano (1 ml) y esta solución se añadió a la mezcla de reacción durante 30 min. Después del final de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 30 min, se filtró a través de Celite y se lavó sucesivamente con una solución saturada enfriada con hielo de cloruro de amonio (2 x) y una solución saturada enfriada con hielo de bicarbonato sódico (2 x), se pasó a través de una frita hidrófoba y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de *iso*-hexanos/acetona 1:0 a 1:1 seguido de HPLC preparativa de fase inversa en un Agilent Eclipse XDB/C18 7 micrómetros, 250 x 21,2 mm columna (caudal 20 ml/min) usando acetonitrilo/agua 9:11 para dar el diastereoisómero más polar que eluye en primer lugar (2,9 mg, 1 % en 2 etapas) en forma de un sólido de color blanco y el diastereoisómero menos polar que eluye en segundo lugar (6,6 mg, 3 % en 2 etapas) en forma de un sólido de color blanco.

20 Diastereoisómero que eluye en primer lugar. Compuesto 100 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,07 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,13 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,52-1,78 (m, 2H), 1,57 (d, *J* = 7,5 Hz, 3H), 1,59 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,93-2,02 (m, 1H), 2,18-2,39 (m, 2H), 2,68-2,80 (m, 1H), 3,55-3,64 (m, 2H), 3,73 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 3,92 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 4,39 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 4,41-4,50 (m, 1H), 5,11 (c, *J* = 6,7 Hz, 1H), 5,39 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,83 (c, *J* = 6,9 Hz, 1H), 6,31 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J* = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H). CLEM (m/z) 622,2 [M+H], Tr = 2,48 min.

25 Diastereoisómero que eluye en segundo lugar. Compuesto 101 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,08 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,09 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,52-1,76 (m, 2H), 1,59 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,64 (d, *J* = 7,4 Hz, 3H), 1,89-1,99 (m, 1H), 2,19-2,28 (m, 2H), 2,62-2,73 (m, 1H), 3,55-3,71 (m, 3H), 3,87 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 4,30 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 4,37-4,47 (m, 1H), 5,09 (c, *J* = 6,7 Hz, 1H), 5,21 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,79 (c, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,14 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H). CLEM (m/z) 622,3 [M+H], Tr = 2,47 min.

35 **Ejemplos 102, 103, 104 y 105: Compuestos 102, 103, 104 y 105.**



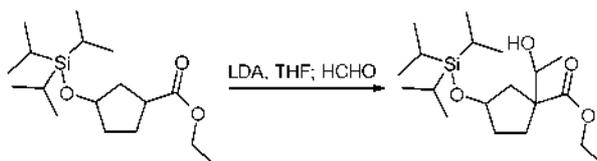
Compuesto 102a. Éster etílico del ácido 3-triisopropilsilaniloxi-ciclopentanocarboxílico



40 Una solución de éster etílico del ácido 3-hidroxi-ciclopentanocarboxílico (preparado como se describe en *PCT Int. Appl.* 2008131946, 3,180 g, 20,1 mmol) en diclorometano (100 ml) se trató posteriormente con 2,6-lutidina (4,7 ml,

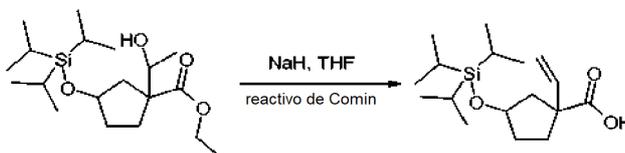
40,2 mmol) y trifluorometanosulfonato de triisopropilsililo (8,1 ml, 30,15 mmol). Después de agitar durante 3,5 h, la reacción se interrumpió con tampón a pH 4. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se combinaron, se filtraron a través de un separador de fases y los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Isolute de 100 g eluyendo con un gradiente continuo de *iso*-hexanos/éter dietílico 1:0 a 9:1 para proporcionar el compuesto del título (6,15 g, 97 %) en forma de un aceite de color amarillo claro y como una mezcla 3,5:1 de diaestereoisómeros. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,04-1,08 (m, 27H), 1,27 (t, *J* = 7,1 Hz, 4H), 1,70-2,00 (m, 5,2H), 2,04-2,21 (m, 2,6H), 2,66-2,79 (m, 1H), 2,97-3,10 (m, 0,3H), 4,14 (c, *J* = 7,1 Hz, 2,6H), 4,29-4,39 (m, 1H), 4,43-4,50 (m, 0,3H).

10 Compuesto 102b. Éster etílico del ácido 1-(1-hidroxi-etil)-3-triisopropilsilaniloxi-ciclopentanocarboxílico



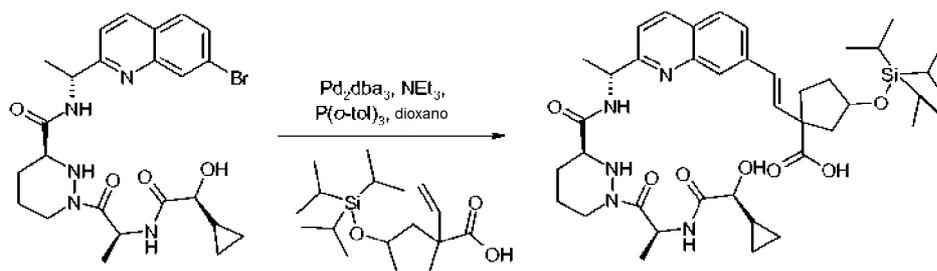
Una solución enfriada (-78 °C) de *N,N*-diisopropilamina (4,4 ml, 31,285 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (60 ml) se trató con *n*-butillitio (2,5 M en hexanos, 11,7 ml, 29,329 mmol). Después de agitar a -78 °C durante 30 min, la mezcla de reacción se trató con una solución de éster etílico del ácido 3-triisopropilsilaniloxi-ciclopentanocarboxílico (6,15 g, 19,553 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml). Después de agitar a -78 °C durante 40 min, la mezcla de reacción se trató con acetaldehído puro (3,3 ml, 58,659 mmol). El baño de refrigeración se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 50 min, después se detuvo a 0 °C con una solución saturada de cloruro de amonio (100 ml). 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 100 g eluyendo con un gradiente continuo de *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 4:1 para proporcionar el compuesto del título (6,61 g, 94 %) en forma de un aceite de color amarillo claro y como una mezcla compleja de diaestereoisómeros.

25 Compuesto 102c. Ácido 3-triisopropilsilaniloxi-1-vinil-ciclopentanocarboxílico



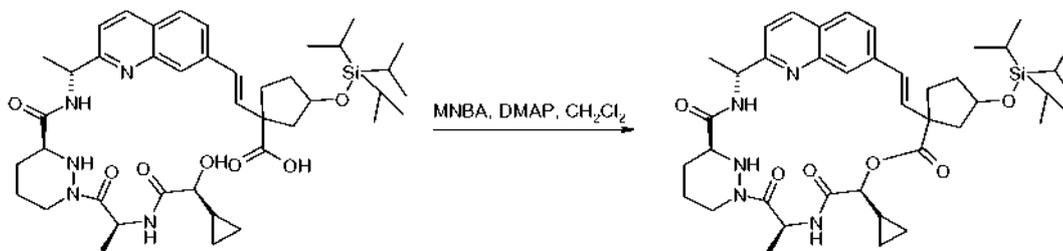
Una suspensión enfriada (-78 °C) de hidruro sódico (1,474 g, 36,868 mmol, dispersada al 60 % en aceite mineral) en tetrahidrofurano anhidro (60 ml) se trató con una solución de éster etílico del ácido 1-(1-hidroxi-etil)-3-triisopropilsilaniloxi-ciclopentanocarboxílico (6,61 g, 18,434 mmol). Después de agitar a -78 °C durante 10 min, la mezcla de reacción se trató con una solución de *N*-(5-cloro-2-piridil)bis(trifluorometanosulfonimida) (13,2 g, 33,615 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml). El baño de refrigeración se retiró y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadió más hidruro sódico (1,474 g, 36,868 mmol, dispersado al 60 % en aceite mineral). Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 horas, se añadió más hidruro sódico (1,474 g, 36,868 mmol, dispersado al 60 % en aceite mineral). Después de agitar a temperatura ambiente durante 17,5 horas, la reacción se detuvo a 0 °C con una solución saturada de cloruro de amonio (100 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x). La capa acuosa se acidificó a pH 2 con ácido clorhídrico (2 M) y 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 100 g eluyendo con un gradiente continuo de *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 4:1 seguido de cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Isolute de 100 g eluyendo con un gradiente continuo de *iso*-hexanos/éter dietílico 1:0 a 4:1 para proporcionar el compuesto del título (876,9 mg, 15 %) en forma de un aceite de color amarillo claro y como una mezcla 3:1 de diaestereoisómeros. CLEM (*m/z*) 311,2 [M-H], Tr = 4,05 min.

Compuesto 102d. Ácido 1-((*E*)-2-{2-[(*R*)-1-((*S*)-1-[(*S*)-2-((*S*)-2-ciclopropil-2-hidroxi-acetilamino)-propionil]-hexahidropiridazin-3-carbonil]-amino-etil]-quinolin-7-il)-vinil)-3-triisopropilsilaniloxi-ciclopentanocarboxílico



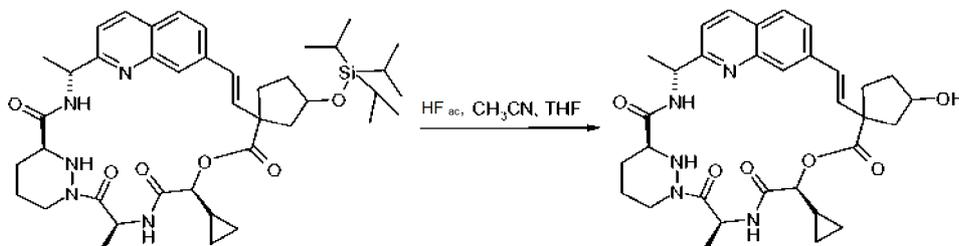
Una solución de [(R)-1-(7-bromo-quinolin-2-il)-etil]-amida del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-ciclopropil-2-hidroxi-acetilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (795,0 mg, 1,493 mmol), ácido 3-triisopropilsilaniloxi-1-vinil-ciclopentanocarboxílico (466,6 mg, 1,493 mmol), tri(o-tolil)fosfina (91,0 mg, 0,299 mmol) y trietilamina (0,63 ml, 4,479 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se desoxigenó burbujeándose a través de nitrógeno durante 5 min. Después, la mezcla de reacción se trató con tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (136,7 mg, 0,149 mmol). Después de agitar a 100 °C durante 40 min, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. El sólido se aclaró con acetato de etilo y los volátiles se retiraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en bruto (1,493 mmol) en forma de una espuma de color naranja. CLEM (m/z) 764,4 [M-H], Tr = 3,53 min.

Compuesto 102e.



Se añadió una solución de ácido 1-((E)-2-{2-[(R)-1-((S)-1-[(S)-2-((S)-2-ciclopropil-2-hidroxi-acetilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carbonil)-amino)-etil]-quinolin-7-il)-vinil)-3-triisopropilsilaniloxi-ciclopentanocarboxílico en bruto (1,493 mmol) en diclorometano seco (20 ml) a través de una bomba de jeringa a una solución de 2-metil-6-nitrobenzoico anhídrido (771,0 mg, 2,239 mmol), 4-dimetilaminopiridina (547,1 mg, 4,479 mmol) en diclorometano seco (500 ml) que contenía tamices moleculares de 4 Å durante 4,5 h. Después del final de la adición, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se filtró y los volátiles se retiraron parcialmente al vacío. Los extractos orgánicos se lavaron con ácido clorhídrico (0,5 M, 40 ml). La capa acuosa ácida se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución saturada de bicarbonato sódico. La capa acuosa básica se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se filtraron en un separador de fase. 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 iso-hexanos/acetona 1:0 a 3:2 para proporcionar el compuesto del título (459,6 mg, 41 %) en forma de un sólido de color blanco y como una mezcla complejo de diaestereoisómeros. CLEM (m/z) 746,5 [M+H], Tr = 4,35 min.

30 Compuestos 102, 103, 104 y 105.



Una solución del compuesto 102e (459,6 mg, 0,616 mmol) en acetonitrilo/tetrahidrofurano (20 ml, 9:1) en un matraz de Teflon de fondo redondo de 250 se trató con ácido fluorhídrico (48 % en peso en agua, 1,3 ml, 30,8 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 17 horas, más ácido fluorhídrico (48 % en peso en agua, 1,3 ml, 30,8 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 7 horas, la mezcla de reacción se vertió lentamente sobre una solución saturada de bicarbonato sódico (100 ml). Después de que el burbujeo se detuviese, 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 50 g eluyendo con un gradiente continuo de *iso*-hexanos/acetona 1:0 a 2:3. La mezcla se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa de fase inversa eluyendo con un gradiente continuo de agua (modificado con ácido trifluoroacético al 0,1 %)/acetonitrilo (modificado con ácido trifluoroacético al 0,1 %) 9:1 a 3:2 que recogió fracciones de 2 ml para proporcionar, después de la evaporación de los volátiles cuatro isómeros diferentes como sales de trifluoroacetato.

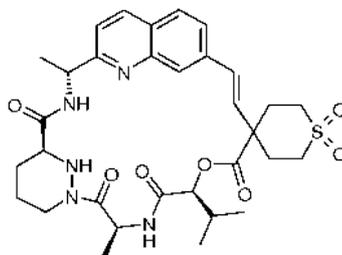
Compuesto 102 (41,2 mg, 9,5 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 0,46-0,56 (m, 1H), 0,58-0,72 (m, 3H), 1,23-1,36 (m, 1H), 1,56-1,67 (m, 7H), 1,69-1,85 (m, 3H), 1,90-2,00 (m, 1H), 2,01-2,12 (m, 1H), 2,13-2,24 (m, 2H), 2,46-2,54 (m, 1H), 2,62-2,79 (m, 2H), 3,58-3,66 (m, 1H), 4,37-4,47 (m, 2H), 4,94 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,12 (c, *J* = 6,7 Hz, 1H), 5,78-5,91 (m, 1H), 6,50 (d ap., *J* = 3,1 Hz, 2H), 7,57 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,43 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,66 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H). CLEM (m/z) 590,2 [M+H], Tr = 1,97 min.

Compuesto 103 (31,2 mg, 7,2 %) en forma de una goma de color amarillo claro. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 0,47-0,57 (m, 1H), 0,60-0,74 (m, 3H), 1,25-1,38 (m, 1H), 1,54-1,79 (m, 9H), 1,91-2,25 (m, 5H), 2,48-2,90 (m, 3H), 3,58-3,66 (m, 1H), 4,37-4,47 (m, 2H), 5,13 (c, *J* = 6,7 Hz, 1H), 5,78-5,91 (m, 1H), 6,48, 6,55 (ABc, *J*<sub>AB</sub> = 16,3 Hz, 2H), 7,57 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,83-7,96 (m, 2H), 8,43 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,66 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H). CLEM (m/z) 590,2 [M+H], Tr = 1,88 min.

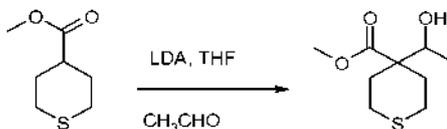
Compuesto 104 (13,5 mg, 3,1 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 0,44-0,57 (m, 1H), 0,61-0,71 (m, 3H), 1,28-1,40 (m, 1H), 1,54-1,81 (m, 9H), 1,91-2,13 (m, 4H), 2,17-2,29 (m, 1H), 2,43-2,59 (m, 1H), 2,66-2,78 (m, 2H), 3,58-3,66 (m, 1H), 4,30-4,38 (m, 1H), 4,40-4,48 (m, 1H), 5,05-5,15 (m, 1H), 5,78-5,91 (m, 1H), 6,47, 6,54 (ABc, *J*<sub>AB</sub> = 15,8 Hz, 2H), 7,50 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,63-7,74 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,32 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,69-8,76 (m, 1H). CLEM (m/z) 590,2 [M+H], Tr = 1,93 min.

Compuesto 105 (6,0 mg, 1,4 %) en forma de una goma de color amarillo claro. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 0,45-0,55 (m, 1H), 0,59-0,72 (m, 3H), 1,27-1,44 (m, 1H), 1,54-1,84 (m, 9H), 1,90-2,00 (m, 2H), 2,01-2,27 (m, 4H), 2,45-2,54 (m, 1H), 2,62-2,81 (m, 2H), 3,57-3,66 (m, 1H), 4,37-4,47 (m, 2H), 4,96 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,11 (c, *J* = 6,9 Hz, 1H), 5,78-5,90 (m, 1H), 6,39-6,62 (m, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,80-7,92 (m, 2H), 8,35 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,66-8,74 (m, 1H). CLEM (m/z) 590,2 [M+H], Tr = 1,97 min.

#### Ejemplo 106. Compuesto 106.

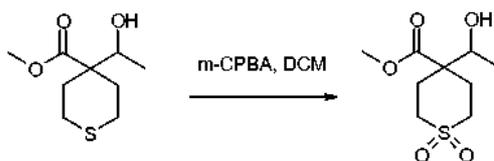


Compuesto 106a. Éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-etil)-tetrahidro-tiopiran-4-carboxílico



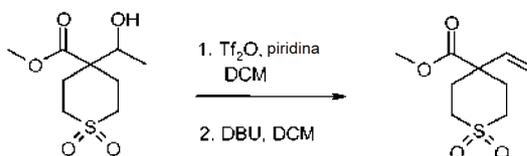
Una solución de *N,N*-diisopropilamina (1,51 g, 2,1 ml, 15 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) se agitó a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota *n*-butillitio (6 ml, 15 mmol, solución 2,5 M en hexano) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min. Se añadió una solución de éster metílico del ácido tetrahidro-tiopiran-4-carboxílico (1,60 g, 10 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 20 min. Después, se añadió acetaldehído (1,32 g, 1,7 ml, 30 mmol) en una porción. El baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió ácido clorhídrico enfriado con hielo (2 M) para acidificar la mezcla de reacción a pH 2. Se añadió cloruro sódico para saturar la fase acuosa y la mezcla se extrajo con éter dietílico. 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 un gradiente de pentano/éter dietílico 3:1 a 1:3 para proporcionar el compuesto del título (1,77 g, 87 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 0,96 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,46-1,73 (m, 2H), 2,12-2,28 (m, 2H), 2,43-2,57 (m, 4H), 3,50-3,58 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 4,85 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H). CLEM (m/z) 227,1 [M+Na], Tr = 1,53 min.

Compuesto 106b. Éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-etil)-1,1-dioxo-hexahidro-tiopiran-4-carboxílico



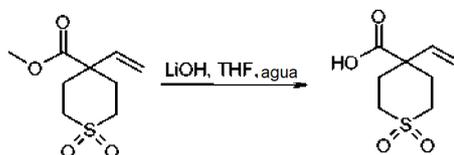
Una solución de éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-etil)-tetrahidro-tiopiran-4-carboxílico (408 mg, 2 mmol) en diclorometano (10 ml) se agitó a 0 °C. Se añadió ácido *meta*-cloroperbenzoico (puro al 70 % que contenía agua al 20 % y ácido *meta*-clorobenzoico al 10 %, 830 mg, 4,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 h. Se añadió ácido *meta*-cloroperbenzoico adicional (puro al 70 % que contenía agua al 20 % y ácido *meta*-clorobenzoico al 10 %, 830 mg, 4,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 h. Se añadieron una solución de tiosulfato sódico y una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se extrajo con diclorometano. 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 un gradiente de *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:1 a 0:1 para proporcionar el compuesto del título (281 mg, 60 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 0,99 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,90-2,30 (m, 4H), 2,92-3,11 (m, 4H), 3,64-3,71 (m, 4H), 5,12 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H). CLEM (*m/z*) 237,1 [M+H], Tr = 0,76 min.

15 Compuesto 106c. Éster metílico del ácido 1,1-dioxo-4-vinil-hexahidro-tiopiran-4-carboxílico



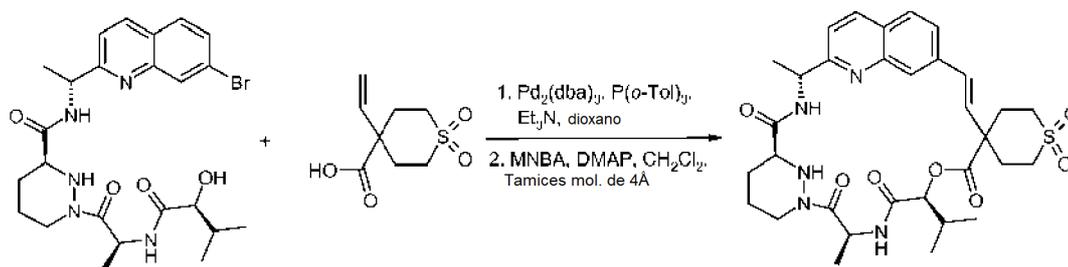
Una solución de éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-etil)-1,1-dioxo-hexahidro-tiopiran-4-carboxílico (281 mg, 1,2 mmol) en diclorometano (10 ml) se agitó a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió piridina (284 mg, 0,3 ml, 3,6 mmol) y después se añadió gota a gota trifluorometanosulfónico anhídrido (677 mg, 0,4 ml, 2,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Se añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y la capa orgánica se separó y se lavó con salmuera y se filtró a través de una frita hidrófoba. El filtrado se evaporó hasta un volumen de - 5 ml y la solución de éster metílico del ácido 1,1-dioxo-4-(1-trifluorometanosulfoniloxi-etil)-hexahidro-tiopiran-4-carboxílico en bruto (1,2 mmol) se usó inmediatamente en la siguiente etapa. CLEM (*m/z*) 368,9 [M+H], Tr = 2,27 min. Una solución de éster metílico del ácido 1,1-dioxo-4-(1-trifluorometanosulfoniloxi-etil)-hexahidro-tiopiran-4-carboxílico en bruto (1,2 mmol) en diclorometano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió 1,8-diazabicycloundec-7-eno (0,6 ml, 3,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se acidificó a pH 2 con ácido clorhídrico enfriado con hielo (2 M). La mezcla se extrajo con diclorometano. 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. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de *iso*-hexanos/acetato de etilo 4:1 a 1:1 para proporcionar el compuesto del título (182 mg, 70 % en dos etapas) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,25-2,34 (m, 2H), 2,59-2,66 (m, 2H), 3,05-3,13 (m, 4H), 3,79 (s, 3H), 5,23 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 5,31 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 5,82 (dd, *J* = 17,6, 10,7 Hz, 1H). CLEM (*m/z*) 219,1 [M+H], Tr = 1,33 min.

Compuesto 106d. Ácido 1,1-dioxo-4-vinil-hexahidro-tiopiran-4-carboxílico



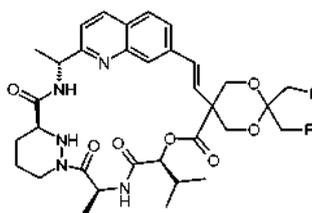
Una solución de éster metílico del ácido 1,1-dioxo-4-vinil-hexahidro-tiopiran-4-carboxílico (174 mg, 0,8 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) y metanol (0,5 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (134 mg, 3,2 mmol) en agua (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se acidificó a pH 2 con ácido clorhídrico (2 M). Se añadió cloruro sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. 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 para proporcionar el compuesto del título (163 mg, 100 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 2,03-2,12 (m, 2H), 2,33-2,42 (m, 2H), 2,96-3,13 (m, 4H), 5,23 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 5,25 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 5,87 (dd, *J* = 17,6, 10,7 Hz, 1H), 12,9-13,1 (s, 1 H). CLEM (*m/z*) 227,1 [M+Na], Tr = 0,96 min.

## Compuesto 106.

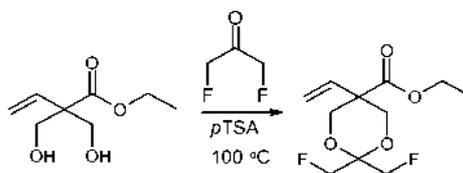


- 5 Una solución agitada de [(R)-1-(7-bromo-quinolin-2-il)-etil]-amida del ácido 1-[(S)-2-((S)-2-hidroxi-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carboxílico (187 mg, 0,35 mmol), ácido 1,1-dioxo-4-vinil-hexahidro-tiopiran-4-carboxílico (79 mg, 0,38 mmol), tri(o-tolil)fosfina (21 mg, 0,07 mmol) y trietilamina (106 mg, 0,15 ml, 1,05 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 15 min. La solución se calentó a 50 °C y se
- 10 añadió tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (32 mg, 0,035 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla se filtró a través de una frita hidrófoba y el filtrado se evaporó para proporcionar ácido 4-((E)-2-{2-[(R)-1-((S)-1-[(S)-2-((S)-2-hidroxi-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidropiridazin-3-carbonil)-amino]-etil]-quinolin-7-il)-vinil)-1,1-dioxo-hexahidro-tiopiran-4-
- 15 carboxílico en bruto (0,35 mmol) en forma de un aceite de color naranja. CLEM (m/z) 658,2 [M+H], Tr = 1,57 min. Una solución de 2-metil-6-nitrobenzoico anhídrido (241 mg, 0,7 mmol) y 4-(dimetilamino)-piridina (170 mg, 1,4 mmol) en diclorometano (200 ml) que contenía tamices moleculares de 4 Å (200 mg) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota una solución de ácido 4-((E)-2-{2-[(R)-1-((S)-1-[(S)-2-((S)-2-hidroxi-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazin-3-carbonil)-amino]-etil]-quinolin-7-il)-vinil)-1,1-dioxo-
- 20 hexahidro-tiopiran-4-carboxílico en bruto (0,35 mmol) en diclorometano (5 ml) durante 4 h y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y la solución se evaporó para dar un volumen de ~ 30 ml. La solución se lavó con una solución saturada enfriada con hielo de cloruro de amonio, una solución saturada enfriada con hielo de bicarbonato 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 eluyendo con un gradiente de iso-hexanos/acetato de etilo/metanol 1:1:0 a 0:1:0 a 0:9:1 seguido de HPLC preparativa de fase inversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo (que contenía ácido trifluoroacético al
- 25 0,1 %) / agua (que contenía ácido trifluoroacético al 0,1 %) 9:1 a 1:1. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron. El residuo se repartió entre diclorometano y una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera. La solución orgánica se filtró a través de una frita hidrófoba y el filtrado se evaporó para proporcionar el compuesto del título (14 mg, 7 % en dos etapas) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,05 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,09 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,59 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,62 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,63-1,71 (m, 2H), 1,92-1,97 (m, 1H), 2,17-3,25 (m, 11H), 3,55-3,65 (m, 1H), 4,40-4,46 (m, 1H), 5,09 (c, J = 6,7 Hz, 1H), 5,33 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,85 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,85 (s a, 1H), 7,87 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 8,5 Hz, 1H). CLEM (m/z) 640,2 [M+H], Tr = 2,09 min.

## 35 Ejemplo 107. Compuesto 107.



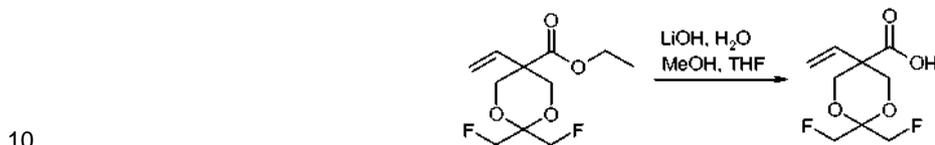
## 40 Compuesto 107a. Éster etílico del ácido 2,2-bis-fluorometil-5-vinil-[1,3]dioxano-5-carboxílico



Se cargó un vial con éster etílico del ácido 2,2-bis-hidroxi-metil-but-3-enoico (0,88 g, 5,05 mmol), 1,3-difluoroacetona (0,95 g, 10,1 mmol) y monohidrato del ácido para-tolueno-4-sulfónico (0,96 g, 5,05 mmol). El vial se cerró

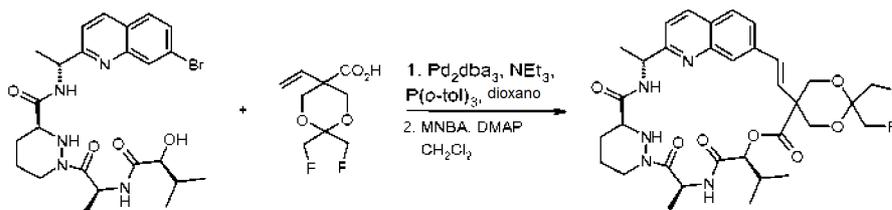
herméticamente y se calentó en un reactor de microondas a 100 °C durante 15 min. El aceite resultante de color pardo se repartió entre diclorometano y una solución acuosa de bicarbonato sódico. La capa orgánica se filtró a través de una frita hidrófoba y se evaporó para dar un aceite de color pardo (0,98 g). El aceite se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexanos/acetato de etilo 3:1 para producir el compuesto del título (0,619 g, 74 %) en forma de un aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,31 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 3,96 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 4,27 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,34-4,69 (m, 6H), 5,22-5,35 (m, 2H), 5,67-5,79 (m, 1H).

Compuesto 107b. Ácido 2,2-*bis*-fluorometil-5-vinil-[1,3]dioxano-5-carboxílico

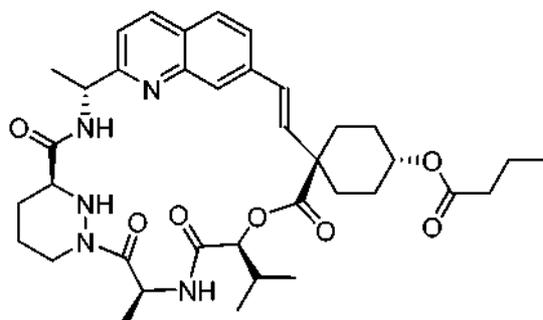
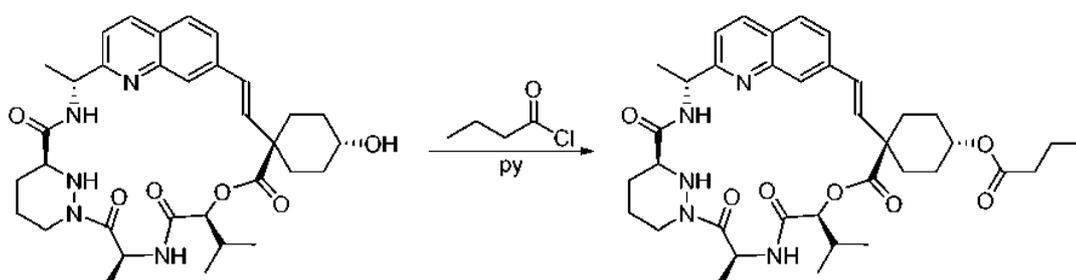


Se añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (311 mg, 7,42 mmol) en agua (8 ml) a una solución agitada de éster etílico del ácido 2,2-*bis*-fluorometil-5-vinil-[1,3]dioxano-5-carboxílico (619 mg, 2,47 mmol) en tetrahidrofurano/metanol (12 ml, 4:1). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se enfrió a 0 °C antes de acidificarse a pH 4 con ácido clorhídrico (1 M). La mezcla se saturó con cloruro sódico y después se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). El extracto se filtró a través de una frita hidrófoba y se evaporó para dar el producto del título (390 mg, 71 %) en forma de una goma incolora. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,00 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 4,35 - 4,73 (m, 6H), 5,30-5,43 (m, 2H), 5,68-5,81 (m, 1H).

20 **Ejemplo 107. Compuesto 107.**



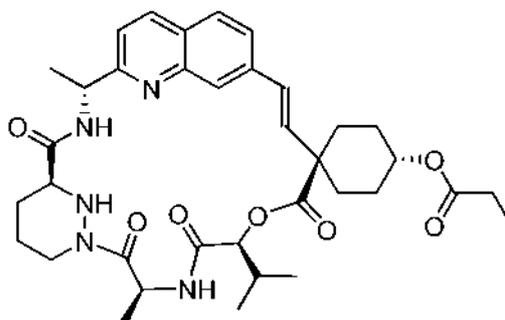
Una solución de [(*R*)-1-(7-bromo-quinolin-2-il)-etil]-amida (*S*)-1-[(*S*)-2-((*S*)-2-hidroxi-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidropiridazin-3-carboxílico (300 mg, 0,56 mmol), ácido 2,2-*bis*-fluorometil-5-vinil-[1,3]dioxano-5-carboxílico (125 mg, 0,56 mmol), trietilamina (234 µl, 1,68 mmol) y tri(*o*-tolil)fosfina (34 mg, 0,112 mmol) en 1,4-dioxano (12 ml) se purgó con nitrógeno durante 10 min antes de añadirse tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (51 mg, 0,056 mmol). La mezcla de reacción agitada se calentó a 60 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite, después se evaporó para producir una espuma de color naranja. La espuma se disolvió en diclorometano (10 ml) y la solución resultante se añadió durante 5 h a través de una bomba de jeringa a una solución de 2-metil-6-nitro-benzoico anhídrido (482 mg, 1,4 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (350 mg, 2,8 mmol) en diclorometano (205 ml) que contenía tamices de 3 Å en polvo. Después del final de la adición, la solución se agitó durante 20 min, se filtró, se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico (150 ml), después se filtró a través de una frita hidrófoba y se evaporó para dar una goma de color pardo que se purificó por HPLC preparativa de fase inversa usando un gradiente de agua/acetonitrilo 4:1 a 0:1 seguido de HPLC preparativa de fase inversa usando agua (modificada con formiato amónico al 0,1 %)/acetonitrilo 3:2 para proporcionar el compuesto del título (39 mg, 10 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,06 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,12 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,49-1,78 (m, 2H), 1,61 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,66 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,92-2,02 (m, 1H), 2,13-2,30 (m, 2H), 2,64-2,78 (m, 1H), 3,58-3,66 (m, 1H), 4,12-4,25 (m, 3H), 4,35-4,92 (m, 6H), 5,07 (c, *J* = 6,7 Hz, 1H), 5,38 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 5,82 (c, *J* = 7,1 Hz, 1H), 6,17 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,67-7,76 (m, 2H), 7,87 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H). CLEM (*m/z*) 658,2 [*M*+*H*], Tr = 2,46 min.

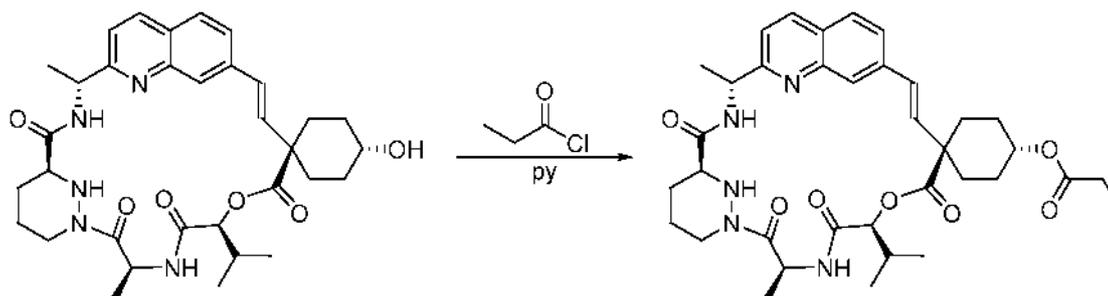
**Ejemplo 108. Compuesto 108.**5 **Compuesto 108**

10 A una solución del reactivo 74 (7,5 mg, 0,012 mmol) en piridina (3 gotas) se le añadió cloruro de n-butirilo (1 gota) a ta. Después de 1 h a ta, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución al 10 % de ácido cítrico (x 1) y una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (x 1). Después de que las fracciones acuosas se extrajeran con acetato de etilo (x 1), se combinaron dos fracciones orgánicas, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo se purificó por CombiFlash usando hexanos - acetato de etilo como eluyentes para obtener 4,6 mg (55 %) del producto compuesto

15 108. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>): δ 8,23 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,63 (dd, *J* = 8,7, 1,6 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 6,29 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 5,80 (c, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,25 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,07 (c, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,41 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,57 (m, 1H), 2,75 - 2,59 (m, 1H), 2,34 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,31 - 2,06 (m, 3H), 2,05 - 1,75 (m, 6H), 1,75 - 1,62 (m, 3H), 1,60 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,57 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,06 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,01 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,98 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). CLEM (m/z) 676,4 [M + H], Tr 1,77 min (3 min de ejecución).

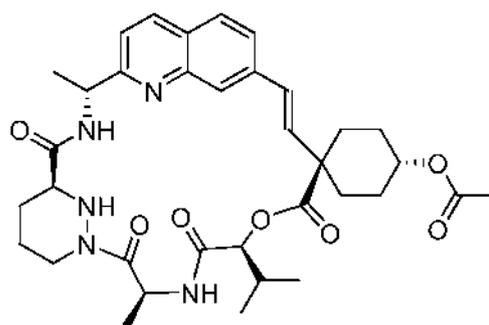
20

**Ejemplo 109. Compuesto 109.**25 **Compuesto 109**



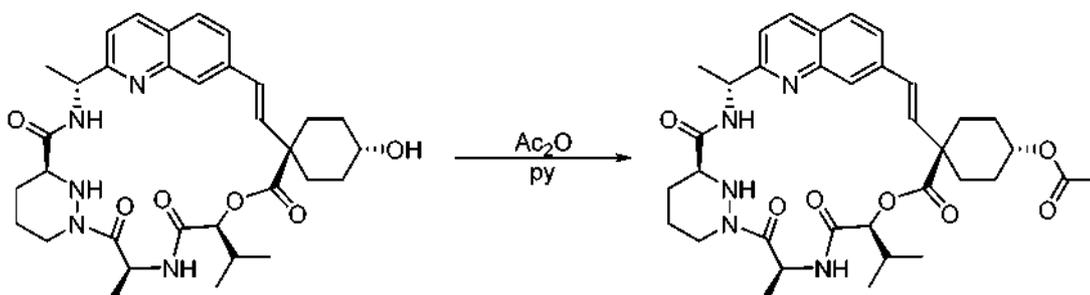
A una solución del 74 (7,3 mg, 0,012 mmol) en piridina (3 gotas) se le añadió cloruro de propionilo (2 gotas) a ta. Después de 5 min, se añadió acetato de etilo (~1 ml) y se sometió a sonicación para convertirlo en una suspensión.  
 5 Después de 20 min, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución al 10 % de ácido cítrico (x 1) y una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (x 1). Después de que las fracciones acuosas se extrajeran con acetato de etilo (x 1), se combinaron dos fracciones orgánicas, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo se purificó por CombiFlash usando hexanos - acetato de etilo como eluyentes para obtener 6,0 mg (75 %) del producto compuesto  
 10 109. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>): δ 8,46 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,23 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,63 (dd, *J* = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 6,29 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 5,80 (c, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,25 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,07 (c, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,47 - 4,34 (m, 1H), 3,57 (dd, *J* = 11,8, 3,0 Hz, 1H), 2,68 (td, *J* = 13,0, 3,1 Hz, 1H), 2,38 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,28 (dd, *J* = 24,6, 13,3 Hz, 1H), 2,20 - 2,07 (m, 1H), 2,05 - 1,74 (m, 5H), 1,74 - 1,63 (m, 1H), 1,60 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,57 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,37 - 1,19 (m, 3H), 1,15 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,06 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,01 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 0,94 - 0,67 (m, 2H). CLEM  
 15 (m/z) 662,4 [M + H], Tr 1,65 min (3 min de ejecución).

#### Ejemplo 110. Compuesto 110.



20

#### Compuesto 110

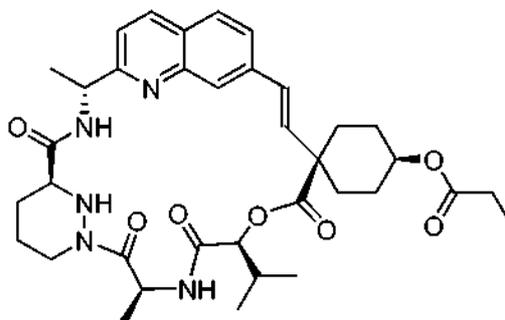


25

A una solución del reactivo 74 (7,1 mg, 0,012 mmol) en piridina (3 gotas) se le añadió anhídrido acético (2 gotas) a ta. Después de 21 h, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución al 10 % de ácido cítrico (x 1) y una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (x 1). Después de que las fracciones acuosas se extrajeran con acetato de etilo (x 1), se combinaron dos fracciones orgánicas, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo se purificó por CombiFlash usando hexanos - acetato de etilo como eluyentes para obtener 6,6 mg (87 %) del producto compuesto  
 30 110. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>): δ 8,23 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,62 (dd, *J* = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,61 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 6,29 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 5,80 (c, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,25 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,07 (c, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,41 (dd, *J* = 13,5, 4,3 Hz, 1H), 3,57 (dd, *J* = 11,8, 2,9 Hz, 1H), 2,68 (td, *J* = 13,0, 3,2 Hz, 1H), 2,39 - 2,20 (m, 2H), 2,20 - 2,09 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 2,05 - 1,75 (m, 6H), 1,75 - 1,62 (m, 2H), 1,60 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,57 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,06 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,01 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 0,98 - 0,69 (m, 2H).  
 35

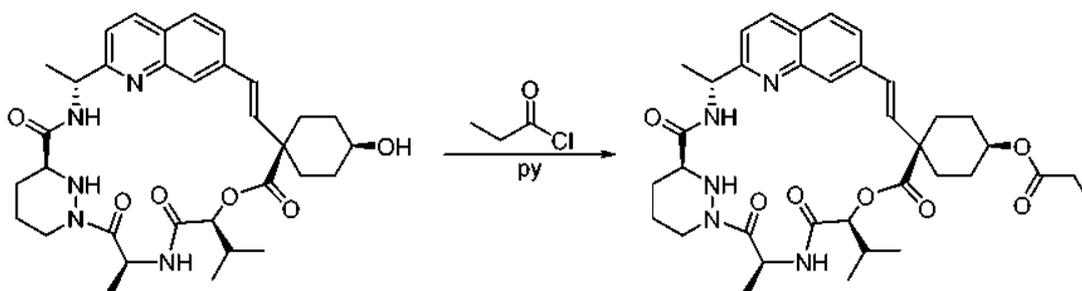
CLEM (m/z) 648,5 [M + H], Tr 1,54 min (3 min de ejecución).

**Ejemplo 111. Compuesto 111.**



5

Compuesto 111

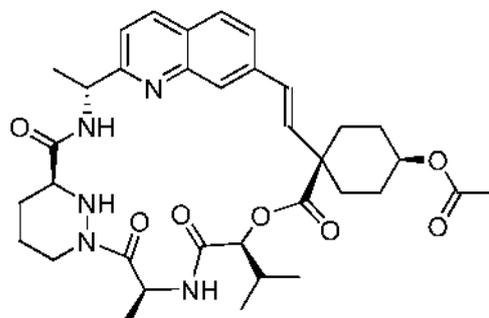


10

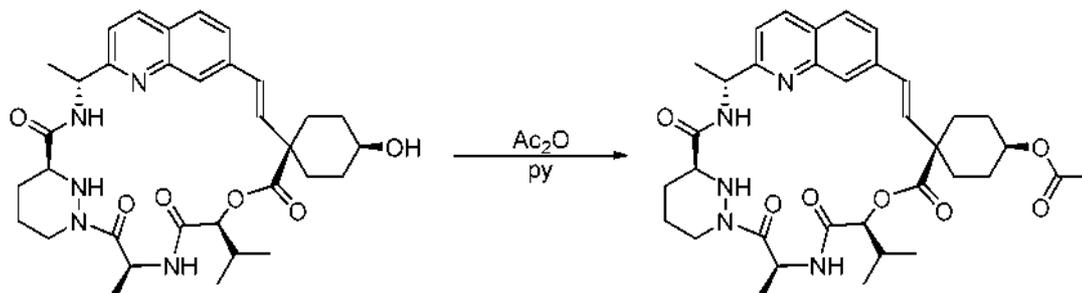
A una solución del reactivo 75 (7,1 mg, 0,012 mmol) en piridina (3 gotas) se le añadió cloruro de propionilo (2 gotas) a ta. Después de 5 min, se añadió acetato de etilo (~1 ml) y se sometió a sonicación para convertirlo en una suspensión. Después de 20 min, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución al 10 % de ácido cítrico (x 1) y una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (x 1). Después de que las fracciones acuosas se extrajeran con acetato de etilo (x 1), se combinaron dos fracciones orgánicas, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo se purificó por CombiFlash usando hexanos - acetato de etilo como eluyentes para obtener 7,3 mg (94 %) del producto compuesto 111. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>): δ 8,23 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,26 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,80 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 5,28 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,06 (c, J = 6,4 Hz, 1H), 4,78 (dt, J = 10,8, 6,2 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 3,58 (dd, J = 11,7, 3,1 Hz, 1H), 2,68 (td, J = 12,9, 3,2 Hz, 1H), 2,58 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 2,42 - 2,11 (m, 4H), 2,10 - 1,87 (m, 3H), 1,80 - 1,63 (m, 3H), 1,61 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,57 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,53 - 1,37 (m, 2H), 1,17 - 1,06 (m, 6H), 1,03 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,96 - 0,69 (m, 2H). CLEM (m/z) 662,5 [M + H], Tr 1,66 min (3 min de ejecución).

20

25 **Ejemplo 112. Compuesto 112.**

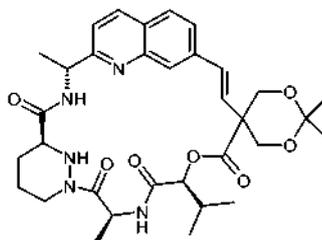


## Compuesto 112



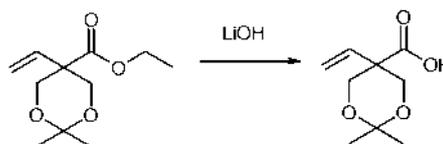
- 5 A una solución de 75 (7,3 mg, 0,012 mmol) en piridina (3 gotas) se le añadió anhídrido acético (2 gotas) a ta. Después de 18 h, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución al 10 % de ácido cítrico (x 1) y una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (x 1). Después de que las fracciones acuosas se extrajeran con acetato de etilo (x 1), se combinaron dos fracciones orgánicas, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo se purificó por
- 10 CombiFlash usando hexanos - acetato de etilo como eluyentes para obtener 5,76 mg (73 %) del producto compuesto 112. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>): δ 8,23 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,61 (dd, *J* = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,55 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 6,26 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 5,80 (c, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,28 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,06 (m, 1H), 4,77 (dt, *J* = 10,6, 6,1 Hz, 1H), 4,48 - 4,34 (m, 1H), 3,64 - 3,51 (m, 1H), 2,68 (td, *J* = 13,0, 3,3 Hz, 1H), 2,58 (d, *J* = 14,6 Hz, 1H), 2,35 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 2,29 - 2,21 (m, 1H), 2,17 (ddd, *J* = 13,0, 7,9, 6,4 Hz, 1H), 2,02 (s, 3H), 2,10 - 1,90 (m, 2H), 1,80 - 1,63 (m, 3H), 1,61 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,57 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,54 - 1,39 (m, 2H), 1,07 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,03 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 0,89 (m, 2H). CLEM (m/z) 648,4 [M + H], Tr 1,53 min (3 min de ejecución).

## Ejemplo 113. Compuesto 113.



20

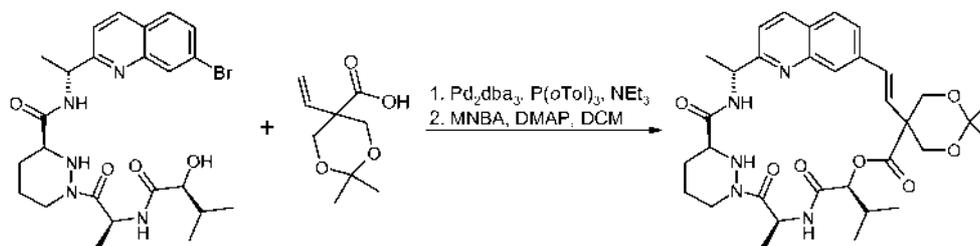
## Compuesto 113a. Ácido 2,2-dimetil-5-vinil-[1,3]dioxano-5-carboxílico



25

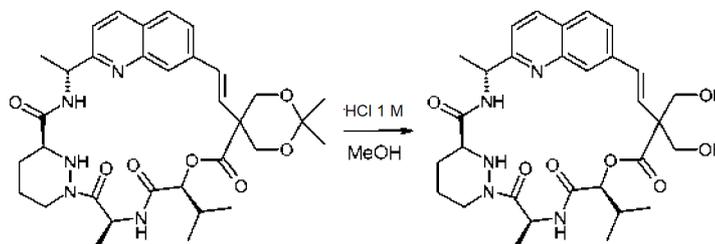
- Una solución de éster etílico del ácido 2,2-dimetil-5-vinil-[1,3]dioxano-5-carboxílico (150 mg, 0,7 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se agitó a 5 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (59 mg, 1,4 mmol) en agua (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió metanol (0,5 ml) para dar una solución transparente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. 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 fritada hidrófoba y el filtrado se evaporó para proporcionar el compuesto del título (117 mg, 90 %) en forma de un aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,44 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 3,91 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 4,32 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 5,30 (d, *J* = 17,8 Hz, 1H), 5,35 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 5,76 (dd, *J* = 17,8, 10,7 Hz, 1H). CLEM (m/z) 185,1 [M-H], Tr = 1,26 min.
- 30
- 35

## Compuesto 113.



- 5 Una solución de [(R)-1-(7-bromo-quinolin-2-il)-etil]-amida (S)-1-[(S)-2-((S)-2-hidroxi-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidropiridazin-3-carboxílico (228 mg, 0,426 mmol), ácido 2,2-dimetil-5-vinil-[1,3]dioxano-5-carboxílico (79 mg, 0,426 mmol), trietilamina (178  $\mu$ l, 1,28 mmol) y tri(o-tolil)fosfina (26 mg, 0,085 mmol) en 1,4-dioxano (9 ml) se purgó con nitrógeno durante 10 minutos antes de añadirse tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (39 mg, 0,042 mmol). La mezcla de reacción agitada se calentó a 60 °C durante 1 h. La mezcla se filtró y se evaporó para producir un sólido de color naranja. El sólido se disolvió en diclorometano (8 ml) y la solución resultante se añadió durante 4,25 h, usando una bomba de jeringa, a una solución de 2-metil-6-nitro-benzoico anhídrido (366 mg, 1,07 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (266 mg, 2,13 mmol) en diclorometano (156 ml) que contenía tamices de 4 Å en polvo. Después del final de la adición, la mezcla se agitó durante 30 minutos, se filtró, después se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico (75 ml), se filtró a través de una frita hidrófoba y se evaporó para dar una goma de color amarillo. La goma se purificó por HPLC preparativa de fase inversa eluyendo con agua/acetonitrilo 3:2 para proporcionar 113 (53 mg, 20 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,06 (d,  $J$  = 6,7 Hz, 3H), 1,11 (d,  $J$  = 6,7 Hz, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,58-1,77 (m, 2H), 1,60 (d,  $J$  = 6,7 Hz, 3H), 1,64 (d,  $J$  = 7,4 Hz, 3H), 1,90-2,00 (m, 1H), 2,14-2,29 (m, 2H), 2,65-2,80 (m, 1H), 3,56-3,64 (m, 1H), 4,03-4,16 (m, 2H), 4,29-4,37 (m, 1H), 4,39-4,51 (m, 2H), 5,01-5,12 (m, 1H), 5,38 (d,  $J$  = 9,1 Hz, 1H), 5,75-5,87 (m, 1H), 6,17 (d,  $J$  = 16,7 Hz, 1H), 6,64 (d,  $J$  = 16,7 Hz, 1H), 7,46 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 1H), 7,66-7,74 (m, 2H), 7,84 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 1H), 8,24 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 1H). CLEM (m/z) 622,3 [M+H], Tr = 2,38 min.

## Ejemplo 114. Compuesto 114.



- 25 Una solución del compuesto 113 (20 mg, 0,032 mmol) en metanol (1 ml) se preparó y se añadió ácido clorhídrico (1 M, 3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y después se neutralizó mediante la adición de una solución saturada de bicarbonato sódico. Se añadió cloruro sódico para saturar la solución. La capa acuosa se extrajo con diclorometano, se filtró a través de una frita hidrófoba y se evaporó para producir 114 (14 mg, 75 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,01 (d,  $J$  = 6,7 Hz, 3H), 1,04 (d,  $J$  = 6,7 Hz, 3H), 1,49-1,77 (m, 2H), 1,60 (d,  $J$  = 6,9 Hz, 3H), 1,65 (d,  $J$  = 7,4 Hz, 3H), 1,84-1,96 (m, 1H), 2,08-2,28 (m, 2H), 2,64-2,77 (m, 1H), 3,56-3,64 (m, 1H), 3,93-4,16 (m, 4H), 4,37-4,46 (m, 1H), 5,06 (c,  $J$  = 6,7 Hz, 1H), 5,32 (d,  $J$  = 9,1 Hz, 1H), 5,81 (c,  $J$  = 7,3 Hz, 1H), 6,31 (d,  $J$  = 16,7 Hz, 1H), 6,63 (d,  $J$  = 16,7 Hz, 1H), 7,45 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 1H), 7,65-7,74 (m, 2H), 7,84 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 1H), 8,24 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 1H). CLEM (m/z) 582,5 [M+H], Tr = 1,60 min.

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

- 5 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 al 0,01 %) a 10 °C en una cubeta de cuarzo con un agitador superior. A esta solución se le añadieron 10 l del compuesto en DMSO (concentración final: DMSO al 0,5 %), seguido de 5 l de una solución de reserva de ciclofilina A 2 M (concentración final: 5 nM). La reacción se inició con la adición de 5 l de 40 mM del tetrapéptido Succ-AAPF-pNA (concentración final de 100 M) disuelto en una solución de LiCl 0,5 M en trifluoroetanol. Tras el inicio de la reacción, la absorbancia del sustrato peptídico se controló a 330 nm durante cinco minutos usando un espectrofotómetro Beckman Coulter DU800. Las curvas de progresión se ajustaron con un modelo de descomposición exponencial de tipo único. Los valores de la  $CI_{50}$  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**

- 20 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, NP-40 al 0,01 % (Pierce), DTT 1 mM y DMSO al 1 % se le añadió lo siguiente: 5 nM de ciclofilina A modificada en el extremo N con una marca de afinidad de histidina 8x (CypA); 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. Después de unas dos horas de incubación, el TR-FRET se midió usando un lector de placas Perkin Elmer Envision (excitación a 340 nm, emisión medida a 590 nm y 665 nm). La señal se calculó como la relación entre la emisión a 665 nm y la relación a 590 nm. El valor de  $CI_{50}$  se calculó utilizando un ajuste logístico de cuatro parámetros.
- 30 Cuando se analizaron, se encontró que ciertos compuestos de esta invención inhiben la unión de ciclofilina como se enumera en la Tabla 1. Los  $CI_{50}$  (TR-FRET) se presentan como intervalos en los que A es  $\leq 100$  nM, B es 101 a 1000 nM y C es 1001 a 10,000 nM.

**Actividad antivírica**

- 35 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 basado en células de Flavivirus como se describe en la Solicitud de Patente de Estados Unidos número US20130022573.
- 40 Un aspecto de la invención se refiere a compuestos para su uso en métodos que inhiben 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.
- 45 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 del compuesto y dilución en serie):* 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  $\mu$ 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  $\mu$ l de DMSO al 100 %, excepto las columnas 23 y 24, donde se añadieron 10  $\mu$ l de un inhibidor de proteasa del VHC (ITMN-191) 500  $\mu$ 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  $\mu$ 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  $\mu$ l de la placa de diluciones seriadas a la placa de cultivo celular, en un lavador de placas Biomek FX Workstation. La concentración de DMSO en la condición de ensayo final fue 0,44 %. Las placas se incubaron durante 3 días a 37 °C con 5 % de CO<sub>2</sub> y 85 % de humedad.

*Etapas 3 (Detección de citotoxicidad e inhibición de la replicación viral):* A) Evaluación de la citotoxicidad: Los medios en la placa de cultivo celular de 384 pocillos se aspiraron con una lavadora de placas Biotek EL405. A

cada pocillo de la placa se añadió con una estación de trabajo Biotek uFlow un volumen de 50 µl de una solución que contenía Calceína AM 400 nM en PBS al 100 %. La placa se incubó durante 30 minutos a temperatura ambiente, 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. Un volumen de 20 µl de tampón de luciferasa Dual-Glo (Promega, reactivo de ensayo de luciferasa Dual-Glo, cat. n.º E298B) se añadió a cada pocillo de la placa con una Biotek uFlow Workstation. La placa se incubó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Un volumen de 20 µl de una solución que contiene una mezcla 1:100 de sustrato Dual-Glo Stop & Glo (Promega, Dual-Glo Luciferase Assay Reagent, cat. n.º E313B) y tampón Dual-Glo Stop & Glo (Promega, Dual-Glo Luciferase Assay Reagent, cat. n.º E314B) después se añadió a cada pocillo de la placa con una Biotek uFlow Workstation. La placa se incubó a temperatura ambiente durante 10 minutos antes de que se midiera la señal de luminiscencia con un lector de placas Perkin Elmer Envision.

*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 CE<sub>50</sub> y CC<sub>50</sub> 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 Hemoglobin on its Dissociation Curves, J. Physiol. 40: iv-vii. (1910). % de los valores de inhibición a una concentración específica, por ejemplo, 2µM, también pueden obtenerse a partir de la fórmula anterior.

Cuando se analizaron, se descubrió que determinados compuestos de la presente invención inhiben la replicación vírica, como se indica a continuación en la Tabla 1. A es ≤ 1 µM, B es 1,1 a 10 µM y C es 10,1 a 100 µM.

Cuando se analizaron, se descubrió que determinados compuestos de la presente invención inhiben la replicación vírica, como se indica a continuación en la Tabla 1. Los CE<sub>50</sub> se presentan como un% de inhibición contra el replicón 1 b.

**Tabla 1**

Ejemplo	TR-FRET IC <sub>50</sub>	CE <sub>50</sub>	Replicón 1b % de inhibición a 1 µM
1	A	A	97
2	A	A	98
3	A	A	89
4	A	A	100
5	A	A	93
6	A	A	94
7	A	A	94
8	A	A	95
9	A	A	100
10	A	A	92
11	A	A	96
12	A	A	100
13	A	A	100
14	A	A	100
15	A	A	98
16	A	B	20
17	B	B	39
18	A	A	100
19	A	A	100
20	B	A	88
21	B	A	71
22	A	A	91
23	A	A	97
24	A	A	83

ES 2 672 480 T3

25	A	A	98
26	B	A	68
27	A	A	92
28	A	A	99
29	A	A	99
30	A	A	84
31	A	A	88
32	B	B	56
33	A	A	97
34	A	A	91
35	A	A	88
36	A	A	99
37	A	A	98
38	A	A	99
39	B	B	16
40	A	A	99
41	A	A	98
42	A	A	96
43	A	A	99
44	B	A	86
45	A	-	-
46	-	-	-
47	A	A	100
48	A	A	100
49	A	A	100
50	A	A	100
51	A	A	100
52	A	A	100
53	A	A	99
54	B	A	77
55	A	A	100
56	A	A	99
57	A	A	100
58	A	-	-
59	A	A	99
60	A	A	96
61	B	B	46
62	A	A	84
63	A	A	100
64	A	A	100
65	A	A	99
66	A	A	97
67	B	A	67
68	A	A	93
69	A	A	100
70	C	A	57
71	A	A	96
72	C	B	-6
73	A	A	97
74	A	A	100
75	A	A	100
76	A	A	69
77	B	A	56
78	A	A	99
79	C	B	3
80	A	A	99
81	A	A	100
82	A	A	99
83	A	A	100
84	C	B	10
85	A	A	98
86	B	A	93
87	A	A	61

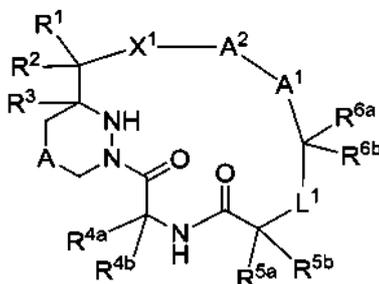
## ES 2 672 480 T3

88	A	A	100
89	A	A	82
90	A	A	99
91	A	A	100
92	A	A	100
93	A	A	98
94	A	A	94
95	A	A	88
96	A	A	91
97	A	A	96
98	A	A	90
99	A	A	100
100	A	A	100
101	A	A	98
102	A	B	13
103	A	A	90
104	A	A	56
105	B	B	2
106	A	A	95
107	A	A	100
108	A	A	99
109	A	A	99
110	A	A	100
111	A	A	99
112	A	A	100

5 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 el tipo de formulación y el modo de administración empleados, y tales variaciones o diferencias esperadas en los resultados se contemplan en conformidad con la práctica de la presente invención.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



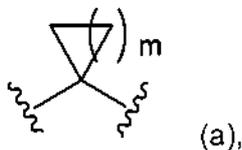
Fórmula I

5

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

- 10 A es un grupo alquileo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>);  
 A<sup>1</sup> es alquileo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), alquilenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>), alquinileno (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>), arileno, heteroarileno, cicloalquileo, heterocicloalquileo, aril-alquileo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), heteroarilalquileo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), cicloalquilalquileo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) o heterocicloalquilalquileo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), en donde un átomo de carbono sp<sup>3</sup> de A<sup>1</sup> está opcionalmente reemplazado por -O-, -S(O)<sub>n</sub>-, -NH- o -N(alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))-, y en donde un átomo de carbono sp<sup>3</sup> o sp<sup>2</sup> de A<sup>1</sup> está opcionalmente  
 15 sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en halo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenido (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), arilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heterocicloalquilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilheterocicloalquilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -OR<sup>9</sup>, -SR<sup>9</sup>, -S(O)R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup> y -N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>;  
 A<sup>2</sup> es -CH(R<sup>8</sup>)-arileno o -CH(R<sup>8</sup>)-heteroarileno;  
 L<sup>1</sup> es -O-C(O)-, -O-CH<sub>2</sub>-, -NR<sup>11</sup>-C(O)-, -NR<sup>10</sup>-CH<sub>2</sub>-, -NH-C(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>- o -NH-S(O)<sub>2</sub>-, en donde cada R<sup>10</sup> es  
 20 independientemente H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquenido (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o cicloalquilo; y R<sup>11</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquenido (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o cicloalquilo;  
 X<sup>1</sup> es -O-, -NH- o -N(CH<sub>3</sub>)-;  
 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, cuando se toman junto con el carbono al que están unidos, forman -C(=O)-;  
 R<sup>3</sup> es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que está opcionalmente sustituido con halo, ciano, hidroxilo o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);  
 25 R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> son independientemente H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), arilo, arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo o cicloalquilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en donde cada R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en ciano, -COOH, halo, hidroxilo, amino, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), arilo y heteroarilo;  
 R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> son independientemente H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenido (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), arilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o heterocicloalquilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en donde cada R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en -N<sub>3</sub>, ciano, -COOH, halo, hidroxilo, amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), arilo y heteroarilo, o  
 30 R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> forman juntos un espirociclo que tiene Fórmula (a):

35



40

en donde uno o más átomos de carbono en el anillo de Fórmula (a) se reemplazan opcionalmente por un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, y en donde un átomo del anillo de Fórmula (a) tiene opcionalmente uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo, =N-alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halo, hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -OC(O)R<sup>9</sup>, -C(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup> y -S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>;  
 R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> son independientemente H, hidroxilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenido (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CR<sup>9</sup> (=N-alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)), arilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, -SR<sup>9</sup>, -S(O)R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup> y -N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>, en donde cada uno de R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -NHS(O)R<sup>9</sup>, -NHC(O)R<sup>9</sup> y alcanóilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>); o R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> forman juntos un espirociclo que tiene Fórmula (a);  
 cada R<sup>8</sup> es independientemente H o metilo;  
 cada R<sup>9</sup> es independientemente H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquenido (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) o alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>);  
 50 cada n es independientemente 0, 1 o 2; y  
 m es 1, 2, 3, 4 o 5.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde A<sup>1</sup> es etenileno, propenileno, butenileno, etileno, propileno, butileno, oxipropileno, oxipropenileno, pirazolileno, fenileno o pirimidinileno.

3. El compuesto de las reivindicaciones 1 o 2, en donde A<sup>2</sup> es -CH(R<sup>8</sup>)-quinolinileno, -CH(R<sup>8</sup>)-isoquinolinileno, -CH(R<sup>8</sup>)-naftiridinileno, -CH(R<sup>8</sup>)-cinnolinileno, -CH(R<sup>8</sup>)-quinoxalinileno, -CH(R<sup>8</sup>)-fenileno o -CH(R<sup>8</sup>)-halofenileno.

4. El compuesto de cualquier reivindicación anterior, en donde R<sup>8</sup> es metilo.

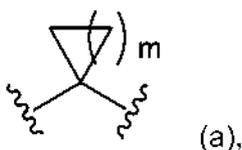
5. El compuesto de cualquier reivindicación anterior, en donde R<sup>3</sup> es H.

6. El compuesto de cualquier reivindicación anterior, en donde R<sup>3</sup> es H; uno de R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> es H y el otro es metilo; y uno de R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> es H y el otro es isopropilo.

7. El compuesto de cualquier reivindicación anterior, en donde R<sup>3</sup> es H; uno de R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> es H y el otro es metilo; uno de R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> es H y el otro es isopropilo; A<sup>2</sup> es -CH(R<sup>8</sup>)-heteroarileno; y R<sup>8</sup> es metilo.

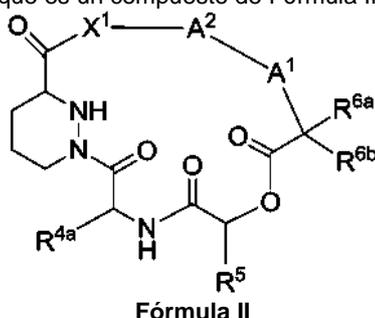
8. El compuesto de cualquier reivindicación anterior, en donde uno de R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> es H; y el otro H, hidroxilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CR<sup>9</sup>(=N-alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), en donde R<sup>6a</sup> o R<sup>6b</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heterocicloalquilo, alcanoilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

9. El compuesto de cualquier reivindicación anterior, en donde R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> forman juntos un espirociclo que tiene Fórmula (a):



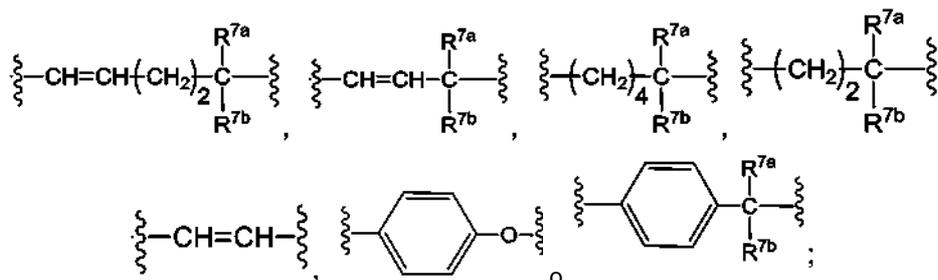
en donde uno o más átomos de carbono en el anillo de Fórmula (a) se reemplazan opcionalmente por un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, y en donde un átomo del anillo de Fórmula (a) tiene opcionalmente uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo, =N-alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halo, hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -OC(O)R<sup>9</sup>, -C(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup> y -S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>.

10. El compuesto de la reivindicación 1, que es un compuesto de Fórmula II:



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

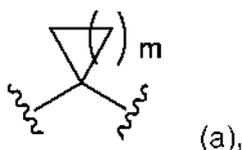
A<sup>1</sup> es



A<sup>2</sup> es -CH(R<sup>8</sup>)-arileno o -CH(R<sup>8</sup>)-heteroarileno;  
X<sup>1</sup> es -O-, -NH- o -N(CH<sub>3</sub>)-;

R<sup>4a</sup> es H, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>); R<sup>5</sup> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquilo o heterocicloalquilo;

5 R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> son independientemente H, hidroxilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquínilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CR<sup>9</sup>(=N-alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)), arilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, -SR<sup>9</sup>, -S(O)R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup> y -N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>, en donde cada uno de R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -NHS(O)R<sup>9</sup>, -NHC(O)R<sup>9</sup> y alcanoilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) en donde tal sustitución opcional es químicamente factible; o R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> forman juntos un espirociclo que tiene  
10 Fórmula (a); o R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> forman juntos un espirociclo que tiene Fórmula (a):



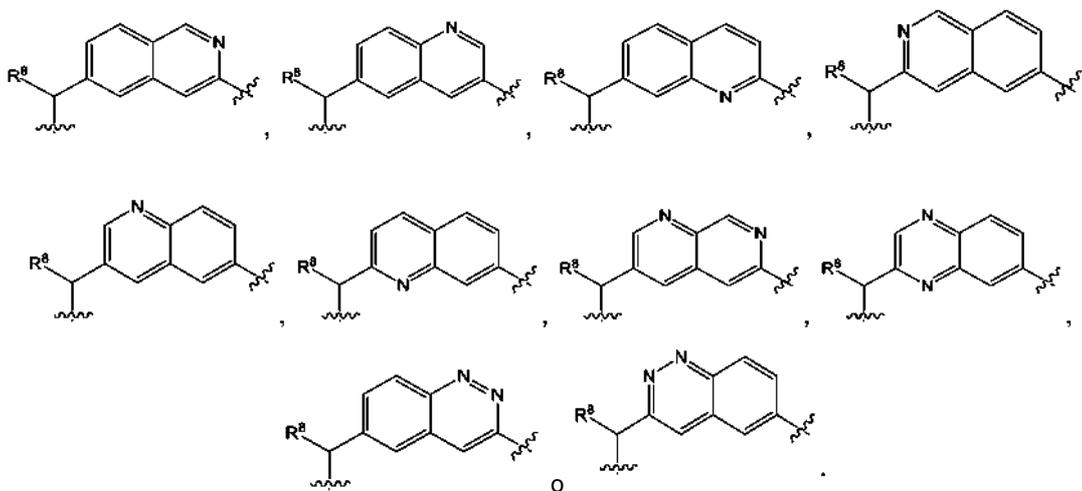
15 en donde uno o más átomos de carbono en el anillo de Fórmula (a) está reemplazada opcionalmente por un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, y en donde un átomo del anillo de Fórmula (a) tiene opcionalmente uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo, =N-alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halo, hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -OC(O)R<sup>9</sup>, -C(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup> y -S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>;

R<sup>7a</sup> y R<sup>7b</sup> son independientemente H, -OH, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);

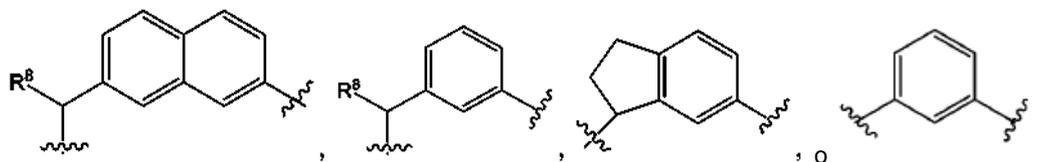
20 R<sup>8</sup> es H o metilo; y

cada R<sup>9</sup> es independientemente H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) o alquínilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>).

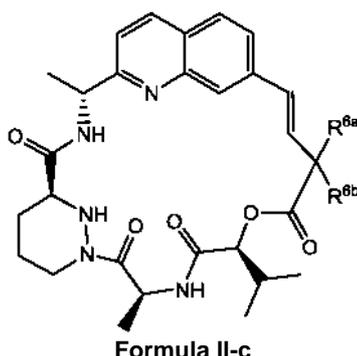
11. El compuesto de cualquier reivindicación anterior, en donde R<sup>4a</sup> es metilo; R<sup>5</sup> es isopropilo; R<sup>8</sup> es metilo; y A<sup>2</sup> es



12. El compuesto de cualquier reivindicación anterior, en donde R<sup>4a</sup> es metilo; R<sup>5</sup> es isopropilo; R<sup>8</sup> es metilo; y A<sup>2</sup> es

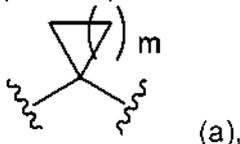


13. El compuesto de la reivindicación 1, que es un compuesto de Fórmula II-c:



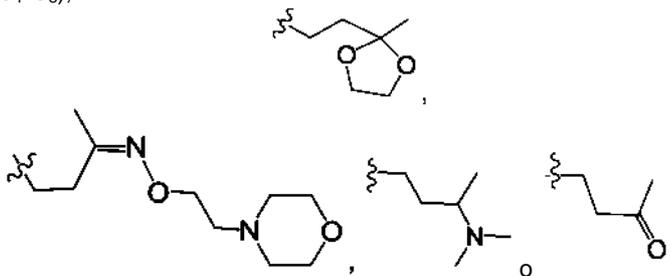
5 o una sal, un isótopo, un estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros, un tautómero o un éster del mismo farmacéuticamente aceptables, en donde:

10  $R^{6a}$  y  $R^{6b}$  son independientemente H, hidroxilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CR<sup>9</sup>(=N-alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)), arilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, -SR<sup>9</sup>, -S(O)R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup> y -N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>, en donde cada uno de  $R^{6a}$  y  $R^{6b}$  está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -NHS(O)R<sup>9</sup>, -NHC(O)R<sup>9</sup> y alcanóilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) en donde tal sustitución opcional es químicamente factible; o  $R^{6a}$  y  $R^{6b}$  forman juntos un espirociclo que tiene Fórmula (a); o  $R^{6a}$  y  $R^{6b}$  forman juntos un espirociclo que tiene Fórmula (a):



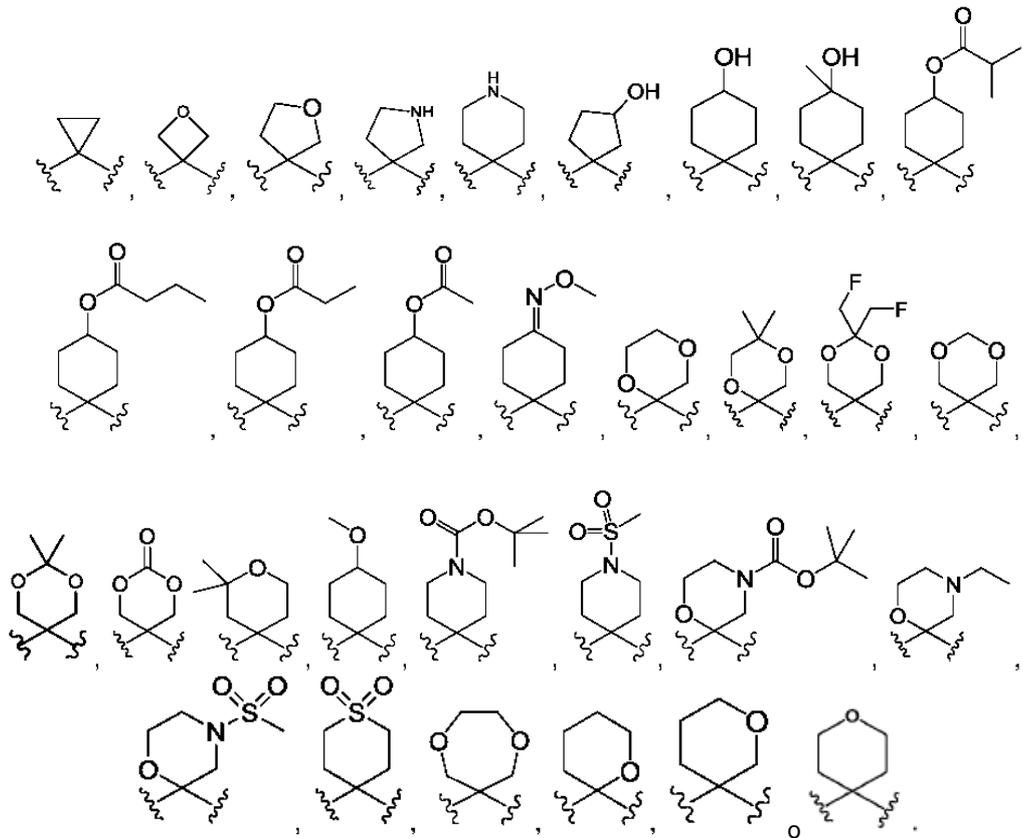
15 en donde uno o más átomos de carbono en el anillo de Fórmula (a) está reemplazada opcionalmente por un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, y en donde un átomo del anillo de Fórmula (a) tiene opcionalmente uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo, =N-alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halo, hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -OC(O)R<sup>9</sup>, -C(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup> y -S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>; y cada R<sup>9</sup> es independientemente H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) o alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>).

20 14. El compuesto de cualquier reivindicación anterior, en donde  $R^{6a}$  y  $R^{6b}$  son independientemente H, -OH, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>),

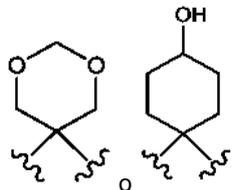


25

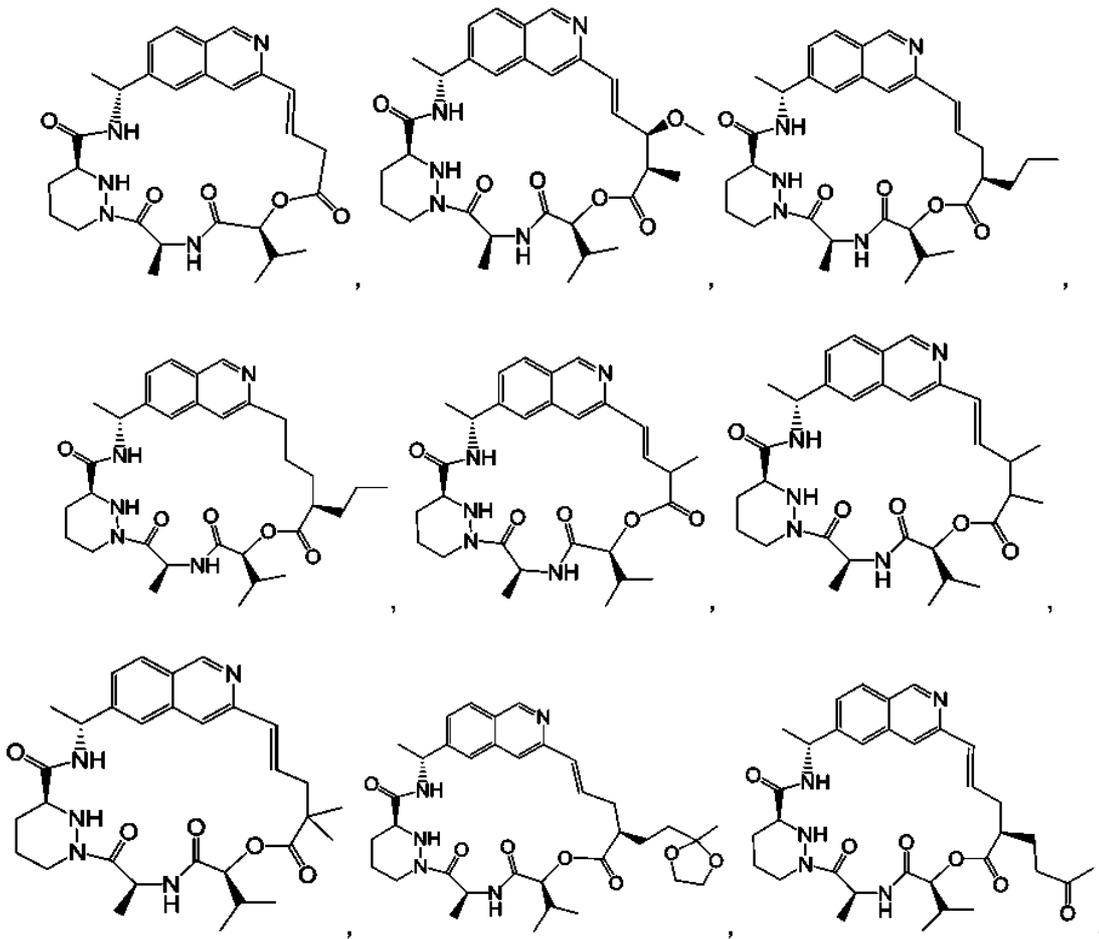
15. El compuesto de cualquier reivindicación anterior, en donde  $R^{6a}$  y  $R^{6b}$  forman juntos

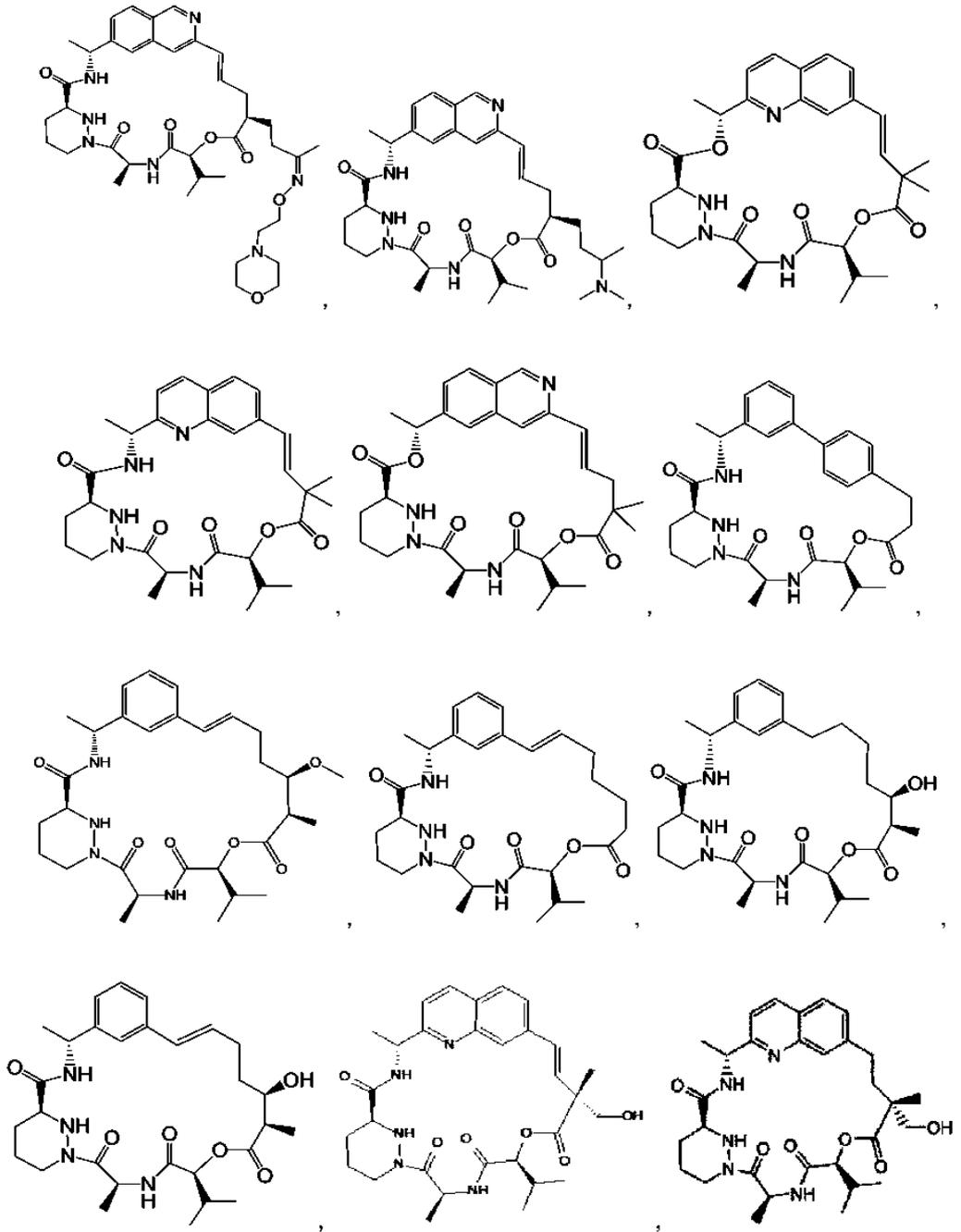


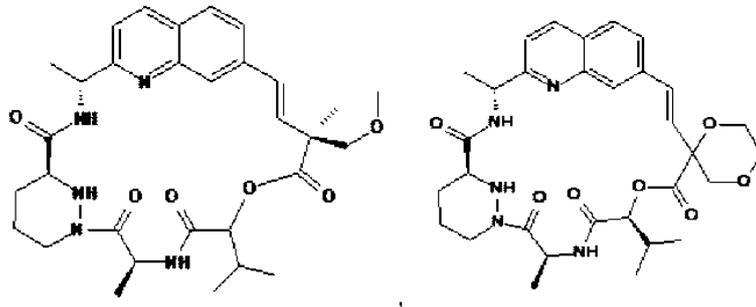
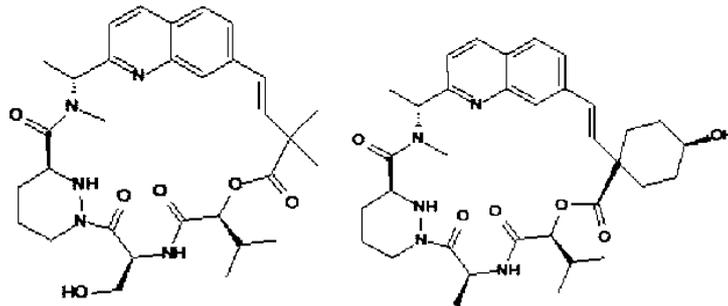
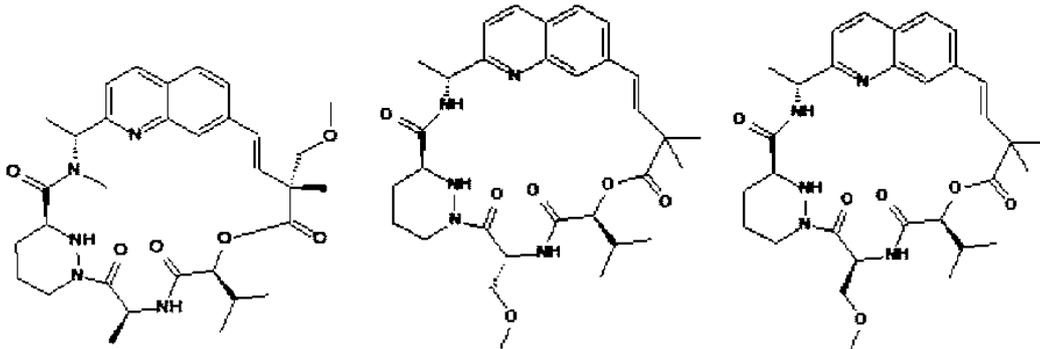
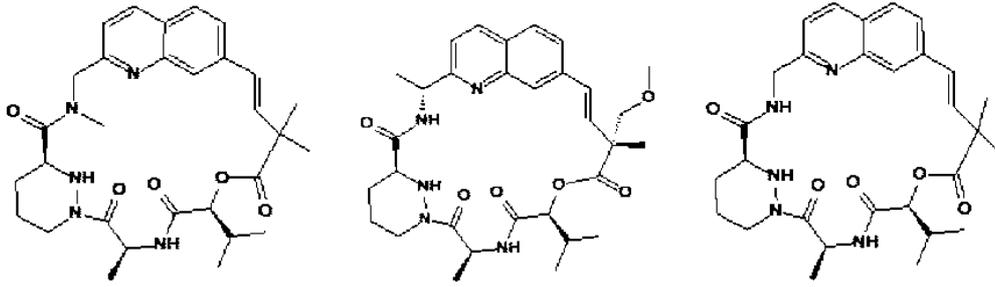
5 16. El compuesto de cualquier reivindicación anterior, en donde R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> forman juntos

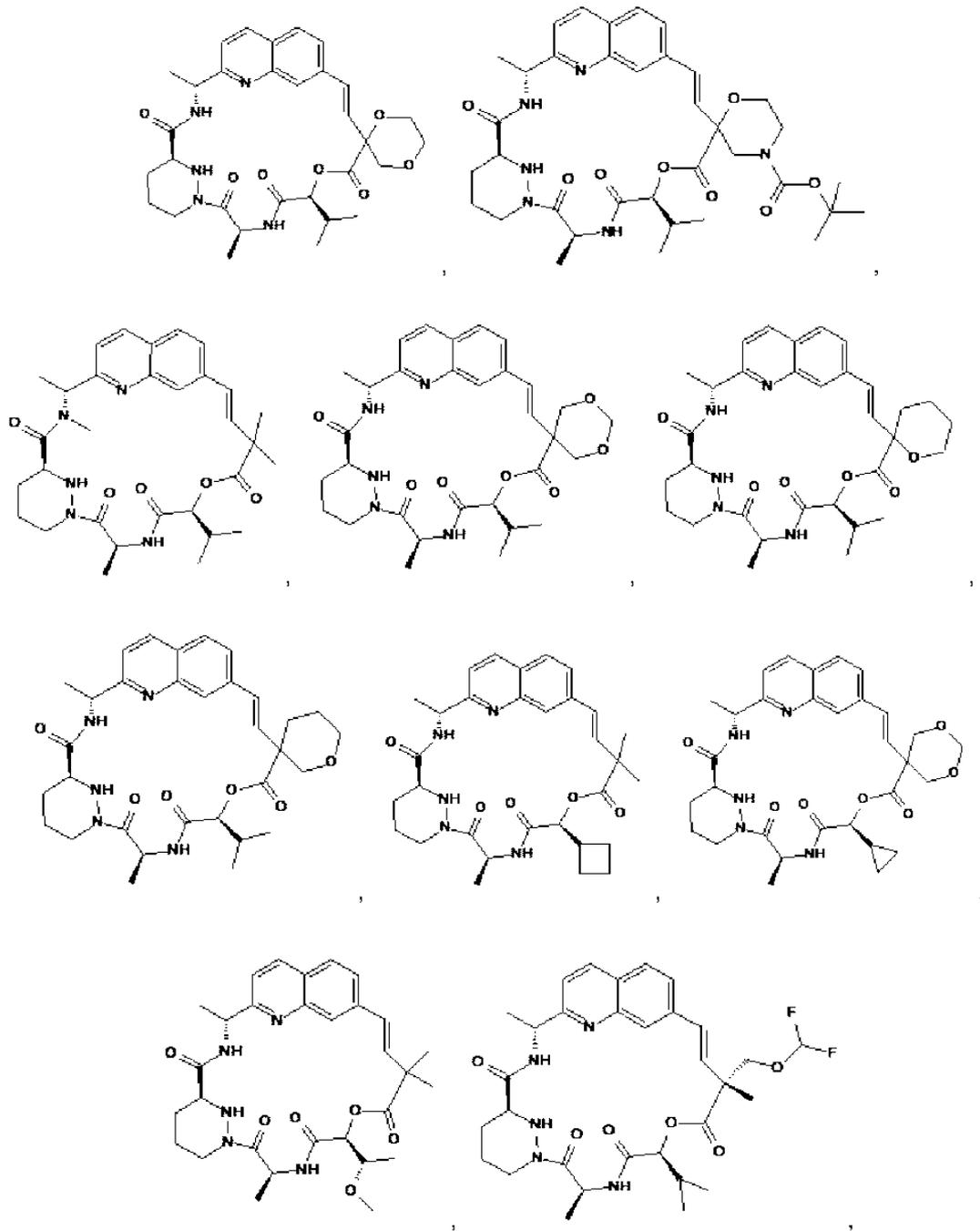


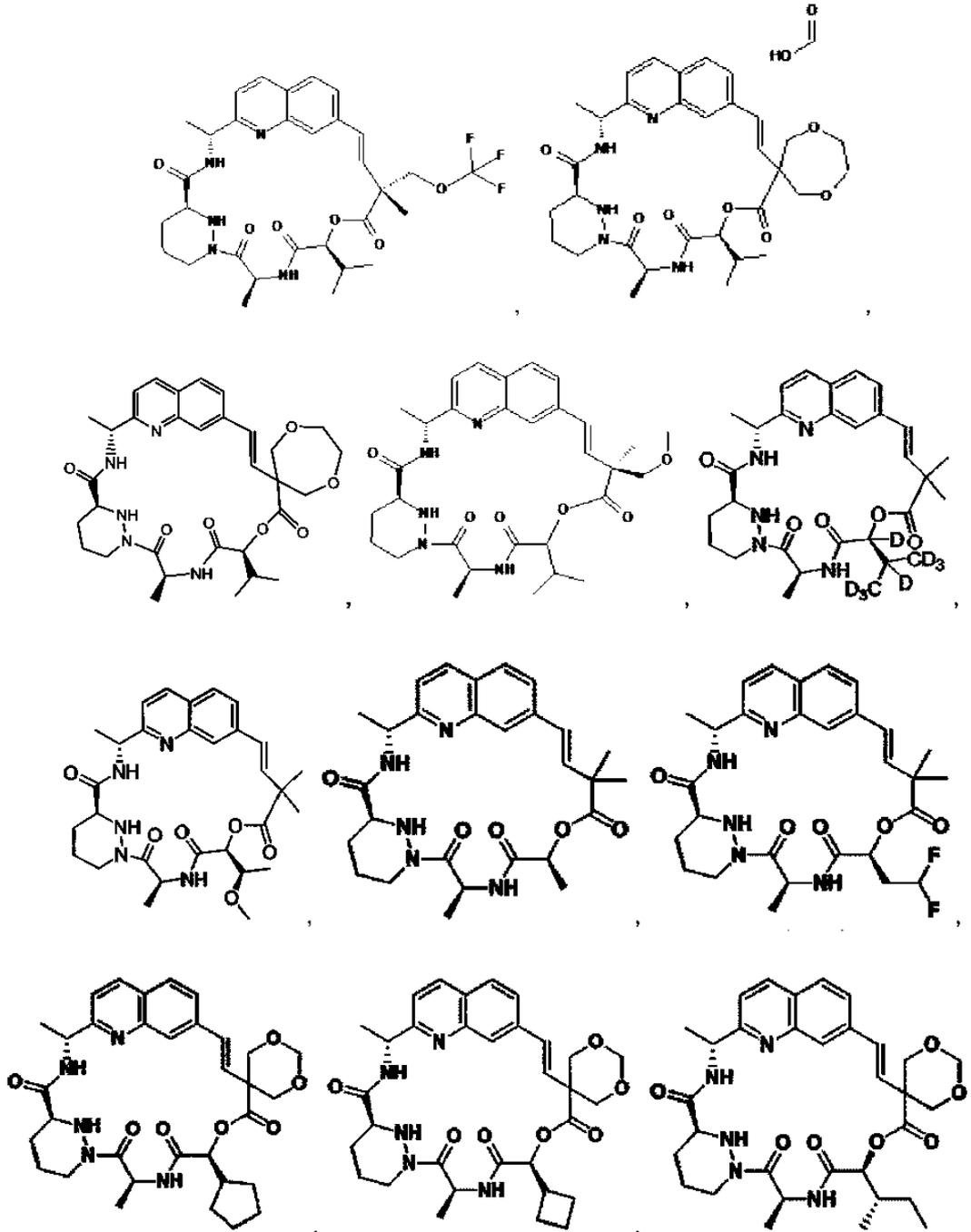
17. El compuesto de cualquier reivindicación anterior, que es

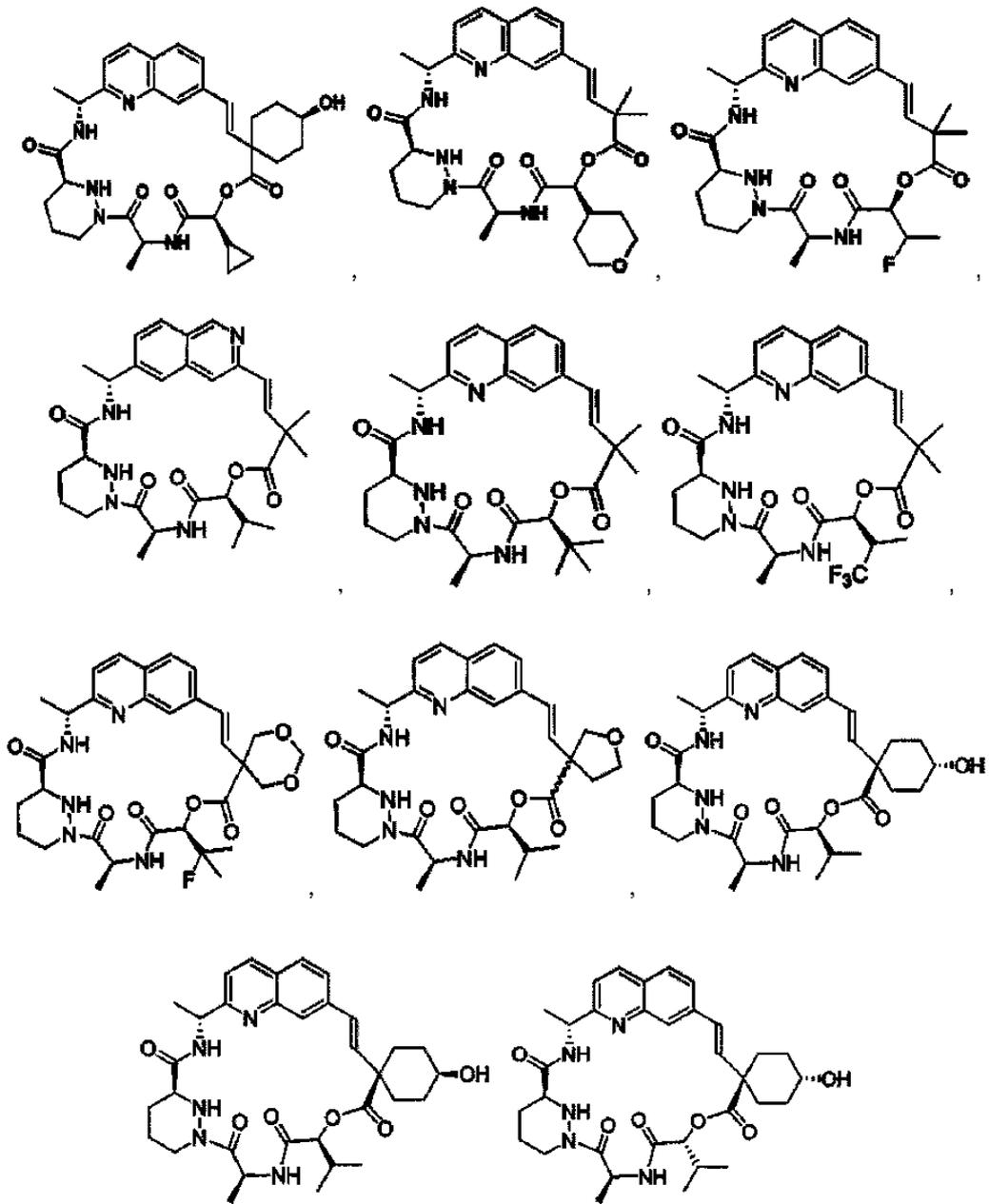


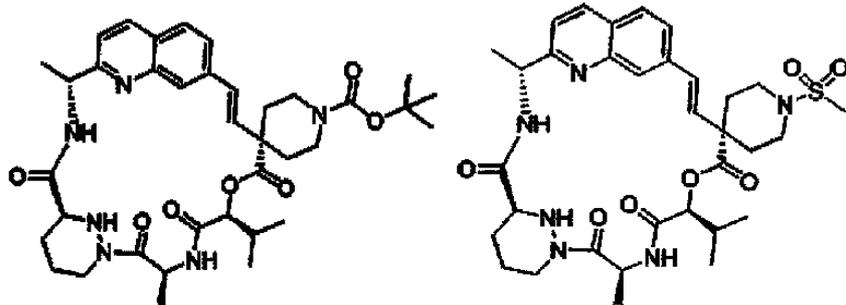
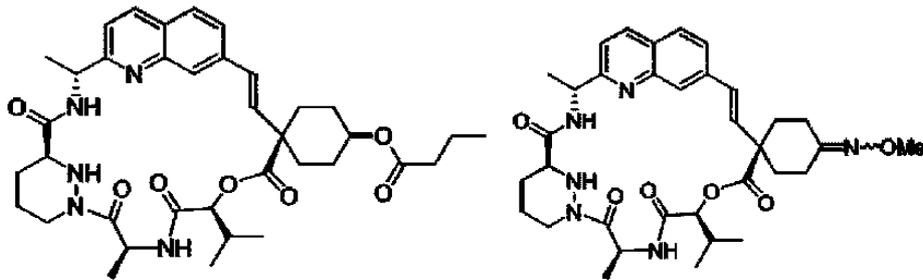
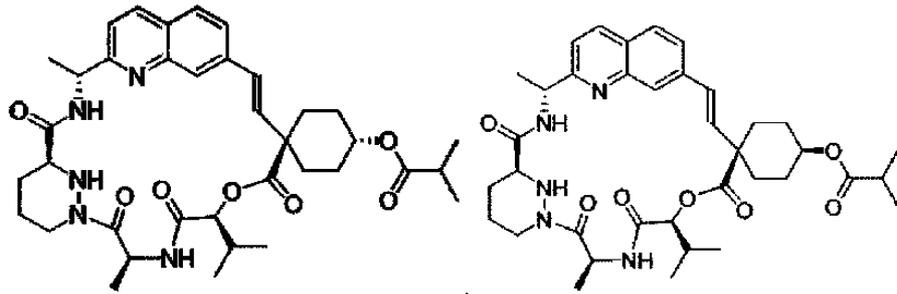
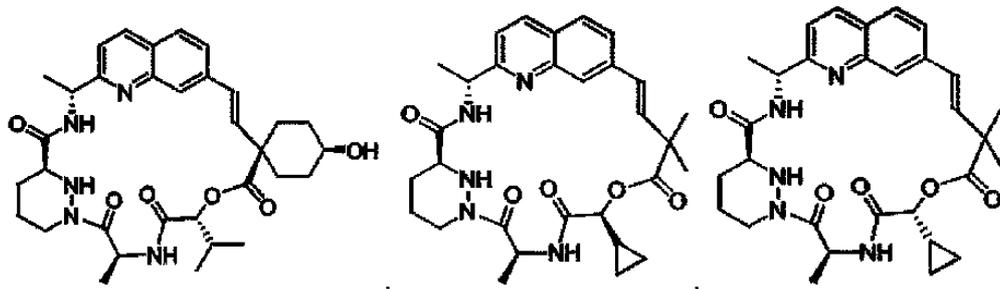


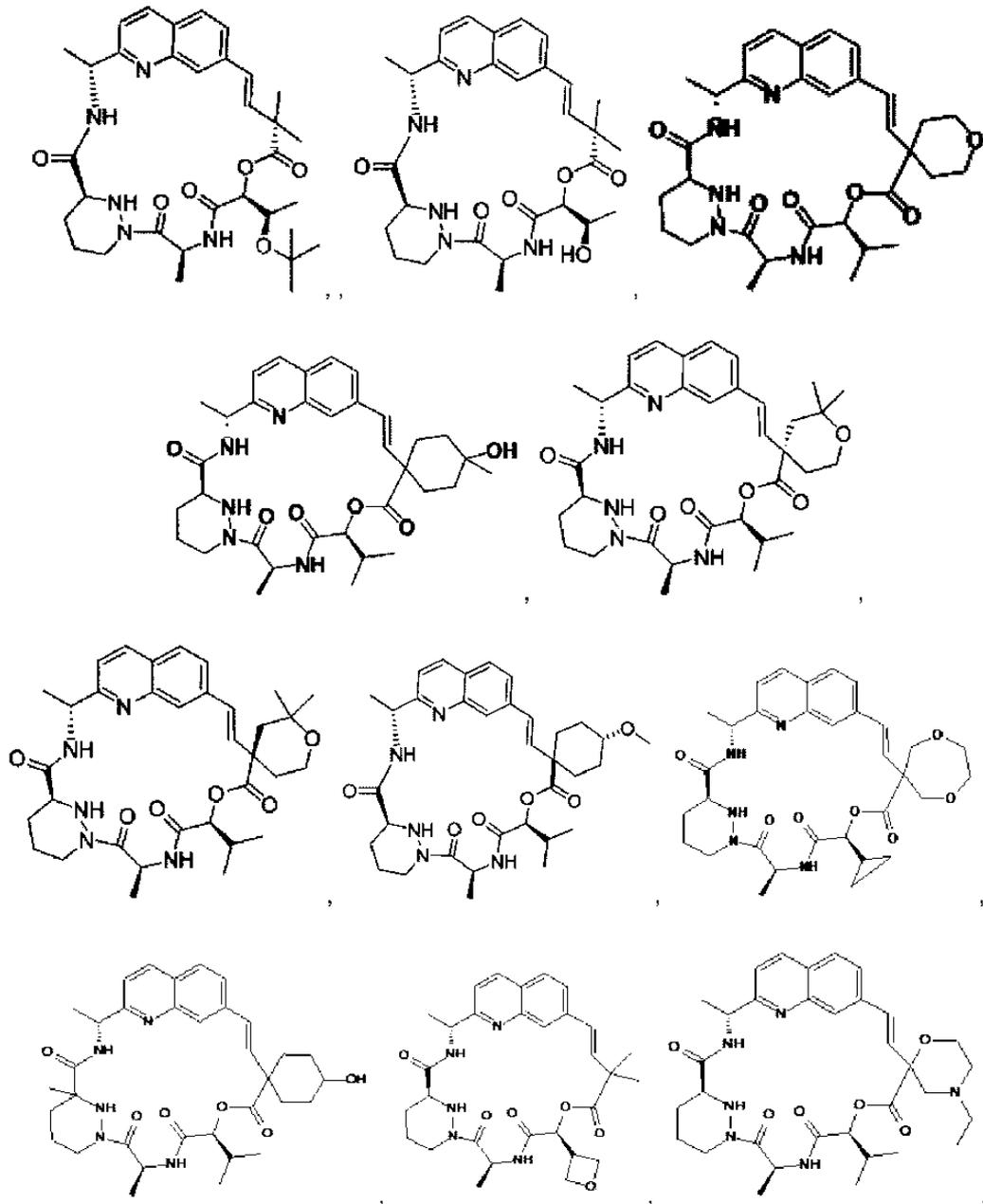


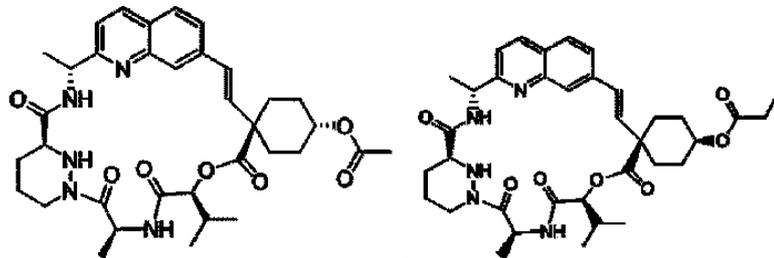
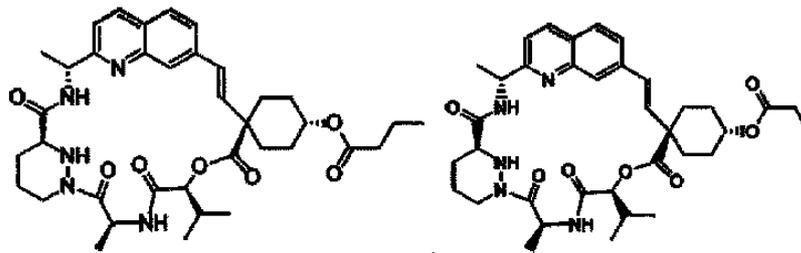
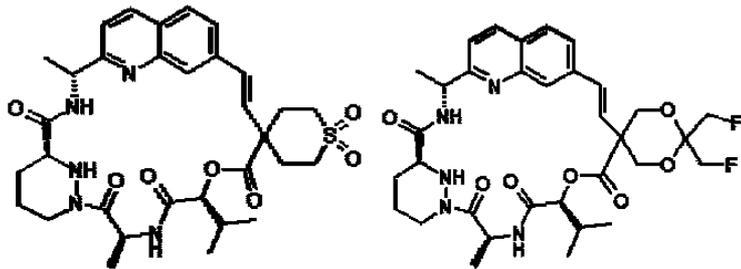
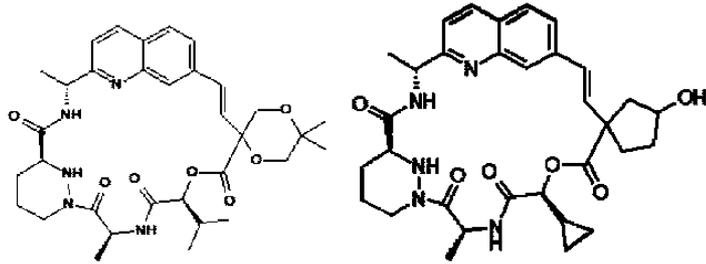
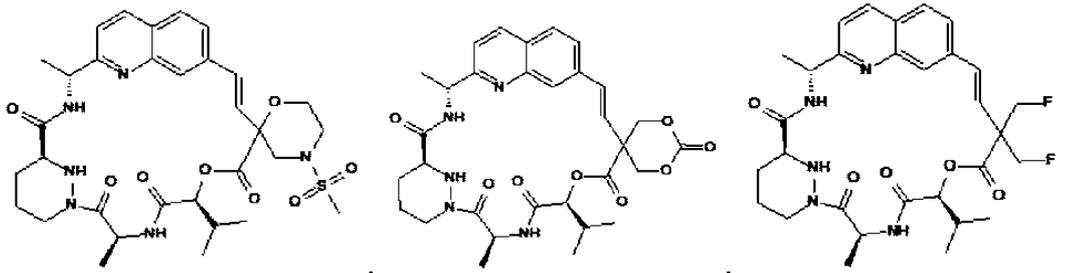


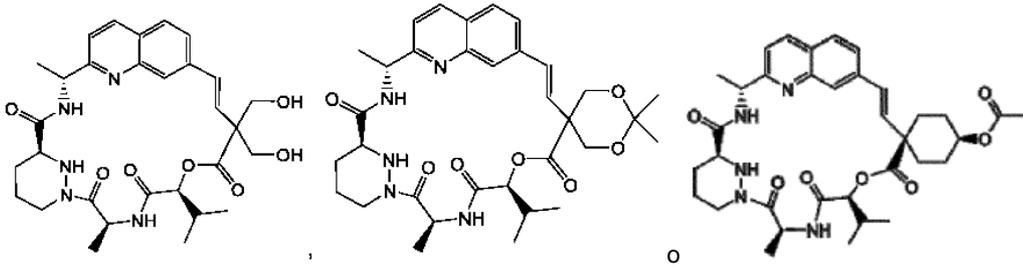








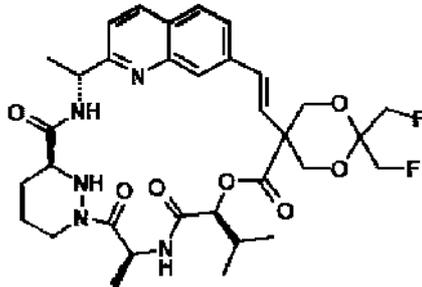




o una sal, un isótopo, un estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros, un tautómero o un éster del mismo farmacéuticamente aceptables.

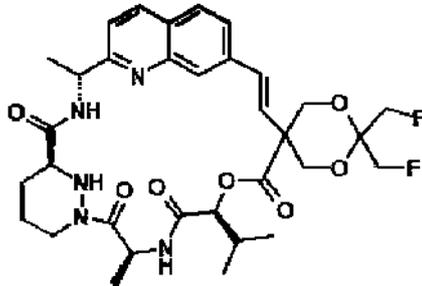
5

18. El compuesto de la reivindicación 17, que es



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

19. El compuesto de la reivindicación 18, que es

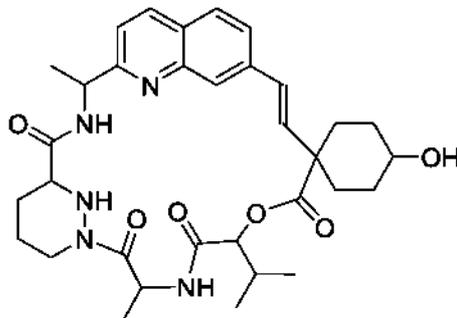


15

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es:

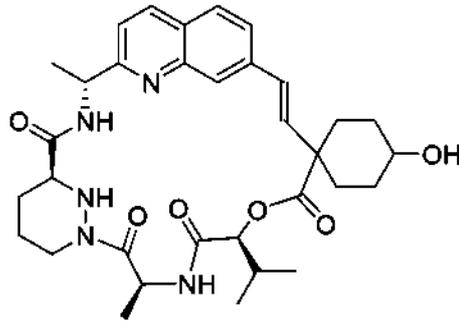
20



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

25

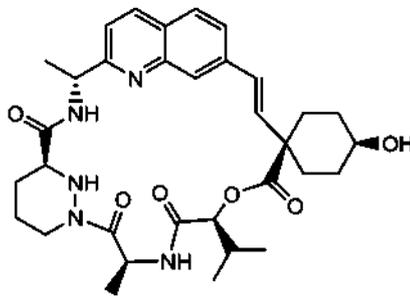
21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es:



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

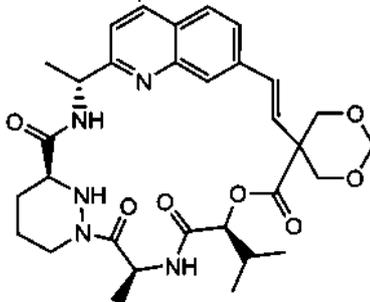
5

22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es:



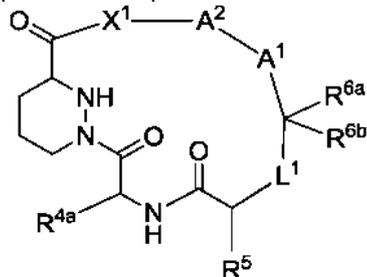
10 o una sal, un isótopo, un estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros, un tautómero o un éster del mismo farmacéuticamente aceptables.

23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es:



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

24. El compuesto de la reivindicación 1, que es un compuesto de Fórmula III:

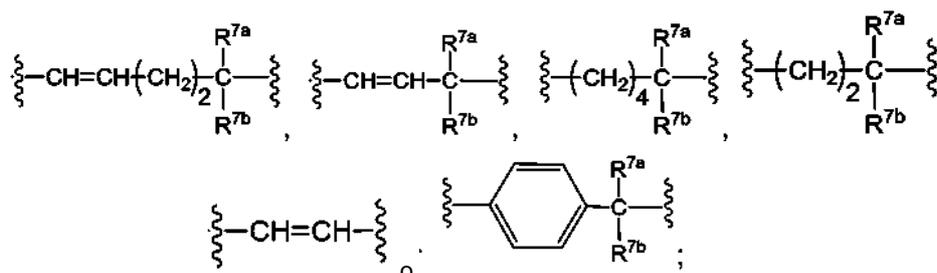


Fórmula III

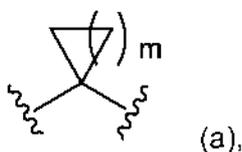
20

o una sal farmacéuticamente aceptable, un isótopo, un estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros, un tautómero o un éster del mismo, en donde

25  $L^1$  es -O-CH<sub>2</sub>-, -N(CH<sub>3</sub>)-C(O)-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -NH-CH(CF<sub>3</sub>)- o -NH-S(O)<sub>2</sub>-;  
 $A^1$  es

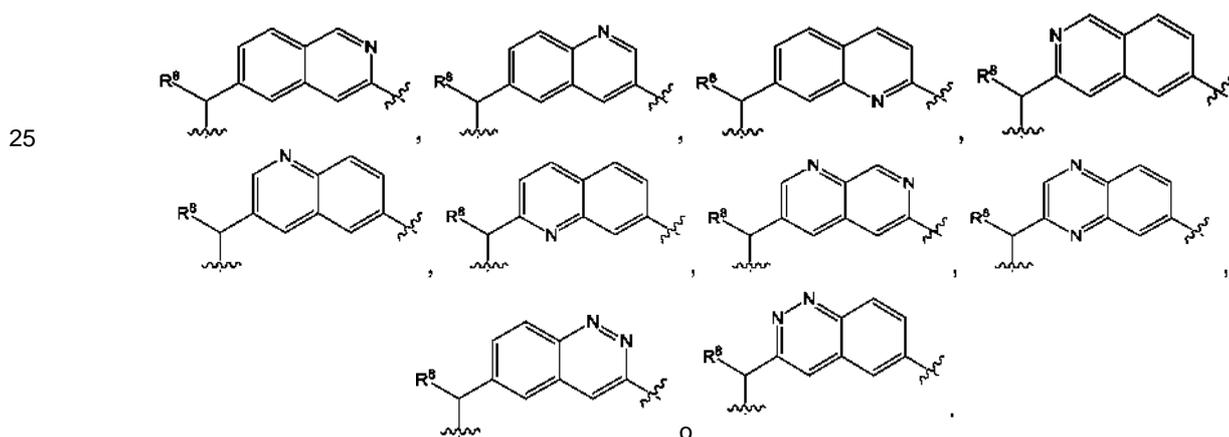


- 5 A<sup>2</sup> es -CH(R<sup>8</sup>)-arileno o -CH(R<sup>8</sup>)-heteroarileno;  
X<sup>1</sup> es -O-, -N(CH<sub>3</sub>)- o -NH-;  
R<sup>4a</sup> es H, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);  
R<sup>5</sup> es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);  
R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> son independientemente H, hidroxilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CR<sup>9</sup> (=N-alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>),  
opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consisten en halo,  
10 hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heterocicloalquilo, alcanóilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); o  
R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> forman juntos un espirociclo que tiene Fórmula (a):

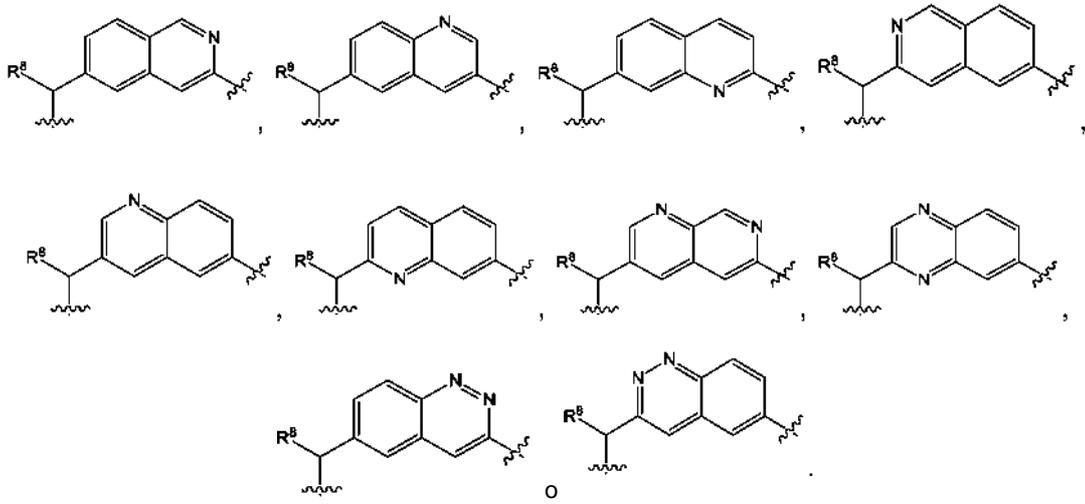


- 15 en donde uno o más átomos de carbono en el anillo de Fórmula (a) están reemplazados opcionalmente por un  
átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, y en donde un átomo del anillo de Fórmula (a) tiene opcionalmente uno o  
más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo, halo, hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi  
(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -OC(O)R<sup>9</sup>, -C(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup> y -S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>;  
R<sup>7a</sup> y R<sup>7b</sup> son independientemente H, -OH, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>); y  
20 R<sup>8</sup> es H o metilo.

25. El compuesto de cualquier reivindicación anterior, en donde L<sup>1</sup> es -NH-CH<sub>2</sub>-; R<sup>4a</sup> es metilo; R<sup>5</sup> es isopropilo; R<sup>8</sup>  
es metilo; y A<sup>2</sup> es

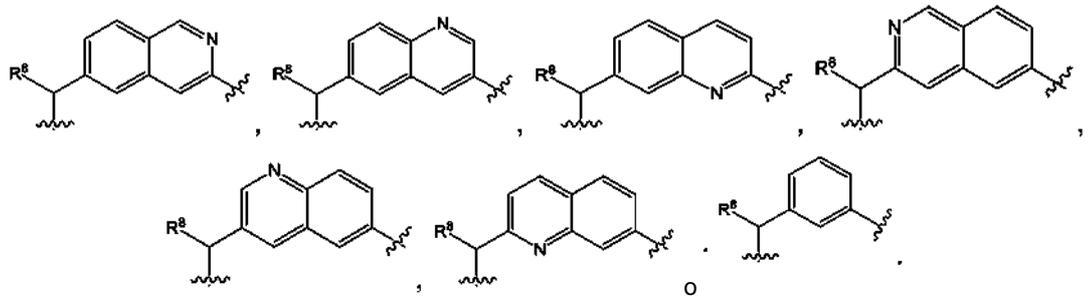


- 30 26. El compuesto de cualquier reivindicación anterior, en donde L<sup>1</sup> es -NH-S(O)<sub>2</sub>-; R<sup>4a</sup> es metilo; R<sup>5</sup> es isopropilo; R<sup>8</sup>  
es metilo; y A<sup>2</sup> es



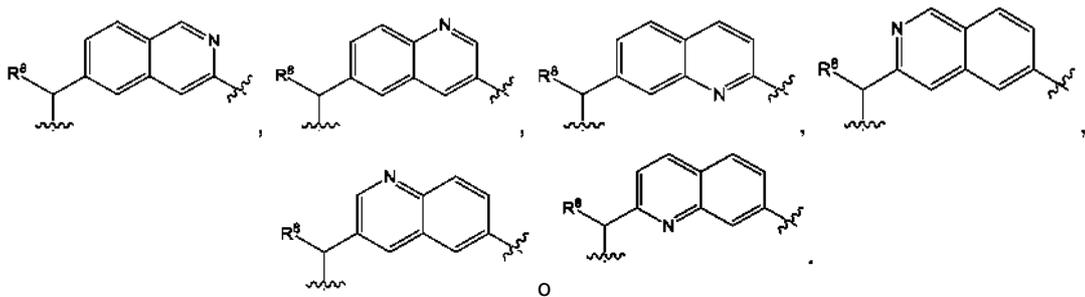
27. El compuesto de cualquier reivindicación anterior, en donde  $L^1$  es  $-N(CH_3)-C(O)-$ ;  $R^{4a}$  es metilo;  $R^5$  es isopropilo;  $R^8$  es metilo; y  $A^2$  es

5



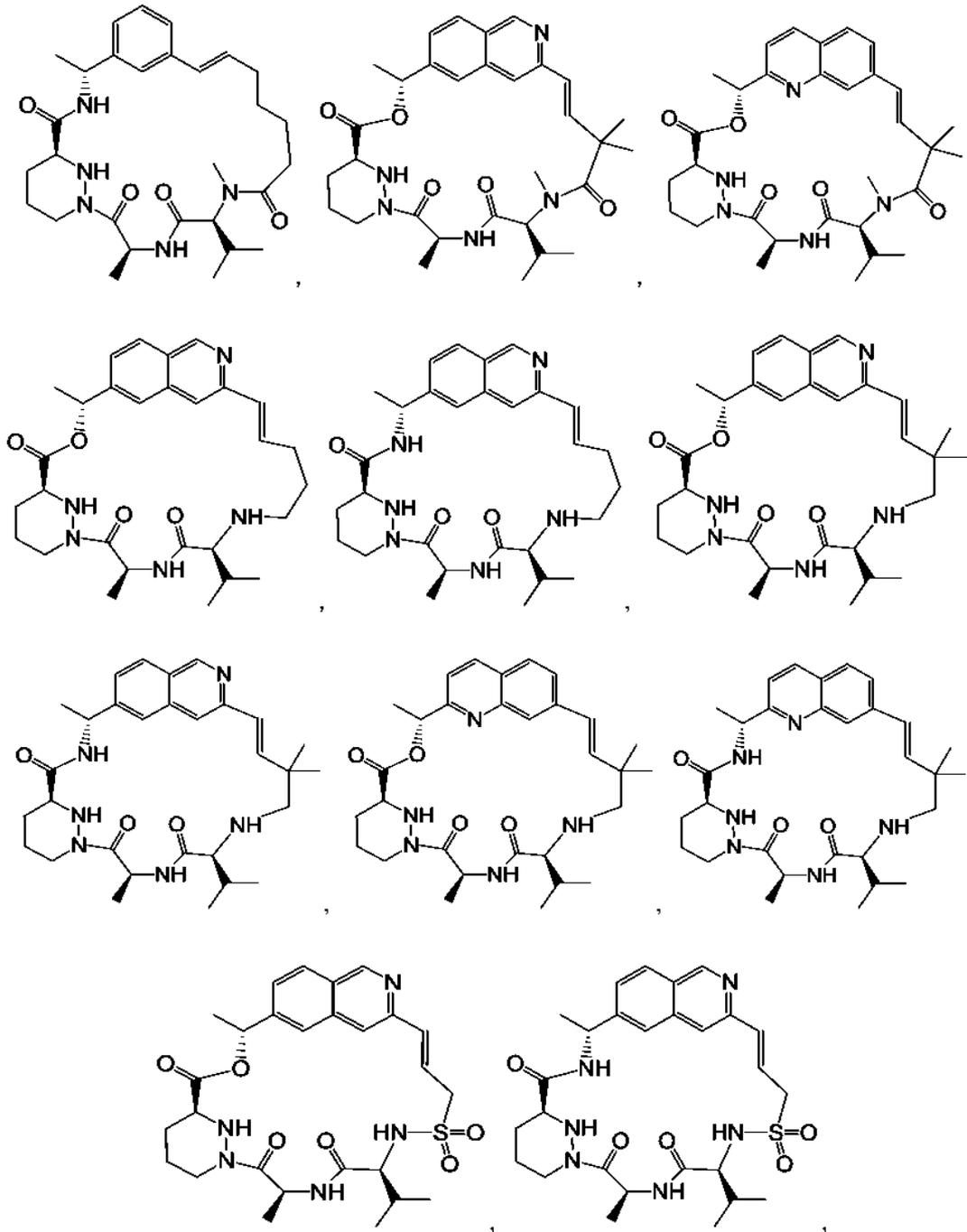
28. El compuesto de cualquier reivindicación anterior, en donde  $L^1$  es  $-O-CH_2-$ ;  $R^{4a}$  es metilo;  $R^5$  es isopropilo;  $R^8$  es metilo; y  $A^2$  es

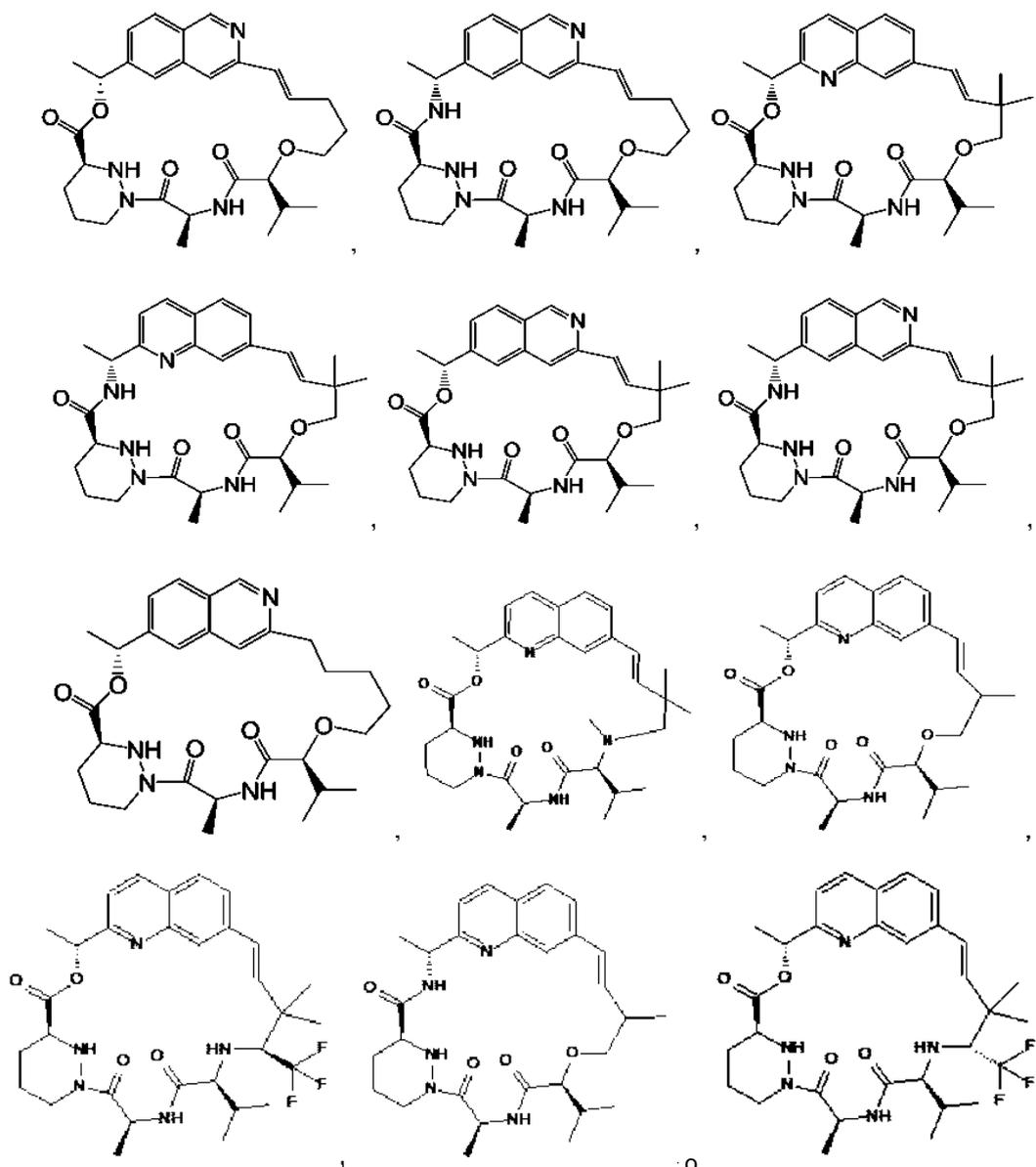
10



15

29. El compuesto de cualquier reivindicación anterior, que es





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

10 30. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquier reivindicación anterior o una sal, un isótopo, un estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros, un tautómero o un éster del mismo farmacéuticamente aceptables y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 31. La composición farmacéutica de la reivindicación 30, que comprende además, al menos un agente terapéutico adicional seleccionado entre el 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.

32. La composición farmacéutica de la reivindicación 31, en donde al menos un agente terapéutico de adición es ribavirina, telaprevir, boceprevir o sofosbuvir.

20 33. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-29 o una sal, un isótopo, un estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros, un tautómero o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo para uso en terapia.

34. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-29 o una sal, un isótopo, un estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros, un tautómero o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo

para uso en el tratamiento de una infección vírica por *Flaviviridae*.

- 5 35. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 34, en donde la infección vírica está provocada por un virus de Hepatitis B o un virus de Hepatitis C.
36. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 35, en donde la infección vírica causa una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en fiebre del 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.
- 10 37. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 34, en donde la infección vírica está provocada por virus Zika.
- 15 38. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-29 o una sal, un isótopo, un estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros, un tautómero o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo para uso en el tratamiento de una infección vírica por *Coronaviridae*.
- 20 39. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 38, en donde la infección vírica está provocada por un coronavirus SARS.
40. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 39, en donde la infección provoca una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en el síndrome respiratorio agudo severo (SARS), cáncer, inflamación, obesidad, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) o cirrosis.
- 25 41. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-29 o una sal, un isótopo, un estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros, un tautómero o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo para usar proporcionando inmunomodulación.