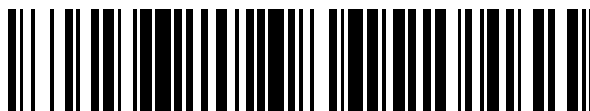


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 690 660**

51 Int. Cl.:

C07D 405/14	(2006.01)	A61K 31/4545	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01)	A61K 31/4709	(2006.01)
C07D 403/14	(2006.01)	A61K 31/498	(2006.01)
C07D 471/04	(2006.01)	A61K 31/4985	(2006.01)
C07D 487/04	(2006.01)	A61K 31/5377	(2006.01)
C07D 413/14	(2006.01)	C07D 403/10	(2006.01)
A61K 45/06	(2006.01)	C07D 309/06	(2006.01)
A61K 31/4178	(2006.01)	A61K 31/4375	(2006.01)
A61K 31/4184	(2006.01)		
A61K 31/437	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.11.2010 PCT/US2010/055565**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **19.05.2011 WO11059887**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.11.2010 E 10779605 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.09.2018 EP 2499127**

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

30 Prioridad:

11.11.2009 US 260115 P
31.08.2010 US 378806 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.11.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

LAVOIE, RICO;
BENDER, JOHN A.;
YANG, ZHONG;
BELEMA, MAKONEN;
LOPEZ, OMAR D.;
CHEN, QI;
WANG, GAN y
HEWAWASAM, PIYASENA

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 690 660 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores del virus de la hepatitis C

- 5 La presente divulgación se refiere, en general, a compuestos antivíricos y más específicamente, se refiere a compuestos que pueden inhibir la función de la proteína NS5A codificada por el virus de la hepatitis C (VHC), a composiciones que comprenden dichos compuestos y a los compuestos para uso en métodos para inhibir la función de la proteína NS5A.
- 10 El VHC es un patógeno humano importante, que infecta, según las estimaciones, a 170 millones de personas en todo el mundo, aproximadamente cinco veces el número de personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1. Una parte sustancial de estos individuos infectados por VHC desarrolla enfermedades hepáticas progresivas graves, incluyendo cirrosis y carcinoma hepatocelular.
- 15 El estándar actual de atención para el VHC, que emplea una combinación de interferón pegilado y ribavirina, tiene una tasa de éxito no óptima en la consecución de una respuesta vírica sostenida y causa numerosos efectos secundarios. Por tanto, existe una clara y duradera necesidad de desarrollar terapias eficaces para abordar esta necesidad médica insatisfecha.
- 20 VHC es un virus de ARN de cadena positiva. Basándose en una comparación de la secuencia de aminoácidos deducida y la extensa similitud en la región 5' no traducida, se ha clasificado VHC como un género separado en la familia Flaviviridae. Todos los miembros de la familia Flaviviridae han desarrollado viriones que contienen un genoma de ARN de cadena positiva que codifica todas las proteínas específicas de virus conocidas mediante la traducción de un único marco de lectura abierto ininterrumpido.
- 25 Se ha observado una heterogeneidad considerable entre la secuencia de nucleótidos y la secuencia de aminoácidos codificada a lo largo del genoma del VHC debido a la alta tasa de error de la ARN polimerasa dependiente de ARN, que carece de capacidad de corrección de errores. Se han caracterizado al menos seis genotipos principales, y se han descrito más de 50 subtipos con distribución en todo el mundo. El significado clínico de la heterogeneidad genética del VHC ha demostrado una propensión a que surjan mutaciones durante el tratamiento con monoterapia, por lo que se desean opciones de tratamiento adicionales. El posible efecto modulador de los genotipos sobre la patogénesis y la terapia sigue siendo esquivo.
- 30 El genoma del ARN del VHC monocatenario tiene aproximadamente 9500 nucleótidos de longitud y tiene un único marco de lectura abierto (ORF) que codifica una única poliproteína grande de aproximadamente 3000 aminoácidos. En células infectadas, esta poliproteína se escinde en múltiples sitios por proteasas celulares y víricas para producir las proteínas estructurales y no estructurales (NS). En el caso de VHC, la generación de proteínas no estructurales maduras (NS2, NS 3, NS4A, NS4B, NS5A, y NS5B) se efectúa mediante dos proteasas víricas. Se cree que la primera es una metaloproteasa y se escinde en la unión NS2-NS3; la segunda es una serina proteasa contenida entre la región N-terminal de NS3 (también citada en el presente documento como proteasa NS3) y media todas las escisiones posteriores cadena abajo de NS3, tanto en cis, en el sitio de escisión NS3-NS4A como en trans, para el resto de sitios NS4A-NS4B, NS4B-NS5A, NS5A-NS5B. La proteína NS4A parece cumplir múltiples funciones al actuar como cofactor de la proteasa NS3 y ayudar en la localización de la membrana de NS3 y otros componentes de la replicasa vírica. La formación de un complejo NS3-NS4A es necesaria para una actividad de proteasa adecuada que dé como resultado una eficacia proteolítica incrementada de los acontecimientos de escisión. La proteína NS3 también presenta actividades de nucleósido trifosfatasa y ARN helicasa. NS5B (también citada en el presente documento con VHC polimerasa) es una ARN polimerasa dependiente de ARN que está implicada en la replicación de VHC con otras proteínas de VHC, incluyendo NS5A, en un complejo de replicasa.
- 35 El genoma del ARN del VHC monocatenario tiene aproximadamente 9500 nucleótidos de longitud y tiene un único marco de lectura abierto (ORF) que codifica una única poliproteína grande de aproximadamente 3000 aminoácidos. En células infectadas, esta poliproteína se escinde en múltiples sitios por proteasas celulares y víricas para producir las proteínas estructurales y no estructurales (NS). En el caso de VHC, la generación de proteínas no estructurales maduras (NS2, NS 3, NS4A, NS4B, NS5A, y NS5B) se efectúa mediante dos proteasas víricas. Se cree que la primera es una metaloproteasa y se escinde en la unión NS2-NS3; la segunda es una serina proteasa contenida entre la región N-terminal de NS3 (también citada en el presente documento como proteasa NS3) y media todas las escisiones posteriores cadena abajo de NS3, tanto en cis, en el sitio de escisión NS3-NS4A como en trans, para el resto de sitios NS4A-NS4B, NS4B-NS5A, NS5A-NS5B. La proteína NS4A parece cumplir múltiples funciones al actuar como cofactor de la proteasa NS3 y ayudar en la localización de la membrana de NS3 y otros componentes de la replicasa vírica. La formación de un complejo NS3-NS4A es necesaria para una actividad de proteasa adecuada que dé como resultado una eficacia proteolítica incrementada de los acontecimientos de escisión. La proteína NS3 también presenta actividades de nucleósido trifosfatasa y ARN helicasa. NS5B (también citada en el presente documento con VHC polimerasa) es una ARN polimerasa dependiente de ARN que está implicada en la replicación de VHC con otras proteínas de VHC, incluyendo NS5A, en un complejo de replicasa.
- 40 Se desvelan compuestos útiles para tratar pacientes infectados por VHC en los documentos US 2009/0068140, WO 2010/065674, WO 2010/065668, WO 2010/099527 y WO 2010/091413. Se desean compuestos útiles para tratar pacientes infectados por VHC que inhiban selectivamente la replicación vírica del VHC. En particular, se desean compuestos que sean eficaces para inhibir la función de la proteína NS5A. La proteína NS5A del VHC se describe, por ejemplo, en las siguientes referencias: Tan, S.L. et al., *Virology*, 284:1-12 (2001); Park, K.-J. et al., *J. Biol. Chem.*, 30711-30718 (2003); Tellinghuisen, T.L. et al., *Nature*, 435:374 (2005); Love, R.A. et al., *J. Virol.*, 83:4395 (2009); Appel, N. et al., *J. Biol. Chem.*, 281:9833 (2006); Huang, L., *J. Biol. Chem.*, 280:36417 (2005); Rice, C. et al., WO 2006/093867.
- 45 En su primer aspecto la presente divulgación proporciona un compuesto seleccionado entre
- 50 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamatato de metilo;
- 55 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(6-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamatato de metilo;
- 60 ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4-(6-(2-(1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamatato de metilo;
- 65 ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-benzoimidazol-

- 5-*il*)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-*il*)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(6-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-benzoimidazol-5-*il*)-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-*il*)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metilo;
 (2,6-naftalenodiilbis(1H-benzoimidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))biscarbamato
 5 de dimetilo;
 5,5'-(2,6-naftalenodiil)bis(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-benzoimidazol);
 (1R)-2-((2S)-2-(5-(6-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-benzoimidazol-6-*il*)-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-*il*)-1-pirrolidinil)-N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina;
 ((1S,2R)-2-metoxi-1-(((2S)-2-(5-(6-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-treonil)-2-pirrolidinil)-1H-benzoimidazol-5-
 10 *il*)-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-*il*)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metilo;
 ((1S)-3-metoxi-1-(((2S)-2-(5-(6-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-homoseril)-2-pirrolidinil)-1H-benzoimidazol-5-
il)-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-*il*)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metilo;
 (2,6-naftalenodiilbis(1H-benzoimidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1S)-1-ciclopropil-2-oxo-2,1-
 etanodiil)))biscarbamato de dimetilo;
 15 (2,7-naftalenodiilbis(1H-benzoimidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))biscarbamato
 de dimetilo;
 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-benzoimidazol-5-*il*)-2-naftil)-1H-
 benzoimidazol-2-*il*)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metilo;
 ((1R)-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-benzoimidazol-5-
 20 *il*)-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-*il*)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
 5,5'-(2,7-naftalenodiil)bis(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-benzoimidazol);
 ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-benzoimidazol-5-*il*)-
 2-naftil)-1H-imidazol-2-*il*)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
 ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(5-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicciclo
 25 [3.1.0]hex-3-*il*)-1H-benzoimidazol-5-*il*)-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-*il*)-2-azabicciclo[3.1.0]hex-2-*il*)carbonil)-2-
 metilpropil)carbamato de metilo;
 (1R)-2-((1R,3S,5R)-3-(5-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-azabicciclo[3.1.0]hex-3-*yl*)-1H-
 benzoimidazol-6-*il*)-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-*il*)-2-azabicciclo[3.1.0]hex-2-*il*)-N,N-dietil-2-oxo-1-feniletanamina;
 ((1R)-2-((1R,3S,5R)-3-(5-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil) amino)-2-fenilacetil)-2-azabicciclo[3.1.0]hex-3-
 30 *il*)-1H-benzoimidazol-5-*il*)-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-*il*)-2-azabicciclo[3.1.0]hex-2-*il*)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de
 metilo;
 (2,6-naftalenodiilbis(1H-benzoimidazol-5,2-diil(1R,3S,5R)-2-azabicciclo [3.1.0] hexano-3,2-diil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-
 etanodiil)))biscarbamato de dimetilo;
 ((1S)-1-(((2S)-2-(6-(6-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazo[4,5-
 35 b]piridin-6-*il*)-2-naftil)-1H-imidazo [4,5-b] piridin-2-*il*)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
 ((1S)-1-(((2S)-2-(6-(6-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazo[4,5-
 b]piridin-6-*il*)-2-naftil)-1H-imidazo [4,5-b]piridin-2-*il*)-1-pirrolidinil) carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(6-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazo[4,5-
 b]pirazin-5-*il*)-2-naftil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazm-2-*il*)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
 40 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(6-(2-((2R)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazo[4,5-
 b]pirazin-5-*il*)-2-naftil)-1H-irnidazo [4,5-b] pirazin-2-*il*)-1-pirrolidinil) carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
 ((1S)-1-(((2R)-2-(5-(6-(2-((2R)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazo[4,5-
 b]pirazin-5-*il*)-2-naftil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-*il*)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
 (2,6-naftalenodiilbis(1H-benzoimidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1S)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-*il*)-2,1-
 45 etanodiil)))biscarbamato de dimetilo;
 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(6-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-benzoimidazol-5-*il*)-
 2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-*il*)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-*il*)etil)carbamato de metilo;
 ((1S)-2-((2S)-2-(4-(6-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-*il*) acetil)-2-pirrolidinil)-1H-
 benzimidazol-5-*il*)-2-naftil)-1H-imidazol-2-*il*)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-*il*) etil)carbamato de metilo;
 50 ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4-(6-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-*il*)-2-
 naftil)fenil)-1H-imidazol-2-*il*)-1-pirrolidinil) carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
 (2,6-naftalenodiilbis(1 H-benzoimidazol-5,2-diil(1R,3S,5R)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3,2-diil((1S)-2-oxo-1-(tetrahidro-
 2H-piran-4-*il*)-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetilo;
 ((1S)-1-(((2S)-2-(4-((6-((2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-
 55 *il*)etnil)-2-naftil)etnil)-1H-imidazol-2-*il*)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de dimetilo;
 ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(6-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-*il*)-2-
 naftil)-1H-imidazol-2-*il*)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
 ((1S)-2-((2S)-2-(4-(4-(6-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-*il*)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-
 imidazol-4-*il*)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-*il*)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-*il*)etil)carbamato de metilo;
 60 ((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-*il*)acetil)-2-
 azabicciclo[3.1.0]hex-3-*il*)-1H-imidazol-4-*il*)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-*il*)-2-azabicciclo [3.1.0]hex-2-*il*)-2-oxo-1-
 (tetrahidro-2H-piran-4-*il*)etil)carbamato de metilo;
 ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicciclo[3.1.0]
 hex-3-*il*)-1H-imidazol-4-*il*)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-*il*)-2-azabicciclo[3.1.0]hex-2-*il*)carbonil)-2-metilpropil) carbamato
 65 de metilo;
 ((1S)-1-(((1R,3S, 5R)-3-(5-(6-(2-((1R,3S, 5R)-2-((2 S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-

- azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-quinolinil)-1H-benzoimidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- 5 ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(5-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-quinoxalinil)-1H-benzoimidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- (2,6-quinoxalinadiilbis(1 H-benzoimidazol-5,2-diil(1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3,2-diil((1S)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetilo;
- (2,6-quinolinadiilbis(1H-benzoimidazol-5,2-diil(1R,3S,5R)-2-azabicyclo [3.1.0]hexano-3,2-diil((1S)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetilo;
- 10 ((1S)-2-((2S)-2-(4-cloro-5-(4-(6-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo;
- ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(6-(4-(4-cloro-2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- 15 ((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(7-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)-1H-nafto [1,2-d]imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo;
- ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(6-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-quinolinil)-1H-benzoimidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- 20 ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(5-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo [3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-il)-2-azabicyclo [3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- ((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-(6-(2-((1R,3S, 5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo;
- 25 ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(5-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il)-2,2'-binaftalen-6-il)-1H-benzoimidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- 30 ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(5-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo [3.1.0]hex-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il)-1,5-naftiridin-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- (1,5-naftiridin-2,6-diilbis(1H-benzoimidazol-5,2-diil(1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3,2-diil((1S)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetilo;
- 35 ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(5-(6-(4-cloro-2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-5-il)-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- ((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-cloro-5-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo [3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo;
- 40 ((1S)-1-(((1S,3R,5S)-3-(4-(6-(3-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metil butanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo [3.1.0]hex-2-il) carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(2-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il)-6-quinoxalinil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- 45 ((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-(2-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il)-6-quinoxalinil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo;
- ((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(5-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-il)-2-azabicyclo [3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo;
- 50 ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(5-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabicyclo [3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(5-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabicyclo [3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- 55 ((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(5-(6-(4-cloro-2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-5-il)-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo;
- ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(5-(6-(4-chloro-2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-5-il)-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-il)-2-azabicyclo [3.1.0] hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- 60 ((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-quinoxalinil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo;
- ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo [3.1.0] hex-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-quinoxalinil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il) carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- 65 ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo [3.1.0] hex-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-quinoxalinil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il) carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;

- ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-cloro-5-(6-(4-(4-cloro-2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- 5 ((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-(6-(4-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo;
- ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-cloro-5-(6-(4-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- 10 ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(6-(4-(4-cloro-2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo [3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- ((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-cloro-5-(6-(4-(4-cloro-2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo [3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo;
- 15 ((1S)-1-(4,4-difluorociclohexil)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-(4,4-difluorociclohexil)-2-((metoxicarbonil)amino)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxoetil)carbamato de metilo;
- ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)butanoil)-2-azabicyclo [3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)propil)carbamato de metilo;
- 20 ((1S)-1-(((2S,5S)-2-(4-(4-(6-(2-((2S,5S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-5-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-5-metil-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(4-(6-(4-cloro-2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-5-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-
- 25 il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-cloro-5-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil) amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabicyclo [3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- 30 ((1S)-2-((2S,5S)-2-(4-(4-(6-(2-((2S,5S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-5-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-5-metil-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo;
- ((1S)-1-(4,4-difluorociclohexil)-2-((2S,5S)-2-(4-(4-(6-(2-((2S,5S)-1-((2S)-2-(4,4-difluorociclohexil)-2-((metoxicarbonil)amino)acetil)-5-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-5-metil-1-pirrolidinil)-2-oxoetil)carbamato de metilo;
- 35 ((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-cloro-5-(4-(6-(4-cloro-2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-5-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo [3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo;
- ((1S,2R)-2-metoxi-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(6-(4-(2-((1R,3S,5R)-2-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-treonil)-2-azabicyclo [3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il) carbonil)propil)carbamato
- 40 de metilo;
- ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)etinil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- 45 (2-((1R,3S,5R)-3-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-(((metoxicarbonil)amino)(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)etinil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo;
- ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-cloro-5-(6-(4-(4-cloro-2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo [3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-5-il)etinil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- 50 ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-(((2R,4r,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)((metoxicarbonil)amino)acetil)-2-azabicyclo [3.1.0] hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(6'-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2,2'-binaftalen-6-il)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-
- 55 metilpropil)carbamato de metilo;
- ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(6-(4-(2-((1R,5R)-2-((2S)-2-((2R,4r,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-2-((metoxicarbonil)amino)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo [3.1.0]hex-2-il) carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- 60 ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(6-(4-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-2-qumolinil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- ((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-(6-(4-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-2-qumolinil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo;
- 65 ((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)etinil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-

- (tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo;
 ((1S)-2-((1R,5R)-3-(4-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo;
- 5 ((1S)-1-((1R,3S,5R)-3-(4-cloro-5-(6-(4-(4-cloro-2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)-2-quinolinil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
 ((1S)-1-((1R,3S,5R)-3-(4-(4-(4-cloro-2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-5-il) fenil)-2-quinolinil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- 10 ((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-cloro-5-(6-(4-(4-cloro-2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)-2-quinolinil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo;
 ((1S)-1-((2S,5S)-2-(4-cloro-5-(4-(6-(4-cloro-2-((2S,5S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-5-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-5-metil-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- 15 ((1S)-1-((1R,3S,5R)-3-(4-(4-(5-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-1-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo [3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
 ((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-(4-(5-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-]-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo;
- 20 ((1S)-1-((2R,4r,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((2R,4r,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-2-((metoxicarbonil)amino)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)etinil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo [3.1.0]hex-2-il)-2-oxoetil)carbamato de metilo;
 ((1S)-1-((2S,3aS,6aS)-2-(4-(4-(6-(4-(2-((2S,3aS,6aS)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)octahidrocicloperLta[b]pirrol-2-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)hexahidrociclopenta[b]pirrol-1(2H)-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- 25 ((1S)-2-((2S,3aS,6aS)-2-(4-(4-(6-(2-((2S,3aS,6aS)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)hexahidrociclopenta[b]pirrol-2(2H)-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)hexahidrociclopenta[b]pirrol-1 (2H)-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo;
 3-cloro-1-((1R,3S,5R)-3-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((3-cloro-5-metoxi-1-isoquinolinil)carbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)etinil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo [3.1.0]hex-2-il)carbonil)-5-metoxiisoquinolina;
 ((1S)-1-((2S,5S)-2-(4-(4-(6-(4-cloro-2-((2S,5S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-5-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-5-metil-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- 35 ((1S)-1-((2S,5S)-2-(4-cloro-5-(4-(6-(2-((2S,5S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-5-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-5-metil-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- 40 ((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil) amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo [3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)etinil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il) etil) carbamato de metilo;
 ((1S)-1-((1R,3S,5R)-3-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((2R,4r,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piraa-4-il)-2-((metoxicarbonil)amino)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)etinil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- 45 ((1S)-2-((2S,5S)-2-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)etinil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-5-metil-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo;
 ((1S)-1-((1R,3S,5R)-3-(4-(6-(2-((2S,5S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-5-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)etinil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- 50 ((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo [3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)etinil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il) etil) carbamato de metilo;
 ((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo [3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)etinil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo [3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(3S)-tetrahidro-2H-piran-3-il)etil)carbamato de metilo;
- 55 ((1S)-1-((2S,4S)-2-(4-(6-(4-(2-((2S,4S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-4-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)fenil)-2-quinolinil)-1H-imidazol-2-il)-4-metil-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
 ((1S)-1-((2S,5S)-2-(4-(6-(4-(2-((2S,5S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil) amino)-3-metilbutanoil)-5 -metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)fenil)-2-quinolinil)-1H-imidazol-2-il)-5-metil-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- 60 ((1S)-1-((1R,3S,5R)-3-(4-(6-(4-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-2-quinoxalxnil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
 ((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-(6-(4-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-2-quinoxalxnil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo [3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo;
- 65 ((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-(6-(4-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-2-quinoxalxnil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo [3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo;

- ((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-cloro-5-(6-((4-cloro-2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil) amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabicciclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-5-il)etnil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo;
- 5 ((1S)-1-(((1S)-1-(4-(4-(6-(2-((1S)-1-(((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)amino)-2-metilpropil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil)carbamoil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- 3-metil-N-((1S)-2-metil-1-(4-(4-(6-(2-((1S)-2-metil-1-((3-metilbutanoil)amino)propil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)propil)butanamida;
- 2-((2S,5S)-1-acetil-5-metil-2-pirrolidinil)-4-(4-(6-(2-((2S,5S)-1-acetil-5-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol;
- 10 (1-((2R,4r,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-2-((2S,5S)-2-(4-(4-(6-(2-((2S,5S)-1-(((2R,4r,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)((metoxicarbonil)amino)acetil)-5-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-5-metil-1-pirrolidinil)-2-oxoetil)carbamato de metilo;
- ((1S)-2-((2S,4S)-2-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabicciclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)etnil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-4-metil-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo;
- 15 ((1S)-1-(((2S,4S)-2-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)etnil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-4-metil-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- 2-((2S,4S)-4-metil-1-(3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-4-(4-(6-(2-((2S,4S)-4-metil-1-(3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-aaphthil)pheail)-1H-imidazol;
- 20 ((1S)-2-((2S,4S)-2-(4-(6-(4-(2-((2S,4S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-4-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)fenil)-2-quinolinil)-1H-imidazol-2-il)-4-metil-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo;
- ((1S)-1-(((3 R)-3-(4-(4-(6-(2-((3R)-4-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-3-morfolinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-4-morfolinil) carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- 25 ((1S)-2-((3R)-3-(4-(4-(6-(2-((3R)-4-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-3-morfolinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-4-morfolinil)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo;
- (1R,3S,5R)-2-(3-metilbutanoil)-3-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-(3-metilbutanoil)-2-azabicciclo [3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)etnil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano;
- 30 ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4-(6-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-piperidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-piperidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- ((1S)-2-((2S)-2-(4-(4-(6-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-piperidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-piperidinil)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo;
- ((1S)-1-(((2S,5R)-2-(4-(4-(6-(2-((2S,5R)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-5-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-5-metil-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- 35 ((1S)-2-((2S,5R)-2-(4-(4-(6-(2-((2S,5R)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-5-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-5-metil-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo;
- ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(6-(4-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-4-metileno-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)fenil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-4-metileno-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- 40 ((1S)-2-((2S)-2-(4-(4-(6-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-4-metileno-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-4-metileno-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo;
- ((1S)-1-(((1S)-1-(4-(4-(6-(2-((1S)-1-(((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil) amino)etil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)etil)carbamoil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- 45 ((1S)-2-(((1S)-1-(4-(4-(6-(2-((1S)-1-(((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil) amino) etil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)etil)amino)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo;
- ((1S)-1-(((1S)-1-(4-(4-(6-(2-((1S)-1-(((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil) (metil)amino) etil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)etil)(metil)carbamoil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- 50 ((1S)-2-(((1S)-1-(4-(4-(6-(2-((1S)-1-(((2S)-2-((metoxicarbonil) amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)(metil)amino)etil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)etil) (metil)amino)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo;
- ((1S)-1-(((2S,4S)-2-(4-(4-(6-(2-((2S,4S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-4-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-4-metil-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- 55 (2-((2S,4S)-2-(4-(4-(6-(2-((2S,4S)-1-((metoxicarbonil)amino) (tetrahidro-2H-piran-4-il) acetil)-4-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-4-metil-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo;
- (1-ciclopropil-2-((2S,4S)-2-(4-(4-(6-(2-((2S,4S)-1-(ciclopropil((metoxicarbonil)amino)acetil)-4-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-4-metil-1-pirrolidinil)-2-oxoetil)carbamato de metilo;
- 60 ((1S)-1-(((2S,4S)-2-(4-(4-(6-(2-((2S,4S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)butanoil)-4-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-4-metil-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metilo;
- ((1S)-1-ciclobutil-2-((2S,4S)-2-(4-(4-(6-(2-((2S,4S)-1-((2S)-2-ciclobutil-2-((metoxicarbonil)amino)acetil)-4-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-4-metil-1-pirrolidinil)-2-oxoetil)carbamato de metilo;
- ((1S)-2-((2S,4S)-2-(4-(4-(6-(2-((2S,4S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-((2R,4S)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-4-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-4-metil-1-pirrolidinil)-1-((2S,4R)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-2-oxoetil)carbamato de metilo;
- 65 ((1S)-1-(((2S,4R)-2-(4-(4-(6-(2-((2S,4R)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-4-metil-2-pirrolidinil)-1H-

- imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-4-metil-1-pirrolidinil) carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- ((1S)-1-(((1S,3S,5S)-3-(4-(4-(6-(2-((1S,3S,5S)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo [3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- 5 ((1S)-1-(((1S,3S,5S)-3-(4-(4-(6-(2-((1S,3S,5S)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil) amino)-3-metilbutanoil)-5-metil-2-azabicyclo [3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-5-metil-2-azabicyclo [3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- ((1S)-2-(((1S,3S,5S)-3-(4-(4-(6-(2-((1S,3S,5S)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-5-metil-2-azabicyclo [3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-5-metil-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo;
- 10 ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-5-metil-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-5-metil-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- 15 ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-5-metil-2-azabicyclo [3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-5-metil-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- ((1S)-1-(((2S,4S)-2-(4-(4-(6-(2-((2S,4S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil) amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-4-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-4-metil-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- 20 ((1S)-2-((2S,4S)-2-(4-(4-(6-(2-((2S,4S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-4-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-4-metil-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo; y
- ((1S)-1-(((2S,4S)-2-(4-cloro-5-(6-(4-(4-cloro-2-((2S,4S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-4-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-4-metil-1-pirrolidinil) carbonil)-2-metilpropil) carbamato de metilo;
- 25 ((1S)-1-(((2S,4S)-2-(4-(4-(6-(4-cloro-2-((2S,4S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-4-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-4-metil-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- ((1S)-2-((2S,4S)-2-(4-(4-(6-(4-cloro-2-((2S,4S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-4-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-4-metil-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo;
- 30 ((1S)-1-(((2S,4S)-2-(4-(6-(4-(4-cloro-2-((2S,4S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-4-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-4-metil-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil) carbamato de metilo;
- 35 (2-((2S,4S)-2-(4-(4-(6-(2-((2S,4S)-1-(((metoxicarbonil)amino)(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-4-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-4-metil-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo;
- ((1S)-2-((5S)-5-(4-(4-(6-(2-((3S)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il) acetil)-1-metil-3-pirazolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-metil-1-pirazolidinil)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo;
- 40 ((1R)-1-(((1S)-1-(4-(4-(6-(2-((1S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil) amino)-2,2-dimetilpropil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil)carbamatoil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- ((1S)-1-(((1S)-1-(4-(4-(6-(2-((1S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)amino)-2,2-dimetilpropil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil)carbamatoil)-2-metilpropil)carbamato de metilo; y
- 45 N-((1S)-1-(4-(4-(6-(2-((1S)-2,2-dimetil-1-((3-metylbutanoil)amino)propil)-1H-imidazo]-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil)-3-metilbutanamida);
- o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En un segundo aspecto, la presente divulgación proporciona una composición que comprende un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una primera realización del segundo aspecto, la composición comprende además al menos un compuesto adicional que tiene una actividad anti-VHC. En una segunda realización del segundo aspecto, al menos uno de los compuestos adicional es un interferón o una ribavirina. En una tercera realización del segundo aspecto, el interferón se selecciona entre interferón alfa 2B, interferón alfa pegilado, interferón consenso, interferón alfa 2 A e interferón tau linfoblastoide.

En una cuarta realización del segundo aspecto, la presente divulgación proporciona una composición que comprende un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos un compuesto adicional que tiene actividad anti-VHC, en la que al menos uno de los compuestos adicionales se selecciona entre interleucina 2, interleucina 6, interleucina 12, un compuesto que potencia el desarrollo de una respuesta de linfocitos T colaboradores de tipo 1, ARN interferente, ARN antisentido, Imiquimod, ribavirina, un inhibidor de la inosina 5'-monofosfato deshidrogenasa, amantadina y rimantadina.

En una quinta realización del segundo aspecto, la presente divulgación proporciona una composición que comprende un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un vehículo

farmacéuticamente aceptable y al menos un compuesto adicional que tiene actividad anti-VHC, en la que al menos uno de los compuestos adicionales es eficaz para inhibir la función de una diana seleccionada entre metaloproteasa de VHC, serina proteasa de VHC, polimerasa de VHC, helicasa de VHC, proteína NS4B de VHC, entrada de VHC, ensamblaje de VHC, salida de VHC, proteína NS5A de VHC e IMPDH para el tratamiento de una infección por VHC.

5 En un tercer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de la invención para uso en un método para tratar una infección por VHC en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una primera
10 realización del tercer aspecto, el método comprende además administrar al menos un compuesto adicional que tiene una actividad anti-VHC antes de, después, o simultáneamente con el compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una segunda realización del tercer aspecto, al menos uno de los compuestos adicionales es un interferón o una ribavirina. En una tercera realización del tercer aspecto, el interferón se selecciona entre interferón alfa 2B, interferón alfa pegilado, interferón consenso, interferón alfa 2A e interferón tau linfoblastoide.

15 En una cuarta realización del tercer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de la invención para uso en un método para tratar una infección por VHC en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un compuesto adicional que tiene una actividad anti-VHC antes de, después, o simultáneamente
20 con el compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que al menos uno de los compuestos adicionales se selecciona entre interleucina 2, interleucina 6, interleucina 12, un compuesto que potencia el desarrollo de una respuesta de linfocitos T colaboradores de tipo 1, ARN interferente, ARN antisentido, Imiquimod, ribavirina, un inhibidor de la inosina 5'-monofosfato deshidrogenasa, amantadina y rimantadina.

25 En una quinta realización del tercer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de la invención para uso en un método para tratar una infección por VHC en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un compuesto adicional que tiene una actividad anti-VHC antes de, después, o simultáneamente
30 con el compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que al menos uno de los compuestos adicionales es eficaz para inhibir la función de una diana seleccionada entre metaloproteasa de VHC, serina proteasa de VHC, polimerasa de VHC, helicasa de VHC, proteína HCVNS4B, entrada de VHC, ensamblaje de VHC, salida de VHC, proteína NS5A de VHC e IMPDH para el tratamiento de una infección por VHC.

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

Otros aspectos y realizaciones adicionales pueden encontrarse en la descripción proporcionada en el presente documento.

40 La descripción de la presente divulgación del presente documento debe interpretarse de manera coherente con las leyes y principios de la unión química. En algunos casos, puede ser necesario retirar un átomo de hidrógeno para acomodar un sustituyente en cualquier ubicación dada.

45 Debe entenderse que los compuestos abarcados por la presente divulgación son aquellos que son estables de forma adecuada para uso como agente farmacéutico.

Todas las patentes, las solicitudes de patentes y las referencias bibliográficas citadas en la memoria descriptiva se incorporan en el presente documento como referencia en su totalidad. En el caso de inconsistencias, prevalecerá la presente divulgación, incluidas las definiciones.

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

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

55 Los centros asimétricos existen en los compuestos de la presente divulgación. Estos centros están designados por los símbolos "R" o "S", dependiendo de la configuración de los sustituyentes alrededor del átomo de carbono quiral. Debe entenderse que la descripción abarca todas las formas isoméricas estereoquímicas, o mezclas de las mismas, que poseen la capacidad de inhibir NS5A. Los estereoisómeros individuales de los compuestos pueden prepararse
60 sintéticamente a partir de materiales de partida disponibles comercialmente que contienen centros quirales o mediante la preparación de mezclas de productos estereoisoméricos, seguido de separación, tal como conversión a una mezcla de diastereómeros, seguido de separación o recristalización, técnicas cromatográficas o separación directa de estereoisómeros en columnas cromatográficas quirales. Los compuestos de partida de estereoquímica particular están disponibles o se pueden producir y separar por técnicas conocidas en la técnica.

65

Determinados compuestos de la presente divulgación pueden existir también en diferentes formas conformacionales estables que pueden ser separables. La asimetría de torsión debida a una restricción en las rotaciones alrededor de un enlace simple asimétrico, por ejemplo las debidas al impedimento estérico o tensiones en el anillo, pueden permitir la separación de los diferentes conformeros. La presente divulgación incluye cada isómero conformacional de estos compuestos y sus mezclas.

5

Los compuestos de la presente divulgación también existen como tautómeros; por lo tanto, la presente divulgación también abarca todas las formas tautoméricas.

10 La expresión "compuestos de la presente divulgación", y expresiones equivalentes, pretenden abarcar los compuestos de la invención como se describe anteriormente, y estereoisómeros, diastereómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. De manera similar, las referencias a intermedios pretenden abarcar sus sales cuando el contexto lo permita.

15 Se pretende que la presente divulgación incluya todos los isótopos de los átomos que se encuentran en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero números másicos diferentes. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C . Los compuestos de la invención marcados isotópicamente pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o mediante procesos análogos a aquellos descritos en el presente documento, usando un reactivo adecuado marcado isotópicamente en lugar del reactivo no marcado que de otro modo se emplea. Tales compuestos pueden tener varios usos potenciales, por ejemplo como patrones y reactivos en la determinación de la actividad biológica. En el caso de isótopos estables, tales compuestos pueden tener el potencial de modificar favorablemente propiedades biológicas, farmacológicas o farmacocinéticas.

20

25 Los compuestos de la presente divulgación pueden existir como sales farmacéuticamente aceptables. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, representa sales o formas de iones híbridos de los compuestos de la presente divulgación que son solubles en agua o aceite o dispersables, que están, dentro del alcance del buen criterio médico, son adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de los pacientes sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable y son eficaces para su uso previsto. Las sales pueden prepararse durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos o haciendo reaccionar un átomo de nitrógeno con un ácido adecuado. Las sales de adición de ácido representativas incluyen acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato; digluconato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, formiato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, mesitilensulfonato, metanosulfonato, naftilensulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tricloroacetato, trifluoroacetato, fosfato, glutamato, bicarbonato, paratoluensulfonato y undecanoato. Los ejemplos de ácidos que se pueden formar para formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico, y ácidos orgánicos tales como ácido oxálico, maleico, succínico y cítrico.

30

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

35

40 Cuando es posible que, para su uso en tratamiento, pueden administrarse cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de la invención, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, como la sustancia química pura, es posible presentar el principio activo como una composición farmacéutica. Por consiguiente, la divulgación proporciona además composiciones farmacéuticas, que incluyen cantidades terapéuticamente eficaces de compuestos de la invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y uno o más vehículos, diluyentes o farmacéuticamente aceptables. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en el presente documento, se refiere a la cantidad total de cada componente activo que es suficiente para mostrar un beneficio para el paciente significativo, *por ejemplo*, una reducción sostenida en la carga vírica. Cuando se aplica a un principio activo individual, administrado en solitario, el término se refiere a un ingrediente en solitario. Cuando se aplica a una combinación, el término se refiere a cantidades combinadas de los principios activos que dan como resultado el efecto terapéutico, ya se administren en combinación, en serie o de manera simultánea. Los compuestos de la invención y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son como se ha descrito anteriormente. El vehículo(s), diluyentes o excipientes han de ser aceptables en el sentido de ser compatibles con los demás ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el receptor de los mismos. De acuerdo con otro aspecto de la

45

50

55

60

65

presente divulgación, también se proporciona un proceso para la preparación de una formulación farmacéutica que incluye mezclar un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. La expresión "farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que son, dentro del alcance del buen criterio médico, son adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de los pacientes sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable y son eficaces para su uso previsto.

Las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse en formas farmacéuticas unitarias que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por dosis unitaria. Los niveles de dosificación de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 250 miligramos por kilogramo ("mg/kg") de peso corporal por día, preferentemente entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día de los compuestos de la presente divulgación son típicos en una monoterapia para la prevención y el tratamiento de la enfermedad mediada por el VHC. Normalmente, las composiciones farmacéuticas de esta divulgación se administrarán de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 veces por día o como alternativa, como una infusión continua. Tal administración puede usarse como tratamiento crónico o agudo. La cantidad de principio activo que puede combinarse con los materiales transportadores para producir una forma farmacéutica unitaria variarán dependiendo de la afección que se esté tratando, de la gravedad de la afección, del tiempo de administración, de la vía de administración, de la tasa de excreción del compuesto empleado, de la duración del tratamiento y de la edad, el género, el peso y el estado del paciente. Las formulaciones farmacéuticas unitarias preferidas son las que contienen una dosis o una subdosis diaria, como se ha citado anteriormente en el presente documento o una fracción adecuada de la misma, de un principio activo. Generalmente, el tratamiento se inicia con dosis pequeñas sustancialmente menores que la dosis óptima del compuesto. Posteriormente, se aumenta la dosis en incrementos pequeños hasta que se alcanza el efecto óptimo en las circunstancias dadas. En general, el compuesto se administra de forma más deseable a un nivel de concentración que proporcionará generalmente resultados con eficacia antivírica sin producir ningún efecto secundario perjudicial o daño.

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

Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para su administración por cualquier vía adecuada, por ejemplo, mediante la vía oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual, o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intracutánea, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, inyección intratecal, intralesional, intravenosa, o inyecciones o infusiones intradérmicas). Dichas formulaciones pueden prepararse mediante cualquier método conocido en la técnica de farmacia, por ejemplo, asociando el principio activo con los vehículos o excipientes. Se prefieren la administración oral o la administración por inyección.

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

Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o una cápsula, el componente de fármaco activo puede combinarse con un vehículo inerte oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable, tal como etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos se prepararon triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un vehículo farmacéutico triturado de forma similar tal como un hidrato de carbono comestible, tal como, por ejemplo, almidón o manitol. Pueden estar también presentes agentes aromatizantes, conservante, dispersantes, y colorantes.

Las cápsulas se producen preparando una mezcla en polvo, como se ha descrito anteriormente y rellenando vainas de gelatina formadas. Se pueden añadir agentes deslizantes y lubricantes tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, o polietilenglicol sólido a la mezcla de polvo antes de la operación de relleno. Se puede añadir también un agente disgregante o solubilizante tal como agar-agar, carbonato de calcio, o carbonato de sodio para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingiere la cápsula.

Además, cuando se desee o sea necesario, se pueden incorporar también agentes aglutinantes, lubricantes, disgregantes y agentes colorantes adecuados en la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas, tales como goma arábiga, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol y similares. Los lubricantes usados en estas formas farmacéuticas incluyen oleato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla de polvo, granulando o aglomerando, añadiendo un lubricante y

disgregante y prensando para formar comprimidos. Se preparó una mezcla pulverulenta mezclando el compuesto, triturado de forma adecuada, con un diluyente o base como se ha descrito anteriormente, y opcionalmente, con un aglutinante tal como una carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina, o polivinilpirrolidona, una solución retardante tal como parafina, un acelerador de la resorción tal como una sal cuaternaria y/o un agente de absorción tal como bentonita, caolín, o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo puede granularse humectándola con un aglutinante, tal como un jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos y forzándola a pasar a través de un tamiz. Como una alternativa a la granulación, la mezcla pulverulenta se puede procesar a través de la empastilladora y el resultado son piezas brutas formadas imperfectamente rotas en gránulos. Los gránulos pueden lubricarse para impedir que se adhieran a los moldes para la formación de comprimidos mediante la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral. A continuación, la mezcla lubricada se comprime formando comprimidos. Los compuestos de la presente divulgación también pueden combinarse con un vehículo inerte de flujo libre y se comprimen en forma de comprimidos directamente sin pasar por los pasos de granulación o aglomeración. Se puede proporcionar un revestimiento protector transparente u opaco que consiste de un revestimiento sellador de shellac, un revestimiento de azúcar o material polimérico, y un revestimiento de cera pulida. Se pueden añadir colorantes a estos revestimientos para distinguir diferentes dosificaciones unitarias.

Se pueden preparar fluidos orales tales como soluciones, jarabes, y elixires en formas farmacéuticas unitarias de tal manera que una cantidad dada contiene una cantidad predeterminada del compuesto. Se pueden preparar jarabes disolviendo el compuesto en una solución acuosa aromatizada adecuada, mientras que los elixires se preparan mediante el uso de un vehículo no tóxico. Pueden añadirse también solubilizantes y emulsionantes tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de sorbitol polioxietilenado, conservantes, aditivos aromatizantes tales como aceite de menta piperita o edulcorantes naturales, o sacarina u otros edulcorantes artificiales, y similares.

Cuando sea adecuado, las formulaciones farmacéuticas unitarias para la administración oral pueden microencapsularse. La formulación también puede prepararse para prolongar o mantener la liberación, tal como, por ejemplo, recubriendo o incluyendo el material en partículas en polímeros, cera o similares.

Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, también pueden administrarse en forma de sistemas de administración liposómicos, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de varios fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la invención y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también pueden suministrarse mediante el uso de anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que se acoplan las moléculas del compuesto. Los compuestos también pueden acoplarse con polímeros solubles como vehículos farmacológicos direccionables. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidafenol, polihidroxietilaspirtamidafenol o polietilenoóxidopolilisina sustituidos con restos de palmitoilo. Además, los compuestos pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr una liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque de hidrogeles reticulados o anfipáticos.

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

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración tópica pueden formularse como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizaciones, aerosoles o aceites.

Para los tratamientos del ojo u otros tejidos externos, por ejemplo, la boca y la piel, las formulaciones se aplican preferentemente como una pomada o crema tópica. Cuando se formula en una pomada, el principio activo puede emplearse con una base de pomada parafínica o miscible en agua. Como alternativa, el principio activo puede formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua o como una base de agua en aceite.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administraciones tópicas al ojo incluyen gotas oculares, en las que el principio activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración tópica en la boca incluyen pastillas para chupar, pastillas y enjuagues bucales.

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

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración nasal en donde el vehículo es un sólido incluyen un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 20 a 500 micrómetros que se administran por aspiración por la nariz, es *decir*, mediante inhalación rápida a través de las fosas nasales a partir de un envase con el polvo sujetado cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas en donde el vehículo es un líquido, para su administración como aerosol nasal o gotas nasales, incluyen soluciones acuosas o soluciones oleosas del principio activo.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para su administración por inhalación incluyen partículas finas de polvo o nebulizaciones, que se pueden generar por medio de diversos tipos de aerosoles nebulizadores o insufladores presurizados de dosis medidas.

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

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del destinatario previsto; y suspensiones acuosas y no acuosas estériles que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en contenedores monodosis o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados y pueden almacenarse en un estado criodesecado (líoфильizado) que requiere solo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Se pueden preparar soluciones y suspensiones para inyección extemporáneas a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

Debe entenderse que además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, los adecuados para la administración oral pueden incluir agentes saborizantes.

El término "paciente" incluye seres humanos y otros mamíferos.

El término "tratar" se refiere a: (i) prevenir que una enfermedad, trastorno o dolencia se produzca en un paciente que puede estar predispuesto a la enfermedad, trastorno y/o afección, pero al que aún no se le ha diagnosticado que la tenga; (ii) inhibir la enfermedad, trastorno o afección, es *decir*, detener su desarrollo; y (iii) aliviar la enfermedad, trastorno o afección, es *decir*, provocar la regresión de la enfermedad, trastorno y/o afección.

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

La Tabla 1 relaciona a continuación algunos ejemplos ilustrativos de compuestos que se pueden administrar con los compuestos de la presente divulgación. Los compuestos de la divulgación también pueden administrarse con otros compuestos con actividad anti-VHC en terapia combinada, ya sea de manera conjunta o por separado o combinando los compuestos en una composición.

Tabla 1

Marca comercial	Clase fisiológica	Tipo de inhibidor o diana	Empresa de origen
NIM811		Ciclofilina	Novartis
Debio-025		inhibidores	Debiopharm
Zadaxin		Inmunomodulador	Sciclone
Suvus		Azul de metileno	Bioenvision
Actilon (CPG10101)		Agonista de TLR9	Coley
Batabulina (T67)	Anticancerígeno	Inhibidor de β -tubulina	Tularik Inc., South San Francisco, CA
ISIS 14803	Antivírico	Antisentido	ISIS Pharmaceuticals Inc, Carlsbad, CA / Elan Pharmaceuticals Inc., Nueva York, NY
Summetrel	Antivírico	Antivírico	Endo Pharmaceuticals Holdings Inc., Chadds Ford, PA
GS-9132 (ACH-806)	Antivírico	Inhibidor de VHC	Achillion / Gilead

ES 2 690 660 T3

Compuestos de pirazolopirimidina y sales del documento WO 2005/047288, 26 de mayo de 2005	Antivírico	Inhibidores de VHC	Arrow Therapeutics Ltd.
Levovirina	Antivírico	Inhibidor de IMPDH	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Merimepodib (VX-497)	Antivírico	Inhibidor de IMPDH	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA
XTL-6865 (XTL-002)	Antivírico	Anticuerpo monoclonal	XTL Biopharmaceuticals Ltd., Rejovot, Israel
Telaprevir (VX-950, LY-570310)	Antivírico	Inhibidor de la serina proteasa NS3	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA / Eli Lilly and Co. Inc., Indianápolis, IN
HCV-796	Antivírico	Inhibidor de la replicasa NS5B	Wyeth / Viropharma
NM-283	Antivírico	Inhibidor de la replicasa NS5B	Idenix / Novartis
GL-59728	Antivírico	Inhibidor de la replicasa NS5B	Gene Labs / Novartis
GL-60667	Antivírico	Inhibidor de la replicasa NS5B	Gene Labs / Novartis
2'C MeA	Antivírico	Inhibidor de la replicasa NS5B	Gilead
PSI 6130	Antivírico	Inhibidor de la replicasa NS5B	Roche
R1626	Antivírico	Inhibidor de la replicasa NS5B	Roche
2'C Metil adenosina	Antivírico	Inhibidor de la replicasa NS5B	Merck
JTK-003	Antivírico	inhibidor de RdRp	Japan Tobacco Inc., Tokio, Japón
Levovirina	Antivírico	Ribavirina	ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, CA
Ribavirina	Antivírico	Ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Viramidina	Antivírico	Profármaco de ribavirina	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Heptazyme	Antivírico	Ribozima	Ribozyme Pharmaceuticals Inc., Boulder, CO
BILN-2061	Antivírico	Inhibidor de serina proteasa	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Alemania
SCH 503034	Antivírico	Inhibidor de serina proteasa	Schering-Plough
Zadazim	Inmunomodulador	Inmunomodulador	SciClone Pharmaceuticals Inc., San Mateo, CA
Ceplene	Inmunomodulador	Inmunomodulador	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
CELLCEPT®	Inmunosupresor	Inmunosupresor IgG de VHC	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
Civacir	Inmunosupresor	Inmunosupresor IgG de VHC	Nabi Biopharmaceuticals Inc., Boca Raton, FL
Albuferon - α	Interferón	Albúmina IFN- α 2b	Human Genome Sciences Inc., Rockville, MD
Infergen A	Interferón	IFN alfacon-1	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA
IFN omega	Interferón	IFN- ω	Intarcia Therapeutics

ES 2 690 660 T3

IFN-β y EMZ701	Interferón	IFN-β y EMZ701	Transition Therapeutics Inc., Ontario, Canadá
REBIF®	Interferón	IFN-β1a	Serono, Ginebra, Suiza
Roferon A	Interferón	IFN-α2a	F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basilea, Suiza
Intrón A	Interferón	IFN-α2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Intrón A y Zadaxin	Interferón	IFN-α2b/a1-timosina	RegeneRx Biopharma. Inc., Bethesda, MD / SciClone Pharmaceuticals Inc, San Mateo, CA
Rebetron	Interferón	IFN-α2b / ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Actimmune	Interferón	INF-γ	InterMune Inc., Brisbane, CA
Interferón-β	Interferón	Interferón-β-1a	Serono
Multiferon	Interferón	IFN de larga duración	Viragen / Valentis
Wellferon	Interferón	ILN-αn1 linfoblastoide	GlaxoSmithKline plc, Uxbridge, R. U.
Omniferon	Interferón	IFN-α natural	Viragen Inc., Plantation, FL
Pegasys	Interferón	IFN-α2a PEGilado	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
Pegasys y Ceplene	Interferón	IFN-α2a PEGilado / inmunomodulador	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
Pegasys y Ribavirina	Interferón	IFN-α2a PEGilado / ribavirina	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
PEG-Intrón	Interferón	IFN-α2b PEGilado	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
PEG-Intrón / Ribavirina	Interferón	IFN-α2b PEGilado / ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
IP-501	Protección del hígado	Antifibrótico	Indevus Pharmaceuticals Inc., Lexington, MA
IDN-6556	Protección del hígado	Inhibidor de caspasa	Idun Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
ITMN-191 (R-7227)	Antivírico	Inhibidor de serina proteasa	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA
GL-59728	Antivírico	Inhibidor de la replicasa NS5B	Genelabs
ANA-971	Antivírico	Agonista de TLR-7	Anadys
Boceprevir	Antivírico	Inhibidor de serina proteasa	Schering-Plough
TMS-435	Antivírico	Inhibidor de serina proteasa	Tibotec BVBA, Mechelen, Bélgica
BI-201335	Antivírico	Inhibidor de serina proteasa	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Alemania
MK-7009	Antivírico	Inhibidor de serina proteasa	Merck
PF-00868554	Antivírico	Inhibidor de replicasa	Pfizer
ANA598	Antivírico	Inhibidor de polimerasa NS5B no nucleosídico	Anadys Pharmaceuticals, Inc., San Diego, CA, EE. UU.
IDX375	Antivírico	Inhibidor de replicasa no nucleosídico	Idenix Pharmaceuticals, Cambridge, MA, EE. UU.
BILB 1941	Antivírico	Inhibidor de polimerasa NS5B	Boehringer Ingelheim Canada Ltd R&D, Laval, QC, Canadá
PSI-7851	Antivírico	Inhibidor de polimerasa nucleosídico	Pharmasset, Princeton, NJ, EE. UU.
VCH-759	Antivírico	Inhibidor de polimerasa NS5B	Vir °Chem Pharma

VCH-916	Antivirico	Inhibidor de polimerasa NS5B	Vir °Chem Pharma
GS-9190	Antivirico	Inhibidor de polimerasa NS5B	Gilead
Peg-Interferón lambda	Antivirico	Interferón	ZymoGenetics / Bristol-Myers Squibb

Los compuestos de la presente divulgación también pueden usarse como reactivos de laboratorio. Los compuestos pueden ser fundamentales al proporcionar herramientas de investigación para diseñar ensayos de replicación vírica, validación para sistemas de ensayo en animales y estudios de biología estructural para mejorar adicionalmente el conocimiento de los mecanismos de la enfermedad por VHC. Además, los compuestos de la presente divulgación son útiles para establecer o determinar el sitio de unión de otros compuestos antiviricos, por ejemplo, mediante inhibición competitiva.

Los compuestos de la presente divulgación pueden utilizarse también para tratar o evitar la contaminación vírica de materiales y por tanto reducen el riesgo de infección vírica de laboratorio o personal médico o pacientes que entran en contacto con dichos materiales, *por ejemplo*, sangre, tejido, instrumentos y prendas quirúrgicos, instrumentos y prendas de laboratorio y aparatos y materiales de recogida o transfusión de sangre.

Se pretende que la divulgación abarque compuestos que tienen la fórmula (I) cuando se preparan mediante procesos de síntesis o mediante procesos metabólicos, incluyendo aquellos que suceden en el cuerpo humano o animal (*in vivo*) o en procesos que se producen *in vitro*.

Las abreviaturas usadas en la presente solicitud, incluyendo particularmente en los ejemplos ilustrativos que siguen a continuación, son bien conocidas de los expertos en la materia. Algunas de las abreviaturas usadas son las siguientes: Ph para fenilo; DME para 1,2-dimetoxietano; TFA para ácido trifluoroacético; DCM para diclorometano; HATU para hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio; DMF para N,N-dimetilformamida; iPr₂EtN, DIEA o DIPEA para diisopropiletilamina; h, hr o hrs para horas; MeOD para CD₃OD; MeOH para metanol; min o mins para minutos; EtOH para etanol; Et para etilo; DMSO para dimetilsulfóxido; ta o TA/TR o Tr para temperatura ambiente o tiempo de retención (lo dictará el contexto); EDCI para clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; Boc, boc o BOC para *tert*-butoxicarbonilo; EtOAc o EtOAc para acetato de etilo; THF para tetrahydrofurano; TBDPS para *t*-butildimetilsililo; DMAP para 4-dimetilaminopiridina; TBAF para fluoruro de tetrabutilamonio; OAc para acetato; AcOH para ácido acético; SEMCl para cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo; d para días; TEA o Et₃N para trietilamina; ACN o MeCN para acetonitrilo; NCS para N-clorosuccinimida; NBS para N-bromosuccinimida; Et₂O para éter dietílico; DCE para 1,2-dicloroetano; d para días; y DEA para dietilamina.

La presente divulgación se describirá ahora en conexión con ciertas realizaciones que no están destinadas a limitar su alcance. Por el contrario, la presente divulgación cubre todas las alternativas, modificaciones y equivalentes que pueden incluirse dentro del alcance de las reivindicaciones. Por tanto, los siguientes ejemplos, que incluyen realizaciones específicas, ilustrarán una práctica de la presente divulgación, entendiéndose que los ejemplos son con fines de ilustración de ciertas realizaciones y se presentan para proporcionar lo que se cree que es la descripción más útil y comprensible de sus procedimientos y aspectos conceptuales.

Los materiales de partida pueden obtenerse a partir de fuentes comerciales o prepararse mediante métodos de literatura bien establecidos conocidos por los expertos en la materia.

SÍNTESIS DE CAPS COMUNES

Condiciones de análisis del compuesto

La evaluación de la pureza y el análisis de masas de baja resolución se llevaron a cabo en un sistema Shimadzu LC junto con un sistema Waters MICROMASS® ZQ MS. Cabe señalar que los tiempos de retención pueden variar ligeramente entre las máquinas. Condiciones LC adicionales aplicables a la sección actual, a menos que se indique lo contrario.

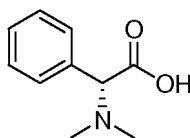
Cond.-MS-W1
 Columna = XTERRA® 3,0 X 50 mm S7
 Comienzo %B = 0
 Final %B = 100
 Tiempo de gradiente = 2 min
 Tiempo de parada = 3 min
 Caudal = 5 ml/min
 Longitud de onda = 220 nm
 Disolvente A = TFA al 0,1 % en metanol al 10 %/H₂O al 90 %

ES 2 690 660 T3

	Disolvente B	= TFA al 0,1 % en metanol al 90 %/H ₂ O al 10 %
	Cond.-MS-W2	
	Columna	= XTERRA® 3,0 X 50 mm S7
5	Comienzo %B	= 0
	Final %B	= 100
	Tiempo de gradiente	= 3 min
	Tiempo de parada	= 4 min
	Caudal	= 4 ml/min
10	Longitud de onda	= 220 nm
	Disolvente A	= TFA al 0,1 % en metanol al 10 %/H ₂ O al 90 %
	Disolvente B	= TFA al 0,1 % en metanol al 90 %/H ₂ O al 10 %
	Cond.-MS-W5	
15	Columna	= XTERRA® 3,0 X 50 mm S7
	Comienzo %B	= 0
	Final %B	= 30
	Tiempo de gradiente	= 2 min
	Tiempo de parada	= 3 min
20	Caudal	= 5 ml/min
	Longitud de onda	= 220 nm
	Disolvente A	= TFA al 0,1 % en metanol al 10 %/H ₂ O al 90 %
	Disolvente B	= TFA al 0,1 % en metanol al 90 %/H ₂ O al 10 %
	Cond.-D1	
	Columna	= XTERRA® C18 3,0 X 50 mm S7
	Comienzo %B	= 0
	Final %B	= 100
	Tiempo de gradiente	= 3 min
30	Tiempo de parada	= 4 min
	Caudal	= 4 ml/min
	Longitud de onda	= 220 nm
	Disolvente A	= TFA al 0,1 % en metanol al 10 %/H ₂ O al 90 %
	Disolvente B	= TFA al 0,1 % en metanol al 90 %/H ₂ O al 10 %
35	Cond.-D2	
	Columna	= PHENOMENEX® Luna 4,6 X 50 mm S10
	Comienzo %B	= 0
	Final %B	= 100
40	Tiempo de gradiente	= 3 min
	Tiempo de parada	= 4 min
	Caudal	= 4 ml/min
	Longitud de onda	= 220 nm
	Disolvente A	= TFA al 0,1 % en metanol al 10 %/H ₂ O al 90 %
45	Disolvente B	= TFA al 0,1 % en metanol al 90 %/H ₂ O al 10 %
	Cond.-M3	
	Columna	= XTERRA® C18 3,0 X 50 mm S7
	Comienzo %B	= 0
50	Final %B	= 40
	Tiempo de gradiente	= 2 min
	Tiempo de parada	= 3 min
	Caudal	= 5 ml/min
	Longitud de onda	= 220 nm
55	Disolvente A	= TFA al 0,1 % en metanol al 10 %/H ₂ O al 90 %
	Disolvente B	= TFA al 0,1 % en metanol al 90 %/H ₂ O al 10 %
	Condición I	
	Columna	= PHENOMENEX® Luna 3,0 X 50 mm S10
60	Comienzo %B	= 0
	Final %B	= 100
	Tiempo de gradiente	= 2 min
	Tiempo de parada	= 3 min
	Caudal	= 4 ml/min
65	Longitud de onda	= 220 nm
	Disolvente A	= TFA al 0,1 % en metanol al 10 %/H ₂ O al 90 %

ES 2 690 660 T3

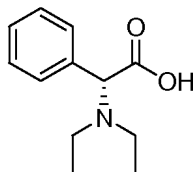
	Disolvente B	= TFA al 0,1 % en metanol al 90 %/H ₂ O al 10 %
	Condición II	
	Columna	= PHENOMENEX® Luna 4,6 X 50 mm S10
5	Comienzo %B	= 0
	Final %B	= 100
	Tiempo de gradiente	= 2 min
	Tiempo de parada	= 3 min
	Caudal	= 5 ml/min
10	Longitud de onda	= 220 nm
	Disolvente A	= TFA al 0,1 % en metanol al 10 %/H ₂ O al 90 %
	Disolvente B	= TFA al 0,1 % en metanol al 90 %/H ₂ O al 10 %
	Condición III	
15	Columna	= XTERRA® C18 3,0 x 50mm S7
	Comienzo %B	= 0
	Final %B	= 100
	Tiempo de gradiente	= 3 min
	Tiempo de parada	= 4 min
20	Caudal	= 4 ml/min
	Longitud de onda	= 220 nm
	Disolvente A	= TFA al 0,1 % en metanol al 10 %/H ₂ O al 90 %
	Disolvente B	= TFA al 0,1 % en metanol al 90 %/H ₂ O al 10 %
25	Cap-1	



30 Ácido (R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacético

Una suspensión de Pd al 10 %/C (2,0 g) en metanol (10 ml) se añadió a una mezcla de (R)-2-fenilglicina (10 g, 66,2 mmol), formaldehído (33 ml de 37 % peso en agua), HCl 1 N (30 ml) y metanol (30 ml) y se expuso a H₂ (413,69 kPa (60 psi)) durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (CELITE®) y el filtrado se concentró *al vacío*. El material en bruto resultante se recrystalizó en isopropanol para proporcionar la sal HCl de Cap-1 en forma de una aguja de color blanco (4,0 g). Rotación óptica: - 117,1° [c=9,95 mg/ml en H₂O; λ=589 nm]. RMN ¹H (DMSO-d₆, δ=2,5 ppm, 500 MHz): δ 7,43-7,34 (m, 5H), 4,14 (s, 1H), 2,43 (s, 6H); LC (Condición I): TR=0,25; CL-EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₀H₁₄NO₂ 180,10; encontrado 180,17; HRMS: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₀H₁₄NO₂ 180,1025; encontrado 180,1017.

40 Cap-2

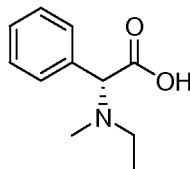


45 Ácido (R)-2-(dietilamino)-2-fenilacético

Se añadió NaBH₃CN (6,22 g, 94 mmol) en porciones durante unos pocos minutos a una mezcla enfriada (hielo/agua) de (R)-2-Fenilglicina (6,02 g, 39,8 mmol) y metanol (100 ml) y se agitó durante 5 minutos. Se añadió gota a gota acetaldehído (10 ml) durante 10 minutos y se continuó agitando a la misma temperatura de enfriamiento durante 45 minutos y a temperatura ambiente durante ~6,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo con un baño de agua enfriada con hielo, se trató con agua (3 ml) y después se inactivó con una adición gota a gota de HCl concentrado durante ~ 45 minutos hasta que el pH de la mezcla fue ~1,5- 2,0. El baño de refrigeración se retiró y se continuó la agitación mientras se añadía HCl concentrado para mantener el pH de la mezcla en aproximadamente 1,5-2,0. La mezcla de reacción se agitó durante una noche, se filtró para retirar la suspensión de color blanco y el filtrado se concentró *al vacío*. El material en bruto se recrystalizó en etanol para proporcionar la sal HCl de Cap-2 en forma de un sólido de color blanco brillante en dos cultivos (cultivo-1: 4,16 g; cultivo-2: 2,19 g). RMN ¹H (DMSO-d₆,

$\delta=2,5$ ppm, 400 MHz): 10,44 (1,00, s a, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,51 (m, 3H), 5,30 (s, 1H), 3,15 (m a, 2H), 2,98 (m a, 2H), 1,20 (s a ap., 6H). Cultivo-1: $[\alpha]^{25}_{D}$ -102,21° (c=0,357, H₂O); cultivo-2: $[\alpha]^{25}_{D}$ -99,7° (c=0,357, H₂O). LC (Condición I): TR=0,43 min; CL-EM: Anal. Calc. para $[M+H]^+$ C₁₂H₁₈NO₂: 208,13; encontrado 208,26.

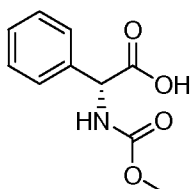
5 Cap-3



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

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

30 Cap-4



35 Ácido (R)-2-(metoxycarbonilamino)-2-fenilacético

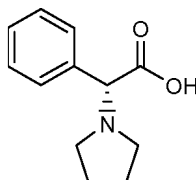
Se añadió gota a gota ClCO₂Me (3,2 ml, 41,4 mmol) a una semisolución enfriada (hielo/agua) THF (410 ml) de 2-amino-2-fenilacetato de (R)-*tert*-butilo/HCl (9,877 g, 40,52 mmol) y diisopropiletilamina (14,2 ml, 81,52 mmol) durante 6 min, y se agitó a temperatura similar durante 5,5 horas. El componente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

Se añadió gota a gota TFA (16 ml) a una solución enfriada (hielo/agua) CH₂Cl₂ (160 ml) del producto anterior durante 7 minutos, y el baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó durante 20 horas. Como la desprotección aún no estaba completa, se añadió un adicional de TFA (1,0 ml) y se continuó la agitación durante un
50 adicional de 2 horas. El componente volátil se retiró *al vacío*, y el residuo oleoso resultante se trató con éter dietílico (15 ml) y hexanos (12 ml) para proporcionar un precipitado. El precipitado se filtró y se lavó con éter dietílico/hexanos (relación ~1:3; 30 ml) y se secó *al vacío* para proporcionar Cap-4 en forma de un sólido esponjoso de color blanco (5,57 g). Rotación óptica: -176,9° [c=3,7 mg/ml en H₂O; $\lambda=589$ nm]. RMN ¹H (DMSO-d₆, $\delta=2,5$ ppm,

ES 2 690 660 T3

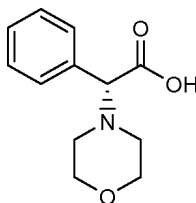
400 MHz): δ 12,84 (s a, 1H), 7,96 (d, $J = 8,3$, 1H), 7,41-7,29 (m, 5H), 5,14 (d, $J = 8,3$, 1H), 3,55 (s, 3H). LC (Condición I): TR=1,01 min; índice de homogeneidad >95 %; CL-EM: Anal. Calc. para $[M+H]^+ C_{10}H_{12}NO_4$ 210,08; encontrado 210,17; HRMS: Anal. Calc. para $[M+H]^+ C_{10}H_{12}NO_4$ 210,0766; encontrado 210,0756.

5 Cap-5



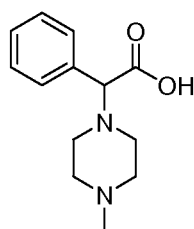
10 Una mezcla de (R)-2-fenilglicina (1,0 g, 6,62 mmol), 1,4-dibromobutano (1,57 g, 7,27 mmol) y Na_2CO_3 (2,10 g, 19,8 mmol) en etanol (40 ml) se calentó a 100 °C durante 21 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró y el filtrado se concentró *al vacío*. El residuo se disolvió en etanol y se acidificó con HCl 1 N a pH 3-4 y el componente volátil se retiró *al vacío*. El material en bruto resultante se purificó por una HPLC de fase inversa (agua/metanol/TFA) para proporcionar la sal TFA de Cap-5 en forma de una espuma semiviscosa de color blanco (1,0 g). RMN 1H (DMSO- d_6 , δ =2,5, 500 MHz) δ 10,68 (s a, 1H), 7,51 (m, 5H), 5,23 (s, 1H), 3,34 (s a ap., 2H), 3,05 (s a ap., 2H), 1,95 (s a ap., 4H); TR=0,30 minutos (Condición I); índice de homogeneidad >98%; CL-EM: Anal. Calc. para $[M+H]^+ C_{12}H_{16}NO_2$: 206,12; encontrado 206,25.

Cap-6



20 La sal TFA de Cap-6 se sintetizó a partir de (R)-2-fenilglicina y 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)etano usando el método de la preparación de Cap-5. RMN 1H (DMSO- d_6 , δ =2,5, 500 MHz) δ 12,20 (s a, 1H), 7,50 (m, 5H), 4,92 (s, 1H), 3,78 (s a ap., 4H), 3,08 (s a ap., 2H), 2,81 (s a ap., 2H); TR=0,32 minutos (Condición I); >98 %; CL-EM: Anal. Calc. para $[M+H]^+ C_{12}H_{16}NO_3$: 222,11; encontrado 222,20; HRMS: Anal. Calc. para $[M+H]^+ C_{12}H_{16}NO_3$: 222,1130; encontrado 222,1121.

Cap-7



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

30 Un solución de CH_2Cl_2 (200 ml) de cloruro de p-toluenosulfonilo (8,65 g, 45,4 mmol) se añadió gota a gota a una solución enfriada de (-5 °C) CH_2Cl_2 (200 ml) de 2-hidroxi-2-fenilacetato de (S)-bencilo (10,0 g, 41,3 mmol), trietilamina (5,75 ml, 41,3 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,504 g, 4,13 mmol), mientras que se mantenía la temperatura entre -5 °C y 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 9 horas, y después se almacenó en un congelador (-25 °C) durante 14 horas. Se dejó que se descongelara a temperatura ambiente y se lavó con agua (200 ml), HCl 1 N (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró *al vacío* para proporcionar 2-fenil-2-(tosiloxi)acetato de bencilo en forma de un aceite viscoso que solidificó después de un periodo de reposo (16,5 g). La integridad quiral del producto no se verificó y ese producto se usó para el próximo paso sin más purificación. RMN 1H (DMSO- d_6 , $\delta = 2,5$, 500 MHz) δ 7,78 (d, $J = 8,6$, 2H), 7,43-7,29 (m, 10H), 7,20 (m, 2H), 6,12 (s, 1H), 5,16 (d, $J = 12,5$, 1H), 5,10 (d, $J = 12,5$, 1H), 2,39 (s, 3H). TR=3,00 (Condición III); índice de homogeneidad >90%; CL-EM: Anal. Calc. para $[M+H]^+ C_{22}H_{20}NaO_5S$: 419,09; encontrado 419,04.

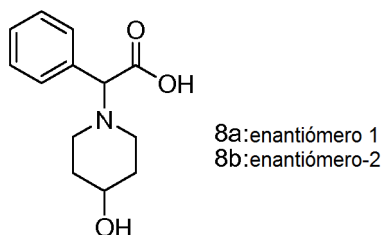
45 Una solución de THF (75 ml) de 2-fenil-2-(tosiloxi)acetato de bencilo (6,0 g, 15,1 mmol), 1-metilpiperazina (3,36 ml, 30,3 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (13,2 ml, 75,8 mmol) se calentó a 65 °C durante 7 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el componente volátil se retiró *al vacío*. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró *al vacío*. El

material en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo) para proporcionar 2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-fenilacetato de bencilo en forma de un aceite viscoso de color anaranjado-pardo (4,56 g). El análisis HPLC quiral (CHIRALCEL® OD-H) indicó que la muestra es una mezcla de estereoisómeros en una relación de 38,2 a 58,7. La separación de los estereoisómeros se realizó como sigue a continuación: el producto se disolvió en 120 ml de etanol/heptano (1:1) y se inyectó (5 ml/inyección) en una columna de HPLC quiral (Chiracel OJ, 5 cm ID x 50 cm L, 20 µm) eluyendo con 85:15 de Heptano/etanol a 75 ml/min, y controlado a 220 nm. El estereoisómero-1 (1.474 g) y el estereoisómero-2 (2.2149 g) se recuperaron como aceite viscoso. RMN ¹H (CDCl₃, 5=7,26, 500 MHz) 7,44-7,40 (m, 2H), 7,33-7,24 (m, 6H), 7,21-7,16 (m, 2H), 5,13 (d, J = 12,5, 1H), 5,08 (d, J = 12,5, 1H), 4,02 (s, 1H), 2,65-2,38 (s a ap., 8H), 2,25 (s, 3H). TR=2,10 (Condición III); índice de homogeneidad >98%; CL-EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₂₀H₂₅N₂O₂: 325,19; encontrado 325,20.

Se añadió una solución de metanol (10 ml) de cualquier estereoisómero de 2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-fenilacetato de bencilo (1,0 g, 3,1 mmol) a una suspensión de Pd al 10 %/C % (120 mg) en metanol (5,0 ml). La mezcla de reacción se expuso a un globo de hidrógeno, bajo una supervisión por monitor cuidadosa, durante <50 minutos. Inmediatamente después de la finalización de la reacción, el catalizador se filtró a través de tierra de diatomeas (CELITE®) y el filtrado se concentró *al vacío* para proporcionar Cap-7, contaminado con ácido fenilacético en forma de una espuma de color castaño (867,6 mg; la masa está por encima del rendimiento teórico). El producto se usó durante la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (DMSO-d₆, 5=2,5, 500 MHz) 5 7,44-7,37 (m, 2H), 7,37-7,24 (m, 3H), 3,92 (s, 1H), 2,63-2,48 (s a ap., 2H), 2,48-2,32 (m, 6H), 2,19 (s, 3H); TR=0,31 (Condición II); índice de homogeneidad >90%; CL-EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₃H₁₉N₂O₂: 235,14; encontrado 235,15; HRMS: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₃H₁₉N₂O₂: 235,1447; encontrado 235,1440.

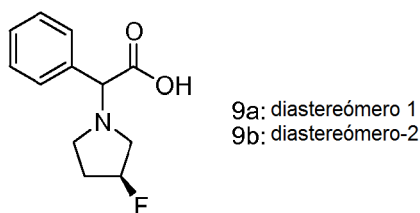
La síntesis de Cap-8 y Cap-9 se realizó de acuerdo con la síntesis de Cap-7 mediante el uso de aminas apropiadas para el paso de desplazamiento SN2 (es decir, 4-hidroxipiperidina para Cap-8 y (S)-3-fluoropirrolidina para Cap-9) y condiciones modificadas para la separación de los intermedios estereoisómeros respectivos, como se describe más adelante.

Cap-8



La separación estereoisomérica del intermedio de 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-fenil acetato de bencilo se efectuó empleando las siguientes condiciones: el compuesto (500 mg) se disolvió en etanol/heptano (5 ml/45 ml). La solución resultante se inyectó (5 ml/inyección) en una columna HPLC quiral (Chiracel OJ, 2 cm ID x 25 cm L, 10 µm) eluyendo con 80:20 de heptano/etanol a 10 ml/min, controlada por monitor a 220 nm, para proporcionar 186,3 mg del estereoisómero-1 y 209,1 mg del estereoisómero-2 en forma de aceites viscosos de color amarillo claro. Estos ésteres bencílicos se hidrogenizaron de acuerdo con la preparación de Cap-7 para proporcionar Cap-8: RMN ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,5, 500 MHz) 7,40 (d, J = 7, 2H), 7,28-7,20 (m, 3H), 3,78 (s, 1H), 3,46 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,42 (m, 2H). TR=0,28 (Condición II); índice de homogeneidad >98%; CL-EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₃H₁₈NO₃: 236,13; encontrado 236,07; HRMS: Calc. para [M+H]⁺ C₁₃H₁₈NO₃: 236,1287; encontrado 236,1283.

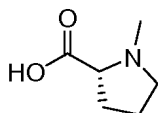
Cap-9



La separación estereoisomérica del intermedio de 2-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-2-fenilacetato de bencilo se efectuó empleando las siguientes condiciones: el éster (220 mg) se separó en una columna HPLC quiral (Chiracel OJ-H, 0,46 cm ID x 25 cm L, 5 µm) eluyendo con CO₂ al 95 %/metanol al 5 % con TFA 0,1 %, a una presión de 1000 kPa (10 bar), caudal de 70 ml/min y una temperatura de 35 °C. El eluido de HPLC para los estereoisómeros respectivos se concentró, y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (20 ml) y se lavó con un medio acuoso (10 ml de agua + solución

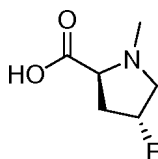
saturada de 1 ml de NaHCO₃). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró *al vacío* para proporcionar 92,5 mg de la fracción 1 y 59,6 mg de la fracción 2. Estos ésteres bencilicos se hidrogenizaron de acuerdo con la preparación de Cap-7 para preparar Cap-9a y Cap-9b. Cap-9a (diastereómero 1; la muestra es una sal TFA como resultado de la purificación en una HPLC de fase inversa usando disolvente H₂O/metanol/TFA): RMN ¹H (DMSO-d₆, δ=2,5, 400 MHz) 7,55-7,48 (m, 5H), 5,38 (d de m, J = 53,7, 1H), 5,09 (s a, 1H), 3,84-2,82 (m a, 4H), 2,31- 2,09 (m, 2H). TR=0,42 (Condición I); índice de homogeneidad >95%; CL-EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₂H₁₅FNO₂: 224,11; encontrado 224,14; Cap-9b (diastereómero-2): RMN ¹H (DMSO-d₆, δ=2,5, 400 MHz) 7,43-7,21 (m, 5H), 5,19 (d de m, J = 55,9, 1H), 3,97 (s, 1H), 2,95-2,43 (m, 4H), 2,19-1,78 (m, 2H). TR=0,44 (Condición I); CL-EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₂H₁₅FNO₂: 224,11; encontrado 224,14.

Cap-10



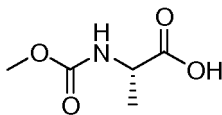
A una solución de D-prolina (2,0 g, 17 mmol) y formaldehído (2,0 ml de 37 % en peso en H₂O) en metanol (15 ml) se le añadió una suspensión de Pd al 10 %/C (500 mg) en metanol (5 ml). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 23 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra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

Cap-11



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

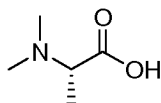
Cap-12 (igual que Cap-52)



40 ácido (S)-2-(metoxycarbonilamino)propanoico

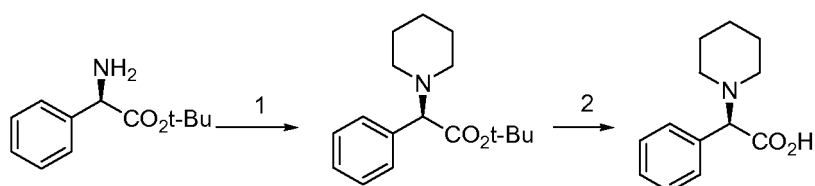
Se disolvió L-alanina (2,0 g, 22,5 mmol) en una solución acuosa al 10 % de carbonato sódico (50 ml) y se añadió una solución THF (50 ml) de cloroformiato de metilo (4,0 ml) a la misma. La mezcla de reacción se agitó en condiciones ambientales durante 4,5 horas y se concentró *al vacío*. El sólido de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

Cap-13



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

Cap-14



Cap-14

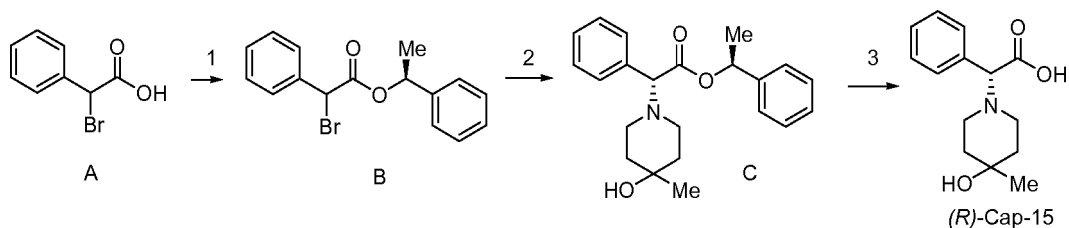
15

Ácido (R)-2-fenil-2-(piperidin-1-il)acético

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

- Etapa 2: A una solución en agitación del éster intermedio (1,12 g, 2,88 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió TFA (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y después se concentró a sequedad para dar un aceite de color amarillo claro. El aceite se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (Primesphere C-18, 30 x 100mm; CH₃CN-H₂O-TFA al 0,1 %). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a sequedad *al vacío*. Después, el residuo se disolvió en una cantidad mínima de metanol y se aplicó a cartuchos de extracción MCX LP (2x6 g). Los cartuchos se enjuagaron con metanol (40 ml) y después el compuesto deseado se eluyó usando amoníaco 2 M en metanol (50 ml). Las fracciones que contenían producto se combinaron y se concentraron y el residuo se recogió en agua. La liofilización de esta solución proporcionó el compuesto del título (0,492 g, 78 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,50 (s, 5H), 5,13 (s, 1H), 3,09 (s a, 2H), 2,92-2,89 (m, 2H), 1,74 (m, 4H), 1,48 (s a, 2H). CL-EM: Anal. Calc. para C₁₃H₁₇NO₂: 219; encontrado: 220 (M+H)⁺.

Cap-15



45

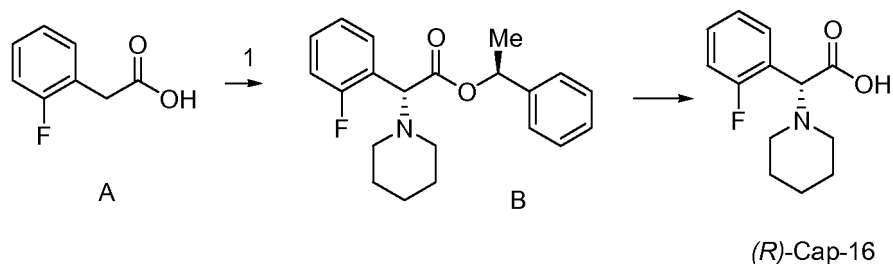
- Etapa 1: 2-bromo-2-fenilacetato de (S)-1-feniletilo. A una mezcla de ácido α-bromofenilacético (10,75 g, 0,050 mol), (S)-(-)-1-feniletanol (7,94 g, 0,065 mol) y DMAP (0,61 g, 5,0 mmol) en diclorometano seco (100 ml) se le añadió

EDCI sólido (12,46 g, 0,065 mol) de una vez. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente en Ar durante 18 horas y después se diluyó con acetato de etilo, se lavó (H₂O x 2 y salmuera), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para dar un aceite de color amarillo pálido. La cromatografía ultrarrápida (SiO₂/hexano-acetato de etilo, 4:1) de este aceite proporcionó el compuesto del título (11,64 g, 73 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,53-7,17 (m, 10H), 5,95 (c, *J* = 6,6 Hz, 0,5H), 5,94 (c, *J* = 6,6 Hz, 0,5H), 5,41 (s, 0,5H), 5,39 (s, 0,5H), 1,58 (d, *J* = 6,6 Hz, 1,5H), 1,51 (d, *J* = 6,6 Hz, 1,5H).

Etapa 2: (R)-2-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)-2-fenilacetato de (S)-1-feniletilo. A una solución de 2-bromo-2-fenilacetato de (S)-1-feniletilo (0,464 g, 1,45 mmol) en THF (8 ml) se le añadió trietilamina (0,61 ml, 4,35 mmol), seguido de yoduro de tetrabutilamonio (0,215 g, 0,58 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y después se añadió una solución de 4-metil-4-hidroxipiperidina (0,251 g, 2,18 mmol) en THF (2 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después se calentó a 55-60 °C (temperatura del baño de aceite) durante 4 horas. La mezcla de reacción enfriada después se diluyó con acetato de etilo (30 ml), se lavó (H₂O x2 y salmuera), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-60 %-hexano) para proporcionar primero el isómero (S,R) del compuesto del título (0,306 g, 60 %) en forma de un sólido de color blanco y después el correspondiente isómero (S,S) (0,120 g, 23 %), también en forma de un sólido de color blanco. Isómero (S,R): RMN ¹H (CD₃OD) δ 7,51-7,45 (m, 2H), 7,41-7,25 (m, 8H), 5,85 (c, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,05 (s, 1H), 2,56-2,45 (m, 2H), 2,41- 2,29 (m, 2H), 1,71-1,49 (m, 4H), 1,38 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,18 (s, 3H). CL-EM: Anal. Calc. para C₂₂H₂₇NO₃: 353; encontrado: 354 (M+H)⁺. isómero (S,S): RMN ¹H (CD₃OD) δ 7,41-7,30 (m, 5H), 7,20-7,14 (m, 3H), 7,06-7,00 (m, 2H), 5,85 (c, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,06 (s, 1H), 2,70-2,60 (m, 1H), 2,51 (dt, *J* = 6,6, 3,3 Hz, 1H), 2,44-2,31 (m, 2H), 1,75-1,65 (m, 1H), 1,65-1,54 (m, 3H), 1,50 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,20 (s, 3H). CL-EM: Anal. Calc. para C₂₂H₂₇NO₃: 353; encontrado: 354 (M+H)⁺.

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

Cap-16



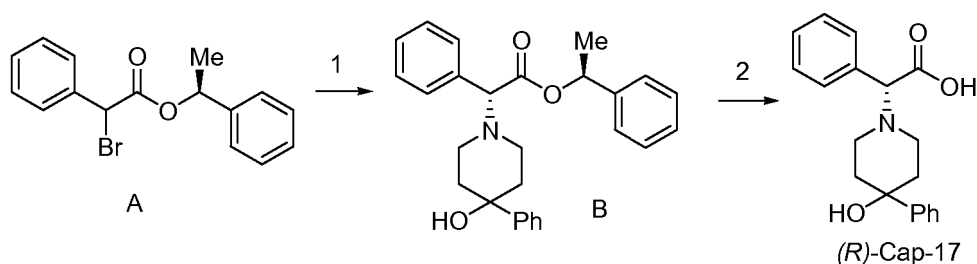
Etapa 1: 2-(2-fluorofenil)acetato de (S)-1-feniletilo. Una mezcla de ácido 2-fluorofenilacético (5,45 g, 35,4 mmol), (S)-1-feniletanol (5,62 g, 46,0 mmol), EDCI (8,82 g, 46,0 mmol) y DMAP (0,561 g, 4,60 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después, el disolvente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

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

1H), 2,39 - 2,45 (m, 4H), 1,52 - 1,58 (m, 4H), 1,40 - 1,42 (m, 1H), 1,38 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). CL-EM: Anal. Calc. para $C_{21}H_{24}FNO_2$: 341; encontrado: 342 (M+H)⁺.

5 Etapa 3: ácido (R)-2-(2-fluorofenil)-2-(piperidin-1-il)acético. Una mezcla de 2-(2-fluorofenil)-2-(piperidin-1-il)acetato de (R)-((S)-1-feniletilo) (0,737 g, 2,16 mmol) y Pd(OH)₂ al 20 %/C (0,070 g) en etanol (30 ml) se hidrogenó a temperatura ambiente y presión atmosférica (globo de H₂) durante 2 horas. Después, la solución se purgó con Ar, se filtró a través de tierra de diatomeas (CELITE®) y se concentró *al vacío*. Esto proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,503 g, 98 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,65 (ddd, $J = 9,1, 7,6, 1,5$ Hz, 1H), 7,47-7,53 (m, 1H), 7,21-7,30 (m, 2H), 3,07-3,13 (m, 4H), 1,84 (s a, 4H), 1,62 (s a, 2H). CL-EM: Anal. Calc. para $C_{13}H_{16}FNO_2$: 237; encontrado: 238 (M+H)⁺.

Cap-17

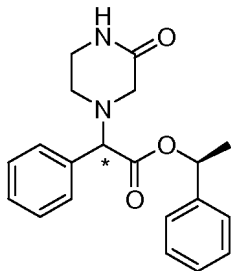
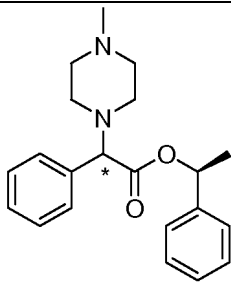
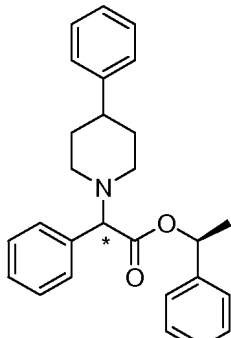


15 Etapa 1: (R)-2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidin-1-il)-2-fenilacetato de (S)-1-feniletilo. A una solución de 2-bromo-2-fenilacetato de (S)-1-feniletilo (1,50 g, 4,70 mmol) en THF (25 ml) se le añadió trietilamina (1,31 ml, 9,42 mmol), seguido de yoduro de tetrabutilamonio (0,347 g, 0,94 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y después se añadió una solución de 4-fenil-4-hidroxipiperidina (1,00 g, 5,64 mmol) en THF (5 ml).
 20 La mezcla se agitó durante 16 horas y después se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó (H₂O x2 y salmuera), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (acetato de etilo al 0-60 %-hexano) para proporcionar una mezcla de aproximadamente 2:1 de diastereómeros, como se juzgó mediante RMN ¹H. La separación de estos isómeros se realizó usando cromatografía de fluidos supercríticos (CHIRALCEL® OJ-H, 30 x 250 mm; etanol al 20 % en CO₂ a 35 °C), para dar primero el isómero (R) del compuesto del título (0,534 g, 27 %) en forma de un aceite de color amarillo y después el correspondiente isómero (S) (0,271 g, 14 %), también en forma de un aceite de color amarillo. Isómero (S,R): RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,55-7,47 (m, 4H), 7,44-7,25 (m, 10H), 7,25-7,17 (m, 1H), 5,88 (c, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,12 (s, 1H), 2,82-2,72 (m, 1H), 2,64 (dt, $J = 11,1, 2,5$ Hz, 1H), 2,58-2,52 (m, 1H), 2,40 (dt, $J = 11,1, 2,5$ Hz, 1H), 2,20 (dt, $J = 12,1, 4,6$ Hz, 1H), 2,10 (dt, $J = 12,1, 4,6$ Hz, 1H), 1,72-1,57 (m, 2H), 1,53 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H). CL-EM: Anal. Calc. para $C_{27}H_{29}NO_3$: 415; encontrado: 416 (M+H)⁺; isómero (S,S): RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,55- 7,48 (m, 2H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,38-7,30 (m, 5H), 7,25-7,13 (m, 4H), 7,08-7,00 (m, 2H), 5,88 (c, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,12 (s, 1H), 2,95-2,85 (m, 1H), 2,68 (dt, $J = 11,1, 2,5$ Hz, 1H), 2,57-2,52 (m, 1H), 2,42 (dt, $J = 11,1, 2,5$ Hz, 1H), 2,25 (dt, $J = 12,1, 4,6$ Hz, 1H), 2,12 (dt, $J = 12,1, 4,6$ Hz, 1H), 1,73 (dd, $J = 13,6, 3,0$ Hz, 1H), 1,64 (dd, $J = 13,6, 3,0$ Hz, 1H), 1,40 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). CL-EM: Anal. Calc. para $C_{27}H_{29}NO_3$: 415; encontrado: 416 (M+H)⁺.

35

Los ésteres siguientes se prepararon de un modo similar:

Intermedio 17a		<p>Diastereómero 1: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,36 (d, $J = 6,41$ Hz, 3H) 2,23-2,51 (m, 4H) 3,35 (s, 4H) 4,25 (s, 1H) 5,05 (s, 2H) 5,82 (d, $J = 6,71$ Hz, 1H) 7,15-7,52 (m, 15H). CL-EM: Anal. Calc. para: $C_{28}H_{30}N_2O_4$ 458,22; encontrado: 459,44 (M+H)⁺.</p> <p>Diastereómero 2: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,45 (d, $J = 6,71$ Hz, 3H) 2,27-2,44 (m, 4H) 3,39 (s, 4H) 4,23 (s, 1H) 5,06 (s, 2H) 5,83 (d, $J = 6,71$ Hz, 1H) 7,12 (dd, $J = 6,41, 3,05$ Hz, 2H) 7,19-7,27 (m, 3H) 7,27-7,44 (m, 10H). CL-EM: Anal. Calc. para: $C_{28}H_{30}N_2O_4$ 458,22; encontrado: 459,44 (M+H)⁺.</p>
----------------	--	---

Intermedio -17b		Diastereómero 1: TR=11,76 minutos (Condición II); CL-EM: Anal. Calc. para: C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₃ 338,16; encontrado: 339,39 (M+H) ⁺ . Diastereómero 2: TR=10,05 minutos (Condición II). CL-EM: Anal. Calc. para: C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₃ 338,16; encontrado: 339,39 (M+H) ⁺ .
Intermedio -17c		Diastereómero 1: Tr=4,55 minutos (Condición I); CL-EM: Anal. Calc. para: C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₂ 338,20; encontrado: 339,45 (M+H) ⁺ . Diastereómero 2: Tr = 6,00 minutos (Condición I). CL-EM: Anal. Calc. para: C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₂ 338,20; encontrado: 339,45 (M+H) ⁺ .
Intermedio -17d		Diastereómero 1: TR=7,19 minutos (Condición I); CL-EM: Anal. Calc. para: C ₂₇ H ₂₉ NO ₂ 399,22; encontrado: 400,48 (M+H) ⁺ . Diastereómero 2: TR=9,76 minutos (Condición I); CL-EM: Anal. Calc. para: C ₂₇ H ₂₉ NO ₂ 399,22; encontrado: 400,48 (M+H) ⁺ .

Condiciones SFC quirales para determinar el tiempo de retención:

Condición I

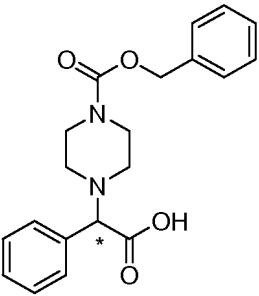
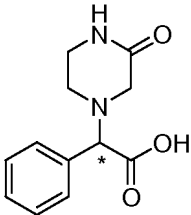
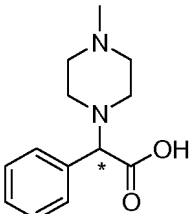
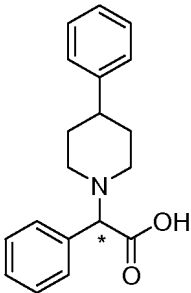
- 5 Columna: Columna CHIRALPAK® AD-H, 4,62x50 mm, 5µm
 Disolventes: CO₂ al 90 %-metanol al 10 % con DEA al 0,1 %
 Temp.: 35 °C
 Presión: 15 MPa (150 bar)
 Caudal: 2,0 ml/min.
- 10 UV controlada por monitor a 220 nm
 Inyección: 1,0 mg/3 ml de metanol

Condición II

- 15 Columna: Columna CHIRALCEL® OD-H, 4,62x50 mm, 5µm
 Disolventes: CO₂ al 90 %-metanol al 10 % con DEA al 0,1 %
 Temp.: 35 °C
 Presión: 15 MPa (150 bar)
 Caudal: 2,0 ml/min.
 UV controlada por monitor a 220 nm
- 20 Inyección: 1,0 mg/ml de metanol

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

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

Cap-17a		RTL2,21 (Condición II); RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,20-2,35 (m, 2H) 2,34-2,47 (m, 2H) 3,37 (s, 4H) 3,71 (s, 1H) 5,06 (s, 2H) 7,06-7,53 (m, 10H). CL-EM: Anal. Calc. para: C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₄ 354,16; encontrado: 355,38 (M+H) ⁺ .
Cap-17b		TR=0,27 (Condición III); CL-EM: Anal. Calc. para: C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₃ 234,10; encontrado: 235,22 (M+H) ⁺ .
Cap-17c		TR=0,48 (Condición II); CL-EM: Anal. Calc. para: C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O ₂ 234,14; encontrado: 235,31 (M+H) ⁺ .
Cap-17d		TR=2,21 (Condición I); CL-EM: Anal. Calc. para: C ₁₉ H ₂₁ NO ₂ 295,16; encontrado: 296,33 (M+H) ⁺ .

Condiciones de CL-EM para determinar el tiempo de retención:

- 5 Condición I
 Columna: PHENOMENEX® Luna 4,6 X 50 mm S10
 % B inicio = 0
 % B final = 100
 Tiempo de gradiente = 4 min
- 10 Caudal = 4 ml/min
 Longitud de onda = 220
 Disolvente A = metanol al 10 % - H₂O al 90 % - TFA al 0,1 %
 Disolvente B = metanol al 90% - H₂O al 10% - TFA al 0,1 %
- 15 Condición II
 Columna: Waters-Sunfire 4,6 X 50 mm S5
 % B inicio = 0
 % B final = 100
 Tiempo de gradiente = 2 min
- 20 Caudal = 4 ml/min
 Longitud de onda = 220
 Disolvente A = metanol al 10 % - H₂O al 90 % - TFA al 0,1 %
 Disolvente B = metanol al 90% - H₂O al 10% - TFA al 0,1 %

Condición III

Columna: PHENOMENEX® 10µ 3,0 X 50 mm

% B inicio = 0

% B final = 100

5 Tiempo de gradiente = 2 min

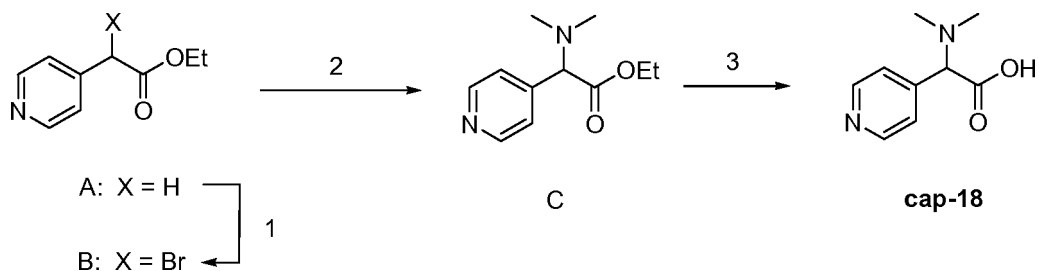
Caudal = 4 ml/min

Longitud de onda = 220

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

10

Cap-18



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

25

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

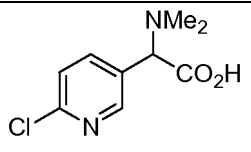
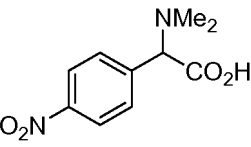
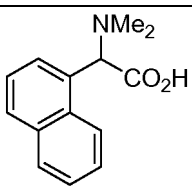
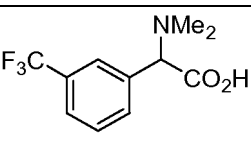
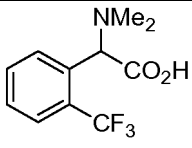
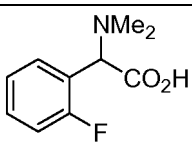
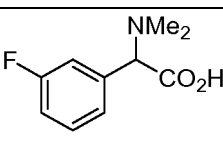
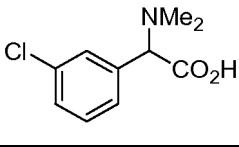
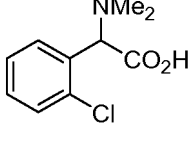
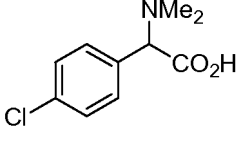
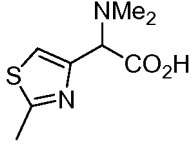
30

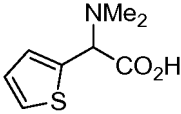
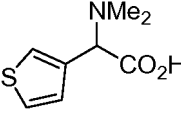
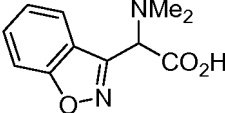
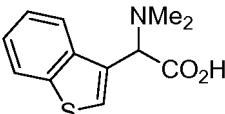
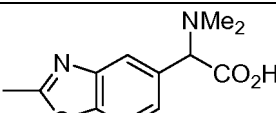
35 Etapa 3: ácido (R,S)-2-(4-piridil)-2-(N,N-dimetilamino)acético. A una solución de 2-(4-piridil)-2-(N,N-dimetilamino)acetato de (R,S)-etilo (0,200 g, 0,960 mmol) en una mezcla de THF-metanol-H₂O (1:1:1, 6 ml) se le añadió LiOH en polvo (0,120 g, 4,99 mmol) a temperatura ambiente. La solución se agitó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

40

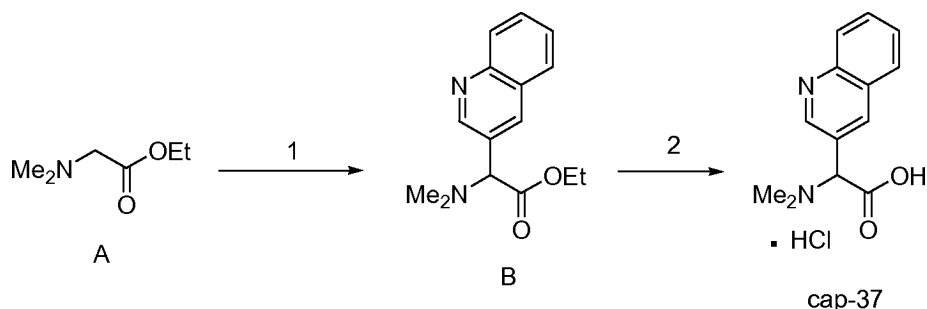
Los siguientes ejemplos se prepararon de modo similar usando el método descrito anteriormente:

Cap-19		CL-EM: Anal. Calc. para C ₉ H ₁₂ N ₂ O ₂ : 180; encontrado: 181 (M+H) ⁺ .
Cap-20		CL-EM: no ionización. RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,55 (d, <i>J</i> = 4,3 Hz, 1H), 7,84 (t ap., <i>J</i> = 5,3 Hz, 1H), 7,61 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,37 (t ap., <i>J</i> = 5,3 Hz, 1H), 4,35 (s, 1H), 2,60 (s, 6H).

Cap-21		CL-EM: Anal. Calc. para C ₉ H ₁₁ ClN ₂ O ₂ : 214,216; encontrado: 215,217 (M+H) ⁺ .
Cap-22		CL-EM: Anal. Calc. para C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₄ : 224; encontrado: 225 (M+H) ⁺ .
Cap-23		CL-EM: Anal. Calc. para C ₁₄ H ₁₅ NO ₂ : 229; encontrado: 230 (M+H) ⁺ .
Cap-24		CL-EM: Anal. Calc. para C ₁₁ H ₁₂ F ₃ NO ₂ : 247; encontrado: 248 (M+H) ⁺ .
Cap-25		CL-EM: Anal. Calc. para C ₁₁ H ₁₂ F ₃ NO ₂ : 247; encontrado: 248 (M+H) ⁺ .
Cap-26		CL-EM: Anal. Calc. para C ₁₀ H ₁₂ FNO ₂ : 197; encontrado: 198 (M+H) ⁺ .
Cap-27		CL-EM: Anal. Calc. para C ₁₀ H ₁₂ FNO ₂ : 247; encontrado: 248 (M+H) ⁺ .
Cap-28		CL-EM: Anal. Calc. para C ₁₀ H ₁₂ ClNO ₂ : 213; encontrado: 214 (M+H) ⁺ .
Cap-29		CL-EM: Anal. Calc. para C ₁₀ H ₁₂ ClNO ₂ : 213; encontrado: 214 (M+H) ⁺ .
Cap-30		CL-EM: Anal. Calc. para C ₁₀ H ₁₂ ClNO ₂ : 213; encontrado: 214 (M+H) ⁺ .
Cap-31		CL-EM: Anal. Calc. para C ₈ H ₁₂ N ₂ O ₂ S: 200; encontrado: 201 (M+H) ⁺ .

Cap-32		CL-EM: Anal. Calc. para C ₈ H ₁₁ NO ₂ S: 185; encontrado: 186 (M+H) ⁺ .
Cap-33		CL-EM: Anal. Calc. para C ₈ H ₁₁ NO ₂ S: 185; encontrado: 186 (M+H) ⁺ .
Cap-34		CL-EM: Anal. Calc. para C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₃ : 220; encontrado: 221 (M+H) ⁺ .
Cap-35		CL-EM: Anal. Calc. para C ₁₂ H ₁₃ NO ₂ S: 235; encontrado: 236 (M+H) ⁺ .
Cap-36		CL-EM: Anal. Calc. para C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₂ S: 250; encontrado: 251 (M+H) ⁺ .

Cap-37



5

Etapa 1: 2-(quinolin-3-il)-2-(N,N-dimetilamino)-acetato de (R,S)-etilo. Una mezcla de N,N-dimetilaminoacetato de etilo (0,462 g, 3,54 mmol), K₃PO₄ (1,90 g, 8,95 mmol), Pd(t-Bu₃P)₂ (0,090 g, 0,176 mmol), 3-bromoquinolina y tolueno (10 ml) se desgasificó con una corriente de burbujas de Ar durante 15 minutos. Después, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 12 horas, después de que se enfriara a temperatura ambiente y se vertió en H₂O. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x) y las fases orgánicas combinadas se lavaron (H₂O y salmuera), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó primero por HPLC fase inversa preparativa (Primesphere C-18, 30 x 100mm; CH₃CN-H₂O-5 mM NH₄OAC) y después por cromatografía ultrarrápida (SiO₂hexano-acetato de etilo, 1:1) para proporcionar el compuesto del título (0,128 g, 17 %) en forma de un aceite de color naranja. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,90 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,03-8,01 (m, 2H), 7,77 (ddd, J = 8,3, 6,8, 1,5 Hz, 1H), 7,62 (ddd, J = 8,3, 6,8, 1,5 Hz, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,13 (m, 2H), 2,22 (s, 6H), 1,15 (t, J = 7,0 Hz, 3H). CL-EM: Anal. Calc. para C₁₅H₁₈N₂O₂: 258; encontrado: 259 (M+H)⁺.

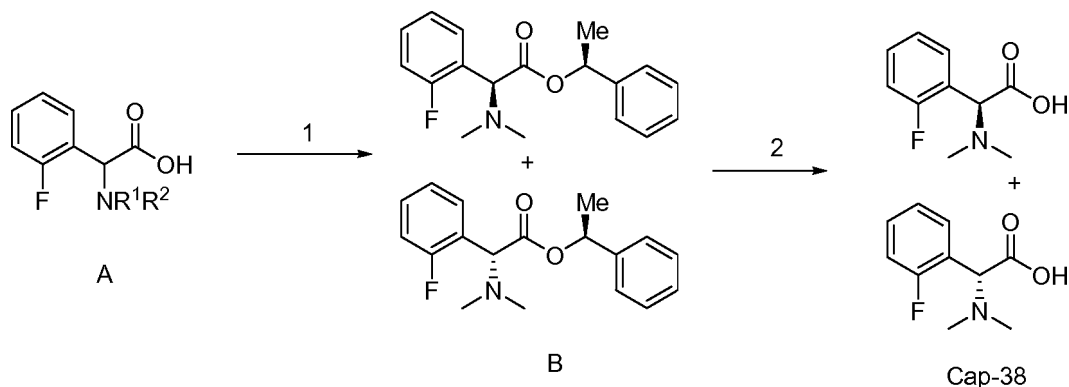
10

15

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

20

Cap-38

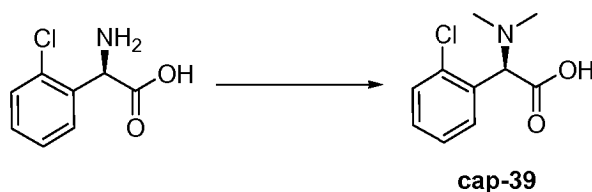


- 5 Etapa 1: 2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acetato de (R)-((S)-1-feniletilo) y 2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acetato de (S)-((S)-1-feniletilo). A una mezcla de ácido (RS)-2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acético (2,60 g, 13,19 mmol), DMAP (0,209 g, 1,71 mmol) y (S)-1-feniletanol (2,09 g, 17,15 mmol) en CH_2Cl_2 (40 ml) se le añadió EDCI (3,29 g, 17,15 mmol) y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Después, el disolvente se retiró *al vacío* y el residuo se repartió con acetato de etilo- H_2O . Las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2 x) y las fases orgánicas combinadas se lavaron (H_2O y salmuera), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (BIOTAGE®/éter dietílico al 0-50 %-hexano). La mezcla diastereomérica pura resultante se separó después por HPLC preparativa de fase inversa (Primesphere C-18, 30 x 100mm; $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-\text{TFA}$ al 0,1 %) para dar (R)-2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acetato de (S)-1-feniletilo (0,501 g, 13 %) y después (S)-2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acetato de (S)-1-feniletilo (0,727 g, 18 %), ambos como sus sales TFA. Isómero (S,R): RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,65-7,70 (m, 1H), 7,55-7,60 (ddd, $J = 9,4, 8,1, 1,5$ Hz, 1H), 7,36-7,41 (m, 2H), 7,28-7,34 (m, 5H), 6,04 (c, $J = 6,5$ Hz, 1H), 5,60 (s, 1H), 2,84 (s, 6H), 1,43 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H). CL-EM: Anal. Calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{FNO}_2$: 301; encontrado: 302 (M+H) $^+$; isómero (S,S): RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,58-7,63 (m, 1H), 7,18-7,31 (m, 6H), 7,00 (dd, $J = 8,5, 1,5$ Hz, 2H), 6,02 (c, $J = 6,5$ Hz, 1H), 5,60 (s, 1H), 2,88 (s, 6H), 1,54 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H). CL-EM: Anal. Calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{FNO}_2$: 301; encontrado: 302 (M+H) $^+$.

- Etapa 2: ácido (R)-2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acético. Una mezcla de sal TFA de 2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acetato de (R)-((S)-1-feniletilo) (1,25 g, 3,01 mmol) y $\text{Pd}(\text{OH})_2$ al 20 %/C (0,125 g) en etanol (30 ml) se hidrogenó a temperatura ambiente y presión atmosférica (globo de H_2) durante 4 horas. Después, la solución se purgó con Ar, se filtró a través de tierra de diatomeas (CELITE®) y se concentró *al vacío*. Esto dio el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,503 g, 98 %). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,53-7,63 (m, 2H), 7,33-7,38 (m, 2H), 5,36 (s, 1H), 2,86 (s, 6H). CL-EM: Anal. Calc. para $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{FNO}_2$: 197; encontrado: 198 (M+H) $^+$.

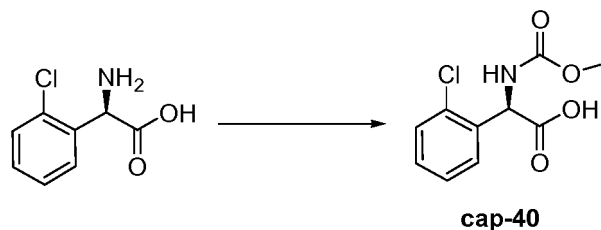
- El isómero S podría obtenerse a partir de sal TFA 2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acetato de (S)-((S)-1-feniletilo) de un modo similar.

Cap-39



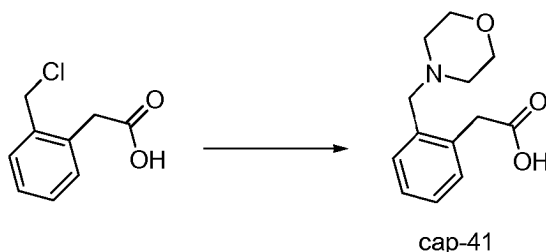
- Una mezcla de (R)-2-(2-clorofenil)glicina (0,300 g, 1,62 mmol), formaldehído (solución acuosa al 35 %, 0,80 ml, 3,23 mmol) y $\text{Pd}(\text{OH})_2$ al 20 % C (0,050 g) se hidrogenó a temperatura ambiente y presión atmosférica (globo de H_2) durante 4 horas. Después, la solución se purgó con Ar, se filtró a través de tierra de diatomeas (CELITE®) y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (Primesphere C-18, 30 x 100mm; $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-\text{TFA}$ al 0,1 %) para dar la sal TFA del compuesto del título ácido (R)-2-(dimetilamino)-2-(2-clorofenil)acético en forma de un aceite incoloro (0,290 g, 55 %). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,59-7,65 (m, 2H), 7,45-7,53 (m, 2H), 5,40 (s, 1H), 2,87 (s, 6H). CL-EM: Anal. Calc. para $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{ClNO}_2$: 213; encontrado: 214 (M+H) $^+$.

Cap-40



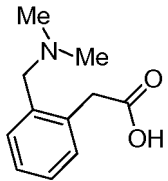
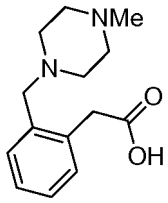
- 5 A una solución enfriada con hielo de (R)-2-(2-clorofenil)glicina (1,00 g, 5,38 mmol) y NaOH (0,862 g, 21,6 mmol) en H₂O (5,5 ml) se le añadió gota a gota cloroformiato de metilo (1,00 ml, 13,5 mmol). La mezcla se dejó en agitación a 0 °C durante 1 hora y después se acidificó mediante la adición de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

Cap-41

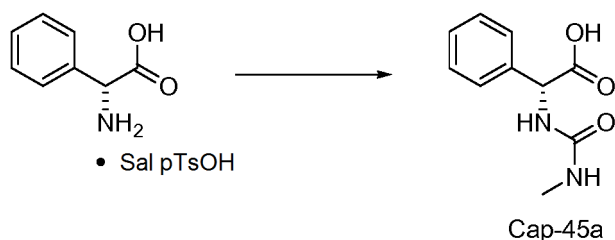


- 15 A una suspensión de ácido 2-(2-(clorometil)fenil)acético (2,00 g, 10,8 mmol) en THF (20 ml) se le añadió morfolina (1,89 g, 21,7 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con H₂O (2 x). La fase acuosa se liofilizó y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (BIOTAGE®/metanol al 0-10 %-CH₂Cl₂) para dar el compuesto del título ácido 2-(2-(morfolinometil)fenil)acético en forma de un sólido incoloro (2,22 g, 87 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,37-7,44 (m, 3H), 7,29-7,33 (m, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,83 (s a, 4H), 3,68 (s, 2H), 3,14 (s a, 4H). CL-EM: Anal. Calc. para C₁₃H₁₇NO₃: 235; encontrado: 236 (M+H)⁺.
- 25 Los siguientes ejemplos se prepararon de manera similar usando el método descrito para el Cap-41:

Cap-42		CL-EM: Anal. Calc. para C ₁₄ H ₁₉ NO ₂ : 233; encontrado: 234 (M+H) ⁺ .
Cap-43		CL-EM: Anal. Calc. para C ₁₃ H ₁₇ NO ₂ : 219; encontrado: 220 (M+H) ⁺ .

Cap-44		CL-EM: Anal. Calc. para C ₁₁ H ₁₅ NO ₂ : 193; encontrado: 194 (M+H) ⁺ .
Cap-45		CL-EM: Anal. Calc. para C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₂ : 248; encontrado: 249 (M+H) ⁺ .

Cap-45a



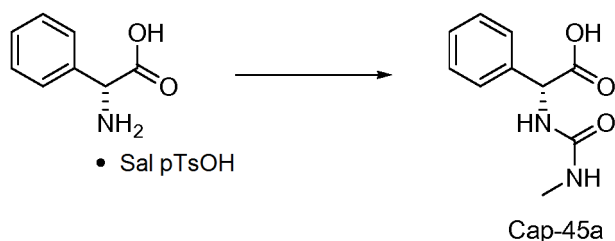
5

Se añadió HMDS (1,85 ml, 8,77 mmol) a una suspensión de p-toluenosulfonato del ácido (R)-2-amino-2-fenilacético (2,83 g, 8,77 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió en una porción isocianato de metilo (0,5 g, 8,77 mmol), se continuó agitando durante 30 minutos. La reacción se interrumpió mediante la adición de H₂O (5 ml) y el precipitado resultante se filtró, se lavó con H₂O y n-hexanos y se secó al vacío. Se recuperó ácido (R)-2-(3-metilureido)-2-fenilacético (1,5 g; 82 %) en forma de un sólido de color blanco y se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,54 (d, J = 4,88 Hz, 3H) 5,17 (d, J = 7,93 Hz, 1H) 5,95 (c, J = 4,48 Hz, 1H) 6,66 (d, J = 7,93 Hz, 1H) 7,26-7,38 (m, 5H) 12,67 (s, 1H). CL-EM: Anal. Calc. para C₁₀H₁₂N₂O₃ 208,08 encontrado 209,121 (M+H)⁺; HPLC PHENOMENEX® C-18 3,0 x 46 mm, B del 0 al 100 % durante 2 minutos, tiempo de espera 1 minuto, A = agua al 90 %, metanol al 10 %, TFA al 0,1 %, B = agua al 10 %, metanol al 90%, TFA al 0,1 %, TR = 1,38 min, índice de homogeneidad 90 %.

10

15

Cap-46

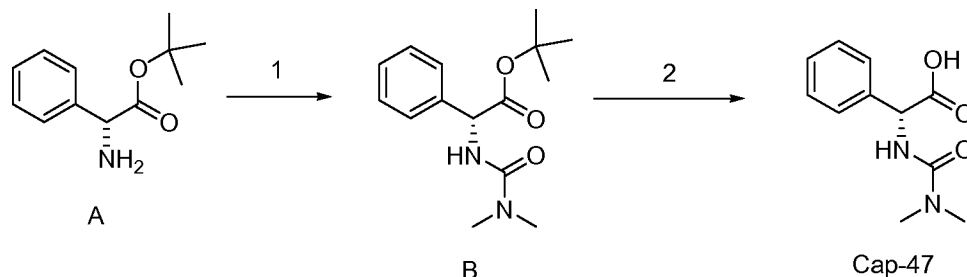


20

El producto deseado se preparó de acuerdo con el método descrito para Cap-45a. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,96 (t, J = 7,17 Hz, 3H) 2,94-3,05 (m, 2H) 5,17 (d, J = 7,93 Hz, 1H) 6,05 (t, J = 5,19 Hz, 1H) 6,60 (d, J = 7,63 Hz, 1H) 7,26-7,38 (m, 5H) 12,68 (s, 1H). CL-EM: Anal. Calc. para C₁₁H₁₄N₂O₃ 222,10 encontrado 223,15 (M+H)⁺. HPLC XTERRA® C-18 3,0 x 506 mm, B del 0 al 100 % durante 2 minutos, tiempo de espera 1 minuto, A = agua al 90 %, metanol al 10 %, H₃PO₄ al 0,2 %, B = agua al 10 %, metanol al 90%, H₃PO₄ al 0,2 %, TR = 0,87 min, índice de homogeneidad 90 %.

25

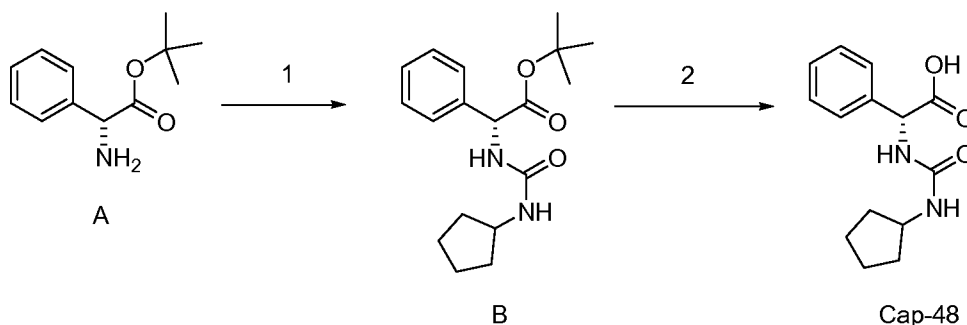
Cap-47



- 5 Etapa 1: 2-(3,3-dimetilureido)-2-fenilacetato de (R)-*tert*-butilo. A una solución en agitación de (R)-*tert*-butil-2-amino-2-fenilacetato (1,0 g, 4,10 mmol) y base de Hunig (1,79 ml, 10,25 mmol) en DMF (40 ml) se le añadió gota a gota cloruro de dimetilcarbamóilo (0,38 ml, 4,18 mmol) durante 10 minutos. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, la reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con H₂O, HCl ac. 1 N y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. Se obtuvo 2-(3,3-dimetilureido)-2-fenilacetato de (R)-*tert*-butilo en forma de un sólido de color blanco (0,86 g; 75 %) y se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,33 (s, 9H) 2,82 (s, 6H) 5,17 (d, J = 7,63 Hz, 1H) 6,55 (d, J = 7,32 Hz, 1H) 7,24-7,41 (m, 5H). CL-EM: Anal. Calc. para C₁₅H₂₂N₂O₃ 278,16 encontrado 279,23 (M+H)⁺; HPLC PHENOMENEX® LUNA C-18 4,6 x 50 mm, B del 0 al 100 % durante 4 minutos, tiempo de espera 1 minuto, A = agua al 90 %, metanol al 10 %, TFA al 0,1 %, B = agua al 10 %, metanol al 90 %, TFA al 0,1 %, TR = 2,26 min, índice de homogeneidad 97%.

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

Cap-48

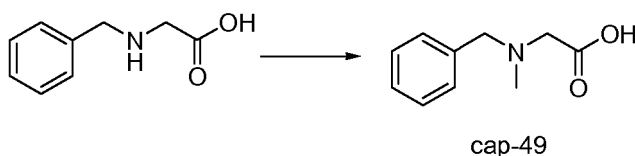


- 35 Etapa 1: 2-(3-ciclopentilureido)-2-fenilacetato de (R)-*tert*-butilo. A una solución en agitación de clorhidrato del ácido (R)-2-amino-2-fenilacético (1,0 g, 4,10 mmol) y base de Hunig (1,0 ml, 6,15 mmol) en DMF (15 ml) se le añadió gota a gota isocianato de ciclopentilo (0,46 ml, 4,10 mmol) durante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

- 45 Etapa 2: ácido (R)-2-(3-ciclopentilureido)-2-fenilacético. A una solución en agitación de 2-(3-ciclopentilureido)-2-fenilacetato de (R)-*tert*-butilo (1,31 g, 4,10 mmol) en CH₂Cl₂ (25 ml) se le añadieron gota a gota TFA (4 ml) y trietilsilano (1,64 ml; 10,3 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Los

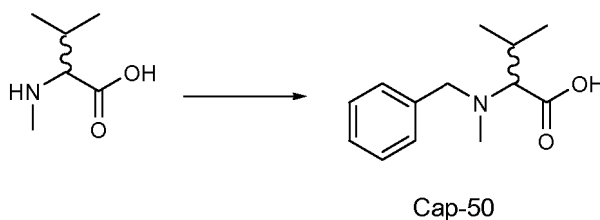
componentes volátiles se retiraron a presión reducida y el producto en bruto se recristalizó en acetato de etilo/pentanos para producir ácido (R)-2-(3-ciclopentilureido)-2-fenilacético en forma de un sólido de color blanco (0,69 g, 64 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,17-1,35 (m, 2H) 1,42-1,52 (m, 2H) 1,53-1,64 (m, 2H) 1,67-1,80 (m, 2H) 3,75-3,89 (m, 1H) 5,17 (d, J = 7,93 Hz, 1H) 6,12 (d, J = 7,32 Hz, 1H) 6,48 (d, J = 7,93 Hz, 1H) 7,24-7,40 (m, 5H) 12,73 (s, 1H). CL-EM: Anal. Calc. para C₁₄H₁₈N₂O₃: 262,31; encontrado: 263,15 (M+H)⁺. HPLC XTERRA® C-18 3,0 x 50 mm, B del 0 al 100 % durante 2 minutos, tiempo de espera 1 minuto, A = agua al 90 %, metanol al 10 %, H₃PO₄ al 0,2 %, B = agua al 10 %, metanol al 90 %, H₃PO₄ al 0,2 %, TR = 1,24 min, índice de homogeneidad 100%.

10 Cap-49



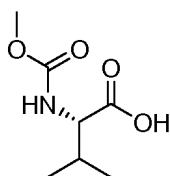
A una solución en agitación de ácido 2-(bencilamino)acético (2,0 g, 12,1 mmol) en ácido fórmico (91 ml) se le añadió formaldehído (6,94 ml, 93,2 mmol). Después de cinco horas a 70 °C, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida hasta 20 ml y precipitó un sólido de color blanco. Después de la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

25 Cap-50



A una solución en agitación de ácido 3-metil-2-(metilamino)butanoico (0,50 g, 3,81 mmol) en agua (30 ml) se le añadieron K₂CO₃ (2,63 g, 19,1 mmol) y cloruro de bencilo (1,32 g, 11,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2) y la capa acuosa se concentró a presión reducida proporcionando el producto en bruto que se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (XTERRA® 30 x 100mm, detección a 220 nm, caudal 40 ml/min, B del 20 al 80% durante 6 min; A= agua al 90 %, metanol al 10 %, TFA al 0,1 %, B = agua al 10 %, metanol al 90 %, TFA al 0,1 %) para proporcionar ácido 2-(bencil(metil)amino)-3-metilbutanoico, sal TFA (126 mg, 19 %) en forma de una cera incolora. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,98 (d, 3H) 1,07 (d, 3H) 2,33-2,48 (m, 1H) 2,54-2,78 (m, 3H) 3,69 (s, 1H) 4,24 (s, 2H) 7,29-7,65 (m, 5H). CL-EM: Anal. Calc. para: C₁₃H₁₉NO₂ 221,14; encontrado: 222,28 (M+H)⁺.

Cap-51



40

ácido (S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoico

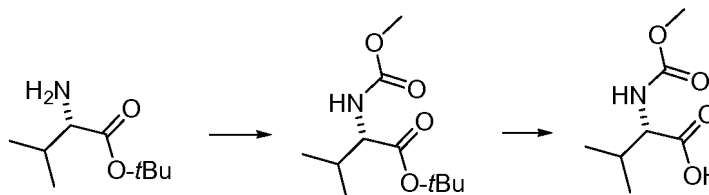
Se añadió Na₂CO₃ (1,83 g, 17,2 mmol) a una solución de NaOH (33 ml de 1 M/H₂O, 33 mmol) de L-valina (3,9 g, 33,29 mmol) y la solución resultante se enfrió con un baño de agua enfriada con hielo. Se añadió gota a gota cloroformiato de metilo (2,8 ml, 36,1 mmol) durante 15 min, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,25 h. La mezcla de reacción se lavó con éter (50 ml, 3x), y la fase acuosa se enfrió con un baño de agua enfriada con hielo y se acidificó con HCl concentrado hasta una región de pH de 1-2,

45

y se extrajo con CH_2Cl_2 (50 ml, 3x). La fase orgánica se secó (MgSO_4) y se evaporó *al vacío* para proporcionar Cap-51 en forma de un sólido de color blanco (6 g). RMN ^1H RMN para el rotámero dominante (DMSO- d_6 , $\delta=2,5$ ppm, 500 MHz): 12,54 (s, 1H), 7,33 (d, $J = 8,6$, 1H), 3,84 (dd, $J = 8,4$, 6,0, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,03 (m, 1H), 0,87 (m, 6H). HRMS: Anal. Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{NO}_4$: 176,0923; encontrado 176,0922.

5

Cap-51 (ruta alternativa)

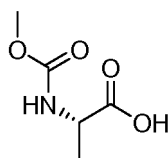


10 ácido (S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoico

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

Se añadieron secuencialmente ácido trifluoroacético (343 ml, 4,62 mol) y Et_3SiH (142 ml, 0,887 mol) a una solución de 2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoato de (*S*)-*tert*-butilo (82,0 g, 0,355 mol) en CH_2Cl_2 (675 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El componente volátil se retiró a presión disminuida y el aceite resultante se trituró con éter de petróleo (600 ml) para proporcionar un sólido de color blanco, que se filtró y se lavó con hexanos (500 ml) y éter de petróleo (500 ml). La recristalización en EtOAc/éter de petróleo proporcionó Cap-51 en forma de cristales escamosos de color blanco (54,8 g, rendimiento del 88 %). PF = 108,5-109,5 °C. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6 , $\delta = 2,5$ ppm) 12,52 (s, 1 H), 7,31 (d, $J = 8,6$, 1 H), 3,83 (dd, $J = 8,6$, 6,1, 1 H), 3,53 (s, 3 H), 1,94 - 2,07 (m, 1 H), 0,86 (dd, $J = 8,9$, 7,0, 6 H). RMN ^{13}C (126 MHz, DMSO- d_6 , $\delta = 39,2$ ppm) 173,30, 156,94, 59,48, 51,37, 29,52, 19,15, 17,98. CL-EM: $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 176,11. Anal. Calc. para $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_4$: C, 47,99; H, 7,48; N, 7,99. Encontrado: C, 48,17; H, 7,55; N, 7,99. Rotación óptica: $[\alpha]_D = -4,16$ (12,02 mg/ml; MeOH). Pureza óptica: >99,5 % ee. Nota: la evaluación de la pureza óptica se realizó sobre el éster metílico derivado de Cap-51, que se preparó bajo un protocolo de esterificación convencional de TMSCHN2 (benceno/MeOH). Condiciones analíticas HPLC: columna, CHIRALPAK® AD-H (4,6 x 250mm, 5 μm); disolvente, heptano al 95 %/IPA al 5 % (isocrático); caudal, 1 ml/min; temperatura, 35 °C; UV controlada por monitor a 205 nm. [Nota: Cap-51 también podría comprarse en Flamm.]

40 Cap-52 (igual que Cap-12)



45 ácido (S)-2-(metoxycarbonilamino)propanoico

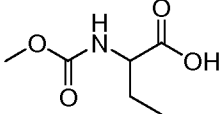
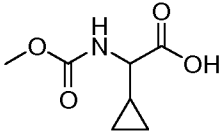
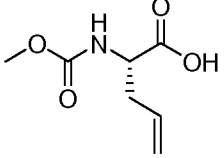
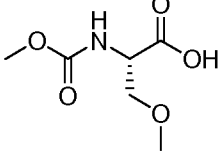
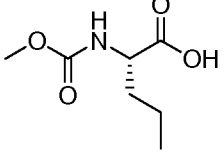
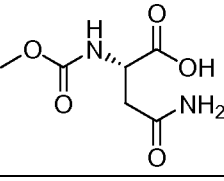
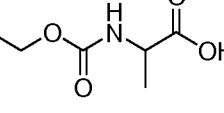
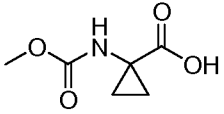
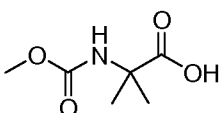
Cap-52 se sintetizó a partir de L-alanina de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de Cap-51. Para fines de caracterización, se purificó una porción del material en bruto por una HPLC de fase inversa (H_2O /metanol/TFA) para proporcionar Cap-52 en forma de un aceite viscoso incoloro. RMN ^1H (DMSO- d_6 , $\delta=2,5$ ppm, 500 MHz): 12,49 (s a, 1H), 7,43 (d, $J = 7,3$, 0,88H), 7,09 (s a ap., 0.12H), 3,97 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 1,25 (d, $J = 7,3$, 3H).

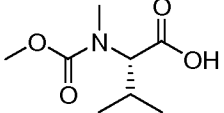
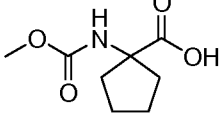
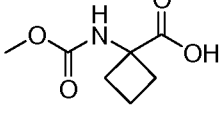
50

Cap-53 a Cap-64

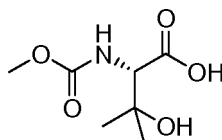
Cap-53 a Cap-64 se prepararon a partir de los materiales de partida adecuados de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de Cap-51, con modificaciones anotadas si las hubiera.

55

Cap	Estructura	Datos
Cap-53 a: (R) Cap-53b: (S) (ácido (S)-2-(metoxi-carbonil-amino)butanoico)		RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 12,51 (s a, 1H), 7,4 (d, J = 7,9, 0,9H), 7,06 (s ap., 0,1H), 3,86-3,82 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 1,75-1,67 (m, 1H), 1,62- 1,54 (m, 1H), 0,88 (d, J = 7,3, 3H). TR = 0,77 minutos (Cond. 2); CL-EM: Anal. Calc. para [M+Na] ⁺ C ₆ H ₁₁ NNaO ₄ : 184,06; encontrado 184,07. HRMS Calc. para [M+Na] ⁺ C ₆ H ₁₁ NNaO ₄ : 184,0586; encontrado 184,0592.
Cap-54a: (R) Cap-54b: (S) (ácido (S)-2-ciclopropil-2-(metoxi-carbonil-amino)acético)		RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 12,48 (s, 1H), 7,58 (d, J = 7,6, 0,9H), 7,25 (s ap., 0,1H), 3,52 (s, 3H), 3,36-3,33 (m, 1H), 1,10-1,01 (m, 1H), 0,54- 0,49 (m, 1H), 0,46-0,40 (m, 1H), 0,39-0,35 (m, 1H), 0,31-0,21 (m, 1H). HRMS Calc. para [M+H] ⁺ C ₇ H ₁₂ NO ₄ : 174,0766; encontrado 174,0771
Cap-55		RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 12,62 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,2, 0,9H), 7,07 (s ap., 0,1H), 5,80-5,72 (m, 1H), 5,10 (d, J = 17,1, 1H), 5,04 (d, J = 10,4, 1H), 4,01-3,96 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,47-2,42 (m, 1H), 2,35-2,29 (m, 1H).
Cap-56 ácido (S)-3-metoxi-2-(metoxi-carbonil-amino)propanoico		RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 12,75 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,3, 0,9H), 6,96 (s ap., 0,1H), 4,20-4,16 (m, 1H), 3,60-3,55 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,24 (s, 3H).
Cap-57		RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 12,50 (s, 1H), 8,02 (d, J = 7,7, 0,08H), 7,40 (d, J = 7,9, 0,76H), 7,19 (d, J = 8,2, 0,07H), 7,07 (d, J = 6,7, 0,09H), 4,21-4,12 (m, 0,08H), 4,06-3,97 (m, 0,07H), 3,96-3,80 (m, 0,85H), 3,53 (s, 3H), 1,69-1,51 (m, 2H), 1,39-1,26 (m, 2H), 0,85 (t, J = 7,4, 3H). LC (Cond. 2): TR = 1,39 CL-EM: Anal. Calc. para [M+H] ⁺ C ₇ H ₁₄ NO ₄ : 176,09; encontrado 176,06.
Cap-58		RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 12,63 (s a, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,31 (d, J = 8,2, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,33-4,29 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,54 (dd, J = 15,5, 5,4, 1H), 2,43 (dd, J = 15,6, 8,0, 1H). TR = 0,16 min (Cond. 2); CL-EM: Anal. Calc. para [M+H] ⁺ C ₆ H ₁₁ N ₂ O ₅ : 191,07; encontrado 191,14.
Cap-59a: (R) Cap-59b: (S)		RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 12,49 (s a, 1H), 7,40 (d, J = 7,3, 0,89H), 7,04 (s a, 0,11H), 4,00-3,95 (m, 3H), 1,24 (d, J = 13, 3H), 1,15 (t, J = 7,2, 3H). HRMS: Anal. Calc. para [M+H] ⁺ C ₆ H ₁₂ NO ₄ : 162,0766; encontrado 162,0771.
Cap-60		El material en bruto se purificó con a HPLC de fase inversa (H ₂ O/MeOH/TFA) para proporcionar un aceite viscoso incoloro que cristalizó hasta un sólido de color blanco tras la exposición a alto vacío. RMN ¹ H 1 DMSO-d ₆ , δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 12,38 (s a, 1H), 7,74 (s, 0,82H), 7,48 (s, 0,18H), 3,54/3,51 (dos s, 3H), 1,30 (m, 2H), 0,98 (m, 2H). HRMS: Anal. Calc. para [M+H] ⁺ C ₆ H ₁₀ NO ₄ : 160,0610; encontrado 160,0604.
Cap-61		RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 12,27 (s a, 1H), 7,40 (s a, 1H), 3,50 (s, 3H), 1,32 (s, 6H). HRMS: Anal. Calc. para [M+H] ⁺ C ₆ H ₁₂ NO ₄ : 162,0766; encontrado 162,0765.

Cap-62		RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 12,74 (s a, 1H), 4,21 (d, J = 10,3, 0,6H), 4,05 (d, J = 10,0, 0,4H), 3,62/3,60 (dos singletes, 3H), 3,0 (s, 3H), 2,14-2,05 (m, 1H), 0,95 (d, J = 6,3, 3H), 0,81 (d, J = 6,6, 3H). CL-EM: Anal. Calc. para [M-H] ⁻ C ₈ H ₁₄ NO ₄ : 188,09; encontrado 188,05.
Cap-63		[Nota: la reacción se dejó ejecutar durante más tiempo de lo que se observó para el procedimiento general.] RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ = 2,5 ppm, 400 MHz): 12,21 (s a, 1H), 7,42 (s a, 1H), 3,50 (s, 3H), 2,02-1,85 (m, 4H), 1,66-1,58 (m, 4H). CL-EM: Anal. Calc. para [M+H] ⁺ C ₈ H ₁₄ NO ₄ : 188,09; encontrado 188,19.
Cap-64		[Nota: la reacción se dejó ejecutar durante más tiempo de lo que se observó para el procedimiento general.] RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ = 2,5 ppm, 400 MHz): 12,35 (s a, 1H), 7,77 (s, 0,82H), 7,56/7,52 (superposición s a, 0,18H), 3,50 (s, 3H), 2,47-2,40 (m, 2H), 2,14-2,07 (m, 2H), 1,93-1,82 (m, 2H).

Cap-65



5

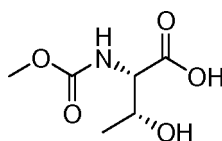
Se añadió gota a gota cloroformiato de metilo (0,65 ml, 8,39 mmol) durante 5 min a una mezcla enfriada (hielo-agua) de Na₂CO₃ (0,449 g, 4,23 mmol), NaOH (8,2 ml de 1M/H₂O, 8,2 mmol) y ácido (S⁻)-2-amino-3-hidroxi-3-metilbutanoico (1,04 g, 7,81 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 45 min, y después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

10

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

Cap-66

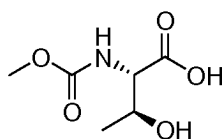
20



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

25

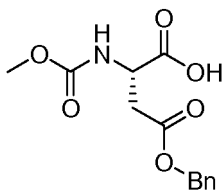
Cap-67



30

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

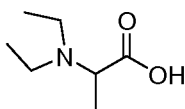
Cap-68



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

15

Cap-69a y Cap-69b



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

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

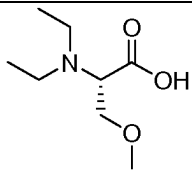
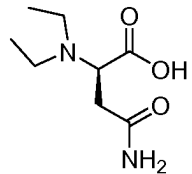
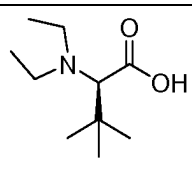
30

Cap-70 a Cap-74x

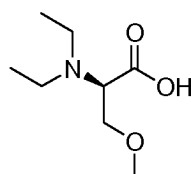
Cap-70 a Cap-74x se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de Cap-69 empleando los materiales de partida apropiados.

35

Cap-70a: (R) Cap-70b: (S)		RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 3,42 (c, J = 7,1, 1H), 2,68-2,60 (m, 4H), 1,53-1,44 (m, 4H), 1,19 (d, J = 7,3, 3H), 0,85 (t, J = 7,5, 6H). CL-EM: Anal. Calc. para [M+H] ⁺ C ₉ H ₂₀ NO ₂ : 174,15; encontrado 174,13.
Cap-71a: (R) Cap-71b: (S)		RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 3,18- 3,14 (m, 1H), 2,84-2,77 (m, 2H), 2,76-2,68 (m, 2H), 1,69-1,54 (m, 2H), 1,05 (t, J = 7,2, 6H), 0,91 (t, J = 7,3, 3H). CL-EM: Anal. Calc. para [M+H] ⁺ C ₈ H ₁₈ NO ₂ : 160,13; encontrado 160,06.
Cap-72		RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 2,77- 2,66 (m, 3H), 2,39-2,31 (m, 2H), 1,94-1,85 (m, 1H), 0,98 (t, J = 7,1, 6H), 0,91 (d, J = 6,5, 3H), 0,85 (d, J = 6,5, 3H). CL-EM: Anal. Calc. para [M+H] ⁺ C ₉ H ₂₀ NO ₂ : 174,15; encontrado 174,15.

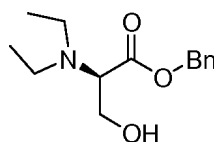
Cap-73		RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 9,5 (s a, 1H), 3,77 (dd, J = 10,8, 4,1, 1H), 3,69-3,61 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,99-2,88 (m, 4H), 1,13 (t, J = 7,2, 6H).
Cap-74		RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 7,54 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,81 (t, J = 6,6, k, 1H), 2,82- 2,71 (m, 4H), 2,63 (dd, J = 15,6, 7,0, 1H), 2,36 (dd, J = 15,4, 6,3, 1H), 1,09 (t, J = 7,2, 6H). TR = 0,125 minutos (Cond. 2); CL-EM: Anal. Calc. para [M+H] ⁺ C ₈ H ₁₇ N ₂ O ₃ : 189,12; encontrado 189,13.
Cap-74x		CL-EM: Anal. Calc. para [M+H] ⁺ C ₁₀ H ₂₂ NO ₂ : 188,17; encontrado 188,21

Cap-75



5

Cap-75, etapa a



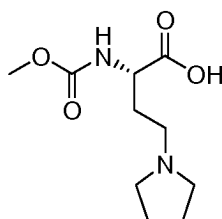
- 10 Se añadió NaBH₃CN (1,6 g, 25,5 mmol) a una solución enfriada (baño hielo/agua) de agua (25 ml)/metanol (15 ml) de H-D-Ser-OBzl HCl (2,0 g, 8,6 mmol). Se añadió gota a gota acetaldehído (1,5 ml, 12,5 mmol) durante 5 min, el baño de refrigeración se retiró, y la mezcla de reacción se agitó en condiciones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

20 Cap-75

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

30

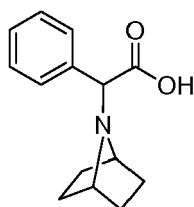
Cap-76



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

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

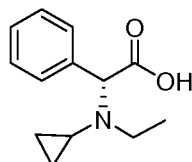
Cap-77a y Cap-77b



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

La síntesis de Cap-77 se realizó de acuerdo con el procedimiento descrito para Cap-7 usando 7-azabicyclo[2.2.1]heptano para la etapa de desplazamiento SN₂, y efectuando la separación estereoisomérica del intermedio 2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-2-fenilacetato de bencilo usando la siguiente condición: el intermedio (303,7 mg) se disolvió en etanol, y la solución resultante se inyectó en una columna HPLC quiral (columna Chiracel AD-H, 30 x 250 mm, 5 μm) eluyendo con CO₂ al 90 %-EtOH al 10 % a 70 ml/min, y una temperatura de 35 °C para proporcionar 124,5 mg del estereoisómero 1 y 133,8 mg del estereoisómero 2. Estos ésteres bencilicos se hidrogenizaron de acuerdo con la preparación de Cap-7 para proporcionar Cap-77: RMN ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 7,55 (m, 2H), 7,38-7,30 (m, 3H), 4,16 (s, 1H), 3,54 (s a ap., 2H), 2,08-1,88 (m, 4 H), 1,57-1,46 (m, 4H). LC (Cond. 1): TR = 0,67 min; CL-EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₄H₁₈NO₂: 232,13; encontrado 232,18. HRMS: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₄H₁₈NO₂: 232,1338; encontrado 232,1340.

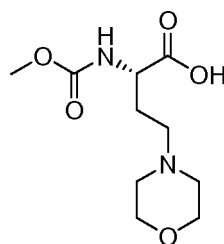
Cap-78



45

Se añadió NaCNBH₃ (0,5828 g, 9,27 mmol) a una mezcla de la sal HCl del ácido (R)-2-(etilamino)-2-fenilacético (un intermedio en la síntesis de Cap-3; 0,9923 mg, 4,60 mmol) y (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (1,640 g, 9,40 mmol) en MeOH (10 ml), y la mezcla semiheterogénea se calentó a 50 °C con un baño de aceite durante 20 h. Se añadieron más (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (150 mg, 0,86 mmol) y NaCNBH₃ (52 mg, 0,827 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante un adicional de 3,5 h. Después, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se acidificó en una región ~ de pH de 2 con HCl concentrado, y la mezcla se filtró y el filtrado se rotoevaporó. El material en bruto resultante se recogió en *i*-PrOH (6 ml) y se calentó para efectuar la disolución, y la parte no disuelta se separó por filtración y el filtrado se concentró al vacío. Aproximadamente 1/3 del material en bruto resultante se purificó con a HPLC de fase inversa (H₂O/MeOH/TFA) para proporcionar la sal TFA de Cap-78 en forma de un aceite viscoso incoloro (353 mg). RMN ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,5 ppm, 400 MHz; después del intercambio de D₂O): δ 7,56-7,49 (m, 5H), 5,35 (s, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,06 (s a ap., 1H), 2,66 (m, 1H), 1,26 (t, J = 7,3, 3H), 0,92 (m, 1H), 0,83-0,44 (m, 3H). LC (Cond. 1): TR = 0,64 min; CL-EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₃H₁₈NO₂: 220,13; encontrado 220,21. HRMS: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₃H₁₈NO₂: 220,1338; encontrado 220,1343.

15 Cap-79

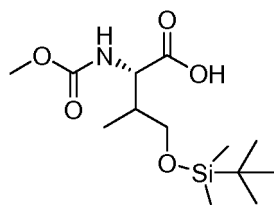


Se burbujeó ozono a través de una solución enfriada (-78 °C) de CH₂Cl₂ (5,0 ml) de Cap-55 (369 mg, 2,13 mmol) durante aproximadamente 50 min hasta que la mezcla de reacción alcanzó un tinte de color azul. Se añadió Me₂S (gotas de 10 pipetas) y la mezcla de reacción se agitó durante 35 min. El baño a -78 °C se reemplazó con un baño a -10 °C y se continuó la agitación durante un adicional de 30 min, y después el componente volátil se retiró *al vacío* para proporcionar un aceite viscoso incoloro.

Se añadió NaBH₃CN (149 mg, 2,25 mmol) a una solución de MeOH (5,0 ml) de material en bruto anterior y morfolina (500 µl, 5,72 mmol) y la mezcla se agitó en condiciones ambientales durante 4 h. Se enfrió hasta la temperatura del agua enfriada con hielo y se trató con HCl concentrado para llevar su pH a ~ 2,0, y después se agitó durante 2,5 h. El componente volátil se retiró *al vacío*, y el residuo se purificó con una combinación de resina MCX (lavado MeOH; elución NH₃ 2,0 N/MeOH) y una HPLC de fase inversa (H₂O/MeOH/TFA) para proporcionar Cap-79 que contenía una cantidad desconocida de morfolina.

Para consumir el contaminante de morfolina, se disolvió el material anterior en CH₂Cl₂ (1,5 ml) y se trató con Et₃N (0,27 ml, 1,94 mmol) seguido de anhídrido acético (0,10 ml, 1,06 mmol) y se agitó en condiciones ambientales durante 18 h. Se añadieron THF (1,0 ml) y H₂O (0,5 ml) y se continuó la agitación durante 1,5 h. El componente volátil se retiró *al vacío*, y el residuo resultante se pasó a través de resina MCX (lavado MeOH; elución NH₃ 2,0 N/MeOH) para proporcionar Cap-79 impuro en forma de un aceite de color pardo viscoso, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

40 Cap-80a y Cap-80b



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

Se añadió gota a gota SOCl₂ (6,60 ml, 90,5 mmol) durante 15 min a una mezcla enfriada (hielo-agua) de ácido (S)-3-amino-4-(benciloxi)-4-oxobutanoico (10,04 g, 44,98 mmol) y MeOH (300 ml), el baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó en condiciones ambientales durante 29 h. La mayoría del componente volátil se retiró *al vacío* y el residuo se repartió cuidadosamente entre EtOAc (150 ml) y una solución saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (150 ml, 2x), y la fase orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró *al vacío* para proporcionar 4-metil 2-aminosuccinato de (S)-1-bencilo en forma de un aceite incoloro (9,706 g). RMN ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 7,40-7,32 (m, 5H), 5,11 (s, 2H), 3,72 (t ap., J = 6,6, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,68 (dd, J = 15,9, 6,3, 1H), 2,58 (dd, J = 15,9, 6,8, 1H), 1,96 (s, 2H). LC (Cond. 1): TR = 0,90 min; CL-EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₂H₁₆NO₄: 238,11; encontrado 238,22.

Se añadió Pb(NO₃)₂ (6,06 g, 18,3 mmol) sobre 1 min hasta una solución de CH₂Cl₂ (80 ml) de 2-aminosuccinato de (S)-1-bencil 4-metilo (4,50 g, 19,0 mmol), 9-bromo-9-fenil-9H-fluoreno (6,44 g, 20,0 mmol) y Et₃N (3,0 ml, 21,5 mmol), y la mezcla heterogénea se agitó en condiciones ambientales durante 48 h. La mezcla se filtró y el filtrado se trató con MgSO₄ y se filtró de nuevo, y el filtrado final se concentró. El material en bruto resultante se sometió a una purificación BIOTAGE® (350 g de gel de sílice, elución CH₂Cl₂) para proporcionar 4-metil 2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)succinato de (S)-1-bencilo en forma de un aceite altamente viscoso incoloro (7,93 g). RMN ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 7,82 (m, 2H), 7,39-7,13 (m, 16H), 4,71 (d, J = 12,4, 1H), 4,51 (d, J = 12,6, 1H), 3,78 (d, J = 9,1, NH), 3,50 (s, 3H), 2,99 (m, 1H), 2,50-2,41 (m, 2H, parcialmente superpuesto con disolvente). LC (Cond. 1): TR = 2,16 min; CL-EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₃₁H₂₈NO₄: 478,20; encontrado 478,19.

Se añadió gota a gota LiHMDS (9,2 ml de 1,0 M/THF, 9,2 mmol) durante 10 min a una solución enfriada (-78 °C) de THF (50 ml) de 2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)succinato (S)-1-bencil 4-metilo (3,907 g, 8,18 mmol) y se agitó durante ~1 h. Se añadió gota a gota MeI (0,57 ml, 9,2 mmol) durante 8 min a la mezcla, y se continuó agitando durante 16,5 h mientras que se dejaba que el baño de refrigeración se descongelase a temperatura ambiente. Después de detenerse con una solución saturada de NH₄Cl (5 ml), la mayoría del componente orgánico se retiró *al vacío* y el residuo se repartió entre CH₂Cl₂ (100 ml) y agua (40 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró *al vacío*, y el material en bruto resultante se purificó con un BIOTAGE® (350 g gel de sílice; EtOAc al 25 %/hexanos) para proporcionar 3,65 g de unas mezclas diastereoméricas 2S/3S y 2S/3R de 3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)succinato de 1-bencil 4-metilo en ~relación 1,0:0,65 (RMN ¹H). La estereoquímica del isómero dominante no se determinó en esta unión, y la mezcla se envió al siguiente paso sin separación. Datos de RMN ¹H parciales (DMSO-d₆, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): diastereómero principal, δ 4,39 (d, J = 12,3, 1H de CH₂), 3,33 (s, 3H, superpuesto con señal H₂O), 3,50 (d, J = 10,9, NH), 1,13 (d, J = 7,1, 3H); diastereómero menor, δ 4,27 (d, J = 12,3, 1H de CH₂), 3,76 (d, J = 10,9, NH), 3,64 (s, 3H), 0,77 (d, J = 7,0, 3H). LC (Cond. 1): TR = 2,19 min; CL-EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₃₂H₃₀NO₄: 492,22; encontrado 492,15.

Se añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (20,57 ml de 1,0 M en hexanos, 20,57 mmol) durante 10 min a una solución enfriada (-78 °C) THF (120 ml) de 3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)succinato de (2S)-1-bencil 4-metilo (3,37 g, 6,86 mmol) preparada anteriormente y se agitó a -78 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se retiró del baño de refrigeración y se vertió rápidamente en -1M H₃PO₄/H₂O (250 ml) con agitación, y la mezcla se extrajo con éter (100 ml, 2x). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró *al vacío*. Una malla de gel de sílice del material en bruto se preparó y se sometió a cromatografía (EtOAc al 25 %/hexanos; elución por gravedad) para proporcionar 1,1 g de 4-hidroxi-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2S,3S)-bencilo, contaminado con alcohol bencilico, en forma de un aceite viscoso incoloro y 4-hidroxi-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2S,3R)-bencilo que contenía el estereoisómero (2S,3R) como una impureza. La muestra posterior se volvió a someter a las mismas condiciones de purificación por cromatografía en columna para proporcionar 750 mg de material purificado como una espuma de color blanco. [Nota: el isómero (2S, 3S) eluye antes que el isómero (2S,3R) en la condición anterior]. isómero (2S, 3S): RMN ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): 7,81 (m, 2H), 7,39-7,08 (m, 16H), 4,67 (d, J = 12,3, 1H), 4,43 (d, J = 12,4, 1H), 4,21 (t ap., J = 5,2, OH), 3,22 (d, J = 10,1, NH), 3,17 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), -2,5 (m, 1H, superpuesto con el disolvente señal), 1,58 (m, 1H), 0,88 (d, J = 6,8, 3H). LC (Cond. 1): TR = 2,00 min; CL-EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₃₁H₃₀NO₃: 464,45; encontrado 464,22. isómero (2S, 3R): RMN ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): 7,81 (d, J = 7,5, 2H), 7,39-7,10 (m, 16H), 4,63 (d, J = 12,1, 1H), 4,50 (t ap., J = 4,9, 1H), 4,32 (d, J = 12,1, 1H), 3,59-3,53 (m, 2H), 3,23 (m, 1H), 2,44 (dd, J = 9,0, 8,3, 1H), 1,70 (m, 1H), 0,57 (d, J = 6,8, 3H). LC (Cond. 1): TR = 1,92 min; CL-EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₃₁H₃₀NO₃: 464,45; encontrado 464,52.

Las asignaciones estereoquímicas relativas de los productos de reducción DIBAL se realizaron basándose en estudios NOE realizados sobre derivados de lactona preparados a partir de cada isómero mediante el empleo del siguiente protocolo: Se añadió LiHMDS (50 µl de 1,0 M/THF, 0,05 mmol) a una solución enfriada (hielo-agua) THF (2,0 ml) de 4-hidroxi-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2S,3S)-bencilo (62,7 mg, 0,135 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a similar temperatura durante ~2 h. El componente volátil se retiró *al vacío* y el residuo se repartió entre CH₂Cl₂ (30 ml), agua (20 ml) y una solución acuosa saturada de NH₄Cl (1 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró *al vacío*, y el material en bruto resultante se sometió a una purificación BIOTAGE® (40 g de gel de sílice; EtOAc al 10-15 %/hexanos) para proporcionar (3S,4S)-4-metil-3-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)dihidrofuran-2(3H)-ona en forma de una película incolora de sólido (28,1 mg). Se elaboró de manera similar 4-hidroxi-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2S,3R)-bencilo a (3S,4R)-4-metil-3-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)dihidrofuran-2(3H)-ona. isómero lactona (3S,4S): RMN ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,5 ppm, 400 MHz), 7,83 (d, J = 7,5, 2H), 7,46-7,17 (m, 11H), 4,14 (t ap., J = 8,3, 1H), 3,60 (d, J = 5,8, NH), 3,45 (t ap., J = 9,2, 1H), -2,47 (m, 1H, parcialmente superpuesto con disolvente señal), 2,16 (m, 1H), 0,27 (d, J = 6,6, 3H). LC (Cond. 1): TR = 1,98 min; CL-EM: Anal. Calc. para [M+Na]⁺ C₂₄H₂₁NNaO₂: 378,15; encontrado 378,42. isómero lactona (3S,4R): RMN ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,5 ppm, 400 MHz), 7,89 (d, J = 7,6, 1H), 7,85 (d, J = 7,3, 1H), 7,46-7,20 (m, 11H), 3,95 (dd, J = 9,1, 4,8, 1H), 3,76 (d, J = 8,8, 1H), 2,96 (d, J = 3,0, NH), 2,92 (dd, J = 6,8, 3, NCH), 1,55 (m, 1H), 0,97 (d, J = 7,0, 3H). LC (Cond. 1): TR = 2,03 min; CL-EM: Anal. Calc. para [M+Na]⁺ C₂₄H₂₁NNaO₂: 378,15; encontrado 378,49.

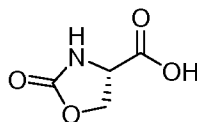
Se añadieron TBDMS-C1 (48 mg, 0,312 mmol) seguido de imidazol (28,8 mg, 0,423 mmol) a una solución CH₂Cl₂ (3 ml) de 4-hidroxi-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2S,3S)-bencilo (119,5 mg, 0,258 mmol) y la

mezcla se agitó en condiciones ambientales durante 14,25 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (30 ml) y se lavó con agua (15 ml), y la capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró *al vacío*. El material en bruto resultante se purificó con un BIOTAGE® (40 g de gel de sílice; EtOAc al 5 %/hexanos) para proporcionar 4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2S,3S)-bencilo, contaminado con impurezas basadas en TBDMS, en forma de un aceite viscoso incoloro (124,4 mg). Se elaboró 4-hidroxi-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2S,3R)-bencilo de manera similar a 4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2S,3R)-bencilo. isómero de silil éter (2S,3S): RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ = 2,5 ppm, 400 MHz), 7,82 (d, J = 4,1, 1H), 7,80 (d, J = 4,0, 1H), 7,38-7,07 (m, 16 H), 4,70 (d, J = 12,4, 1H), 4,42 (d, J = 12,3, 1H), 3,28-3,19 (m, 3H), 2,56 (dd, J = 10,1, 5,5, 1H), 1,61 (m, 1H), 0,90 (d, J = 6,8, 3H), 0,70 (s, 9H), -0,13 (s, 3H), -0,16 (s, 3H). LC (Cond. 1, en donde el tiempo de ejecución se extendió a 4 min): TR = 3,26 min; CL-EM: Anal. Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{37}\text{H}_{44}\text{NO}_3\text{Si}$: 578,31; encontrado 578,40. isómero de silil éter (2S,3R): RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ = 2,5 ppm, 400 MHz), 7,82 (d, J = 3,0, 1H), 7,80 (d, J = 3,1, 1H), 7,39-7,10 (m, 16H), 4,66 (d, J = 12,4, 1H), 4,39 (d, J = 12,4, 1H), 3,61 (dd, J = 9,9, 5,6, 1H), 3,45 (d, J = 9,5, 1H), 3,41 (dd, J = 10, 6,2, 1H), 2,55 (dd, J = 9,5, 7,3, 1H), 1,74 (m, 1H), 0,77 (s, 9H), 0,61 (d, J = 7,1, 3H), -0,06 (s, 3H), -0,08 (s, 3H).

Un globo de hidrógeno se unió a una mezcla de 4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2S,3S)-bencilo (836 mg, 1,447 mmol) y Pd al 10 %/C (213 mg) en EtOAc (16 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante ~ 21 h, en donde el globo se recargó con H_2 según sea necesario. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas (CELITE®-545), y el lecho se lavó con EtOAc (200 ml), EtOAc/MeOH (mezcla 1:1, 200 ml) y MeOH (750 ml). La fase orgánica combinada se concentró, y una malla de gel de sílice se preparó a partir del material en bruto resultante y se sometió a una cromatografía ultrarrápida (mezcla 8:2:1 de EtOAc/*i*-PrOH/ H_2O) para proporcionar ácido (2S,3S)-2-amino-4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3-metilbutanoico en forma de un sólido esponjoso de color blanco (325 mg). Se elaboró de manera similar 4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2S,3R)-bencilo a ácido (2S,3R)-2-amino-4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3-metilbutanoico. isómero aminoácido (2S,3S): RMN ^1H (metanol- d_4 , δ = 3,29 ppm, 400 MHz), 3,76 (dd, J = 10,5, 5,2, 1H), 3,73 (d, J = 3,0, 1H), 3,67 (dd, J = 10,5, 7,0, 1H), 2,37 (m, 1H), 0,97 (d, J = 7,0, 3H), 0,92 (s, 9H), 0,10 (s, 6H). CL-EM: Anal. Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{11}\text{H}_{26}\text{NO}_3\text{Si}$: 248,17; encontrado 248,44. isómero aminoácido (2S,3R): RMN ^1H (metanol- d_4 , δ = 3,29 ppm, 400 MHz), 3,76-3,75 (m, 2H), 3,60 (d, J = 4,1, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,06 (d, J = 7,3, 3H), 0,91 (s, 9H), 0,09 (s, 6H). Anal. Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{11}\text{H}_{26}\text{NO}_3\text{Si}$: 248,17; encontrado 248,44.

Se añadieron agua (1 ml) y NaOH (0,18 ml de 1,0 M/ H_2O , 0,18 mmol) a una mezcla de ácido (2S,3S)-2-amino-4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3-metilbutanoico (41,9 mg, 0,169 mmol) y Na_2CO_3 (11,9 mg, 0,112 mmol) y se sometió a ultrasonidos durante aproximadamente 1 min para efectuar la disolución de los reactivos. Después, la mezcla se enfrió con un baño de hielo-agua, se añadió cloroformato de metilo (0,02 ml, 0,259 mmol) durante 30 s, y se continuó la agitación vigorosa a temperatura similar durante 40 min y después a temperatura ambiente durante 2,7 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 ml), se enfrió con un baño de hielo-agua y se trató gota a gota con una solución acuosa 1,0 N de HCl (~0,23 ml). La mezcla se diluyó adicionalmente con agua (10 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (15 ml, 2x). La fase orgánica combinada se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró *al vacío* para proporcionar Cap-80a en forma de un sólido de color blanquecino. Se elaboró ácido (2S,3R)-2-amino-4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3-metilbutanoico de manera similar a Cap-80b. Cap-80a: RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ = 2,5 ppm, 400 MHz), 12,57 (s a, 1H), 7,64 (d, J = 8,3, 0,3H), 7,19 (d, J = 8,8, 0,7H), 4,44 (dd, J = 8,1, 4,6, 0,3H), 4,23 (dd, J = 8,7, 4,4, 0,7H), 3,56/3,53 (dos singletes, 3H), 3,48-3,40 (m, 2H), 2,22-2,10 (m, 1H), 0,85 (s, 9H), ~0,84 (d, 0,9H, superpuesto con señal t-Bu), 0,79 (d, J = 7, 2,1H), 0,02/0,01/0,00 (tres singletes superpuestos, 6H). CL-EM: Anal. Calc. para $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{NNaO}_5\text{Si}$: 328,16; encontrado 328,46. Cap-80b: RMN ^1H (CDCl_3 , δ = 7,24 ppm, 400 MHz), 6,00 (d a, J = 6,8, 1H), 4,36 (dd, J = 7,1, 3,1, 1H), 3,87 (dd, J = 10,5, 3,0, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,58 (dd, J = 10,6, 4,8, 1H), 2,35 (m, 1H), 1,03 (d, J = 7,1, 3H), 0,90 (s, 9H), 0,08 (s, 6H). CL-EM: Anal. Calc. para $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{NaO}_5\text{Si}$: 328,16; encontrado 328,53. Los productos en bruto se utilizaron sin purificación adicional.

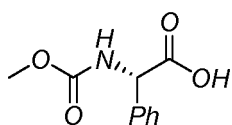
Cap-81



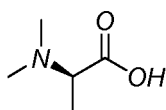
Preparado de acuerdo con el protocolo descrito por Falb et al, *Synthetic Communications*, 23:2839 (1993).

Cap-82 a Cap-85

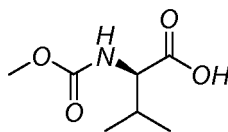
Se sintetizaron Cap-82 a Cap-85 a partir de los materiales de partida apropiados de acuerdo con el procedimiento descrito para Cap-51 o Cap-13. as muestras exhibieron perfiles espectrales similares a los de sus estereoisómeros (es decir, Cap-4, Cap-13, Cap-51 y Cap-52, respectivamente).



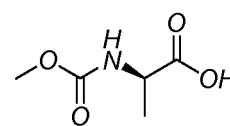
Cap-82



Cap-83

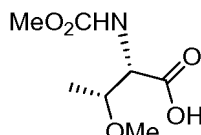


Cap-84



Cap-85

Cap-86



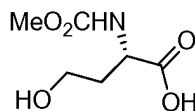
5

ácido (2S,3R)-3-metoxi-2-(metoxicarbonilamino)butanoico

A una mezcla de O-metil-L-treonina (3,0 g, 22,55 mmol), se le añadió gota a gota NaOH (0,902 g, 22,55 mmol) en H₂O (15 ml) ClCO₂Me (1,74 ml, 22,55 mmol) a 0 °C. La mezcla se dejó en agitación durante 12 h y se acidificó a pH 1 usando HCl 1 N. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x250 ml) y MeOH al 10 % en CH₂Cl₂ (250 ml) y las fases orgánicas combinadas se concentraron *al vacío* para proporcionar un aceite incoloro (4,18 g, 97 %) que fue de suficiente pureza para su uso en las etapas posteriores. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,19 (s, 1H), 3,92-3,97 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 1,17 (d, J = 7,7 Hz, 3H). CL-EM: Anal. Calc. para C₇H₁₃NO₅: 191; encontrado: 190 (M-H).

15

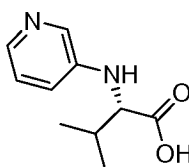
Cap-87



A una mezcla de L-homoserina (2,0 g, 9,79 mmol), Na₂CO₃ (2,08 g, 19,59 mmol) en H₂O (15 ml) se le añadió gota a gota ClCO₂Me (0,76 ml, 9,79 mmol) a 0 °C. La mezcla se dejó en agitación durante 48 h y se acidificó a pH 1 usando HCl 1 N. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2X250 ml) y las fases orgánicas combinadas se concentraron *al vacío* para proporcionar un sólido incoloro (0,719 g, 28 %) que fue de suficiente pureza para su uso en las etapas posteriores. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,23 (dd, J = 4,5, 9,1 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,43-3,49 (m, 2H), 2,08 - 2,14 (m, 1H), 1,82 - 1,89 (m, 1H). CL-EM: Anal. Calc. para C₇H₁₃NO₅: 191; encontrado: 192 (M+H)⁺.

25

Cap-88



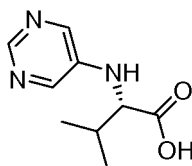
30

Una mezcla de L-valina (1,0 g, 8,54 mmol), 3-bromopiridina (1,8 ml, 18,7 mmol), K₂CO₃ (2,45 g, 17,7 mmol) y CuI (169 mg, 0,887 mmol) en DMSO (10 ml) se calentó a 100 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se vertió en H₂O (aprox. 150 ml) y se lavó con EtOAc (x 2). Las capas orgánicas se extrajeron con una pequeña cantidad de H₂O y las fases ac. combinadas se acidificaron a aprox. pH 2 con HCl 6 N. El volumen se redujo a aproximadamente un tercio y se añadieron 20 g de resina de intercambio catiónico (Strata). La suspensión se dejó en reposo durante 20 min y se cargó en una capa de resina de intercambio catiónico (Strata) (aprox. 25 g). El lecho se lavó con H₂O (200 ml), MeOH (200 ml), y después NH₃ (3 M en MeOH, 2X200 ml). Las fracciones apropiadas se concentró *al vacío* y el residuo (aprox. 1,1 g) se disolvió en H₂O, se congeló y se liofilizó. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma (1,02 g, 62 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,00 (s, a, 1H), 7,68 - 7,71 (m, 1H), 7,01 (s, a, 1H), 6,88 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,75 (s, a, 1H), 3,54 (s, 1H), 2,04 - 2,06 (m, 1H), 0,95 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,91 (d, J = 6,6 Hz, 3H). CL-EM: Anal. Calc. para C₁₀H₁₄N₂O₂: 194; encontrado: 195 (M+H)⁺.

35

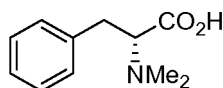
40

Cap-89



- 5 Una mezcla de L-valina (1,0 g, 8,54 mmol), 5-bromopirimidina (4,03 g, 17,0 mmol), K_2CO_3 (2,40 g, 17,4 mmol) y CuI (179 mg, 0,94 mmol) en DMSO (10 ml) se calentó a 100 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se vertió en H_2O (aprox. 150 ml) y se lavó con EtOAc (x 2). Las capas orgánicas se extrajeron con una pequeña cantidad de H_2O y las fases ac. combinadas se acidificaron a aprox. pH 2 con HCl 6 N. El volumen se redujo a aproximadamente un tercio y se añadieron 20 g de resina de intercambio catiónico (Strata). La suspensión se dejó en reposo durante 20 min y se cargó en una capa de resina de intercambio catiónico (Strata) (aprox. 25 g). El lecho se lavó con H_2O (200 ml), MeOH (200 ml), y después NH_3 (3 M en MeOH, 2x200 ml). Las fracciones apropiadas se concentró *al vacío* y el residuo (aprox. 1,1 g) se disolvió en H_2O , se congeló y se liofilizó. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma (1,02 g, 62 %). La RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) mostró que la mezcla contenía valina y la pureza no se pudo estimar. El material se usó como tal en las reacciones posteriores. CL-EM: Anal. Calc. para $C_9H_{13}N_3O_2$: 195; encontrado: 196 (M+H) $^+$.

Cap-90

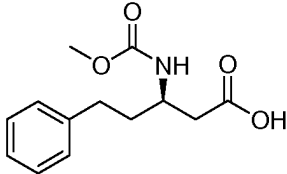
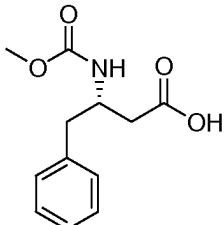
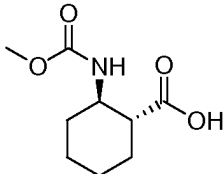
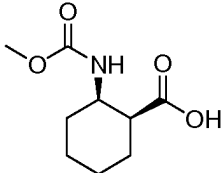
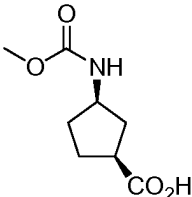
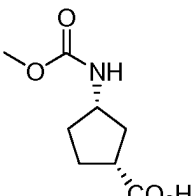
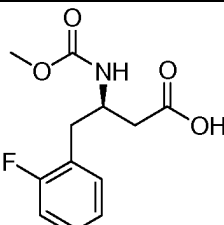


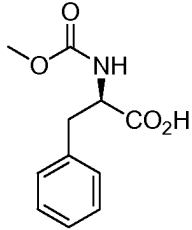
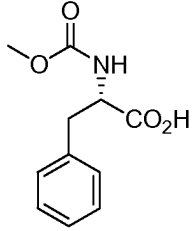
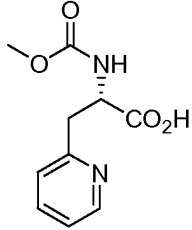
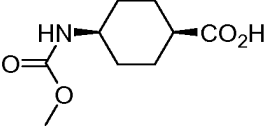
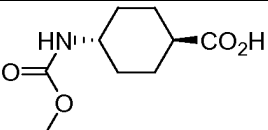

- 20 Cap-90 se preparó de acuerdo con el método descrito para la preparación de Cap-1. El material en bruto se usó como tal en las etapas posteriores. CL-EM: Anal. Calc. para $C_{11}H_{15}NO_2$: 193; encontrado: 192 (M-H) $^-$.

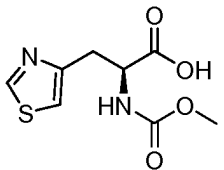
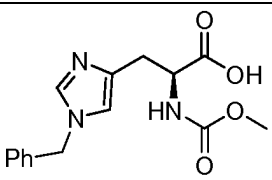
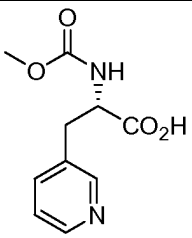
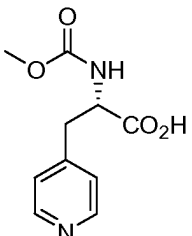
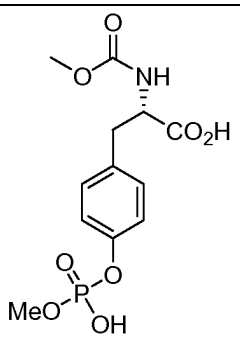
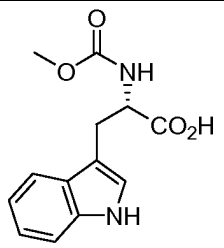
Cap-91 a Cap-116

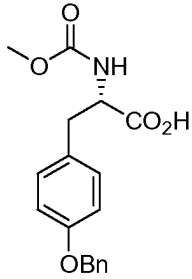
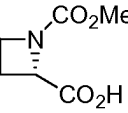
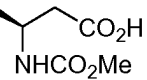
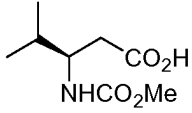
- 25 Los siguientes Caps se prepararon de acuerdo con el método usado para la preparación Cap-51 a menos que se indique lo contrario:

Cap	Estructura	CL-EM
Cap-91		CL-EM: Anal. Calc. para $C_{11}H_{13}NO_4$: 223; encontrado: 222 (M-H) $^-$.
Cap-92		CL-EM: Anal. Calc. para $C_{11}H_{13}NO_4$: 223; encontrado: 222 (M-H) $^-$.
Cap-93		CL-EM: Anal. Calc. para $C_{10}H_{12}N_2O_4$: 224; encontrado: 225 (M+H) $^+$.
Cap-94		CL-EM: Anal. Calc. para $C_8H_{11}N_3O_4$: 213; encontrado: 214 (M+H) $^+$.

Cap-95		CL-EM: Anal. Calc. para C ₁₃ H ₁₇ NO ₄ : 251; encontrado: 250 (M-H)-.
Cap-96		CL-EM: Anal. Calc. para C ₁₂ H ₁₅ NO ₄ : 237; encontrado: 236 (M-H)-.
Cap-97		CL-EM: Anal. Calc. para C ₉ H ₁₅ NO ₄ : 201; encontrado: 200 (M-H)-.
Cap-98		CL-EM: Anal. Calc. para C ₉ H ₁₅ NO ₄ : 201; encontrado: 202 (M+H) ⁺ .
Cap-99		RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 3,88 - 3,94 (m, 1H), 3,60, 3,61 (s, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,20 (m 1H), 1,82 - 1,94 (m, 3H), 1,45-1,71 (m, 2H).
Cap-99a		RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 3,88 - 3,94 (m, 1H), 3,60, 3,61 (s, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,20 (m 1H), 1,82 - 1,94 (m, 3H), 1,45-1,71 (m, 2H).
Cap-100		CL-EM: Anal. Calc. para C ₁₂ H ₁₄ NO ₄ F: 255; encontrado: 256 (M+H) ⁺ .

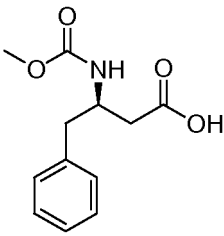
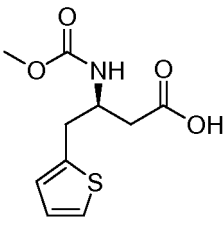
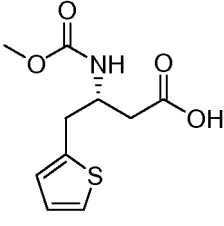
Cap-101		CL-EM: Anal. Calc. para C ₁₁ H ₁₃ NO ₄ : 223; encontrado: 222 (M-H) ⁻ .
Cap-102		CL-EM: Anal. Calc. para C ₁₁ H ₁₃ NO ₄ : 223; encontrado: 222 (M-H) ⁻ .
Cap-103		CL-EM: Anal. Calc. para C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₄ : 224; encontrado: 225 (M+H) ⁺ .
Cap-104		RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 3,60 (s, 3H), 3,50 - 3,53 (m, 1H), 2,66 - 2,69 y 2,44 - 2,49 (m, 1H), 1,91-2,01 (m, 2H), 1,62 - 1,74 (m, 4H), 1,51-1,62 (m, 2H).
Cap-105		RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 3,60 (s, 3H), 3,33 - 3,35 (m, 1H, parcialmente oscurecido mediante el disolvente), 2,37 - 2,41 y 2,16 - 2,23 (m, 1H), 1,94 - 2,01 (m, 4H), 1,43 - 1,53 (m, 2H), 1,17 - 1,29 (m, 2H).
Cap-106	 Se preparó a partir de ácido cis-4-aminociclohexano carboxílico y acetaldehído empleando un procedimiento similar al descrito para la síntesis de Cap-2. La sal HCl en bruto se pasó a través de MCX (lavado MeOH/H ₂ O/CH ₂ Cl ₂ ; elución 2 N de NH/MeOH) para proporcionar un aceite, que se disolvió en CH ₃ CN/H ₂ O y se liofilizó para proporcionar un sólido de color castaño.	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 3,16 (c, J = 7,3 Hz, 4H), 2,38 - 2,41 (m, 1H), 2,28 - 2,31 (m, 2H), 1,79 - 1,89 (m, 2H), 1,74 (ap., ddd J = 3,5, 12,5, 15,9 Hz, 2H), 1,46 (dt ap. J = 4,0, 12,9 Hz, 2H), 1,26 (t, J = 7,3 Hz, 6H)

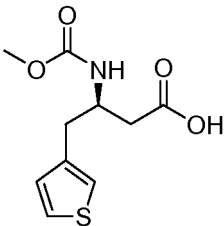
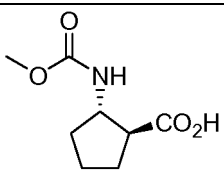
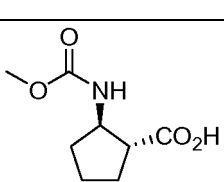
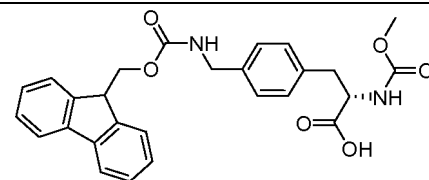
Cap-107		CL-EM: Anal. Calc. para $C_8H_{10}N_2O_4S$: 230; encontrado: 231 (M+H) ⁺ .
Cap-108		CL-EM: Anal. Calc. para $C_{15}H_{17}N_3O_4$: 303; encontrado: 304 (M+H) ⁺ .
Cap-109		CL-EM: Anal. Calc. para $C_{10}H_{12}N_2O_4$: 224; encontrado: 225 (M+H) ⁺ .
Cap-110		CL-EM: Anal. Calc. para $C_{10}H_{12}N_2O_4$: 224; encontrado: 225 (M+H) ⁺ .
Cap-111		CL-EM: Anal. Calc. para $C_{12}H_{16}NO_8P$: 333; encontrado: 334 (M+H) ⁺ .
Cap-112		CL-EM: Anal. Calc. para $C_{13}H_{14}N_2O_4$: 262; encontrado: 263 (M+H) ⁺ .

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

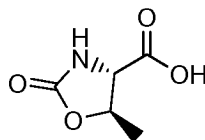
Cap-117 a Cap-123

- 5 Para la preparación de Cap-117 a Cap-123 los Boc aminoácidos se obtuvieron a partir de fuentes comerciales y se desprotegeron por tratamiento con TFA al 25 % en CH₂Cl₂. Después de completarse la reacción como se juzgó por CL-EM, los disolventes se retiraron *al vacío* y la sal TFA correspondiente del aminoácido se carbamoiató con cloroformiato de metilo de acuerdo con el procedimiento descrito para Cap-51.

Cap	Estructura	CL-EM
Cap-117		CL-EM: Anal. Calc. para C ₁₂ H ₁₅ NO ₄ : 237; encontrado: 238 (M+H) ⁺ .
Cap-118		CL-EM: Anal. Calc. para C ₁₀ H ₁₃ NO ₄ S: 243; encontrado: 244 (M+H) ⁺ .
Cap-119		CL-EM: Anal. Calc. para C ₁₀ H ₁₃ NO ₄ S: 243; encontrado: 244 (M+H) ⁺ .

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

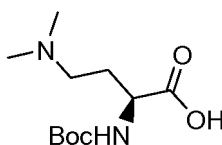
Cap-124



5

La sal clorhidrato de L-treonina *tert*-butil éster se carbamiloató de acuerdo con el procedimiento para Cap-51. La mezcla de reacción en bruto se acidificó con HCl 1 N a pH~1 y la mezcla se extrajo con EtOAc (2X50 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron *al vacío* para dar un aceite incoloro que solidificó después de un periodo de reposo. La capa acuosa se concentró *al vacío* y la mezcla resultante del producto y sales inorgánicas se trituró con EtOAc-CH₂Cl₂-MeOH (1:1:0,1) y después la fase orgánica se concentró *al vacío* para dar un aceite incoloro que se mostró por CL-EM para ser el producto deseado. Ambos cultivos se combinaron para dar 0,52 g de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 4,60 (m, 1H), 4,04 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 1,49 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H). CL-EM: Anal. Calc. para C₅H₇NO₄: 145; encontrado: 146 (M+H)⁺.

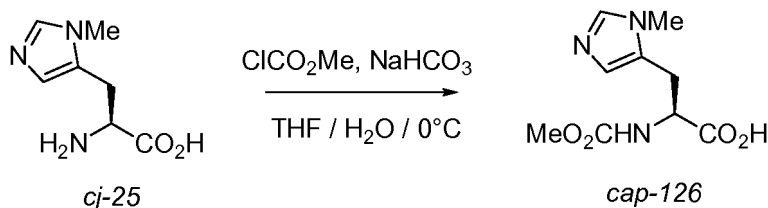
15 Cap-125



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

25

Cap-126



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

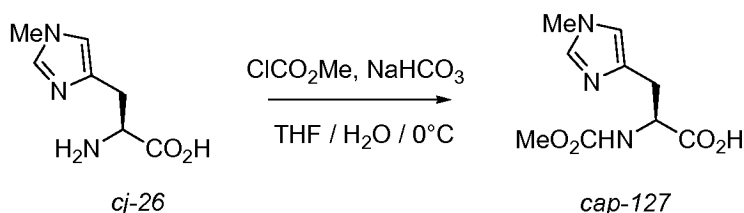
10

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

15

20

Cap-127

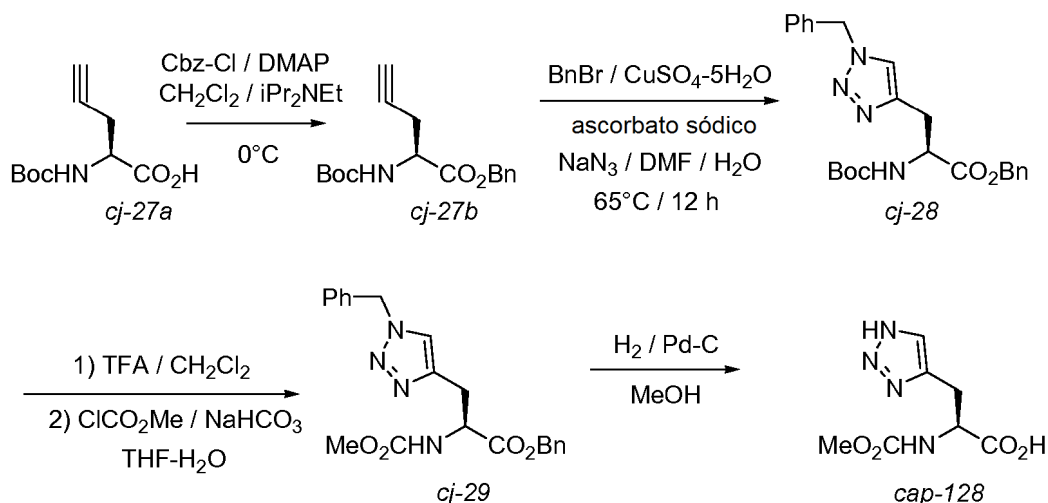


25

Cap-127 se preparó de acuerdo con el método para Cap-126 anterior partiendo de ácido (S)-2-amino-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)propanoico (1,11 g, 6,56 mmol), NaHCO₃ (1,21 g, 14,4 mmol) y ClCO₂Me (0,56 ml, 7,28 mmol). El compuesto del título se obtuvo como su sal HCl (1,79 g, >100 %) contaminado con sales inorgánicas. La CL-EM y RMN ¹H RMN mostró la presencia de aprox. el 5 % del éster metílico. La mezcla en bruto se usó como tal sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,90 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,48 (dd, J = 5,0, 8,6 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,35 (m, 1H), 3,08 (m, 1H); CL-EM: Anal. Calc. para C₉H₁₃N₃O₄: 227,09; encontrado: 228 (M+H)⁺.

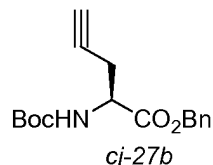
30

Preparación de Cap-128



35

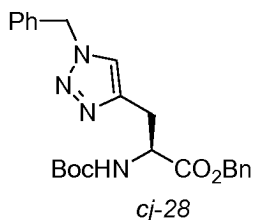
Etapa 1. Preparación de 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)pent-4-inoato de (S)-bencilo (cj-27b).



- 5 A una solución de cj-27a (1,01 g, 4,74 mmol), DMAP (58 mg, 0,475 mmol) y *i*Pr₂NEt (1,7 ml, 9,8 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) a 0 °C se le añadió Cbz-Cl (0,68 ml, 4,83 mmol). La solución se dejó en agitación durante 4 h a 0 °C, se lavó (KHSO₄ 1 N, salmuera), se secó (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (TLC 6:1 de hex:EtOAc) para dar el compuesto del título (1,30 g, 91 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,35 (s, 5H), 5,35 (d, a, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,23 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 5,17 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 4,48 - 4,53 (m, 1H), 2,68-2,81 (m, 2H), 2,00 (t, *J* = 2,5 Hz, 1H), 1,44 (s, 9H). CL-EM: Anal. Calc. para C₁₇H₂₁NO₄: 303; encontrado: 304 (M+H)⁺.

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

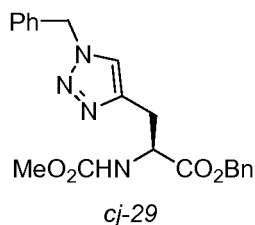
15



- A una mezcla de 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)pent-4-inoato de (S)-bencilo (0,50 g, 1,65 mmol), ascorbato sódico (0,036 g, 0,18 mmol), CuSO₄·5H₂O (0,022 g, 0,09 mmol) y NaN₃ (0,13 g, 2,1 mmol) en DMF-H₂O (5 ml, 4:1) a ta se le añadió BnBr (0,24 ml, 2,02 mmol) y la mezcla se calentó a 65 °C. Después de 5 h la CL-EM indicó baja conversión. Se añadió una porción adicional de NaN₃ (100 mg) y se continuó calentando durante 12 h. La reacción se vertió en EtOAc y H₂O y se agitó. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo 3x con EtOAc y la fase orgánica combinada se lavó (H₂O x3 y salmuera), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (BIOTAGE®, 40+M 0-MeOH al 5 % en CH₂Cl₂; TLC MeOH al 3 % en CH₂Cl₂) para proporcionar un aceite de color amarillo claro que solidificó después de un periodo de reposo (748,3 mg, 104 %). La RMN fue consistente con el producto deseado, pero sugirió la presencia de DMF. El material se usó como tal sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,84 (s, 1H), 7,27 - 7,32 (m, 10H), 5,54 (s, 2H), 5,07 (s, 2H), 4,25 (m, 1H), 3,16 (dd, *J* = 1,0, 5,3 Hz, 1H), 3,06 (dd, *J* = 5,3, 14,7 Hz), 2,96 (dd, *J* = 9,1, 14,7 Hz, 1H), 1,31 (s, 9H). CL-EM: Anal. Calc. para C₂₄H₂₈N₄O₄: 436; encontrado: 437 (M+H)⁺.

30

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

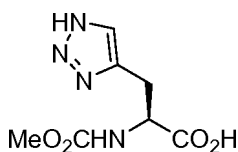


- 35 A una solución de 3-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)propanoato de (S)-bencilo (0,52 g, 1,15 mmol) en CH₂Cl₂ se le añadió TFA (4 ml). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró *al vacío* para dar un aceite incoloro que solidificó después de un periodo de reposo. Este material se disolvió en THF-H₂O y se enfrió a 0 °C. Se añadió NaHCO₃ sólido (0,25 g, 3,00 mmol) seguido de ClCO₂Me (0,25 ml, 3,25 mmol). Después de agitar durante 1,5 h la mezcla se acidificó a pH~2 con HCl 6 N y después se vertió en H₂O-EtOAc. Las capas se separaron y la fase ac. se extrajo 2x con EtOAc. Las capas org. combinadas se lavaron (H₂O y salmuera), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron *al vacío* para dar un aceite incoloro (505,8 mg, 111 %, la RMN sugirió la presencia de una impureza no identificada) que solidificó mientras permanecía en reposo en la bomba. El material se usó como tal sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,87 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,27 - 7,32 (m, 10H), 5,54 (s, 2H), 5,10 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 5,06 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 4,32 - 4,37 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,09 (dd, *J* = 5,6, 14,7 Hz, 1H), 2,98 (dd, *J* = 9,6, 14,7 Hz,

45

1H). CL-EM: Anal. Calc. para $C_{21}H_{22}N_4O_4$: 394; encontrado: 395 (M+H)⁺.

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



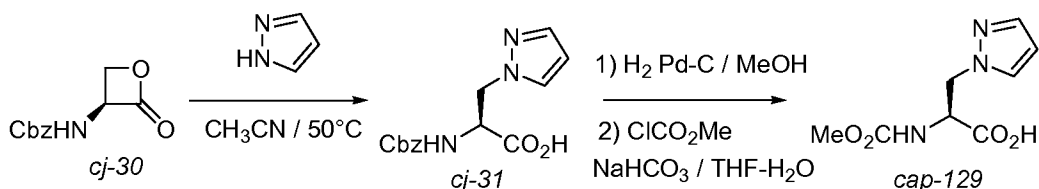
Cap-128

5

3-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(metoxicarbonilamino)propanoato de (S)-bencilo (502 mg, 1,11 mmol) se hidrogenó en presencia de Pd-C (82 mg) en MeOH (5 ml) a presión atmosférica durante 12 h. La mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas (CELITE®) y se concentró *al vacío*. Se obtuvo ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propanoico en forma de una goma incolora (266 mg, 111 %) que se contaminó con aprox. 10 % del éster metílico. El material se usó como tal sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,78 (s, a, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,19 - 4,24 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,12 (dd, *J* = 4,8 Hz, 14,9 Hz, 1H), 2,96 (dd, *J* = 9,9, 15,0 Hz, 1H). CL-EM: Anal. Calc. para $C_7H_{10}N_4O_4$: 214; encontrado: 215 (M+H)⁺.

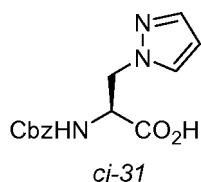
10

15 Preparación de Cap-129



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

20



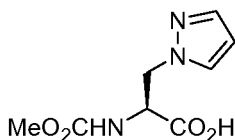
cj-31

Una suspensión de 2-oxooxetan-3-ilcarbamato de (S)-bencilo (0,67 g, 3,03 mmol) y pirazol (0,22 g, 3,29 mmol) en CH₃CN (12 ml) se calentó a 50 °C durante 24 h. La mezcla se enfrió a ta durante una noche y el sólido se filtró para proporcionar ácido (S)-2-(benciloxycarbonilamino)-3-(1H-pirazol-1-il)propanoico (330,1 mg). El filtrado se concentró *al vacío* y después se trituró con una pequeña cantidad de CH₃CN (aprox. 4 ml) para proporcionar un segundo cultivo (43,5 mg). Rendimiento total 370,4 mg (44 %). p.f. 165,5 - 168 °C. lit p.f. 168,5 - 169,5 [Veders et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 107:7105 (1985)]. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) 5 7,51 (d, *J* = 2,0, 1H), 7,48 (s, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,24-7,34 (m, 5H), 6,23 m, 1H), 5,05 (d, 12,7 H, 1H), 5,03 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 4,59 - 4,66 (m, 2H), 4,42 - 4,49 (m, 1H). CL-EM: Anal. Calc. para $C_{14}H_{15}N_3O_4$: 289; encontrado: 290 (M+H)⁺.

25

30

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



cap-129

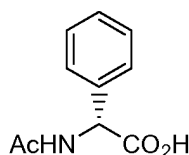
35

Ácido (S)-2-(benciloxycarbonilamino)-3-(1H-pirazol-1-il)propanoico (0,20 g, 0,70 mmol) se hidrogenó en presencia de Pd-C (45 mg) en MeOH (5 ml) a presión atmosférica durante 2 h. El producto parecía ser insoluble en MeOH, por lo tanto la mezcla de reacción se diluyó con 5 ml de H₂O y unas gotas de HCl 6 N. La solución homogénea se filtró a través de tierra de diatomeas (CELITE®), y el MeOH se retiró *al vacío*. La solución restante se congeló y se liofilizó para dar una espuma de color amarillo (188,9 mg). Este material se suspendió en THF-H₂O (1:1, 10 ml) y después se enfrió a 0 °C. A la mezcla fría se le añadió cuidadosamente NaHCO₃ (146,0 mg, 1,74 mmol) (desprendimiento de

40

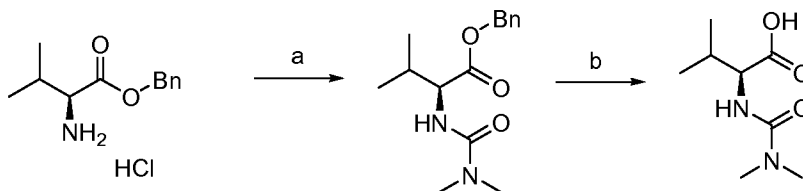
CO₂). Después de que hubiese cesado el desprendimiento de gas (aprox. 15 min) se añadió gota a gota ClCO₂Me (0,06 ml, 0,78 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 2 h y se acidificó a pH~2 con HCl 6 N y se vertió en EtOAc. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (x5). Las capas orgánicas combinadas se lavaron (salmuera), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (117,8 mg, 79 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,04 (s, 1H), 7,63 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,19 (t ap., J = 2,0 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 3,0, 12,9 Hz, 1H), 4,29 - 4,41 (m, 2H), 3,48 (s, 3H). CL-EM: Anal. Calc. para C₈H₁₁N₃O₄: 213; encontrado: 214 (M+H)⁺.

Cap-130



Cap-130 se preparó por acilación (R)-fenilglicina disponible en el mercado análoga a la del procedimiento dado en: Calmes, M. et al., *Tetrahedron*, 43(10):2285 (1987).

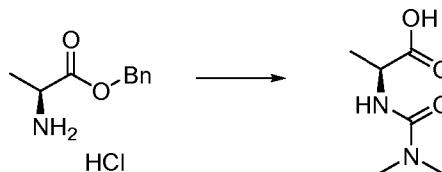
Cap-131



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

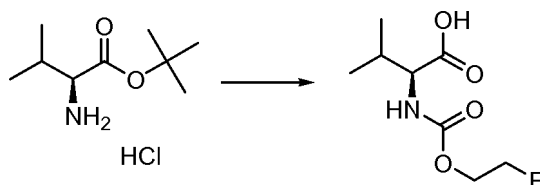
Etapa b: A una solución de MeOH (50 ml) del intermedio preparado anterior (2,35 g; 8,45 mmol) se le añadió Pd/C (10 %; 200 mg) y la suspensión resultante de color negro se lavó abundantemente con N₂ (3 x) y se colocó en 1 atm de H₂. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se filtró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

Cap-132



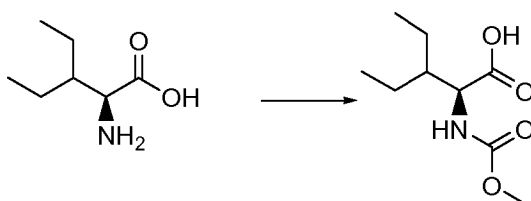
Cap-132 se preparó a partir de clorhidrato de 2-aminopropanoato de (S)-bencilo de acuerdo con el método descrito para Cap-131. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,27 (d, J = 7,32 Hz, 3H), 2,80 (s, 6H), 4,06 (ct, 1H), 6,36 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 12,27 (s, 1H). LC (Cond. 1): TR = 0,15 min; EM: Anal. Calc.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

Cap-133



- 5 Cap-133 se preparó a partir de clorhidrato de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-*terc*-butilo y cloroformiato de 2-fluoroetilo de acuerdo con el método descrito para Cap-47. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,87 (t, $J = 6,71$ Hz, 6H), 1,97-2,10 (m, 1H), 3,83 (dd, $J = 8,39, 5,95$ Hz, 1H), 4,14-4,18 (m, 1H), 4,20-4,25 (m, 1H), 4,50-4,54 (m, 1H), 4,59-4,65 (m, 1H), 7,51 (d, $J = 8,54$ Hz, 1H), 12,54 (s, 1H).

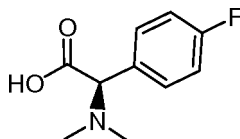
10 Cap-134



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

Cap-135

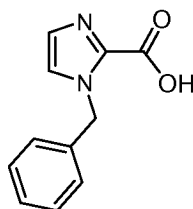
20



- 25 Una solución de ácido D-2-amino-(4-fluorofenil) (338 mg, 2,00 mmol), HCl 1N en éter dietílico (2,0 ml, 2,0 mmol) y formalina (37 %, 1 ml) en metanol (5 ml) se sometió a hidrogenación de globo sobre paladio al 10 % sobre carbono (60 mg) durante 16 h a 25 °C. Después, la mezcla se filtró a través de CELITE® para proporcionar la sal HCl de Cap-135 en forma de una espuma de color blanco (316 mg, 80 %). RMN ^1H (300 MHz, MeOH- d_4) δ 7,59 (dd, $J = 8,80, 5,10$ Hz, 2H), 7,29 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H), 5,17 (s, 1H), 3,05 (s muy a, 3H), 2,63 (s muy a, 3H); $T_r = 0,19$ min (Cond.-EM-W5); índice de homogeneidad del 95 %; LRMS: Anal. Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{FNO}_2$: 198,09; encontrado: 198,10.

30

Cap-136

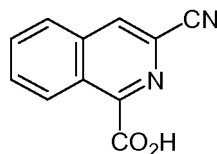


- 35 A una suspensión enfriada (-50 °C) de 1-bencil-1H-imidazol (1,58 g, 10,0 mmol) en éter dietílico anhidro (50 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota *n*-butillitio (2,5 M en hexanos, 4,0 ml, 10,0 mmol). Después de agitarse durante 20 min a -50 °C, se burbujeó dióxido de carbono seco (pasado a través de Drierite) en la mezcla de reacción durante 10 minutos antes de dejarlo calentar a 25 °C. El precipitado pesado que se formó por adición de dióxido de carbono a la mezcla de reacción se filtró para producir un efecto higroscópico, se recogió un sólido de color blanco n agua (7 ml), acidificado a pH = 3, se enfrió y se indujo a cristalizar con rascado. La filtración de este precipitado dio un sólido de color blanco que se suspendió en metanol, se trató con HCl 1N/éter dietílico (4 ml) y se concentró *al vacío*. La liofilización del residuo de agua (5 ml) proporcionó la sal de HCl de Cap-136 como un sólido de color blanco (817 mg, 40 %). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,94 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,50-7,31 (m, 5H), 5,77 (s, 2H); $T_r = 0,51$ min (Cond.-EM-W5); índice de homogeneidad del 95 %; LRMS: Anal. Calc.,

40

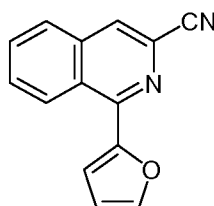
para $[M+H]^+$ $C_{11}H_{12}N_2O_2$: 203,08; encontrado: 203,11.

Cap-137



5

Cap-137, etapa a



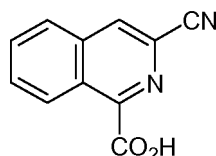
10

Una suspensión de 1-cloro-3-cianoisoquinolina (188 mg, 1,00 mmol; preparada de acuerdo con el procedimiento en el documento WO 2003/099274) (188 mg, 1,00 mmol), fluoruro de cesio (303,8 mg, 2,00 mmol), dicloruro de bis(terc-butilfosfina)paladio (10 mg, 0,02 mmol) y 2-(tributilstannil)furano (378 μ l, 1,20 mmol) en dioxano anhidro (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno se calentó a 80 °C durante 16 h antes de enfriarse a 25 °C y se trató con una solución acuosa saturada de fluoruro potásico con agitación vigorosa durante 1 h. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua y la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. La purificación del residuo sobre gel de sílice (elución con acetato de etilo del 0 % al 30 %/hexanos) proporcionó Cap-137, etapa a en forma de un sólido de color blanco que se usó como tal (230 mg, 105 %). $T_r = 1,95$ min (Cond.-MS-W2); índice de homogeneidad 90 %; LRMS: Anal. Calc., para $[M+H]^+$ $C_{14}H_8N_2O$: 221,07; encontrado: 221,12.

15

20

Cap-137



25

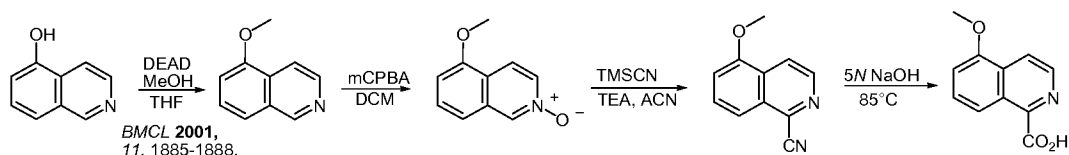
A una suspensión de Cap-137, etapa a (110 mg, 0,50 mmol) y peryodato sódico (438 mg, 2,05 mmol) en tetracloruro de carbono (1 ml), acetonitrilo (1 ml) y agua (1,5 ml) se le añadió hidrato de tricloruro de rutenio (2 mg, 0,011 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h y después se repartió entre diclorometano y agua. La capa acuosa se separó, se extrajo dos veces más con diclorometano y los extractos de diclorometano combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. La trituration del residuo con hexanos proporcionó Cap-137 (55 mg, 55 %) en forma de un sólido de color grisáceo. $T_r = 1,10$ min (Cond.-MS-W2); índice de homogeneidad 90 %; CL-EM: Anal. Calc., para $[M+H]^+$ $C_{11}H_8N_2O_2$: 200,08; encontrado: 200,08.

30

35

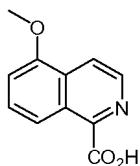
Cap-138 a o Cap-158

Estrategia de síntesis. Método A.

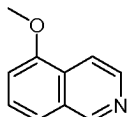


40

Cap-138

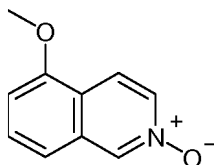


5 Cap-138, etapa a



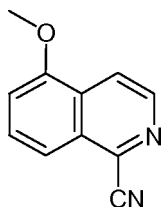
10 A una suspensión en agitación de 5-hidroxisoquinolina (preparada de acuerdo con el procedimiento en el documento WO 2003/099274) (2,0 g, 13,8 mmol) y trifetilfosfina (4,3 g, 16,5 mmol) en tetrahidrofurano seco (20 ml) se le añadieron en porciones metanol seco (0,8 ml) y azodicarboxilato de dietilo (3,0 ml, 16,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h antes de diluirse con acetato de etilo y se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se preabsorbió sobre gel de sílice y se purificó (elución con acetato de etilo al 40 %/hexanos) para proporcionar Cap-138, etapa a en forma de un sólido de color amarillo claro (1,00 g, 45 %). RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 9,19 (s, 1H), 8,51 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,52-7,50 (m, 2H), 7,00-6,99 (m, 1H), 4,01 (s, 3H); T_r = 0,66 min (Cond. D2); índice de homogeneidad 95%; CL-EM: Anal. Calc., para [M+H]⁺ C₁₀H₁₀NO: 160,08; encontrado 160,10.

20 Cap-138, etapa b



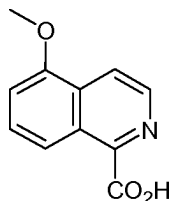
25 A una solución en agitación de Cap-138, etapa a (2,34 g, 14,7 mmol) en diclorometano anhidro (50 ml) a temperatura ambiente se le añadió ácido meta-cloroperbenzoico (77 %, 3,42 g, 19,8 mmol) en una porción. Después de agitarse durante 20 h, se añadió carbonato potásico en polvo (2,0 g) y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente antes de filtrarse y se concentró para proporcionar Cap-138, etapa b en forma de un sólido de color amarillo pálido que era suficientemente puro para transportarlo (2,15 g, 83,3 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,73 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,11 (dd, *J* = 7,3, 1,7 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,52 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H); T_r = 0,92 min, (Cond.-D1); índice de homogeneidad del 90%; CL-EM: Anal. Calc., para [M+H]⁺ C₁₀H₁₀NO₂: 176,07; encontrado: 176,0.

30 Cap-138, etapa c



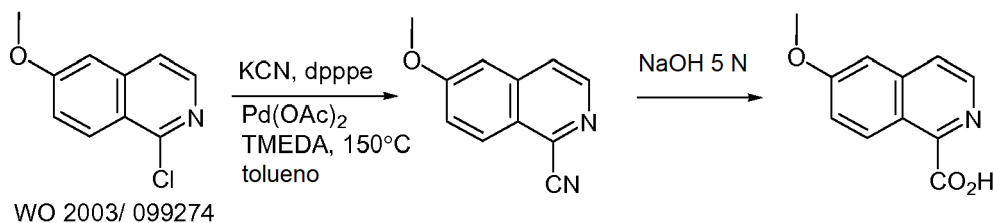
35 A una solución en agitación de Cap-138, etapa b (0,70 g, 4,00 mmol) y trietilamina (1,1 ml, 8,00 mmol) en acetonitrilo seco (20 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno se le añadió trimetilsililcianuro (1,60 ml, 12,00 mmol). La mezcla se calentó a 75 °C durante 20 h antes de enfriarse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

Cap-138



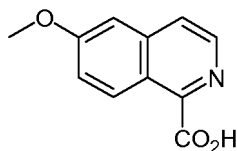
- 5 Cap-138, etapa c (0,45 g, 2,44 mmol) se trató con una solución 5N de hidróxido sódico (10 ml) y la suspensión resultante se calentó a 85 °C durante 4 h, se enfrió a 25 °C, se diluyó con diclorometano y se acidificó con ácido clorhídrico 1N. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó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

Estrategia de síntesis. Método B (obtenido a partir de *Tetrahedron Letters*, 42:6707 (2001)).



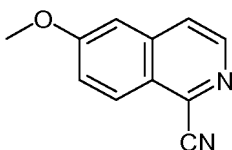
15

Cap-139



20

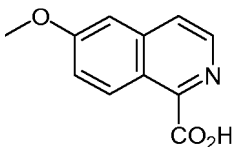
Cap-139, etapa a



- 25 A un vial de paredes gruesas, con tapa de rosca, que contiene una suspensión desgasificada con argón de 1-cloro-6-metoxiisquinolina (1,2 g, 6,2 mmol; preparada de acuerdo con el procedimiento en el documento WO 2003/099274), cianuro potásico (0,40 g, 6,2 mmol), 1,5-bis(difenilfosfina)pentano (0,27 g, 0,62 mmol) y acetato de paladio (II) (70 mg, 0,31 mmol) en tolueno anhidro (6 ml) se le añadió *N,N,N',N'*-tetrametilendiamina (0,29 ml, 2,48 mmol). El vial se cerró herméticamente, se calentó a 150 °C durante 22 h y después se dejó enfriar a 25 °C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 5 %/hexanos a acetato de etilo al 25 %/hexanos para proporcionar Cap-139, etapa a en forma de un sólido de color blanco (669,7 mg). RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,54 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,41-7,39 (m, 1H), 7,13 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H); T_r = 1,66 min (Cond.-D1); índice de homogeneidad del 90%; CL-EM: Anal. Calc., para [M+H]⁺ C₁₁H₉N₂O: 185,07; encontrado: 185,20.

35

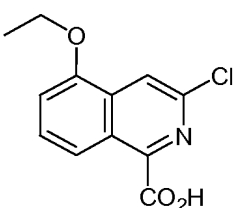
Cap-139



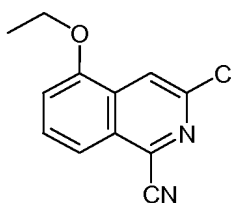
- 5 Cap-139 se preparó a partir de la hidrólisis básica de Cap-139, etapa a con NaOH 5N de acuerdo con el procedimiento descrito para Cap-138. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,63 (s muy a, 1H), 8,60 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 8,45 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 9,3, 2,5 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H); T_r = 0,64 min (Cond.-D1); índice de homogeneidad del 90%; CL-EM: Anal. Calc., para [M+H]⁺ C₁₁H₁₀NO₃: 204,07; encontrado: 204,05.

10

Cap-140



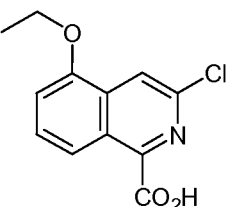
- 15 Cap-140, etapa a



- 20 A una mezcla vigorosamente agitada de 1,3-dicloro-5-etoxiisquinolina (482 mg, 2,00 mmol; preparado de acuerdo con el procedimiento en el documento WO 2005/051410), acetato de paladio (II) (9 mg, 0,04 mmol), carbonato sódico (223 mg, 2,10 mmol) y 1,5-bis(difenilfosfino)pentano (35 mg, 0,08 mmol) en dimetilacetamida seca (2 ml) a 25 °C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió N,N,N',N'-tetrametilendiamina (60 ml, 0,40 mmol). Después de 10 min, la mezcla se calentó a 150 °C, y después una solución precursora de acetona cianohidrina (preparada a partir de 457 µl de acetona cianohidrina en 4,34 ml DMA) se añadió en porciones de 1 ml durante 18 h usando una bomba de jeringa. Después, la mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 10%/hexanos a acetato de etilo al 40%/hexanos para proporcionar Cap-140, etapa a en forma de un sólido de color amarillo (160 mg, 34 %). T_r = 2,46 min (Cond.-MS-W2); índice de homogeneidad del 90%; CL-EM: Anal. Calc., para [M+H]⁺ C₁₂H₉N₂O: 233,05; encontrado: 233,08.

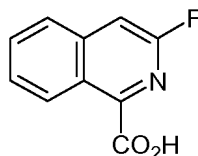
30

Cap-140

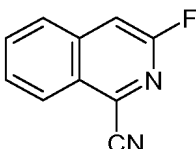


- 35 Cap-140 se preparó por la hidr^o ácida de Cap-140, etapa a con HCl 12N HCl como se describe en el procedimiento para la preparación de Cap-141, que se describe más adelante. T_r = 2,24 min (Cond.-MS-W2); índice de homogeneidad del 90%; CL-EM: Anal. Calc., para [M+H]⁺ C₁₂H₁₁ClNO₃: 252,04; encontrado: 252,02.

Cap-141

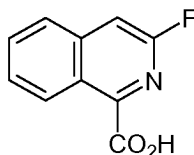


5 Cap-141, etapa a



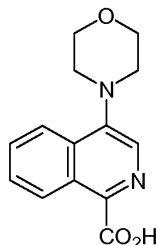
10 Cap-141, etapa a se preparó a partir de 1-bromo-3-fluoroisoquinolina (preparado a partir de 3-amino-1-bromoisoquinolina usando el procedimiento mostrado en *J. Med. Chem.*, 13:613 (1970)) como se describe en el procedimiento para la preparación de Cap-140, etapa a (*véase anteriormente*). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,35 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,83 (t, $J = 7,63$ Hz, 1H), 7,77-7,73 (m, 1H), 7,55 (s, 1H); $T_r = 1,60$ min (Cond.-D1); índice de homogeneidad 90 %; CL-EM: Anal. Calc., para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{FN}_2$: 173,05; encontrado: 172,99.

15 Cap-141



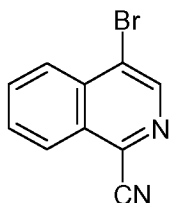
20 Cap-141, etapa a (83 mg, 0,48 mmol) se trató con 12N HCl (3 ml) y la suspensión resultante se calentó a 80 °C durante 16 h antes de enfriarse a temperatura ambiente y se diluyó con agua (3 ml). La mezcla se agitó durante 10 min y después se filtró para proporcionar Cap-141 en forma de un sólido de color blanquecino (44,1 mg, 47,8 %). El filtrado se diluyó con diclorometano y se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar Cap-141 adicional que fue lo suficientemente puro para ser transportado directamente (29,30 mg, 31,8 %). RMN ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 14,0 (s a, 1H), 8,59-8,57 (m, 1H), 8,10 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,88-7,85 (m, 2H), 7,74-7,71 (m, 1H); $T_r = 1,33$ min (Cond.-D1); índice de homogeneidad del 90%; CL-EM: Anal. Calc., para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{FNO}_2$: 192,05; encontrado: 191,97.

Cap-142



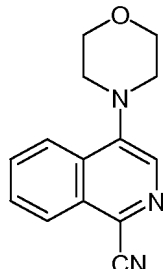
30

Cap-142, etapa a



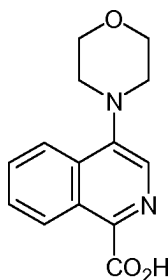
Cap-142, etapa a se preparó a partir de N-óxido de 4-bromoisoquinolina como se describe en las dos etapas procedimientos para la preparación de Cap-138, etapas b y c. $T_r = 1,45$ min (Cond.-MS-W1); índice de homogeneidad del 90%; CL-EM: Anal. Calc., para $[M+H]^+$ $C_{10}H_6BrN_2$: 232,97; encontrado: 233,00.

5 Cap-142, etapa b



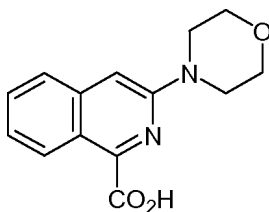
10 A una suspensión desgasificada con argón de Cap-142, etapa a (116 mg, 0,50 mmol), fosfato potásico tribásico (170 mg, 0,80 mmol), acetato de paladio (II) (3,4 mg, 0,015 mmol) y 2-(diclohexilfosfino)bifenilo (11 mg, 0,03 mmol) en tolueno anhidro (1 ml) se le añadió morfolina (61 μ l, 0,70 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 16 h, se enfrió a 25 °C y se filtró a través de tierra de diatomeas (CELITE®). La purificación del residuo sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilodel 10 % al 70 %/hexanos proporcionó Cap-142, etapa b (38 mg, 32 %) en forma de un sólido de color amarillo, que se transportó directamente. $T_r = 1,26$ min (Cond.-MS-W1); índice de homogeneidad del
15 90%; CL-EM: Anal. Calc., para $[M+H]^+$ $C_{14}H_{14}N_3O$: 240,11; encontrado: 240,13.

Cap-142

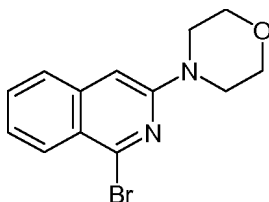


20 Cap-142 se preparó a partir de Cap-142, etapa b con hidróxido sódico 5N como se describe en el procedimiento para Cap-138. $T_r = 0,72$ min (Cond.-MS-W1); índice de homogeneidad del 90%; CL-EM: Anal. Calc., para $[M+H]^+$ $CMH_{15}N_2O_3$: 259,11; encontrado: 259,08.

25 Cap-143



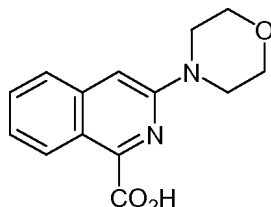
30 Cap-143, etapa a



A una solución en agitación de 3-amino-1-bromoisoquinolina (444 mg, 2,00 mmol) en dimetilformamida anhidra (10 ml) se le añadió hidruro sódico (60 %, sin lavar, 96 mg, 2,4 mmol) en una porción. La mezcla se agitó a 25 °C durante 5 min antes de añadirse 2-bromoetil éter (90 %, 250 μ l, 2,00 mmol). Además, la mezcla se agitó a 25 °C
35

5 durante 5 h y a 75 °C durante 72 h antes de enfriarse a 25 °C, inactivarse con una solución saturada de cloruro de amonio y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación del residuo sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo del 0 % al 70 %/hexanos proporcionó Cap-143, etapa a en forma de un sólido de color amarillo (180 mg, 31 %). T_r = 1,75 min (Cond.-MS-W1); índice de homogeneidad del 90%; CL-EM: Anal. Calc., para [M+H]⁺ C₁₃H₁₄N₂O: 293,03; encontrado: 293,04.

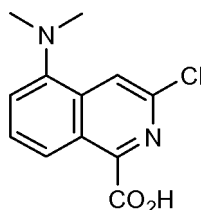
Cap-143



10

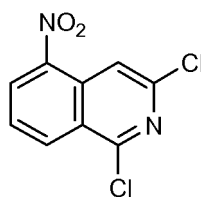
15 A una solución fría (-60 °C) de Cap-143, etapa a (154 mg, 0,527 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (5 ml) se le añadió una solución de *n*-butillitio en hexanos (2,5 M, 0,25 ml, 0,633 mmol). Después de 10 min, se burbujeó dióxido de carbono seco en la mezcla de reacción durante 10 min antes de inactivarse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

20 Cap-144



25

Cap-144, etapa a

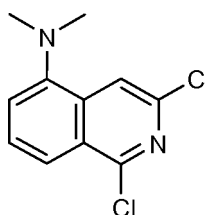


30

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

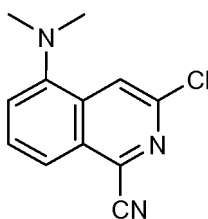
35

Cap-144, etapa b



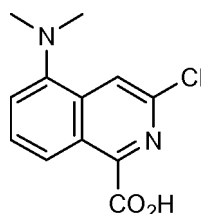
5 Cap-144, etapa a (0,30 g, 1,23 mmol) se recogió en metanol (60 ml) y se trató con óxido de platino (30 mg), y la suspensión se sometió a hidrogenación Parr a 0,05 MPa (7 psi) de H₂ durante 1,5 h. Después, se añadieron formalina (5 ml) y óxido de platino adicional (30 mg) y la suspensión se volvió a someter a hidrogenación Parr a 0,31 MPa (45 psi) de H₂ durante 13 h. Después, se filtró por succión a través de tierra de diatomeas (CELITE®) y se concentró hasta ¼ de volumen. La filtración por succión del precipitado resultante proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo que se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 5 % en hexanos hasta acetato de etilo al 25 % en hexanos para proporcionar Cap-144, etapa b (231 mg, 78 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. T_r = 2,36 min (Cond.-D1); índice de homogeneidad del 95 %; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,02 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,57-7,53 (m, 1H), 7,30 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 2,88 (s, 6H); CL-EM: Anal. Calc., para [M+H]⁺ C₁₁H₁₁Cl₂N₂: 241,03; encontrado: 241,02. HRMS: Anal. Calc., para [M+H]⁺ C₁₁H₁₁Cl₂N₂: 241,0299; encontrado: 241,0296.

Cap-144, etapa c



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

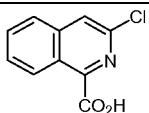
Cap-144



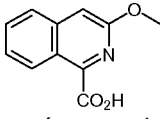
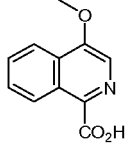
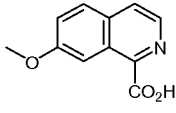
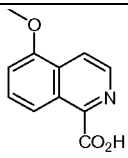
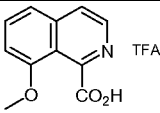
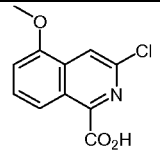
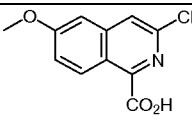
25 Cap-144 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para Cap-141. T_r = 2,36 min (Cond.-D1); 90 %; CL-EM: Anal. Calc., para [M+H]⁺ C₁₂H₁₂ClN₂O₂: 238,01; encontrado: 238,09.

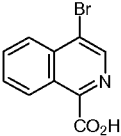
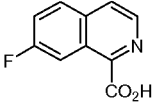
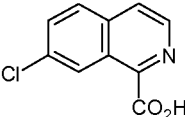
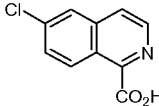
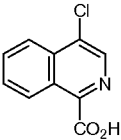
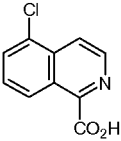
Cap-145 a Cap-162

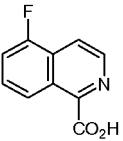
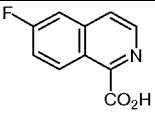
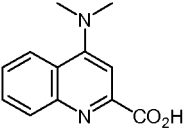
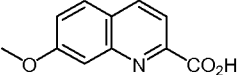
30 Cap-145 a Cap-162 se prepararon a partir de 1-cloroisoquinolinas apropiadas de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de Cap-138 (Método A) o Cap-139 (Método B) a menos que se indique lo contrario como se describe a continuación.

Cap n.º	Cap	Método	Hidrólisis	T _r (LC-Cond.); índice de homogeneidad %; datos MS
Cap-145	 Se preparó a partir de 1,3-dicloroisoquinolina disponible en el mercado	B	HCl 12N	1,14 min (Cond.- MS-W1); 90 %; CL-EM: Anal. Calc., para [M+H] ⁺ C ₁₀ H ₇ ClNO ₂ : 208,02; encontrado: 208,00.

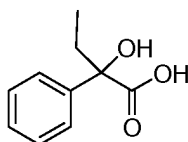
35

Cap-146	 <p>Se preparó a partir de 3-hidroxiisoquinolina disponible en el mercado</p>	A	NaOH 5N	1,40 min (Cond.- D1); 95%; CL-EM: Anal. Calc., para [M+H] ⁺ C ₁₁ H ₁₀ NO ₃ : 204,07; encontrado: 204,06.
Cap-147	 <p>Se preparó a partir de 1-cloro-4-hidroxiisoquinolina disponible en el mercado</p>	B	NaOH 5N	0,87 min (Cond.- D1); 95%; CL-EM: Anal. Calc., para [M+H] ⁺ C ₁₁ H ₁₀ NO ₃ : 204,07; encontrado: 204,05.
Cap-148	 <p>Se preparó a partir de 7-hidroxiisoquinolina disponible en el mercado</p>	A	NaOH 5N	0,70 min (Cond.- D1); 95%; CL-EM: Anal. Calc., para [M+H] ⁺ C ₁₁ H ₁₀ NO ₃ : 204,07; encontrado: 204,05.
Cap-149	 <p>Se preparó a partir de 5-hidroxiisoquinolina disponible en el mercado</p>	A	NaOH 5N	0,70 min (Cond.- D1); 95%; CL-EM: Anal. Calc., para [M+H] ⁺ C ₁₁ H ₁₀ NO ₃ : 204,07; encontrado: 204,05.
Cap-150	 <p>Se preparó a partir de 8-metoxi-1-cloroisoquinolina, que puede sintetizarse siguiendo el procedimiento en el documento WO 2003/099274</p>	A	HCl 12N	0,26 min (Cond.- D1); 95%; CL-EM: Anal. Calc., para [M+H] ⁺ C ₁₁ H ₁₀ NO ₃ : 204,07; encontrado: 204,04.
Cap-151 ácido 3-cloro-5-metoxiisoquinolin-1-carboxílico	 <p>Se preparó a partir de 5-metoxi-1,3-dicloroisoquinolina, que puede sintetizarse siguiendo el procedimiento en el documento WO 2005/051410</p>	B	HCl 12N	1,78 min (Cond.- D1); 90%; CL-EM: Anal. Calc., para [M+H] ⁺ C ₁₁ H ₉ ClNO ₃ : 238,03; encontrado: 238,09.
Cap-152	 <p>Se preparó a partir de 6-metoxi-1,3-dicloroisoquinolina disponible en el mercado</p>	B	HCl 12N	1,65 min (Cond.- D1); 95%; CL-EM: Anal. Calc., para [M+H] ⁺ C ₁₁ H ₉ ClNO ₃ : 238,00; encontrado: 238,09.

Cap-153	 <p>Se preparó a partir de 4-bromoisoquinolina, que puede sintetizarse siguiendo el procedimiento en el documento WO 2003/062241</p>	A	HCl 6N	1,18 min (Cond.- MS-W1); 95%; CL-EM: Anal. Calc., para [M+H] ⁺ C ₁₀ H ₇ BrNO ₂ : 251,97; encontrado: 251,95.
Cap-154	 <p>Se preparó a partir de 7-fluoro-1-cloroisoquinolina, que puede sintetizarse siguiendo el procedimiento en el documento WO 2003/099274</p>	B	NaOH 5N	0,28 min (Cond.- MS-W1); 90%; CL-EM: Anal. Calc., para [M+H] ⁺ C ₁₀ H ₇ FNO ₂ : 192,05; encontrado: 192,03.
Cap-155	 <p>Se preparó a partir de 1,7-dicloroisoquinolina, que puede sintetizarse siguiendo el procedimiento en el documento WO 2003/099274</p>	B	NaOH 5N	0,59 min (Cond.- MS-W1); 90%; CL-EM: Anal. Calc., para [M+H] ⁺ C ₁₀ H ₇ ClNO ₂ : 208,02; encontrado: 208,00.
Cap-156	 <p>Se preparó a partir de 1,6-dicloroisoquinolina, que puede sintetizarse siguiendo el procedimiento en el documento WO 2003/099274</p>	B	NaOH 5N	0,60 min (Cond.- MS-W1); 90%; CL-EM: Anal. Calc., para [M+H] ⁺ C ₁₀ H ₇ ClNO ₂ : 208,02; encontrado: 208,03.
Cap-157	 <p>Se preparó a partir de 1,4-dicloroisoquinolina, que puede sintetizarse siguiendo el procedimiento en el documento WO 2003/062241</p>	B	HCl 12 N	1,49 min (Cond.- D1); 95%; CL-EM: Anal. Calc., para [M+H] ⁺ C ₁₀ H ₇ NO: 208,02; encontrado: 208,00.
Cap-158	 <p>Se preparó a partir de 1,5-dicloroisoquinolina, que puede sintetizarse siguiendo el procedimiento en el documento WO 2003/099274</p>	B	NaOH 5N	0,69 min (Cond.- MS-W1); 90%; CL-EM: Anal. Calc., para [M+H] ⁺ C ₁₀ H ₇ ClNO ₂ : 208,02; encontrado: 208,01.

Cap-159	 <p>Se preparó a partir de 5-fluoro-1-cloroisoquinolina, que puede sintetizarse siguiendo el procedimiento en el documento WO 2003/099274</p>	B	NaOH 5N	0,41 min (Cond.- MS-W1); 90%; CL-EM: Anal. Calc., para $[M+H]^+$ $C_{10}H_7FNO_2$: 192,05; encontrado: 192,03.
Cap-160	 <p>Se preparó a partir de 6-fluoro-1-cloroisoquinolina, que puede sintetizarse siguiendo el procedimiento en el documento WO 2003/099274</p>	B	NaOH 5N	0,30 min (Cond.- MS-W1); 90%; CL-EM: Anal. Calc., para $[M+H]^+$ $C_{10}H_7FNO_2$: 192,05; encontrado: 192,03.
Cap-161	 <p>Se preparó a partir de ácido 4-bromoquinolin-2-carboxílico y dimetilamina (DMSO, 100 °C)</p>			0,70 min (Cond. DI); 95%; CL-EM: Anal. Calc., para $[M+H]^+$ $C_{12}H_{13}N_2O_2$: 217,10; encontrado: 217,06.
Cap-162	 <p>Se preparó a partir de m-anisidina siguiendo el procedimiento descrito en <i>J. Hetero. Chem.</i>, 17 (1993) y <i>Heterocycles</i>, 60:953 (2003).</p>	--	--	0,65 min (Cond.- M3); 95%; CL-EM: Anal. Calc., para $[M+H]^+$ $C_{11}H_{10}NO_3$: 204,07; encontrado: 203,94.

Cap-163

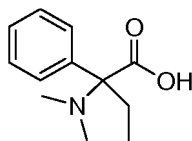


5

A una solución de ácido 2-cetobutírico (1,0 g, 9,8 mmol) en éter dietílico (25 ml) se le añadió gota a gota bromuro de fenilmagnesio (22 ml, 1M en THF). La reacción se agitó a $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ en una atmósfera de nitrógeno durante 17,5 h. La reacción se acidificó con HCl 1 N y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua seguido de salmuera y se secó sobre $MgSO_4$, Después de la concentración *al vacío*, se obtuvo un sólido de color blanco. El sólido se recristalizó en hexanos/acetato de etilo para proporcionar Cap-163 en forma de agujas de color blanco (883,5 mg). RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ = 2,5 ppm, 500 MHz): 12,71 (s a, 1 H), 7,54-7,52 (m, 2H), 7,34-7,31 (m, 2H), 7,26-7,23 (m, 1H), 5,52-5,39 (s a, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 0,79 (t ap., J = 7,4 Hz, 3H).

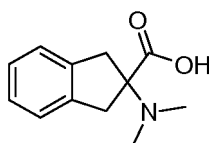
15

Cap-164



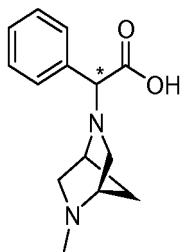
- 5 Una mezcla de ácido 2-amino-2-fenilbutírico (1,5 g, 8,4 mmol), formaldehído (14 ml, 37 % en agua), HCl 1 N (10 ml) y Pd al 10 %/C (0,5 mg) en MeOH (40 ml) se expuso a H₂ a 0,34 MPa (50 psi) en una botella Parr durante 42 h. La reacción se filtró sobre CELITE® y se concentró *al vacío*, el residuo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

Cap-165



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

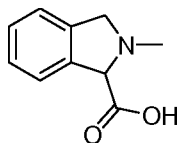
Cap-166a y Cap-166b



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

- 25 Cap-166a y Cap-166b se prepararon a partir de (1S, 4S)-(+)-2-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano (2HBr) de acuerdo con el método descrito para la síntesis de Cap-7a y Cap-7b, con la excepción que el intermedio éster bencílico se separó usando una columna semi-prep Chrialcel OJ, 20 x 250 mm, 10 μm eluyendo con una mezcla 85:15 de heptano/etanol a una velocidad de elución de 10 ml/min durante 25 min. Cap-166b: RMN ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): 7,45 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,27-7,19 (m, 3H), 4,09 (s, 1H), 3,34 (s a ap., 1H), 3,16 (s a ap., 1H), 2,83 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,46 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,77 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 1,63 (d, J = 9,8 Hz, 1H). CL-EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₄H₁₉N₂O₂: 247,14; encontrado: 247,11.

Cap-167

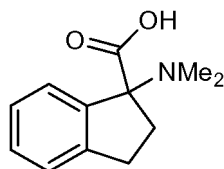


- 40 Una solución de ácido Boc-1,3-dihidro-2H-isoindol carboxílico racémico (1,0 g, 3,8 mmol) en TFA al 20 %/CH₂Cl₂ se agitó a ~25 °C durante 4 h. Todo el componente volátil se retiró *al vacío*. Una mezcla del material en bruto resultante, formaldehído (15 ml, 37 % en agua), HCl 1 N (10 ml) y Pd al 10 %/C (10 mg) en MeOH se expuso a H₂ (0,28 MPa (40 psi)) en una botella Parr durante 23 h. La mezcla de reacción se filtró sobre CELITE® y se concentró *al vacío* para proporcionar Cap-167 en forma de una espuma de color amarillo (873,5 mg). RMN ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,5 ppm,

500 MHz) 7,59-7,38 (m, 4H), 5,59 (s, 1H), 4,84 (d, $J = 14$ Hz, 1H), 4,50 (d, $J = 14,1$ Hz, 1H), 3,07 (s, 3H). CL-EM: Anal. Calc. para $[M+H]^+$ $C_{10}H_{12}NO_2$: 178,09; encontrado: 178,65.

Cap-168

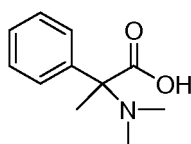
5



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

10

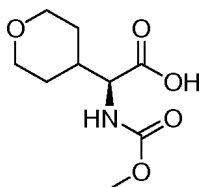
Cap-169



15 Una mezcla de clorhidrato del ácido 2-amino-2-fenilpropanoico (5,0 g, 2,5 mmol), formaldehído (15 ml, 37 % en agua), HCl 1 N (15 ml) y Pd al 10 %/C (1,32 g) en MeOH (60 ml) se puso en una botella Parr y se agitó en hidrógeno (0,38 MPa (55 psi) durante 4 días. La mezcla de reacción se filtró sobre CELITE® y se concentró *al vacío*. El residuo se recogió en MeOH y se purificó por HPLC prep de fase inversa (MeOH/agua/TFA) para proporcionar la sal TFA de
20 Cap-169 en forma de un semisólido viscoso (2,1 g). RMN 1H ($CDCl_3$, $\delta = 7,26$ ppm, 500 MHz): 7,58-7,52 (m, 2 H), 7,39-7,33 (m, 3H), 2,86 (s a, 3H), 2,47 (s a, 3H), 1,93 (s, 3H). CL-EM: Anal. Calc. para $[M+H]^+$ $C_{11}H_{16}NO_2$: 194,12; encontrado: 194,12.

Cap-170

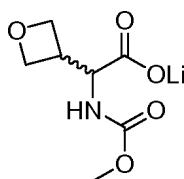
25



ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acético

30 Al ácido (S)-2-amino-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acético (505 mg; 3,18 mmol; obtenido de Astatech) en agua (15 ml) se le añadió carbonato sódico (673 mg; 6,35 mmol), y la mezcla resultante se enfrió a 0 °C y después se añadió gota a gota cloroformiato de metilo (0,26 ml; 3,33 mmol) durante 5 minutos. La reacción se dejó en agitación durante 18 horas mientras que se dejaba descongelar el baño a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se repartió entre HCl 1 N y acetato de etilo. La capa orgánica se retiró y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con 2
35 porciones adicionales de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron *al vacío* para proporcionar Cap-170 en forma de un residuo incoloro. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,65 (1 H, s a), 7,44 (1 H, d, $J = 8,24$ Hz), 3,77 - 3,95 (3 H, m), 3,54 (3 H, s), 3,11 - 3,26 (2 H, m), 1,82 - 1,95 (1 H, m), 1,41 - 1,55 (2 H, m), 1,21 - 1,39 (2 H, m); CL-EM: Anal. Calc. para $[M+H]^+$ $C_9H_{16}NO_5$: 218,1; encontrado 218,1.

40 Cap-171

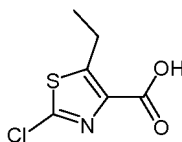


45 Una solución de 2-(benciloxycarbonilamino)-2-(oxetan-3-ilideno)acetato de metilo (200 mg, 0,721 mmol; I1 Farmaco (2001), 56, 609-613) en acetato de etilo (7 ml) y CH_2Cl_2 (4,00 ml) se desgasificó burbujando nitrógeno durante 10

min. Después se añadieron dicarbonato de dimetilo (0,116 ml, 1,082 mmol) y Pd/C (20 mg, 0,019 mmol), a mezcla de reacción se ajustó con un globo de hidrógeno y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche, momento en el que el tiempo de TLC (95:5 de CH₂Cl₂/MeOH: visualizado con tinción hecha de 1g de Ce(NH₄)₂SO₄, 6 g de molibdato de amonio, 6 ml de ácido sulfúrico y 100 ml de agua) indicó la conversión completa. La reacción se filtró a través de CELITE® y se concentró. El residuo se purificó a través de BIOTAGE® (cargado con diclorometano en 25 muestras; eluyó en una columna 25S con diclorometano durante 3CV después MeOH del 0 al 5 %/diclorometano sobre 250 ml, después se mantuvo a MeOH al 5 %/diclorometano durante 250 ml; fracciones de 9 ml). Se recogieron las fracciones que contenían el material deseado y se concentraron hasta 120 mg (81%) de 2-(metoxycarbonilamino)-2-(oxetan-3-il)acetato de metilo como un aceite incoloro. RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 3,29 - 3,40 (m, J = 6,71 Hz, 1 H) 3,70 (s, 3 H) 3,74 (s, 3 H) 4,55 (t, J = 6,41 Hz, 1 H) 4,58 - 4,68 (m, 2 H) 4,67 - 4,78 (m, 2 H) 5,31 (s a, 1 H). CL-EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₈H₁₄NO₅: 204,2; encontrado 204,0.

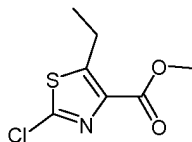
A 2-(metoxycarbonilamino)-2-(oxetan-3-il)acetato de metilo (50 mg, 0,246 mmol) en THF (2 ml) y agua (0,5 ml) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (10,33 mg, 0,246 mmol). La solución resultante se dejó en agitación durante una noche a temperatura ambiente. TLC (1:1 de EA/Hex; tinción Hanessian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

Cap-172



25

Cap-172, etapa a



30

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

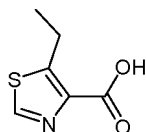
40

Cap-172

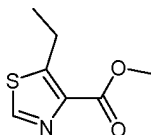
A una solución de 2-cloro-5-etiltiazol-4-carboxilato de metilo (175 mg) en THF/TLO/MeOH (20 ml/ 3 ml/ 12 ml) se le añadió LiOH (305 mg, 12,76 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche antes de concentrarse y se neutralizó con HCl 1 N en éter (25 ml). El residuo se extrajo dos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

50

Cap-173



5 Cap-173, etapa a

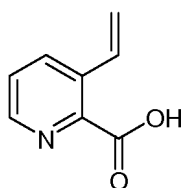


10 La siguiente etapa de diazotación se adoptó de Barton, A. et al, *J.C.S. Perkin Trans I*, 159-164 (1982): Una solución de NaNO_2 (150 mg, 2,17 mmol) en agua (1,0 ml) se añadió gota a gota a una solución en agitación, fría (0 °C) de 2-amino-5-etil-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo (186 mg, 1,0 mmol) en H_3PO_2 al 50 % (3,2 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y se dejó calentar hasta temperatura ambiente en donde se agitó adicionalmente durante 2 h. Después de volverse a enfriar a 0 °C, la mezcla se trató lentamente con una solución de NaOH (85 mg) en agua (10 ml). Después, la mezcla se diluyó con una solución saturada de NaHCO_3 y se extrajo dos veces con éter. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron para dar 5-etiltiazol-4-carboxilato de metilo (es decir, Cap-173, etapa a) (134 mg, 78%) en forma de un aceite de color naranja (85% puro) que se usó directamente en la siguiente reacción. $T_r = 1,58$ min (Cond.-MD1); CL-EM: Anal. Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_2\text{H}_{10}\text{NO}_2\text{S}$: 172,05; encontrado: 172,05.

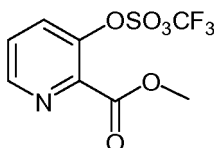
20 Cap-173

25 A una solución de 5-etiltiazol-4-carboxilato de metilo (134 mg) en THF/ H_2O /MeOH (18 ml/ 2,7 ml/ 11 ml) se le añadió LiOH (281 mg, 11,74 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche antes de concentrarse y se neutralizó con HCl 1 N en éter (25 ml). El residuo se extrajo dos veces con acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO_4 y se evaporaron para producir Cap-173 (90 mg, 73%) en forma de un sólido de color naranja que se usó sin purificación adicional. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,74-13,04 (1 H, m), 3,20 (2 H, c, $J = 7,3$ Hz), 1,25 (3 H, t, $J = 7,5$ Hz). $T_r = 1,27$ min (Cond.-MD1); CL-EM: Anal. Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_6\text{H}_8\text{NO}_2\text{S}$: 158,03; encontrado: 158,04.

30 Cap-174



35 Cap-174, etapa a

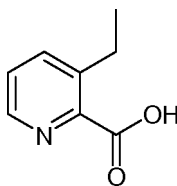


40 Se añadió gota a gota anhídriotríflico (5,0 g, 18,0 mmol) a una solución fría (0 °C) de 3-hidroxipicolinato de metilo (2,5 g, 16,3 mmol) y TEA (2,5 ml, 18,0 mmol) en CH_2Cl_2 (80 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h antes de calentarse hasta temperatura ambiente en donde se agitó durante un adicional de 1 h. Después, la mezcla se inactivó con una solución saturada de NaHCO_3 (40 ml) y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró para dar 3-(trifluorometilsulfonyloxi)picolinato de metilo (es decir, Cap-174, etapa a) (3,38 g, 73 %) en forma de un aceite de color pardo oscuro (>95 % puro) que se usó directamente sin purificación adicional. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,72-8,79 (1 H, m), 7,71 (1 H, d, $J = 1,5$ Hz), 7,58-7,65 (1 H, m), 4,04 (3 H, s). $T_r = 1,93$ min (Cond.-MD1); CL-EM: Anal. Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_8\text{H}_7\text{F}_3\text{NO}_5\text{S}$: 286,00; encontrado: 286,08.

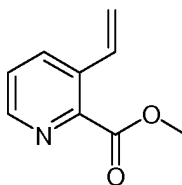
Cap-174

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

15 Cap-175

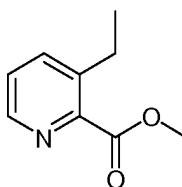


20 Cap-175, etapa a



A una solución de 3-(trifluorometilsulfonilo)picolinato de metilo (*es decir*, Cap-174, etapa a) (570 mg, 2,0 mmol), un intermedio en la preparación de Cap-174, en DMF (20 ml) se le añadieron LiCl (254 mg, 6,0 mmol), tributil(vinil)estannano (761 mg, 2,4 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (42 mg, 0,06 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 4 h antes de retirarse el disolvente *al vacío*. El residuo se recogió en acetonitrilo (50 ml) y hexanos (50 ml) y la mezcla resultante se lavó dos veces con hexanos. La capa de acetonitrilo se separó después, se filtró a través de CELITE® y se evaporó. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida en un instrumento Horizon (elución en gradiente con acetato de etilo al 25 % en hexanos hasta acetato de etilo al 65 % en hexanos) proporcionó 3-vinilpicolinato de metilo (*es decir*, Cap-175, etapa a) (130 mg, 40 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,60 (1 H, dd, *J* = 4,6, 1,7 Hz), 7,94 (1 H, d, *J* = 7,7 Hz), 7,33-7,51 (2 H, m), 5,72 (1 H, d, *J* = 17,2 Hz), 5,47 (1 H, d, *J* = 11,0 Hz), 3,99 (3 H, s). T_r = 1,29 min (Cond.-MD1); CL-EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₉H₁₀NO₂: 164,07; encontrado: 164,06.

35 Cap-175, etapa b



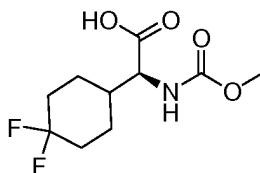
Se añadió paladio sobre carbono (10 %, 25 mg) a una solución de 3-vinilpicolinato de metilo (120 mg, 0,74 mmol) en etanol (10 ml). La suspensión se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 1 h antes de que se filtrara a través de CELITE® y el lecho de CELITE® se lavó con metanol.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

45 Cap-175

A una solución de 3-etilpicolinato de metilo en THF/H₂O/MeOH (5 ml/ 0,75 ml/ 3 ml) se le añadió LiOH (35 mg, 1,47 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 d antes de añadirse LiOH adicional (80 mg). Después de un adicional de 24 h a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el disolvente se retiró *al vacío*. Después, el

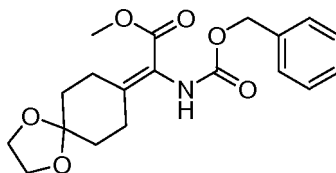
residuo se trató con HCl 4 N en dioxanos (5 ml) y la suspensión resultante se concentró hasta sequedad para proporcionar el Cap-175 como un sólido amarillo que se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,47 (1 H, dd, J = 4,8, 1,5 Hz), 7,82-7,89 (1 H, m), 7,53 (1 H, dd, J = 7,7, 4,8 Hz), 2,82 (2 H, c, J = 7,3 Hz), 1,17 (3 H, t, J = 7,5 Hz). T_r = 0,36 min (Cond.-MD1); CL-EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₈H₁₀NO₂: 152,07; encontrado: 152,10.

Cap-176



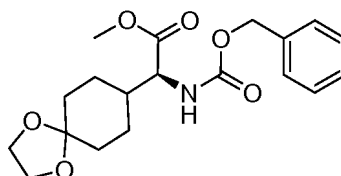
ácido (S)-2-(4,4-difluorociclohexil)-2-(metoxicarbonilamino)acético

Cap-176, etapa a



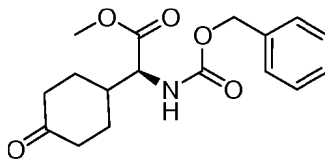
Una solución de 1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-ona (15 g, 96 mmol) en EtOAc (150 ml) se añadió a una solución de 2-(benziloxycarbonilamino)-2-(dimetoxifosforil)acetato de metilo (21,21 g, 64,0 mmol) en 1,1,3,3-tetrametilguanidina (10,45 ml, 83 mmol) y EtOAc (150 ml). La solución resultante se agitó a temperatura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

Cap-176, etapa b



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

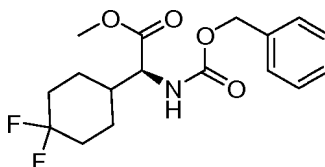
Cap-176, etapa c



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

15

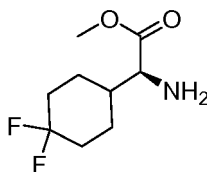
Cap-176, etapa d



- 20 Se añadió DEOXO-FLUOR® (3,13 ml, 16,97 mmol) a una solución de cetona Cap-176, etapa c (2,71 g, 8,49 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) seguido de la adición de una cantidad catalítica de EtOH (0,149 ml, 2,55 mmol). La solución resultante de color amarillento se agitó a ta durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de NaHCO₃ ac. sat. (25 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3X75 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se secaron para dar un aceite de color amarillento. El residuo se purificó a través de
- 25 cromatografía BIOTAGE® (EtOAc del 2 % al 15 %/Hex; columna de 90 g) y un sólido de color blanco correspondiente al difluoruro del difluoro aminoácido Cap-176, etapa d (1,5 g) se recuperó. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 7,29 - 7,46 (5 H, m), 5,34 (1 H, d, J = 8,28 Hz), 5,12 (2 H, s), 4,41 (1 H, dd, J = 8,66, 4,89 Hz), 3,77 (3 H, s), 2,06 - 2,20 (2 H, m), 1,83 - 1,98 (1 H, m), 1,60 - 1,81 (4 H, m), 1,38 - 1,55 (2 H, m). RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃-d) δ ppm -92,15 (1 F, d, J = 237,55 Hz), -102,44 (1 F, d, J = 235,82 Hz). LC (Cond. OL1): T_r = 1,66 min. CL-EM: Anal. Calc. para [2M+Na]⁺ C₃₄H₄₂F₄N₂NaO₈: 705,28; encontrado: 705,18.

30

Cap-176, etapa e

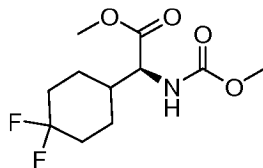


35

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

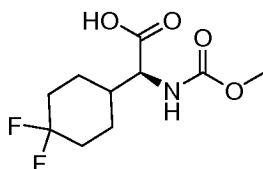
45

Cap-176, etapa f



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

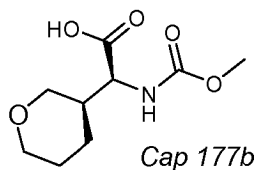
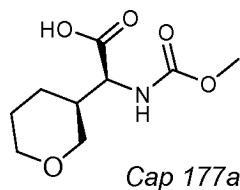
Cap-176



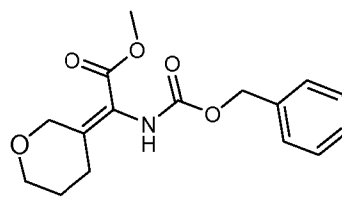
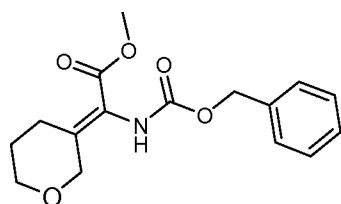
- 20 ácido (S)-2-(4,4-difluorociclohexil)-2-(metoxicarbonilamino)acético

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

Cap-177a y Cap-177b



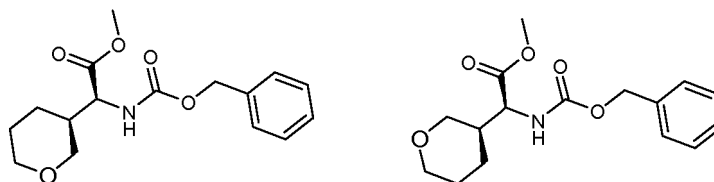
Cap-177a y Cap-177b, etapa a



- 40 Se añadió 1,1,3,3-tetrametilguanidina (0,985 ml, 7,85 mmol) a una solución en agitación de 2-(benciloxycarbonilamino)-2-(dimetoxifosforil)acetato de metilo (2,0 g, 6,0 mmol) en EtOAc (40 ml) y la mezcla se agitó a ta en atmósfera de N₂ durante 10 min. Después, se añadió dihidro-2H-piran-3(4H)-ona [23462-75-1] (0,604 g, 6,04 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió en un congelador durante 10

min y se neutralizó con ácido cítrico ac. (1,5 g en 20 ml de agua). Las dos fases se repartieron y la capa orgánica se lavó con HCl ac. 0,25 N y salmuera, y después se secó (MgSO₄) y se concentró hasta un aceite incoloro. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de sílice (disolvente de carga: DCM, eluyendo con EtOAc/Hexanos, gradiente de EtOAc del 20 % al 30 %) para producir dos productos isoméricos: El producto que eluyó en primer lugar fue 2-(benciloxicarbonilamino)-2-(2H-piran-3(4H,5H,6H)-ilideno)acetato de (Z)-metilo (490 mg) (sólido de color blanco), y el que eluyó en segundo lugar fue 2-(benciloxicarbonilamino)-2-(2H-piran-3(4H,5H,6H)-ilideno)acetato de (E)-metilo (433 mg) (sólido de color blanco). tiempo de retención CL-EM 1,398 min (para isómero Z) y 1,378 min (para isómero E); m/z 304,08 (para isómero Z) y 304,16 (para isómero E) (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 10u C18 3,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 5 %/H₂O al 95 %/acetato amónico 10 mM y el Disolvente B fue H₂O al 5 %/MeOH al 95 %/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) (para isómero Z) δ ppm 7,30 - 7,44 (m, 5 H), 6,18 (s a, 1 H), 5,10 - 5,17 (m, 2 H), 4,22 (s, 2 H), 3,78 (s a, 3 H), 2,93 - 3,02 (m, 2 H), 1,80 (dt, J = 11,7, 5,8 Hz, 2 H), 1,62 (s, 2 H). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) (para isómero E) δ ppm 7,31 - 7,44 (m, 5 H), 6,12 (s a, 1 H), 5,13 - 5,17 (m, 2 H), 4,64 (s a, 2 H), 3,70 - 3,82 (m, 5 H), 2,49 (t, J = 6,5 Hz, 2 H), 1,80 (s a, 2 H). (Nota: la regioquímica absoluta se determinó mediante los desplazamientos de RMN ¹H y las constantes de acoplamiento).

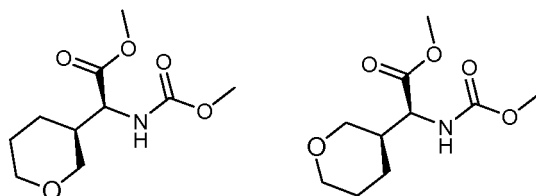
Cap-177a y Cap-177b, etapa b



Se añadió tetrafluoroborato de (-)-1,2-bis((2S,5S)-2,5-dimetilfosfolano)etano(ciclooctadiene)-rodio (I) (28,2 mg, 0,051 mmol) a una solución en agitación de 2-(benciloxicarbonilamino)-2-(2H-piran-3(4H,5H,6H)-ilideno)acetato de (Z)-metilo (310 mg, 1,015 mmol) en MeOH (10 ml) y la mezcla se lavó abundantemente al vacío N₂, seguido de H₂, y después la reacción se agitó en H₂ (0,41 MPa (60 psi)) a ta durante 2 d. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida de sílice (disolvente de carga: DCM, eluyendo con EtOAc al 20 % en hexanos) para producir 2-(benciloxicarbonilamino)-2-((S)-tetrahidro-2H-piran-3-il)acetato de (S)-metilo (204 mg) en forma de un aceite incoloro transparente. tiempo de retención CL-EM 1,437 min; m/z 307,89 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 10u C18 3,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 5 %/H₂O al 95 %/acetato amónico 10 mM y el Disolvente B fue H₂O al 5 %/MeOH al 95 %/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,30 - 7,46 (m, 5 H), 5,32 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 5,12 (s, 2 H), 4,36 (dd J = 8,9, 5,6 Hz, 1 H), 3,84 - 3,98 (m, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 3,28 - 3,37 (m, 1 H), 3,23 (dd J = 11,3, 10,5 Hz, 1 H), 2,04-2,16 (m, 1 H), 1,61 - 1,75 (m, 3 H), 1,31 - 1,43 (m, 1 H).

El otro estereoisómero 2-(benciloxicarbonilamino)-2-(2H-piran-3(4H,5H,6H)-ilideno)acetato de (E)-metilo (360 mg, 1,18 mmol) se redujo de una manera similar para producir 2-(benciloxicarbonilamino)-2-((R)-tetrahidro-2H-piran-3-il)acetato de (S)-metilo (214 mg) en forma de un aceite incoloro transparente. tiempo de retención CL-EM 1,437 min; m/z 308,03 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 10u C18 3,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 5 %/H₂O al 95 %/acetato amónico 10 mM y el Disolvente B fue H₂O al 5 %/MeOH al 95 %/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,30 - 7,44 (m, 5 H), 5,31 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 5,12 (s, 2 H), 4,31 (dd J = 8,7, 6,9 Hz, 1 H), 3,80 - 3,90 (m, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 3,37 (td, J = 10,8, 3,5 Hz, 1 H), 3,28 (dd J = 11,3, 9,8 Hz, 1 H), 1,97- 2,10 (m, 1 H), 1,81 (d, J = 11,5 Hz, 1 H), 1,61 - 1,72 (m, 2 H), 1,33 - 1,46 (m, 1 H).

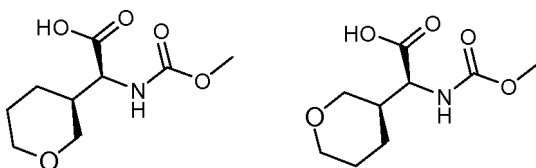
Cap-177a y Cap-177b, etapa c



- 5 Se añadió Pd al 10 %/C (69,3 mg, 0,065 mmol) a una solución de 2-(benciloxycarbonylamino)-2-((S)-tetrahydro-2H-piran-3-yl)acetato de (S)-metilo (200 mg, 0,651 mmol) y dicarbonato de dimetilo [4525-33-1] (0,104 ml, 0,976 mmol) en MeOH (10 ml). La mezcla de reacción se lavó abundantemente al vacío con N₂, seguido de H₂, y después la reacción se agitó en H₂ (0,38 MPa (55 psi)) a ta durante 5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de lecho de CELITE®/sílice y el filtrado se concentró hasta un aceite incoloro. El aceite en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de sílice (disolvente de carga: DCM, eluyendo con EtOAc al 30 % en hexanos) para producir el producto
- 10 2-(metoxicarbonylamino)-2-((S)-tetrahydro-2H-piran-3-yl)acetato de (S)-metilo (132 mg) en forma de un aceite incoloro. tiempo de retención CL-EM 0,92 min; m/z 231,97 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 10u C18 3,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon
- 15 un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 5 %/H₂O al 95 %/acetato amónico 10 mM y el Disolvente B fue H₂O al 5 %/MeOH al 95 %/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 5,24 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 4,34 (dd J = 8,9, 5,6 Hz, 1 H), 3,84 - 3,97 (m, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 3,70 (s, 3 H), 3,29 - 3,38 (m, 1 H), 3,23 (dd J = 11,2, 10,4 Hz, 1 H), 2,03 - 2,14 (m, 1 H), 1,56 - 1,75 (m, 3 H), 1,32 - 1,43 (m, 1 H).

- Otro diastereómero (2-(benciloxycarbonylamino)-2-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-yl)acetato de (S)-metilo) se transformó de una manera similar para producir 2-(metoxicarbonylamino)-2-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-yl)acetato de (S)-metilo en forma de un aceite incoloro transparente. tiempo de retención CL-EM 0,99 min; m/z 231,90 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 10u C18 3,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 5 %/H₂O al 95 %/acetato amónico 10 mM y el Disolvente B fue H₂O al 5 %/MeOH al 95 %/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 5,25 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 4,29 (dd J = 8,4, 7,2 Hz, 1 H), 3,82 - 3,90 (m, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 3,70 (s, 3 H), 3,37 (td, J = 10,8, 3,3 Hz, 1 H), 3,28 (t, J = 10,5 Hz, 1 H), 1,96 - 2,08 (m, 1 H), 1,81 (dd J = 12,9, 1,6 Hz, 1 H), 1,56 - 1,72 (m, 2 H), 1,33 - 1,46 (m, 1 H).

Cap-177a y Cap-177b, etapa d

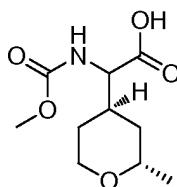


- 40 A una solución de 2-(metoxicarbonylamino)-2-((S)-tetrahydro-2H-piran-3-yl)acetato de (S)-metilo (126 mg, 0,545 mmol) en THF (4 ml) agitada a ta, se le añadió una solución 1 M de LiOH (1,090 ml, 1,090 mmol) en agua. La reacción se agitó a ta durante 3 h, se neutralizó con HCl 1 M (1,1 ml) y se extrajo con EtOAc (3x 10 ml). Los extractos orgánicos se secaron, se filtraron y se concentraron para producir ácido (S)-2-(metoxicarbonylamino)-2-((S)-tetrahydro-2H-piran-3-yl)acético (Cap-177a) (125 mg) en forma de un aceite incoloro transparente. tiempo de retención CL-EM 0,44 min; m/z 218,00 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 10u C18 3,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 5 %/H₂O al 95 %/acetato amónico 10 mM y el Disolvente B fue H₂O al 5 %/MeOH al 95 %/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 5,28 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 4,38 (dd J = 8,7, 5,6 Hz, 1 H), 3,96 - 4,04 (m, 1 H), 3,91 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 3,33 - 3,41 (m, 1 H), 3,24 - 3,32 (m, 1 H), 2,10 - 2,24 (m, 1 H), 1,74 - 1,83 (m, 1 H),

1,63 - 1,71 (m, 2 H), 1,35 - 1,49 (m, 1 H).

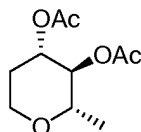
Otro diastereómero (2-(metoxicarbonilamino)-2-((R)-tetrahidro-2H-piran-3-il)acetato de (S)-metilo se transformó de una manera similar para producir ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-2-((R)-tetrahidro-2H-piran-3-il)acético (Cap-177b) en forma de un aceite incoloro transparente. tiempo de retención CL-EM 0,41 min; m/z 217,93 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 10u C18 3,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 5 %/H₂O al 95 %/acetato amónico 10 mM y el Disolvente B fue H₂O al 5 %/MeOH al 95 %/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 6,18 (s a, 1 H), 5,39 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 4,27 - 4,37 (m, 1 H), 3,82 - 3,96 (m, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 3,42 (td, J = 10,8, 3,3 Hz, 1 H), 3,35 (t, J = 10,4 Hz, 1 H), 2,01-2,18 (m, 1 H), 1,90 (d, J = 11,8 Hz, 1 H), 1,59 - 1,76 (m, 2 H), 1,40 - 1,54 (m, 1 H).

Cap-178



20

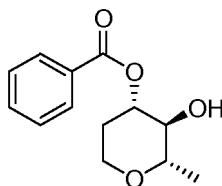
Cap-178, etapa a



A una solución de diacetato de (2S,3S,4S)-2-metil-3,4-dihidro-2H-piran-3,4-diilo (5 g, 23,34 mmol) en 20 ml de MeOH en un tanque de hidrogenación se le añadió Pd/C (150 mg, 0,141 mmol). La mezcla resultante se hidrogenó a 0,28 MPa (40 psi) en un agitador Parr durante 1 hora. Después, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar Cap-178, etapa a (5,0 g) en forma de un aceite transparente, que se solidificó mientras permanecía en reposo. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,85 - 4,94 (1 H, m), 4,69 (1 H, t, J = 9,46 Hz), 3,88 - 3,94 (1 H, m), 3,44 (1 H, td, J = 12,21, 1,83 Hz), 3,36 (1 H, dc, J = 9,42, 6,12 Hz), 2,03 - 2,08 (1 H, m), 2,02 (3 H, s), 2,00 (3 H, s), 1,70 - 1,80 (1 H, m), 1,16 (3 H, d, J = 6,10 Hz).

30

Cap-178, etapa b



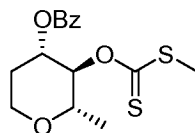
35

A una solución de Cap-178, etapa a (5,0 g, 23 mmol) en 50 ml de MeOH se le añadieron varias gotas de metóxido sódico. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, se añadió metóxido sódico (0,1 ml, 23,12 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, el disolvente se retiró al vacío. El residuo se diluyó con benceno y se concentró para proporcionar el diol correspondiente en forma de un sólido de color amarillo. El sólido se disolvió en 50 ml de piridina y a esta solución a -35 °C se le añadió gota a gota cloruro de benzoilo (2,95 ml, 25,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a -35 °C durante 1 hora, después a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con Et₂O y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄ y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 5 %-15 %/Hex) para proporcionar Cap-178, etapa b (4,5 g) en forma de un aceite de color transparente que cristalizó lentamente tras un reposo prolongado. CL-EM: Anal. Calc. para [M+Na]⁺ C₁₃H₁₆NaO₄ 259,09; encontrado 259,0; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,02 - 8,07 (2 H, m), 7,55 - 7,61 (1 H, m), 7,45 (2 H, t, J = 7,78 Hz), 5,01 (1 H, ddd, J = 11,44, 8,70, 5,49 Hz), 3,98 (1 H, ddd, J = 11,90, 4,88, 1,53 Hz), 3,54 (1 H, td, J = 12,36, 2,14 Hz), 3,41 (1 H, t, J = 9,00 Hz), 3,31 - 3,38 (1 H, m), 2,13 - 2,19 (1

45

H, m), 1,83 - 1,94 (1 H, m), 1,36 (3 H, d, $J = 5,80$ Hz).

Cap-178, etapa c

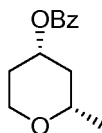


5

A una mezcla de NaH (1,143 g, 28,6 mmol) (al 60 % en aceite mineral) en 6 ml de CS₂ se le añadió gota a gota Cap-178, etapa b (4,5 g, 19 mmol) en 40 ml de CS₂ durante 15 min. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se volvió de color naranja claro con algo de sólido. Después, se añadió gota a gota MeI (14,29 ml, 229 mmol) durante 20 min. Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se detuvo cuidadosamente con una solución saturada de NH₄Cl. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄ y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 6 %/Hex) para proporcionar Cap-178, etapa c (3,13 g) en forma de un aceite transparente. CL-EM: Anal. Calc. para [M+Na]⁺ C₁₅H₁₈NaO₄S₂ 349,05; encontrado 349,11; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,94 - 8,00 (2 H, m), 7,50 - 7,58 (1 H, m), 7,41 (2 H, t, $J = 7,78$ Hz), 5,96 (1 H, t, $J = 9,46$ Hz), 5,28 (1 H, ddd, $J = 11,37, 9,38, 5,49$ Hz), 4,02 (1 H, ddd, $J = 11,98, 4,96, 1,68$ Hz), 3,54 - 3,68 (2 H, m), 2,48 (3 H, s), 2,31 (1 H, dd), 1,88 - 1,99 (1 H, m), 1,28 (3 H, d).

Cap-178, etapa d

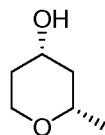
20



A una mezcla de Cap-178, etapa c (3,13 g, 9,59 mmol) y AIBN (120 mg, 0,731 mmol) en 40 ml de benceno at 80 °C se le añadió hidruro de tri-n-butilestaño (10,24 ml, 38,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a la temperatura de reflujo temperatura durante 20 min, después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con éter dietílico y se añadieron 100 ml de solución acuosa de KL (10 g) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 30 min. Después, se separaron las dos capas y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). La capa orgánica se secó con MgSO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, desactivado con Et₃N al 3 % en Hexanos) y se lavó abundantemente con Et₃N al 3 % en Hexanos para retirar derivado de tributilestaño y después eluyó con EtOAc al 15 %/Hex) para proporcionar Cap-178, etapa d (1,9 g) en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,98 - 8,07 (2 H, m), 7,52 - 7,58 (1 H, m), 7,43 (2 H, t, $J = 7,63$ Hz), 5,08 - 5,17 (1 H, m), 4,06 (1 H, ddd, $J = 11,90, 4,88, 1,53$ Hz), 3,50 - 3,59 (2 H, m), 2,08 - 2,14 (1 H, m), 1,99 - 2,06 (1 H, m), 1,69 - 1,80 (1 H, m), 1,41 - 1,49 (1 H, m), 1,24 (3 H, d, $J = 6,10$ Hz).

Cap-178, etapa e

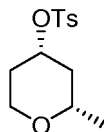
35



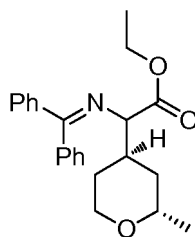
A una mezcla de Cap-178, etapa d (1,9 g, 8,63 mmol) en 10 ml de MeOH se le añadió metóxido sódico (2 ml, 4,00 mmol) (2 M en metanol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. El disolvente se retiró al vacío. La mezcla se neutralizó con una solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas se secaron con MgSO₄ y se concentraron para proporcionar Cap-178, etapa e (0,8 g) en forma de un aceite transparente. El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,01 (1 H, ddd, $J = 11,80, 5,02, 1,76$ Hz), 3,73 - 3,83 (1 H, m), 3,36 - 3,46 (2 H, m), 1,92 - 2,00 (1 H, m), 1,88 (1 H, m), 1,43 - 1,56 (1 H, m), 1,23 (3 H, d), 1,15 - 1,29 (1 H, m).

45

Cap-178, etapa f

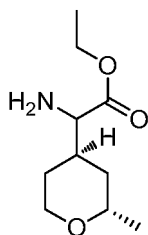


- 5 Se añadió tosil-Cl (2,63 g, 13,77 mmol) a una solución de Cap-178, etapa e (0,8 g, 6,89 mmol) y piridina (2,23 ml, 27,5 mmol) en 100 ml de CH₂Cl₂. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Después, se añadieron 10 ml de agua en la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Las dos capas se separaron y la fase orgánica se lavó con agua y una solución ac. 1 N de HCl. La fase orgánica se secó con MgSO₄ y se concentró para proporcionar Cap-178, etapa f (1,75 g) en forma de un sólido de color amarillo claro. El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₃H₁₉O₄S 271,10; encontrado 270,90; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,79 (2 H, d, *J* = 8,24 Hz), 7,34 (2 H, d, *J* = 7,93 Hz), 4,53 - 4,62 (1 H, m), 3,94 (1 H, ddd, *J* = 12,13, 4,96, 1,83 Hz), 3,29 - 3,41 (2 H, m), 2,45 (3 H, s), 1,90 - 1,97 (1 H, m), 1,79 - 1,85 (1 H, m), 1,64 - 1,75 (1 H, m), 1,38 - 1,48 (1 H, m), 1,17 (3 H, d, *J* = 6,10 Hz).
- 10
- 15 Cap-178, etapa g



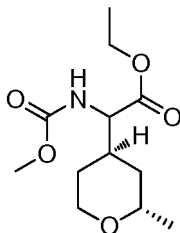
- 20 A un tubo de microondas se le colocó 2-(difenilmetilenoamino)acetato de etilo (1,6 g, 5,92 mmol) y Cap-178, etapa f (1,6 g, 5,92 mmol). Se añadieron 10 ml de tolueno. El tubo se cerró herméticamente y se añadió gota a gota LiHMDS (7,1 ml, 7,10 mmol) (1 N en tolueno) en atmósfera de N₂. La solución resultante de color pardo oscuro se calentó a 100 °C en radiación de microondas durante 6 horas. Después, a la mezcla se le añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄ y se concentraron para proporcionar una mezcla diastereomérica de Cap-3, etapa g (3,1 g) en forma de un aceite de color naranja. La mezcla en bruto se sometió a la siguiente etapa sin separación. CL-EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₂₃H₂₈NO₃ 366,21; encontrado 366,3.
- 25

Cap-178, etapa h



- 30
- 35 A una solución de la mezcla diastereomérica de etil Cap-178, etapa g en 20 ml de THF se le añadió HCl (30 ml, 60,0 mmol) (2 N acuoso). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se extrajo con EtOAc y la capa acuosa se concentró para proporcionar una sal HCl de Cap-178, etapa h (1,9 g) en forma de un aceite de color naranja. La sal se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₀H₂₀NO₃ 202,14; encontrado 202,1.

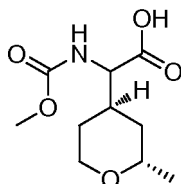
Cap-178, etapa i



- 5 Una solución de 1,9 g de Cap-178, etapa h (sal HCl), DiPEA (4,19 ml, 24,0 mmol) y cloroformiato de metilo (1,24 ml, 16,0 mmol) en 20 ml de CH₂Cl₂ se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con agua. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 0-20 %/Hex) para proporcionar Cap-178, etapa i (1,1 g) en forma de un aceite de color amarillo. Anal. Calc. para [M+Na]⁺ C₁₂H₂₁NNaO₅ 282,13; encontrado 282,14; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5,16 (1 H, s a), 4,43 - 4,58 (1 H, m), 4,17 - 4,28 (2 H, m), 3,89 - 4,03 (1 H, m), 3,72 - 3,78 (2 H, m), 3,67 - 3,72 (3 H, m), 2,07 - 2,19 (1 H, m), 1,35 - 1,77 (4 H, m), 1,30 (3 H, td, J = 7,09, 2,89 Hz), 1,19 (3 H, d, J = 6,53 Hz).

Cap-178, etapa j

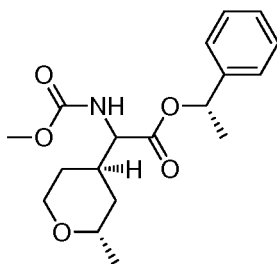
15



- 20 A una mezcla de Cap-178, etapa i (1,1 g, 4,2 mmol) en 5 ml de THF y 2 ml de agua se le añadió LiOH (6,36 ml, 12,7 mmol) (2 N ac.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla se neutralizó con HCl 1 N ac. y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄ y se concentraron para proporcionar Cap-178, etapa j (0,8 g) en forma de un aceite transparente. CL-EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₀H₁₈NO₅ 232,12; encontrado 232,1; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5,20 (1 H, d, J = 8,28 Hz), 4,54 (1 H, t, J = 8,16 Hz), 3,95 - 4,10 (1 H, m), 3,66 - 3,85 (5 H, m), 2,15 - 2,29 (1 H, m), 1,41 - 1,85 (4 H, m), 1,23 (3 H, dd, J = 6,53, 1,76 Hz).

25

Cap-178, etapa k



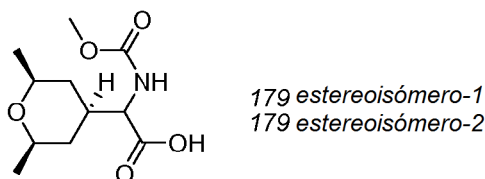
- 30 A una solución de Cap-178, etapa j (240 mg, 1,04 mmol), (S)-1-feniletanol (0,141 ml, 1,142 mmol) y EDC (219 mg, 1,14 mmol) en 10 ml de CH₂Cl₂ se le añadió DMAP (13,95 mg, 0,114 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se recogió en EtOAc, se lavó con agua, se secó con MgSO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía (gel de sílice, EtOAc al 0-15 %/Hexanos) para proporcionar Cap-178, etapa k como una mezcla de dos diastereómeros. La mezcla se separó por HPLC quiral (columna CHIRALPAK® AS, 21 x 250 mm, 10 μm) eluyendo con 90 % de dietilamina al 0,1 %-EtOH al 10 % a 15 ml/min para proporcionar Cap-178, etapa k estereoisómero 1 (eluido en primer lugar) y Cap-178, etapa k estereoisómero 2 (eluido en segundo lugar) en forma de sólidos de color blanco. La estereoquímica de los isómeros no fue asignada.
- 35
- 40 Cap-178, etapa k estereoisómero 1 (130 mg): CL-EM: Anal. Calc. para [M+Na]⁺ C₁₈H₂₅NNaO₅ 358,16; encontrado 358,16; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,28 - 7,38 (5 H, m), 5,94 (1 H, c, J = 6,71 Hz), 5,12 (1 H, d, J = 9,16 Hz), 4,55 (1 H, t, J = 9,00 Hz), 3,72 - 3,81 (1 H, m), 3,67 (3 H, s), 3,60 - 3,70 (2 H, m), 1,98 - 2,08 (1 H, m), 1,59 (3 H, d, J = 6,53 Hz).

= 6,71 Hz), 1,38 - 1,47 (2 H, m), 1,30 (2 H, t, $J = 5,34$ Hz), 0,93 (3 H, d, $J = 6,41$ Hz).

Cap-178, estereoisómero 1

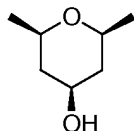
- 5 A una solución de Cap-178, etapa k estereoisómero 1 (ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-2-((2S,4R)-2-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)acético) (150 mg, 0,447 mmol) en 10 ml de EtOH se le añadió Pd/C (20 mg, 0,188 mmol) y la mezcla se hidrogenó en un agitador Parr a 0,28 MPa (40 psi) durante una noche. Después, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar Cap-178, estereoisómero 1 (100 mg) en forma de un sólido pegajoso de color blanco. CL-EM: Anal. Calc. para $[M+H]^+$ $C_{10}H_{18}NO_5$ 232,12; encontrado 232,1; RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5,14 - 5,27 (1 H, m), 4,51 (1 H, t, $J = 8,39$ Hz), 3,90 - 4,07 (1 H, m), 3,60 - 3,83 (5 H, m), 2,06 - 2,27 (1 H, m), 1,45 - 1,77 (4 H, m), 1,21 (3 H, d, $J = 6,41$ Hz).

Cap-179 (Enantiómero 1 y Enantiómero 2)



15

Cap-179, etapa a



20

2,6-dimetil-4H-piran-4-ona (10 g, 81 mmol) se disolvió en etanol (125 ml) y se añadió Pd/C (1 g, 0,94 mmol). La mezcla se hidrogenó en un agitador Parr en H_2 (0,325 g, 161 mmol) (0,48 MPa (70 psi)) a temperatura ambiente durante 12 h. El catalizador se filtró a través de una capa de CELITE® y se lavó con etanol. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó a través de BIOTAGE® (EtOAc del 2 % al 25 %/Hex; columna de 160g). Se aislaron dos fracciones de aceites transparente. El primer eluyente correspondió a (2R,6S)-2,6-dimetildihidro-2H-piran-4(3H)-ona (1,8 g) mientras que el segundo correspondió a Cap-179, etapa a (1,8 g).

25

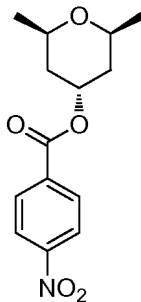
Datos (2R,6S)-2,6-dimetildihidro-2H-piran-4(3H)-ona: RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,69 (2 H, ddd, $J = 11,29, 5,95, 2,29$ Hz), 2,24 - 2,36 (2 H, m), 2,08 - 2,23 (2 H, m), 1,18 - 1,34 (6 H, m); RMN ^{13}C (126 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 206,96 (1 C, s), 72,69 (2 C, s), 48,70 (2 C, s), 21,72 (2 C, s).

30

Cap-179, datos etapa a: RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,69 - 3,78 (1 H, m), 3,36 - 3,47 (2 H, m), 2,10 (1 H, s), 1,88 (2 H, dd, $J = 12,05, 4,73$ Hz), 1,19 (6 H, d, $J = 6,10$ Hz), 1,10 (2 H, c, $J = 10,70$ Hz); RMN ^{13}C (126 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 71,44 (2 C, s), 67,92 (1 C, s), 42,59 (2 C, s), 21,71 (2 C, s).

35

Cap-179, etapa b



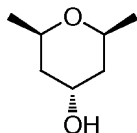
40

Se añadió gota a gota DEAD (2,311 ml, 14,59 mmol) a una solución de Cap-179, etapa a (0,38 g, 2,92 mmol), ácido 4-nitrobenzoico (2,195 g, 13,14 mmol) y Ph_3P (3,83 g, 14,59 mmol) en benceno (25 ml). Se detectó la evolución del calor y la solución resultante de color ámbar se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó mediante BIOTAGE® (EtOAc del 0 al 15 %/Hex; columna de 80g). Se aisló un sólido de color blanco correspondiente a Cap-179, etapa b (0,77 g). CL-EM: Anal. Calc. para $[M]^+$ $C_{14}H_{17}NO_5$:

ES 2 690 660 T3

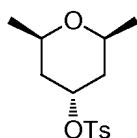
279,11; encontrado 279,12. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,27 - 8,32 (2 H, m), 8,20 - 8,24 (2 H, m), 5,45 (1 H, quin, *J* = 2,82 Hz), 3,92 (2 H, dcd, *J* = 11,90, 6,10, 6,10, 6,10, 1,53 Hz), 1,91 (2 H, dd, *J* = 14,80, 2,29 Hz), 1,57 (3 H, dt, *J* = 14,65, 3,05 Hz), 1,22 (6 H, d, *J* = 6,10 Hz).

5 Cap-179, etapa c



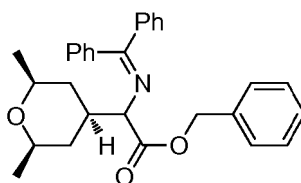
10 Se añadió una solución de LIOH (0,330 g, 13,8 mmol) en agua (8 ml) a una solución de Cap-179, etapa b (0,77 g, 2,76 mmol) en THF (30 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se retiró THF a presión reducida y la capa acuosa se diluyó con más agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 X 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. Se recuperó un residuo oleoso con un sólido de color blanco. La mezcla se trituró con hexanos y el sólido se retiró por filtración para producir un aceite transparente correspondiente a Cap-179, etapa c (0,34 g). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,21 (1 H, quin, *J* = 2,82 Hz), 3,87 - 3,95 (2 H, m), 1,72 (1 H, s a), 1,63 (2 H, dd, *J* = 14,34, 2,14 Hz), 1,39 - 1,47 (2 H, m), 1,17 (6 H, d, *J* = 6,41 Hz).

Cap-179, etapa d



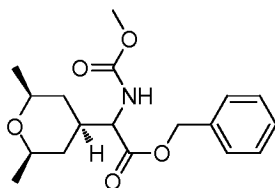
20
25
30 Se añadió cloruro de p-tosilo (3,98 g, 20,89 mmol) a una solución de Cap-179, etapa c (1,36 g, 10,5 mmol) y piridina (3,38 ml, 41,8 mmol) en CH₂Cl₂ (150 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 24 h y después se concentró hasta un aceite de color amarillo. El residuo restante se añadió a piridina (20 ml) y agua (30 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 1/2 h. La mezcla se extrajo con Et₂O (75 ml) y después la capa orgánica separada se lavó a fondo con HCl ac. 1 N (4 X 50 ml). Después, la capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. Se aisló un sólido de color blanco correspondiente a Cap-179, etapa d (2,2 g). CL-EM: Anal. Calc. para [2M+H]⁺ C₂₈H₄₁O₈S₂: 569,22; encontrado 569,3. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,80 (2 H, d, *J* = 8,28 Hz), 7,35 (2 H, d, *J* = 8,03 Hz), 4,89 (1 H, quin, *J* = 2,82 Hz), 3,77 - 3,88 (2 H, m), 2,46 (3 H, s), 1,77 (2 H, dd, *J* = 14,93, 2,89 Hz), 1,36 (2 H, ddd, *J* = 14,31, 11,54, 2,76 Hz), 1,13 (6 H, d, *J* = 6,27 Hz).

Cap-179, etapa e



35
40
45 Se añadió LiHMDS (4,30 ml, 4,30 mmol) a una solución de Cap-179, etapa d (1,02 g, 3,59 mmol) y 2-(difenilmetilenoamino)acetato de bencilo (1,181 g, 3,59 mmol) en tolueno (25 ml) a temperatura ambiente en un vial de microondas cerrado herméticamente y después, la mezcla resultante se agitó durante 5 h a 100 °C en radiación de microondas. La reacción se detuvo con agua (10 ml), se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó a través de BIOTAGE® (EtOAc del 0 % al 6%/Hex; columna de 80 g) y se aisló un aceite de color amarillo correspondiente a Cap-179, etapa e (1,2 g). Anal. Calc. para [2M+Na]⁺ C₅₈H₆₂N₂NaO₆: 905,45; encontrado 905,42. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,64 - 7,70 (4 H, m), 7,29 - 7,44 (29 H, m), 7,06 (4 H, dd, *J* = 7,65, 1,63 Hz), 5,18 (2 H, d, *J* = 2,01 Hz), 3,89 (2 H, d, *J* = 6,53 Hz), 3,79 - 3,87 (1 H, m), 3,46 (5 H, dq, *J* = 11,26, 5,87, 5,87, 5,87, 5,87, 1,88 Hz), 2,47 (2 H, s), 2,35 - 2,46 (2 H, m), 1,78 (1 H, dd, *J* = 14,81, 3,01 Hz), 1,62 - 1,65 (1 H, m), 1,61 (2 H, s), 1,36 - 1,43 (3 H, m), 1,19 (7 H, d, *J* = 6,27 Hz), 1,14 (11 H, dd, *J* = 6,15, 2,89 Hz), 0,86 - 0,96 (3 H, m).

Cap-179, etapa f (Enantiómero 1 y Enantiómero 2)



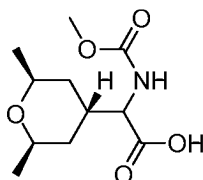
- 5 Se disolvió Cap-179, etapa e (2,08 g, 4,71 mmol) en THF (100 ml) y se trató con HCl 2 N (9,42 ml, 18,84 mmol). La solución transparente resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y después se retiró THF a presión reducida. La capa acuosa restante se extrajo con hexanos (3 X 20 ml) y después de diluirse con H₂O (20 ml), la fase acuosa se basificó con NaOH 1 N a pH = 10 y se extrajo con EtOAc (3x10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se recogió en CH₂Cl₂ (100 ml) y se cargó con DIEA (2,468 ml, 14,13 mmol) y cloroformiato de metilo (0,401 ml, 5,18 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y la capa orgánica se retiró a presión reducida. Después, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x10 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó a través de BIOTAGE® (EtOAc al 10 %/Hex; columna de 25 g). Se recuperó un aceite incoloro transparente correspondiente a Cap-179, etapa f (1,05 g). CL-EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₈H₂₆NO₅: 336,18; encontrado 336,3. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,32 -7,40 (5 H, m), 5,26 (1 H, d, J = 8,24 Hz), 5,13 - 5,24 (2 H, m), 4,36 (1 H, dd, J = 8,85, 4,88 Hz), 3,68 (3 H, s), 3,32 - 3,46 (2 H, m), 2,02 - 2,14 (1 H, m), 1,52 (1 H, d, J = 12,82 Hz), 1,32 (1 H, d, J = 12,51 Hz), 1,11 - 1,18 (6 H, m), 0,89 - 1,07 (2 H, m).
- 20 Se desarrolló un método de SFC quiral para separar la mezcla racémica usando metanol al 12 % como modificador en una columna CHIRALPAK® AD-H (30 x 250 mm, 5 μm) (Temp = 35 ° C, Presión = 15 MPa (150 bar), Longitud de onda = 210 nm, Caudal = 70 ml/min durante 8 min, Disolvente A = CO₂, Disolvente B = MeOH). Los dos isómeros separados, Cap-179 etapa f (Enantiómero 1) (que eluyó en primer lugar) y Cap-179 etapa f (Enantiómero 2) (que eluyó en segundo lugar) presentaron los mismos datos analíticos como la mezcla correspondiente (véase anteriormente).

Cap-179 (Enantiómero 1 y Enantiómero 2)

- 30 Se disolvió Cap-179 etapa f (Enantiómero 1) (0,35 g, 1,044 mmol) en MeOH (50 ml) en una botella Parr y se cargó con Pd/C (0,111 g, 1,044 mmol). Después, la suspensión se colocó en un agitador Parr y la mezcla se lavó abundantemente con N₂ (3 x), se colocó a 0,28 MPa (40 psi) de H₂ (2,104 mg, 1,044 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El catalizador se retiró por filtración a través de una capa de CELITE® y el disolvente se retiró a presión reducida, para producir un sólido de color ámbar correspondiente a Cap-179 Enantiómero 1 (0,25 g). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,74 (4 H, s a), 7,35 (4 H, d, J = 6,10 Hz), 3,85 (4 H, s a), 3,53 (3 H, s), 3,35 (2 H, ddd, J = 15,95, 9,99, 6,10 Hz), 1,97 (1 H, s a), 1,48 (2 H, t, J = 13,28 Hz), 1,06 (6 H, d, J = 6,10 Hz), 0,82 - 1,00 (2 H, m)

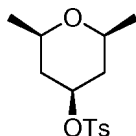
- 40 Cap-179 Enantiómero 2 se preparó de manera similar: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,50 (1 H, s a), 7,31 (1 H, s a), 3,84 (1 H, t, J = 7,32 Hz), 3,53 (3 H, s), 3,29-3,41 (2 H, m), 1,99 (1 H, s), 1,48 (2 H, t, J = 14,34 Hz), 1,06 (6 H, d, J = 6,10 Hz), 0,95 (1 H, c, J = 12,21 Hz), 0,87 (1 H, c, J = 11,80 Hz). [Nota: la variación menor en el perfil de RMN ¹H de los enantiómeros es probablemente el resultado de una diferencia en la concentración de la muestra.]

Cap-180 (mezcla racémica)



45

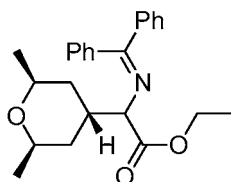
Cap-180, etapa a



50

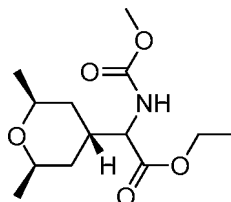
Se añadió p-tosil-Cl (4,39 g, 23,0 mmol) a una solución de Cap-179, etapa a (1,50 g, 11,5 mmol) y piridina (3,73 ml, 46,1 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 2 días. La reacción se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con agua, después HCl 1 N. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró hasta un aceite de color amarillo que se purificó a través de BIOTAGE® (EtOAc al 5 % del 20 %/Hex; columna de 40g). Se aisló un aceite transparente que se solidificó al vacío y correspondiente a Cap-180, etapa a (2,89 g). CL-EM: Anal. Calc. para [2M+Na]⁺ C₂₈H₄₀NaO₈S₂: 591,21; encontrado 591,3. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,80 (2 H, d, J = 8,24 Hz), 7,35 (2 H, d, J = 7,93 Hz), 4,59 (1 H, tt, J = 11,37, 4,96 Hz), 3,36 - 3,46 (2 H, m), 2,46 (3 H, s), 1,91 (2 H, dd, J = 12,05, 5,04 Hz), 1,37 (2 H, dt, J = 12,67, 11,52 Hz), 1,19 (6 H, d, J = 6,10 Hz).

10 Cap-180, etapa b



15 Se añadió LiHMDS 1 N (7,09 ml, 7,09 mmol) a una solución de Cap-180, etapa a (1,68 g, 5,91 mmol) y 2-(difenilmetilenoamino)acetato de etilo (1,579 g, 5,91 mmol) en tolueno (30 ml) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó después durante 16 h a 85 °C. La reacción se detuvo con agua (50 ml), se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó a través de BIOTAGE® (EtOAc del 0 % al 15%/Hex; columna de 40g). Se aisló un aceite de color amarillento transparente correspondiente a Cap-180, etapa b (mezcla racémica; 0,64 g). CL-EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₂₄H₃₀NO₃: 380,22; encontrado 380,03. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,64 - 7,70 (2 H, m), 7,45 - 7,51 (3 H, m), 7,38 - 7,44 (1 H, m), 7,31 - 7,37 (2 H, m), 7,13 - 7,19 (2 H, m), 4,39 (1 H, d, J = 10,54 Hz), 4,16 - 4,26 (2 H, m), 3,29 - 3,39 (1 H, m), 2,93 - 3,03 (1 H, m), 2,70 (1 H, m, J = 9,41, 4,14 Hz), 1,42 - 1,49 (2 H, m), 1,31 - 1,37 (1 H, m), 1,29 (4 H, t, J = 7,15 Hz), 1,04 (6 H, dd, J = 7,78, 6,27 Hz).

25 Cap-180, etapa c

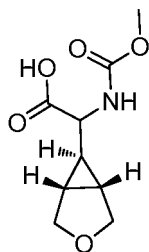


30 Se disolvió Cap-180, etapa b (0,36 g, 0,949 mmol) en THF (10 ml) y se trató con HCl 2 N (1,897 ml, 3,79 mmol). La solución transparente resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 h y se retiró y se retiró THF a presión reducida. La capa acuosa restante se extrajo con hexanos (3 X 20 ml) y después de diluirse con H₂O (20 ml), la fase acuosa se basificó con NaOH 1 N a pH = 10 y se extrajo con EtOAc (3x10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se recogió en CH₂Cl₂ (10,00 ml) y se cargó con DIEA (0,497 ml, 2,85 mmol) y cloroformiato de metilo (0,081 ml, 1,044 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y la mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y la capa orgánica se retiró a presión reducida. Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (3x10 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. Se recuperó un aceite de color ámbar correspondiente a Cap-180, etapa c (0,21 g) y se usó sin purificación adicional. CL-EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₃H₂₄NO₅: 273,17; encontrado 274,06. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5,20 (1 H, d, J = 8,03 Hz), 4,59 (1 H, t, J = 10,16 Hz), 4,11 - 4,27 (3 H, m), 3,69 - 3,82 (2 H, m), 3,64 (3 H, s), 1,95 - 2,07 (1 H, m), 1,63 (1 H, d, J = 13,80 Hz), 1,41 (2 H, dd, J = 8,03, 4,02 Hz), 1,31 - 1,37 (1 H, m), 1,26 (3 H, t, J = 7,15 Hz), 1,16 (1 H, d, J = 6,27 Hz), 1,12 (6 H, dd, J = 6,15, 3,89 Hz).

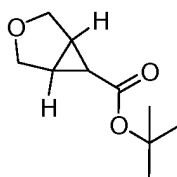
Cap-180 (mezcla racémica)

45 Se disolvió Cap-180, etapa c (0,32 g, 1,2 mmol) en THF (10 ml) y se cargó con LiOH (0,056 g, 2,342 mmol) en agua (3,33 ml) a 0 °C. La solución resultante se agitó a ta durante 2 h. Se retiró THF a presión reducida y el residuo restante se diluyó con agua (15 ml) y se lavó con Et₂O (2 x 10 ml). Después, la capa acuosa se acidificó con HCl 1 N a pH ~ 2 y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para producir Cap-180 (mezcla racémica) (0,2 g) en forma de una espuma de color blanco. CL-EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₁H₂₀NO₅: 246,13; encontrado 246,00. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5,14 (1 H, d, J = 9,03 Hz), 4,65 (1 H, t, J = 9,91 Hz), 3,63 - 3,89 (5 H, m), 1,99 - 2,13 (1 H, m), 1,56 - 1,73 (2 H, m), 1,48 - 1,55 (1 H, m), 1,35 - 1,48 (1 H, m), 1,27 (1 H, s a), 1,17 (6 H, d, J = 6,02 Hz).

Cap-181

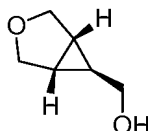


5 Cap-181, etapa a



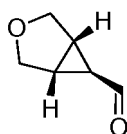
10 Se añadió gota a gota una solución de diazoacetato de *tert*-butilo (1,832 ml, 13,22 mmol) en 50 ml de CH₂Cl₂ en una mezcla de 2,5-dihidrofurano (9,76 ml, 132 mmol), dímero de acetato de rodio (II) (0,058 g, 0,132 mmol) en 40 ml de CH₂Cl₂ mediante una bomba de jeringa durante 5 horas. Después, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, EtOAc al 0 %-15 %/Hex) para proporcionar Cap-181 etapa a (isómero *trans*) (720 mg) y Cap-181, etapa a (isómero *cis*) (360 mg) en forma de un aceite transparente. Cap-181 etapa a (isómero *trans*): RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,88 (2 H, d, *J* = 8,55 Hz), 3,70 (2 H, d, *J* = 8,55 Hz), 2,03 - 2,07 (2 H, m), 1,47 (1 H, t, *J* = 3,20 Hz), 1,41 (9 H, s); Cap-1, etapa a (isómero *cis*): RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,06 (2 H, d, *J* = 8,53 Hz), 3,73 (2 H, d, *J* = 8,03 Hz), 1,81 - 1,86 (2 H, m), 1,65 - 1,71 (1 H, m), 1,43 - 1,47 (9 H, m).

20 Cap-181, etapa b



25 A una solución de (Cap-181, etapa a (isómero *trans*)) (700 mg, 3,80 mmol) en 15 ml de éter dietílico a -10 °C se le añadió gota a gota LiAlH₄ (7,60 ml, 7,60 mmol) (1 M en THF) durante 1 hora. La mezcla resultante se agitó a -10 °C durante 1 hora, después a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, la mezcla se enfrió a -5 °C. Se añadieron gota a gota 10 ml de una solución acuosa de sal de Rochelle (tartrato de sodio y potasio) para detener la reacción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄ y se concentraron para proporcionar Cap-181, etapa b (380 mg) en forma de un aceite de color amarillo claro. El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,85 (2 H, d, *J* = 8,28 Hz), 3,68 (2 H, d, *J* = 8,53 Hz), 3,45 - 3,55 (2 H, m), 1,50 - 1,56 (2 H, m), 1,02 - 1,11 (1 H, m).

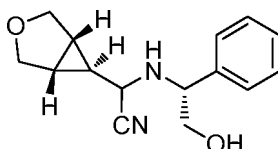
35 Cap-181, etapa c



40 A una solución de DMSO (4,82 ml, 67,9 mmol) en CH₂Cl₂ (70 ml) se le añadió gota a gota cloruro de oxalilo (3,14 ml, 35,8 mmol) a -78 °C. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 15 min. Una solución de Cap-181, etapa b (3,10 g, 27,2 mmol) en 35 ml de CH₂Cl₂ se añadió y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora. Después, se añadió gota a gota Et₃N (18,93 ml, 136 mmol). Después de 30 min, el baño de refrigeración se retiró y la reacción se detuvo con una solución ac. al 20 % fría de K₂HPO₄ (10 ml) y agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min

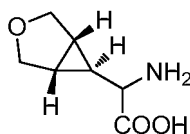
y después se diluyó con Et₂O. Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con Et₂O (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, CH₂Cl₂ al 100 %) para proporcionar Cap-181, etapa c (2,71 g) en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,41 (1 H, d, J = 4,27 Hz), 3,96 (2 H, d, J = 8,85 Hz), 3,80 (2 H, d, J = 8,55 Hz), 2,27 - 2,33 (2 H, m), 1,93 (1 H, m).

Cap-181, etapa d



A una mezcla de Cap-181, etapa c (2,7 g, 24,08 mmol) en 50 ml de agua a 0 °C se le añadieron bisulfito sódico (2,506 g, 24,08 mmol) y KCN (1,631 g, 25,04 mmol), seguido de una solución de (R)-2-amino-2-feniletanol (3,30 g, 24,08 mmol) en 18 ml de MeOH. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron 100 ml de EtOAc. Después de mezclarse durante 15 min, las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄ y se concentraron. La mezcla diastereomérica en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (Columna: Water Sunfire 30 x 150 mm, acetonitrilo/agua/NH₄OAc) para proporcionar dos diastereómeros de Cap-181, etapa d. No se determinó la estereoquímica absoluta de cada isómero. Diastereómero 1 (fracción que eluyó en último lugar) (570 mg): CL-EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₅H₁₉N₂O₂ 259,14; encontrado 259,2.

Cap-181, etapa e

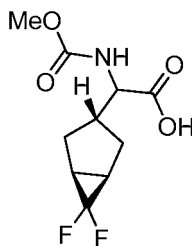


A una solución de Cap-181, etapa d (diastereómero 1) (570 mg, 2,207 mmol) en 20 ml de CH₂Cl₂ y 20 ml de MeOH a 0 °C se le añadió tetraacetato de plomo (1174 mg, 2,65 mmol). La mezcla resultante de color naranja se agitó a 0 °C durante 10 min. Después, se añadió agua (20 ml) en la mezcla y la mezcla se retiró por filtración (CELITE®). El filtrado se concentró y se diluyó con 25 ml de una solución ac. 6 N de HCl. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla se retiró por filtración y se lavó con CH₂Cl₂. La capa acuosa se concentró para proporcionar Cap-181, etapa e (sal HCl). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 3,87 - 3,91 (2 H, m), 3,73 (2 H, dd, J = 8,70, 2,90 Hz), 3,55 (1 H, d, J = 10,07 Hz), 2,02 - 2,07 (1 H, m), 1,94 - 1,99 (1 H, m), 1,03 - 1,10 (1 H, m).

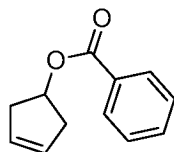
Cap-181

A una mezcla del Cap-181 en bruto anterior, etapa e en una solución ac. 1 N de NaOH (10 ml) se le añadió bicarbonato sódico (371 mg, 4,42 mmol). Después, se añadió gota a gota cloroformiato de metilo (0,342 ml, 4,42 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se neutralizó con una solución ac. 1 N de HCl y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄ y se concentraron para proporcionar Cap-181 (100 mg, 21 % en dos etapas) en forma de un aceite de color amarillo claro. CL-EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₉H₁₄NO₅ 216,09; encontrado 216,1. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 5,29 (1 H, s a), 3,53 - 4,02 (8 H, m), 1,66 - 1,92 (2 H, m), 1,08 (1 H, s a).

Cap-182 (mezcla racémica)

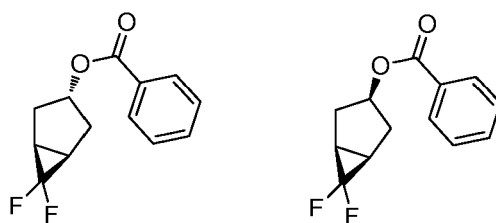


Cap-182 etapa a



- 5 Una solución de ciclopent-3-enol (5 g, 59,4 mmol) y Et₃N (9,94 ml, 71,3 mmol) en 50 ml de CH₂Cl₂ se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Después, se añadió gota a gota cloruro de benzoilo (8,28 ml, 71,3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla se lavó con agua, y la capa orgánica se secó con MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc/Hex al 0 - 10 %) para proporcionar Cap-182, etapa a (9,25 g) en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,01 - 8,07 (2 H, m), 7,55 (1 H, t, *J* = 7,40 Hz), 7,43 (2 H, t, *J* = 7,65 Hz), 5,79 (2 H, s), 5,64 (1 H, tt, *J* = 6,93, 2,60 Hz), 2,87 (2 H, dd, *J* = 16,56, 6,78 Hz), 2,52 - 2,63 (2 H, m).

Cap-182, etapa b



isómero-1

isómero-2

15

- A un matraz de fondeo redondo con una barra agitadora magnética se le añadió fluoruro sódico (5,02 mg, 0,120 mmol) y Cap-182, etapa a (2,25 g, 11,95 mmol). El matraz se calentó hasta 100 °C y se añadió lentamente 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acetato de trimetilsililo puro (5,89 ml, 29,9 mmol) mediante una bomba de jeringa durante 5 horas, y se calentó a 100 °C durante una noche. Después, la mezcla se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con agua, solución ac. sat. de NaHCO₃ y salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 0-5%/Hex) para proporcionar Cap-182, etapa b (isómero 1) (750 mg) y Cap-182, etapa b (isómero 2) (480 mg) en forma de aceites transparentes. La asignación estereoquímica relativa se realizó por el estudio NOE. Cap-182, etapa b (isómero 1): CL-EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₃H₁₃F₂O₂ 239,09; encontrado 239,2. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,99 - 8,04 (2 H, m), 7,56 (1 H, t, *J* = 7,32 Hz), 7,43 (2 H, t, *J* = 7,63 Hz), 5,25 - 5,33 (1 H, m), 2,50 (2 H, dd, *J* = 14,04, 6,71 Hz), 2,14 - 2,22 (2 H, m), 2,08 - 2,14 (2 H, m). Cap-182, etapa b (isómero 2): CL-EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₃H₁₃F₂O₂ 239,09; encontrado 239,2. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,98 - 8,08 (2 H, m), 7,53 - 7,59 (1 H, m), 7,41 - 7,48 (2 H, m), 5,53 - 5,62 (1 H, m), 2,59 - 2,70 (2 H, m), 2,01 - 2,11 (4 H, m).

30

Cap-182, etapa c



- 35 A una solución de Cap-182, etapa b (isómero 2) (480 mg, 2,015 mmol) en 4 ml de MeOH se le añadió KOH (4 ml, 2,015 mmol) (ac. al 10 %). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄ y se concentraron para proporcionar Cap-182, etapa c (220 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,41 - 4,54 (1 H, m), 2,38 - 2,50 (2 H, m), 1,89 - 1,99 (2 H, m), 1,81 (2 H, dd, *J* = 14,50, 5,04 Hz).

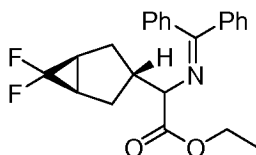
40

Cap-182, etapa d



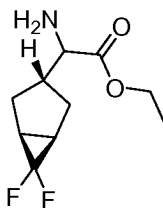
- 5 Se añadió p-tosil-Cl (625 mg, 3,28 mmol) a una solución de Cap-182, etapa c (220 mg, 1,640 mmol) y piridina (0,531 ml, 6,56 mmol) en 7 ml de CH₂Cl₂. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con agua y una solución ac. 1 N de HCl. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 0-15%/Hexano) para proporcionar Cap-182, etapa d (325 mg) en forma de un aceite transparente. CL-EM: Anal. Calc. Para [M+Na]⁺ C₁₃H₁₄F₂NaO₃S 311,05; encontrado 311,2. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,76 (2 H, d, J = 8,24 Hz), 7,34 (2 H, d, J = 8,24 Hz), 4,99 - 5,08 (1 H, m), 2,45 (3 H, s), 2,31 - 2,41 (2 H, m), 1,84 - 1,94 (4 H, m).
- 10

Cap-182, etapa e (mezcla racémica)



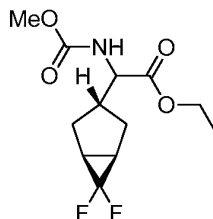
- 15 A un tubo de microondas se le añadieron N-(difenilmetileno)glicina etil éster (241 mg, 0,902 mmol) y Cap-182, etapa d (260 mg, 0,902 mmol) en 2 ml de tolueno. El tubo se cerró herméticamente y se añadió gota a gota LiHMDS (1,082 ml de 1 N en THF, 1,082 mmol) en atmósfera de N₂. La solución resultante de color pardo oscuro se calentó a 100 °C en microondas durante 5 horas. Después, la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron con MgSO₄ y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 0-5%/Hex) para proporcionar una mezcla racémica de Cap-182, etapa e (240 mg) en forma de un aceite de color amarillo claro. La mezcla se sometió a la siguiente etapa sin separación. CL-EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₂₃H₂₄F₂NO₂ 384,18, encontrado 384,35. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,63 - 7,70 (2 H, m), 7,43 - 7,51 (3 H, m), 7,38 - 7,43 (1 H, m), 7,31 - 7,38 (2 H, m), 7,13 - 7,22 (2 H, m), 4,13 - 4,22 (2 H, m), 3,95 (1 H, d, J = 6,41 Hz), 2,67 - 2,79 (1 H, m), 2,07 - 2,16 (1 H, m), 1,97 - 2,07 (2 H, m), 1,90 (2 H, m), 1,65 - 1,76 (1 H, m), 1,25 (3 H, t, J = 7,17 Hz).
- 20
- 25

Cap-182, etapa f (mezcla racémica)



- 30 A una solución de Cap-182, etapa e (240 mg, 0,626 mmol) en 4 ml de THF se le añadió HCl (1 ml, 2,0 mmol) (2 N ac.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la mezcla se lavó con EtOAc, se neutralizó con una solución ac. sat. de NaHCO₃ y después se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄ y se concentraron para proporcionar Cap-182, etapa f (120 mg) en forma de un aceite transparente. CL-EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₀H₁₆F₂NO₂ 220,11; encontrado 220,26. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,14 - 4,25 (2 H, m), 3,26 (1 H, d, J = 6,71 Hz), 2,22 - 2,35 (1 H, m), 1,90-2,11 (5 H, m), 1,79- 1,90 (1 H, m), 1,22 - 1,34 (3 H, m).
- 35
- 40

Cap-182, etapa g (mezcla racémica)

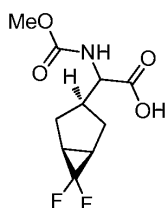


- 5 A una solución de Cap-182, etapa f (120 mg, 0,547 mmol) en 2 ml de CH₂Cl₂ se le añadió cloroformiato de metilo (0,085 ml, 1,095 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con agua. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar Cap-182, etapa g (150 mg) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₂H₁₈F₂NO₄ 278,12; encontrado 278,2. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 5,23 (1 H, d, *J* = 8,24 Hz), 4,29 (1 H, t, *J* = 7,48 Hz), 4,15 - 4,23 (2 H, m), 3,68 (3 H, s), 2,37 (1 H, s a), 2,02 - 2,10 (1 H, m), 1,85 - 2,00 (4 H, m), 1,75 - 1,84 (1 H, m), 1,27 (3 H, t, *J* = 7,02 Hz).

Cap-182 (mezcla racémica)

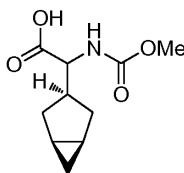
- 15 A una mezcla de Cap-182, etapa g (150 mg, 0,541 mmol) en 2 ml de THF y 1 ml de agua se le añadió LiOH (0,811 ml, 1,623 mmol) (2 N ac.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se neutralizó con una solución ac. 1 N de HCl y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄ y se concentraron para proporcionar Cap-182 (133 mg) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₀H₁₄F₂NO₄ 250,09; encontrado 250,13. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 5,18 - 5,36 (1 H, m), 4,28 - 4,44 (1 H, m), 3,70 (3 H, s), 2,37 - 2,56 (1 H, m), 1,74 - 2,31 (6 H, m).

Cap-183 (mezcla racémica)

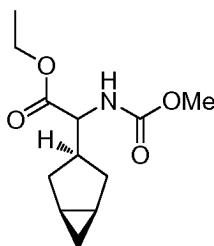


- 25 Cap-183 se sintetizó a partir de Cap-182, etapa b (isómero 1) de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de Cap-182. Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₀H₁₄F₂NO₄ 250,09, encontrado 249,86. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 5,15 (1 H, d, *J* = 8,24 Hz), 4,32 (1 H, t, *J* = 7,48 Hz), 3,69 (3 H, s), 2,83 - 2,99 (1 H, m), 1,96 - 2,26 (4 H, m), 1,70 (1 H, t, *J* = 11,75 Hz), 1,59 (1 H, t, *J* = 12,05 Hz).

Cap-184 (mezcla racémica)



- 35 Cap-184, etapa a

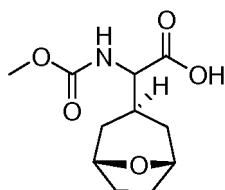


Una mezcla de 2-amino-2-((1R,3r,5S)-bicyclo[3.1.0]hexan-3-il)acetato de etilo (preparado a partir de (1R,3r,5S)-bicyclo[3.1.0]hexan-3-ol disponible en el mercado empleando los mismos procedimientos descritos para la preparación de Cap-182; 350 mg, 1,910 mmol), DiPEA (0,667 ml, 3,82 mmol), cloroformiato de metilo (0,296 ml, 3,82 mmol) en 5 ml de CH₂Cl₂ se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, la mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con agua. La capa orgánica se secó con MgSO₄ y se concentró para proporcionar Cap-184 etapa a (461 mg) en forma de un aceite de color amarillo. CL-EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₂H₂₀NO₄ 242,14; encontrado 242,2. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 5,04 (1 H, d, J = 7,63 Hz), 4,09 - 4,20 (2 H, m), 4,05 (1 H, t, J = 8,39 Hz), 3,63 (3 H, s), 2,55 - 2,70 (1 H, m), 1,96-2,09 (2 H, m), 1,37 - 1,60 (4 H, m), 1,24 (3 H, t, J = 7,17 Hz), 0,66-0,76 (1 H, m), -0,03 - 0,06 (1 H, m).

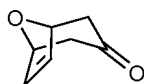
Cap-184 (mezcla racémica)

A una mezcla de éster etílico Cap-184, etapa a (461 mg, 1,911 mmol) en 5 ml de THF y 2 ml de agua se le añadió LiOH (2,87 ml, 5,73 mmol) (2 N ac.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla se neutralizó con una solución acuosa 1 N de HCl y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄ y se concentraron para proporcionar Cap-184 (350 mg) en forma de un aceite transparente. CL-EM: Anal. Calc. para [2M+Na]⁺ C₂₀H₃₀N₂NaO₈ 449,19; encontrado 449,3. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 5,07 (1 H, d, J = 8,85 Hz), 4,13 (1 H, t, J = 8,24 Hz), 3,68 (3 H, s), 2,64 - 2,79 (1 H, m), 2,04 - 2,21 (2 H, m), 1,23 - 1,49 (4 H, m), 0,71 - 0,81 (1 H, m), 0,03 - 0,12 (1 H, m).

Cap-185 (Enantiómero 1 y Enantiómero 2)

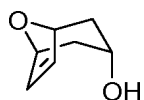


25 Cap-185, etapa a



30 A una mezcla de furano (1,075 ml, 14,69 mmol) y cinc (1,585 g, 24,24 mmol) en 1 ml de THF se le añadieron gota a gota 1,1,3,3-tetrabromopropan-2-ona (8,23 g, 22,03 mmol) y borato de trietilo (5,25 ml, 30,8 mmol) en 4 ml de THF durante 1 hora en la oscuridad. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en la oscuridad durante 17 horas. La mezcla de color pardo oscuro resultante se enfrió a -15 °C, y se añadieron 6 ml de agua. La mezcla se calentó a 0 °C y se agitó a esta temperatura durante 30 min. Después, la mezcla se filtró y se lavó con éter. El filtrado se diluyó con agua y se extrajo con éter (3 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄ y se concentraron para proporcionar un aceite de color pardo oscuro. El aceite de color pardo oscuro se disolvió en 6 ml de MeOH y la solución se añadió gota a gota a una mezcla de cinc (4,99 g, 76 mmol), cloruro de cobre (I) (0,756 g, 7,64 mmol) y cloruro de amonio (5,4 g, 101 mmol) en 20 ml de MeOH. La reacción temperatura se mantuvo por debajo de 15 °C durante la adición. Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas, se filtró y el filtrado se diluyó con agua y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄ y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 0-14%/Hex) para proporcionar Cap-185, etapa a en forma de un sólido de color blanco (1,0 g) en forma de un sólido de color blanco, que se volvió de color amarillo pronto. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 6,24 (2 H, s), 5,01 (2 H, d, J = 4,88 Hz), 2,73 (2 H, dd, J = 16,94, 5,04 Hz), 2,31 (2 H, d, J = 16,79 Hz).

45 Cap-185, etapa b

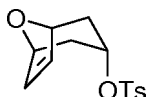


50 A una solución de Cap-185, etapa a (240 mg, 1,933 mmol) en 2 ml de THF a -78 °C se le añadió gota a gota L-selectride (3,87 ml, 3,87 mmol) (1 M en THF) durante 100 min. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 1 hora y después a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla se enfrió a 0 °C, se añadieron gota a gota 4 ml de una solución acuosa al 20 % de NaOH, seguido de 2 ml de H₂O₂ (solución acuosa al 30 %). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora y después se neutralizó con HCl 6 N (~5 ml). La capa acuosa se saturó con NaCl

y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO_4 y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 0-40%/Hex) para proporcionar Cap-185, etapa b (180 mg) en forma de un aceite transparente. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 6,49 (2 H, s), 4,76 (2 H, d, $J = 4,27$ Hz), 3,99 (1 H, t, $J = 5,77$ Hz), 2,29 (2 H, ddd, $J = 15,18, 5,65, 4,02$ Hz), 1,70 - 1,78 (2 H, m).

5

Cap-185, etapa c

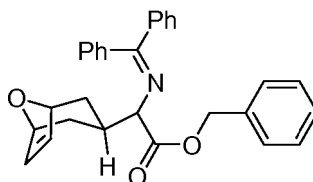


10 Se añadió p-tosil-Cl (544 mg, 2,85 mmol) a una solución de Cap-185, etapa b (180 mg, 1,427 mmol) y piridina (0,462 ml, 5,71 mmol) en 5 ml de CH_2Cl_2 (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con HCl ac. 1 N. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO_4 y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 0-15%/Hex) para proporcionar Cap-185, etapa c (210 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,73 (2 H, d, $J = 8,24$ Hz), 7,32 (2 H, d, $J = 8,24$ Hz), 6,25 (2 H, s), 4,76 (1 H, t, $J = 5,65$ Hz), 4,64 (2 H, d, $J = 3,66$ Hz), 2,44 (3 H, s), 2,18 (2 H, td, $J = 10,07, 5,49$ Hz), 1,71 (2 H, d, $J = 15,56$ Hz).

15

Cap-185, etapa d

20

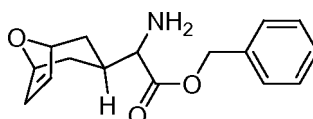


25

Se cargó un tubo de microondas con 2-(difenilmetilenoamino)acetato de bencilo (1,5 g, 4,57 mmol) y Cap-185, etapa c (1,28 g, 4,57 mmol) en 5 ml de tolueno. El tubo se cerró herméticamente y se añadió gota a gota LiHMDS (5,5 ml, 5,5 mmol) (1 N en tolueno) en atmósfera de N_2 . La solución resultante de color pardo oscuro se calentó a 100 °C en microondas durante 5 horas. Después, a la mezcla se le añadieron agua y EtOAc. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas combinadas se concentraron para proporcionar Cap-185, etapa d como una mezcla racémica. La mezcla en bruto se sometió a la siguiente etapa sin purificación o separación. CL-EM: Anal. Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{NO}_3$ 438,21; encontrado 438,4.

30

Cap-185, etapa e

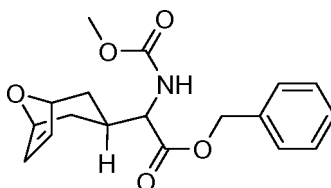


35

A una solución de la mezcla racémica de Cap-185, etapa d en 30 ml de THF se le añadió HCl (20 ml) (2 N ac.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de que la reacción se completara como se juzgó por TLC, las dos capas se separaron. La capa acuosa se lavó con EtOAc, se neutralizó con una solución ac. sat. de NaHCO_3 y después se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO_4 y se concentraron para proporcionar Cap-185, etapa e. CL-EM: Anal. Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_3$ 274,14; encontrado 274,12.

40

Cap-185, etapa f



45

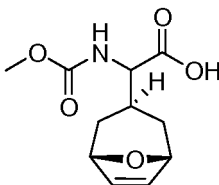
Una solución del Cap-185 en bruto, etapa e, DiPEA (1,24 ml, 7,1 mmol) y cloroformiato de metilo (0,55 ml, 7,1 mmol) en 5 ml de CH_2Cl_2 se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, la mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con agua. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 0-40 %/Hex) para proporcionar 700 mg de la mezcla racémica.

Después, la mezcla se separó mediante HPLC quiral (columna CHIRALPAK® AD-H, 30 x 250 mm, 5 µm) eluyendo con CO₂ al 88 %-EtOH al 12 % a 70 ml/min para proporcionar 240 mg de Enantiómero 1 y 310 mg de Enantiómero 2 de Cap-1, etapa f en forma de sólidos de color blanco. Enantiómero 1: CL-EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₈H₂₂NO₅ 332,15; encontrado 332,3. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,30 - 7,40 (5 H, m), 6,03 - 6,16 (2 H, m), 5,09 - 5,26 (3 H, m), 4,65 - 4,74 (2 H, m), 4,33 (1 H, dd, J = 9,16, 4,88 Hz), 3,67 (3 H, s), 2,27 - 2,38 (1 H, m), 1,61 - 1,69 (1 H, m), 1,45 - 1,56 (1 H, m), 1,34 (1 H, dd, J = 13,43, 5,19 Hz), 1,07 (1 H, dd, J = 13,12, 5,19 Hz). Enantiómero 2: CL-EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₈H₂₂NO₅ 332,15; encontrado 332,06.

Cap-185 (Enantiómero 1 y Enantiómero 2)

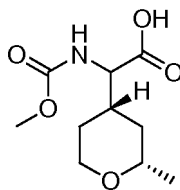
A una botella de hidrogenación que contenía una solución de Cap-185, etapa f (Enantiómero 2) (300 mg, 0,905 mmol) en 10 ml de MeOH se le añadió Pd/C (15 mg, 0,141 mmol) en una cubierta de nitrógeno. La mezcla se hidrogenó en un agitador Parr a 0,28 MPa (40 psi) durante 3 horas. Después, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar Cap-185 (Enantiómero 2) (200 mg) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₁H₁₈NO₅ 244,12; encontrado 244,2. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 5,33 (1 H, s a), 4,46 (2 H, d), 4,28 (1 H, s a), 3,68 (3 H, s), 2,35 (1 H, s a), 1,91 - 2,03 (2 H, m), 1,56 - 1,80 (4 H, m), 1,36 - 1,55 (2 H, m). [Nota: Cap-185 (Enantiómero 1) puede obtenerse de un modo similar.]

Cap-186

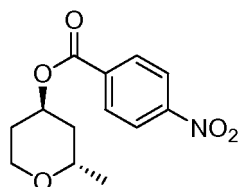


A una solución del éster Cap-185, etapa f (Enantiómero 2) (150 mg, 0,453 mmol) en 4 ml de MeOH se le añadió NaOH (4 ml de 1 N en agua, 4,00 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, el metanol se retiró al vacío, y el residuo se neutralizó con una solución 1 N de HCl y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄ y se concentraron para proporcionar Cap-186 que se contaminó con algo de alcohol bencílico (sólido pegajoso de color blanco; 115 mg). CL-EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₁H₁₆NO₅ 242,10; encontrado 242,1. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 6,10 - 6,19 (2 H, m), 5,36 (1 H, d, J = 8,85 Hz), 4,75 - 4,84 (2 H, m), 4,28 (1 H, dd, J = 8,55, 4,58 Hz), 3,68 (3 H, s), 2,33 - 2,45 (1 H, m), 1,60 - 1,72 (2 H, m), 1,30 - 1,48 (2 H, m).

Cap-187

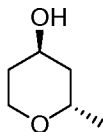


Cap-187, etapa a



A una solución de Cap-178, etapa e (2,2 g, 18,94 mmol), PPh₃ (24,84 g, 95 mmol) y ácido 4-nitrobenzoico (14,24 g, 85 mmol) en 30 ml de benceno se le añadió gota a gota DEAD (42,9 ml, 95 mmol). La solución resultante de color naranja claro se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 0-15 %/Hex) para proporcionar Cap-187, etapa a (2,3 g) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,27 - 8,34 (2 H, m), 8,20 - 8,26 (2 H, m), 5,45 (1 H, t, J = 2,90 Hz), 3,83 - 3,96 (3 H, m), 1,90 - 2,03 (2 H, m), 1,80 - 1,88 (1 H, m), 1,61 - 1,70 (1 H, m), 1,21 (3 H, d, J = 6,10 Hz).

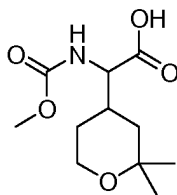
Cap-187, etapa b



- 5 A una solución de Cap-187, etapa a (2,3 g, 8,67 mmol) en 10 ml de MeOH se le añadió metóxido sódico (2,372 ml, 8,67 mmol) (25 % en metanol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (5X). Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄ y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 0-15 %/Hex, después EtOAc al 15-50 %/Hex) para proporcionar Cap-187, etapa b (0,85 g) en forma de un aceite transparente.
- 10 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,19 - 4,23 (1 H, m), 3,82 - 3,91 (2 H, m), 3,73 - 3,79 (1 H, m), 1,79 - 1,88 (1 H, m), 1,62 - 1,68 (1 H, m), 1,46 - 1,58 (2 H, m), 1,14 (3 H, d, *J* = 6,10 Hz).

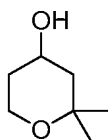
Cap-187

- 15 Los enantiómeros individuales de Cap-187 se sintetizaron a partir de Cap-187, etapa b de acuerdo con el procedimiento descrito para Cap-178. CL-EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₀H₁₈NO₅ 232,12; encontrado 232,1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5,26 (1 H, d, *J* = 7,78 Hz), 4,32 - 4,43 (1 H, m), 4,07 (1 H, dd, *J* = 11,54, 3,51 Hz), 3,72 (3 H, s), 3,39 - 3,50 (2 H, m), 2,08 - 2,23 (1 H, m), 1,54 - 1,68 (1 H, m), 1,38 - 1,52 (1 H, m), 1,11 - 1,32 (5 H, m).
- 20 Cap-188 (cuatro estereoisómeros)



Cap-188, etapa a

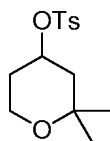
25



- 30 A una solución de 2,2-dimetildihidro-2H-piran-4(3H)-ona (2 g, 15,60 mmol) en 50 ml de MeOH se le añadió lentamente borohidruro sódico (0,649 g, 17,16 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, a la mezcla se le añadió una solución acuosa 1 N de HCl hasta que cruza el intervalo de pH ácido y después se extrae con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄ y se concentraron para proporcionar Cap-188, etapa a (1,9 g) en forma de un aceite transparente. El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,91 - 4,02 (1 H, m), 3,79 - 3,86 (1 H, m), 3,63 (1 H, td, *J* = 12,05, 2,51 Hz), 1,82 - 1,93 (2 H, m), 1,40 - 1,53 (1 H, m), 1,29 - 1,38 (1 H, m), 1,27 (3 H, s), 1,20 (3 H, s).

35

Cap-188.1 y Cap-188.2, etapa b



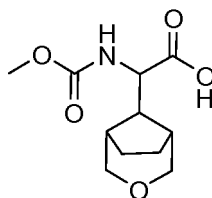
- 40 Se añadió p-tosil-Cl (5,56 g, 29,2 mmol) a una solución de Cap-188, etapa a (1,9 g, 14,59 mmol) y piridina (4,72 ml, 58,4 mmol) en 100 ml de CH₂Cl₂. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. A la reacción se le añadió 10 ml de agua, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora más. Las dos capas se separaron y la fase orgánica se lavó con agua y una solución acuosa 1 N de HCl. La fase orgánica se secó con MgSO₄ y se concentró para proporcionar la mezcla de dos enantiómeros en forma de un sólido de color amarillo claro. Después, la mezcla se separó mediante HPLC quiral (columna CHIRALPAK® AD, 21 x 250 mm, 10 μm)
- 45

eluyendo con un 92 % de dietilamina al 0,1 %/Heptano-EtOH al 8 % a 15 ml/min para proporcionar Cap-188.1, etapa b (1,0 g) y Cap-188.2, etapa b (1,0 g). La estereoquímica absoluta de los dos enantiómeros no fue asignada. Cap-188.1, etapa b: CL-EM: Anal. Calc. para $[2M+Na]^+ C_{28}H_{40}NaO_8S_2$ 591,21; encontrado 591,3. RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,79 (2 H, d, $J = 8,24$ Hz), 7,34 (2 H, d, $J = 8,24$ Hz), 4,72 - 4,81 (1 H, m), 3,78 (1 H, dt, $J = 12,44, 4,16$ Hz), 3,53 - 3,61 (1 H, m), 2,45 (3 H, s), 1,75 - 1,86 (2 H, m), 1,61 - 1,71 (1 H, m), 1,52 - 1,60 (1 H, m), 1,22 (3 H, s), 1,14 (3 H, s). Cap-188.2, etapa b: CL-EM: Anal. Calc. para $[2M+Na]^+ C_{28}H_{40}NaO_8S_2$ 591,21; encontrado 591,3;

Cap-188

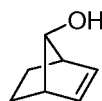
- 10 Los cuatro estereoisómeros de Cap-188 podrían sintetizarse a partir de Cap-188.1, etapa b y Cap-188.2, etapa b, de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de Cap-178. Cap-188 (Estereoisómero 1): CL-EM: Anal. Calc. para $[M+Na]^+ C_{11}H_{11}NO_5$ 268,12; encontrado 268,23. RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5,32 (1 H, d, $J = 8,55$ Hz), 4,26 - 4,35 (1 H, m), 3,57 - 3,82 (5 H, m), 2,11 - 2,34 (1 H, m), 1,25 - 1,58 (4 H, m), 1,21 (6 H, d, $J = 6,10$ Hz). Cap-188 (Estereoisómero 2): CL-EM: Anal. Calc. para $[M+H]^+ C_{11}H_{20}NO_5$ 246,13; encontrado 246,1. RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5,25 (1 H, d, $J = 8,55$ Hz), 4,33 (1 H, dd, $J = 8,39, 5,04$ Hz), 3,80 (1 H, dd, $J = 11,90, 3,97$ Hz), 3,62 - 3,76 (4 H, m), 2,20 - 2,32 (1 H, m), 1,52 - 1,63 (1 H, m), 1,27 - 1,49 (3 H, m), 1,22 (6 H, d, $J = 14,04$ Hz).

Cap-189



20

Cap-189, etapa a



25

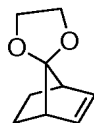
A una solución de bromuro de fenilmagnesio (113 ml, 340 mmol) (3 M en éter) en 100 ml de éter se le añadió gota a gota exo-2,3-epoxinorbornano (25 g, 227 mmol) en 50 ml de éter. Después de la exotermia inicial, la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se detuvo cuidadosamente con agua (~ 10 ml). La mezcla se diluyó con éter y se lavó con una solución acuosa 3 N de HCl (~ 160 ml). La capa acuosa se extrajo con éter (2 x) y las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$ y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 0-18%/Hex) para proporcionar Cap-189, etapa a (11 g). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6,03 - 6,11 (2 H, m), 3,76 (1 H, d, $J = 11,29$ Hz), 2,72 - 2,81 (2 H, m), 1,98 (1 H, d, $J = 11,29$ Hz), 1,67 - 1,76 (2 H, m), 0,90 - 0,97 (2 H, m).

35 Cap-189, etapa b



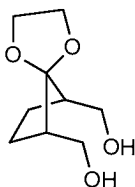
- 40 A una solución de cloruro de oxalilo (59,9 ml, 120 mmol) en 200 ml de CH_2Cl_2 a $-78^\circ C$ se le añadió DMSO (17,01 ml, 240 mmol) en 100 ml de CH_2Cl_2 . La mezcla se agitó durante 10 min, y se añadió Cap-189, etapa a (11 g, 100 mmol) en 150 ml de CH_2Cl_2 seguido de Et_3N (72,4 ml, 519 mmol) en 30 ml de CH_2Cl_2 . La mezcla se agitó a $-78^\circ C$ durante 30 min y después se calentó a temperatura ambiente. se añadió agua (150 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después, las dos capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con $MgSO_4$ y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 0-5%/Hex) para proporcionar Cap-189, etapa b (5,3 g) en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6,50 - 6,55 (2 H, m), 2,78 - 2,84 (2 H, m), 1,92 - 1,99 (2 H, m), 1,17 - 1,23 (2 H, m).

Cap-189, etapa c



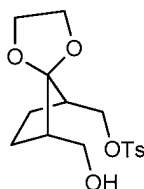
- 5 Una mezcla de Cap-189, etapa b (5,3 g, 49,0 mmol), monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (1,492 g, 7,84 mmol) y etilenglicol (4,10 ml, 73,5 mmol) en 100 ml de benceno se calentó a reflujo durante 4 horas y después se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se repartió entre Et₂O y una solución acuosa sat. de NaHCO₃ y las dos capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 0-6%/Hex) para proporcionar
- 10 Cap-189, etapa c (5,2 g) en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6,20 (2 H, t, J = 2,13 Hz), 3,90 - 3,97 (2 H, m), 3,81 - 3,89 (2 H, m), 2,54 (2 H, m), 1,89 - 1,99 (2 H, m), 0,95 - 1,03 (2 H, m).

Cap-189, etapa d



- 15 Una solución de Cap-189, etapa c (5,2 g, 34,2 mmol) en 60 ml de MeOH y 50 ml de CH₂Cl₂ se enfrió a -78 °C y se trató con gas ozono hasta que apareció un color azul claro. Después, la reacción se burbujeó con N₂ para retirar el exceso de gas ozono (el color azul desapareció) y se añadió borohidruro sódico (1,939 g, 51,3 mmol) en la reacción. Después, la reacción se calentó a 0 °C. Se añadió acetona en la mezcla para inactivar el exceso de borohidruro sódico. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 100 %) para proporcionar Cap-189, etapa d (5,0 g) en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,99 - 4,09 (4 H, m), 3,68 (4 H, m), 2,17 - 2,29 (2 H, m), 1,92 - 2,10 (2 H, m), 1,77 - 1,88 (2 H, m), 1,57 - 1,70 (2 H, m).

Cap-189, etapa e



- 30 A una solución de Cap-189, etapa d (1 g, 5,31 mmol) en 20 ml de CH₂Cl₂ se le añadieron óxido de plata (3,8 g), p-Ts-Cl (1,215 g, 6,38 mmol) y KI (0,176 g, 1,063 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Después, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 60%/Hex) para proporcionar Cap-189, etapa e (0,79 g) en forma de un aceite transparente. CL-EM: Anal. Calc. para [M+Na]⁺ C₁₆H₂₂NaO₆S 365,10; encontrado 365,22. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,80 (2 H, d, J = 8,28 Hz), 7,36 (2 H, d, J = 8,03 Hz), 4,11 - 4,17 (1 H, m), 3,85 - 4,06 (5 H, m), 3,64 - 3,71 (1 H, m), 3,55 - 3,63 (1 H, m), 2,47 (3 H, s), 2,32 - 2,43 (1 H, m), 2,15 - 2,27 (1 H, m), 1,70 - 1,89 (2 H, m), 1,52 - 1,66 (1 H, m), 1,35 - 1,47 (1 H, m).

Cap-189, etapa f



A una solución de Cap-189, etapa e (2,2 g, 6,43 mmol) en 40 ml de MeOH se le añadió carbonato potásico (1,776 g, 12,85 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla se

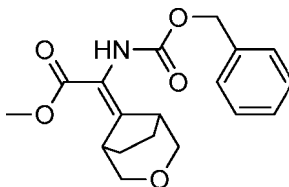
diluyó con agua y EtOAc. Las dos capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO_4 y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 0-15%/Hex) para proporcionar Cap-189, etapa f (0,89 g, 5,23 mmol, 81 %) en forma de un aceite transparente. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3,89 - 4,02 (6 H, m), 3,58 (2 H, dd, $J = 10,79, 2,51$ Hz), 1,69 - 1,89 (6 H, m).

Cap-189, etapa g



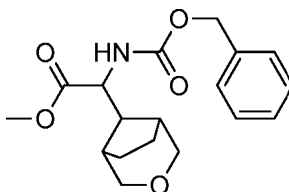
A la solución de Cap-189, etapa f (890 mg, 5,23 mmol) en 15 ml de THF se le añadió HCl (15 ml, 45,0 mmol) (3 M acuoso). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla se diluyó con éter y las dos capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con éter (2 x) y las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO_4 y se concentraron para proporcionar Cap-189, etapa g (0,95 g, que contenía algunos disolventes residuales). El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 3,95 - 4,00 (2 H, m), 3,85 (2 H, d, $J = 10,68$ Hz), 2,21 - 2,28 (2 H, m), 1,99 - 2,04 (2 H, m), 1,90 - 1,96 (2 H, m).

Cap-189, etapa h (Enantiómero 1 y Enantiómero 2)



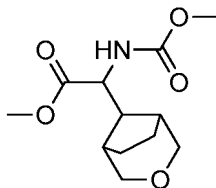
A una solución de (+/-)-benciloxycarbonil- α -fosfonglicina trimetil éster (1733 mg, 5,23 mmol) en 6 ml de THF a -20 °C se le añadió 1,1,3,3-tetrametilguanidina (0,723 ml, 5,75 mmol). La mezcla resultante de color amarillo claro se agitó a -20 °C durante 1 hora, y se añadió Cap-189, etapa g (660 mg, 5,23 mmol) en 3 ml de THF y después la mezcla agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Después, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con una solución ac. 0,1 N de HCl. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x) y las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO_4 y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 0-4 %/ CH_2Cl_2) para proporcionar 960 mg de la mezcla racémica. La mezcla se separó mediante HPLC quiral (columna CHIRALPAK® AD, 21 x 250 mm, 10 μm) eluyendo con un 90 % de dietilamina al 0,1 %/Heptano-EtOH al 10 % a 15 ml/min para proporcionar Cap-189, etapa h (Enantiómero 1; 300 mg) y Cap-189, etapa h (Enantiómero 2; 310 mg) en forma de unos sólidos de color blanco. Cap-189, etapa h (Enantiómero 1): CL-EM: Anal. Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_5$ 332,15; encontrado 332,2. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,29 - 7,41 (5 H, m), 6,00 (1 H, s a), 5,13 (2 H, s), 3,63 - 3,87 (8 H, m), 2,84 (1 H, s a), 1,84 - 2,02 (2 H, m), 1,63 - 1,84 (2 H, m). Cap-189, etapa h (Enantiómero 2): CL-EM: Anal. Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_5$ 332,15; encontrado 332,2.

Cap-189, etapa i



Se burbujeó N_2 a través de una solución de Cap-189, etapa h (Enantiómero 2; 290 mg, 0,875 mmol) en 10 ml de MeOH en una botella de hidrogenación de 500 ml durante 30 min. A la solución se le añadió (S,S)-Me-BPE-Rh (9,74 mg, 0,018 mmol), y después la mezcla se hidrogeno a 0,41 MPa (60 psi) durante 6 días. La mezcla se concentró, y una HPLC analítica quiral (columna CHIRALPAK® OJ) indicó que había una pequeña cantidad de material de partida restante y un producto principal. Después, el residuo se separó mediante HPLC quiral (columna CHIRALPAK® OJ, 21 x 250 mm, 10 μm) eluyendo con un 70 % de dietilamina al 0,1 %/Heptano-EtOH al 30 % a 15 ml/min para proporcionar Cap-189, etapa i, (150 mg) en forma de un aceite transparente. CL-EM: Anal. Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{NO}_5$ 334,17; encontrado 334,39. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,28 - 7,41 (5 H, m), 5,12 - 5,18 (1 H, m), 5,09 (2 H, s), 4,05 (1 H, t, $J = 10,07$ Hz), 3,75 (3 H, s), 3,60 - 3,72 (2 H, m), 3,41 - 3,50 (2 H, m), 2,10 (1 H, s a), 1,72 - 1,99 (6 H, m).

Cap-189, etapa j

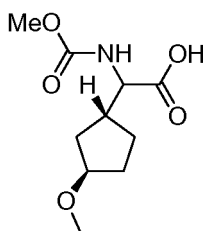


- 5 A una solución de Cap-189, etapa i (150 mg, 0,450 mmol) en 10 ml de MeOH en una botella de hidrogenación se le añadieron dicarbonato de dimetil (0,072 ml, 0,675 mmol) y Pd al 10 %/C (23,94 mg, 0,022 mmol) en una cubierta de nitrógeno cubierto. Después, la mezcla se hidrogenó en un agitador Parr a 0,31 MPa (45 psi) durante una noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar Cap-189, etapa j (110 mg) en forma de un aceite transparente. CL-EM: Anal. Calc. para $[M+H]^+$ $C_{12}H_{20}NO_5$ 258,13; encontrado 258,19. RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5,08 (1 H, d, $J = 9,16$ Hz), 4,03 (1 H, t, $J = 10,07$ Hz), 3,75 (3 H, s), 3,60 - 3,72 (5 H, m), 3,46 (2 H, t, $J = 10,38$ Hz), 2,11 (1 H, s a), 1,72 - 1,99 (6 H, m).
- 10

Cap-189

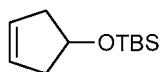
- 15 A una mezcla de Cap-189, etapa j (110 mg, 0,428 mmol) en 2 ml de THF y 1 ml de agua se le añadió LiOH (0,641 ml, 1,283 mmol) (2 N ac.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se neutralizó con una solución HCl 1 N ac. y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$ y se concentraron para proporcionar Cap-189 (100 mg) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: Anal. Calc. para $[M+Na]^+$ $C_{11}H_{17}NNaO_5$ 266,10; encontrado 266,21. RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5,10 (1 H, d, $J = 9,16$ Hz), 4,02 (1 H, t, $J = 10,07$ Hz), 3,62 - 3,78 (5 H, m), 3,49 (2 H, d, $J = 10,68$ Hz), 2,07 - 2,22 (2 H, m), 1,72 - 1,98 (6 H, m).
- 20

Cap-190 (mezcla diastereomérica)



25

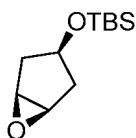
Cap-190, etapa a



30

- A una mezcla de ciclopent-3-enol (2,93 g, 34,8 mmol) e imidazol (5,22 g, 77 mmol) en 30 ml de DMF a 0 °C se le añadió *t*-butildimetilclorosilano (6,30 g, 41,8 mmol). La mezcla incolora resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, se añadieron hexanos y agua a la mezcla y las dos capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con $MgSO_4$ y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 2%/Hex) para proporcionar Cap-190, etapa a (6,3 g) en forma de un aceite transparente. RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5,65 (2 H, s), 4,49 - 4,56 (1 H, m), 2,56 (2 H, dd, $J = 15,26, 7,02$ Hz), 2,27 (2 H, dd, $J = 15,26, 3,36$ Hz), 0,88 (9 H, s), 0,06 (6 H, s).
- 35

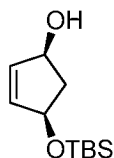
40 Cap-190, etapa b



- 45 A una solución de Cap-190, etapa a (2,3 g, 11,59 mmol) en 40 ml de CH_2Cl_2 a 0 °C se le añadió *m*-CPBA (5,60 g, 16,23 mmol) en 5 porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después,

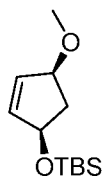
se añadieron hexanos y agua a la mezcla y las dos capas se separaron. La capa orgánica se lavó con 50 ml de NaHSO₃ ac. al 10 % y salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 3%-6%/Hex) para proporcionar Cap-190, etapa b (1,42 g) y su diastereómero trans (0,53 g) en forma de aceites transparentes. Cap-190, etapa b (*cis*): RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,39 - 4,47 (1 H, m), 3,47 (2 H, s), 2,01 - 2,10 (2 H, m), 1,93 - 2,00 (2 H, m), 0,88 (9 H, s), 0,04 (6 H, s). Cap-190, etapa b (*trans*): RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,04 - 4,14 (1 H, m), 3,47 (2 H, s), 2,41 (2 H, dd, *J* = 14,05, 7,28 Hz), 1,61 (2 H, dd, *J* = 14,18, 6,90 Hz), 0,87 (9 H, s), 0,03 (6 H, s).

Cap-190, etapa c



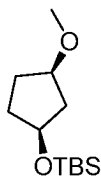
A una solución de (S)-1,2'-metilendipirrolidina (0,831 g, 5,39 mmol) en 15 ml de benceno a 0 °C se le añadió gota a gota *n*-butillitio (4,90 ml, 4,90 mmol) (1 M en hexano). La solución se volvió de color amarillo brillante. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Después, se añadió Cap-190, etapa b (isómero *cis*; 0,7 g, 3,27 mmol) en 10 ml de benceno y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 3 horas. Se añadieron EtOAc y una solución ac. sat. de NH₄Cl en la mezcla, y las dos capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 15%/Hex) para proporcionar Cap-190, etapa c (400 mg) en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 5,84 - 5,98 (2 H, m), 4,53 - 4,69 (2 H, m), 2,63 - 2,73 (1 H, m), 1,51 (1 H, dt, *J* = 13,73, 4,43 Hz), 0,89 (9 H, s), 0,08 (6 H, s).

Cap-190, etapa d



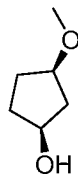
A una solución de Cap-190, etapa c (400 mg, 1,866 mmol), MeI (1,866 ml, 3,73 mmol) (2 M en *t*-butil metil éter) en 5 ml de THF a 0 °C se le añadió NaH (112 mg, 2,80 mmol) (al 60 % en aceite mineral). La mezcla resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la reacción se detuvo con agua y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄ y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 5%/Hex) para proporcionar Cap-190, etapa d (370 mg) en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 5,92 - 5,96 (1 H, m), 5,87 - 5,91 (1 H, m), 4,64 - 4,69 (1 H, m), 4,23 - 4,28 (1 H, m), 3,32 (3 H, s), 2,62 - 2,69 (1 H, m), 1,54 (1 H, dt, *J* = 13,12, 5,49 Hz), 0,89 (9 H, s), 0,07 (5 H, d, *J* = 1,83 Hz).

Cap-190, etapa e



A una solución de Cap-190, etapa d (400 mg, 1,751 mmol) en 10 ml de EtOAc en una botella de hidrogenación de le añadió óxido de platino (IV) (50 mg, 0,220 mmol). La mezcla resultante se hidrogenó a 0,34 MPa (50 psi) en un agitador Parr durante 2 horas. Después, la mezcla se filtró a través de CELITE®, y el filtrado se concentró para proporcionar Cap-190, etapa e (400 mg) en forma de un aceite transparente. CL-EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺ C₁₂H₂₇O₂Si 231,18; encontrado 231,3. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,10 - 4,17 (1 H, m), 3,65 - 3,74 (1 H, m), 3,27 (3 H, s), 1,43 - 1,80 (6 H, m), 0,90 (9 H, s), 0,09 (6 H, s).

Cap-190, etapa f



5 A una solución de Cap-190, etapa e (400 mg, 1,736 mmol) en 5 ml de THF se le añadió TBAF (3,65 ml, 3,65 mmol) (1 N en THF). El color de la mezcla se volvió pardo después de varios min, y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El componente volátil se retiró al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 0-25 %/Hex) para proporcionar Cap-190, etapa f (105 mg) en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,25 (1 H, s a), 3,84 - 3,92 (1 H, m), 3,29 (3 H, s), 1,67 - 2,02 (6 H, m).

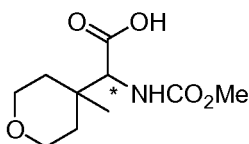
10

Cap-190

Después, se sintetizó Cap-190 a partir de Cap-190, etapa f de acuerdo con el procedimiento descrito para Cap-182. CL-EM: Anal. Calc. para [M+Na]⁺ C₁₀H₁₇NNaO₅ 254,10; encontrado 254,3. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 5,25 (1 H, d, J = 8,55 Hz), 4,27 - 4,41 (1 H, m), 3,81 - 3,90 (1 H, m), 3,69 (3 H, s), 3,26 (3 H, s), 2,46 - 2,58 (1 H, m), 1,76 - 1,99 (3 H, m), 1,64 - 1,73 (1 H, m), 1,40 - 1,58 (1 H, m), 1,22 - 1,38 (1 H, m).

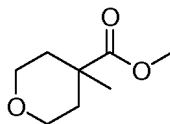
15

Cap-191 (Enantiómero 1)



20

Cap-191, etapa a



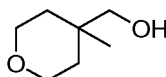
25

A una solución de diisopropilamina (3 ml, 21,05 mmol) en THF (3 ml) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió n-butilitio (2,5 M en hexanos; 8,5 ml, 21,25 mmol). La reacción se agitó a -78 °C durante 10 min, después se llevó hasta 0 °C durante 25 min. La reacción se enfrió de nuevo a -78 °C, se añadió tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo (3 g, 20,81 mmol) en THF (3 ml). La reacción se agitó a -78 °C durante 15 min, después se llevó hasta 0 °C durante 30 min. La reacción se enfrió hasta -78 °C, se añadió yoduro de metilo (1,301 ml, 20,81 mmol). Después de la adición, el baño de refrigeración se retiró y la reacción se dejó calentar lentamente hasta ~-25 °C y se agitó durante 22 h. Se añadieron acetato de etilo y HCl acuoso (0,1 N), y la capa orgánica se separó y se lavó con salmuera y se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se cargó en un cartucho de gel de sílice de Thomson eluyendo con acetato de etilo al 10 %/hexanos para proporcionar un aceite de color amarillo claro (2,83 g). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,73-3,66 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,40-3,30 (m, 2H), 1,95-1,93 (dm, 1H), 1,92-1,90 (dm, 1H), 1,43 (ddd, J = 13,74, 9,72, 3,89, 2H), 1,18 (s, 3H).

30

35

Cap-191, etapa b



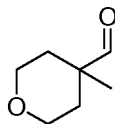
40

A una solución de Cap-191, etapa a (3 g, 18,96 mmol) en tolueno (190 ml) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió hidruro de diisobutilaluminio (1,5M en tolueno; 26,5 ml, 39,8 mmol). La reacción se continuó agitando a -78 °C durante 1,5 h., y el lote se retiró y se agitó durante 18 h. La reacción se detuvo con MeOH (20 ml). Se añadió HCl (1 M, 150 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (4 x 40 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó con cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; acetato de etilo al 40 %/hexanos) para proporcionar un aceite incoloro (1,36 g). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,77 (dt, J = 11,73, 4,55, 2H), 3,69-3,60 (m, 2H), 3,42 (s, 2H), 1,71-1,40 (s a, 1H), 1,59 (ddd,

45

$J = 13,74, 9,72, 4,39, 2\text{H}$), $1,35-1,31$ (m, 1H), $1,31-1,27$ (m, 1H), $1,06$ (s, 3H).

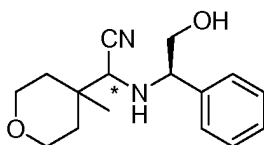
Cap-191, etapa c



5

A una solución de DMSO (5,9 ml, 83 mmol) en CH_2Cl_2 (85 ml) a -78°C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió cloruro de oxalilo (3,8 ml, 43,4 mmol) y se agitó durante 40 min. Después, se añadió una solución de Cap-191, etapa b (4,25 g, 32,6 mmol) en CH_2Cl_2 (42,5 ml). La reacción se continuó agitándose a -78°C en una atmósfera de nitrógeno durante 2 h. La reacción se detuvo con K_2HPO_4 al 20 % frío (ac.) (10 ml) y agua. La mezcla se agitó a -25°C durante 15 min, se diluyó con éter dietílico (50 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con éter dietílico (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se recogió en CH_2Cl_2 (4 ml) y se purificó con cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, eluyendo con CH_2Cl_2) para proporcionar un aceite incoloro (2,1 g). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9,49 (s, 1H), 3,80 (dt, $J = 11,98, 4,67, 2\text{H}$), 3,53 (ddd, $J = 12,05, 9,41, 2,89, 2\text{H}$), 1,98 (ddd, $J = 4,71, 3,20, 1,38, 1\text{H}$), 1,94 (ddd, $J = 4,71, 3,20, 1,38, 1\text{H}$), 1,53 (ddd, $J = 13,87, 9,60, 4,14, 2\text{H}$), 1,12 (s, 3H).

Cap-191, etapa d



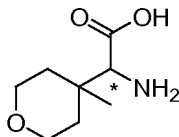
20

A una solución de Cap 191c (2,5 g, 19,51 mmol) en CHCl_3 (20 ml) en atmósfera de nitrógeno a -25°C se le añadió (R)-2-amino-2-pheniletanol (2,94 g, 21,46 mmol) y se agitó durante 5 h. La reacción se enfrió a 0°C , se añadió gota a gota cianuro de trimetilsililo (3,8 ml, 30,4 mmol). El baño se retiró y la reacción se dejó en agitación a -25°C en una atmósfera de nitrógeno durante 15,5 h. La reacción se trató con 3N de HCl (20 ml) y agua (20 ml), y el producto se extrajo con CHCl_3 (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (NaSO_4), se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó con cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; acetato de etilo al 40 %/hexanos) para proporcionar dos diastereómeros: Cap-191, etapa d1 (diastereómero 1) en forma de un aceite incoloro que solidificó en un sólido de color blanco después de un periodo de reposo (3 g). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,42-7,26 (m, 5H), 5,21 (t, $J = 5,77, 1\text{H}$), 3,87 (dd, $J = 8,53, 4,52, 1\text{H}$), 3,61-3,53 (m, 1H), 3,53-3,37 (m, 5H), 3,10 (d, $J = 13,05, 1\text{H}$), 2,65 (d, $J = 13,05, 1\text{H}$), 1,64-1,55 (m, 1H), 1,55-1,46 (m, 1H), 1,46-1,39 (m, 1H), 1,31-1,23 (m, 1H), 1,11 (s, 3H). CL-EM: Anal. Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$: 275,18; encontrado 275,20. Cap-191, etapa d2 (diastereómero 2) en forma de un aceite de color amarillo claro (0,5 g). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,44-7,21 (m, 5H), 4,82 (t, $J = 5,40, 1\text{H}$), 3,82-3,73 (m, 1H), 3,73-3,61 (m, 3H), 3,61-3,37 (m, 5H), 2,71 (dd, $J = 9,29, 4,77, 1\text{H}$), 1,72-1,55 (m, 2H), 1,48-1,37 (m, 1H), 1,35-1,25 (m, 1H), 1,10 (s, 3H). CL-EM: Anal. Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$: 275,18; encontrado 275,20.

30

35

Cap-191, etapa e



40

A una solución de Cap-191, etapa d2 (diastereómero 2) (0,4472 g, 1,630 mmol) en CH_2Cl_2 (11 ml) y MeOH (5,50 ml) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió tetraacetato de plomo (1,445 g, 3,26 mmol). La reacción se agitó durante 1,5 h, el baño de refrigeración se retiró y se continuó agitando durante 20 h. La reacción se trató con un tampón fosfato (pH = 7; 6 ml) y se agitó durante 45 min. La reacción se filtró sobre CELITE®, se lavó con CH_2Cl_2 y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 X 25 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó con cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; acetato de etilo al 15 %/hexanos) para proporcionar el intermedio de imina en forma de un aceite incoloro (181,2 mg). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,55 (d, $J = 1,00, 1\text{H}$), 7,89-7,81 (m, 2H), 7,61-7,46 (m, 3H), 4,80 (d, $J = 1,00, 1\text{H}$), 3,74 (tt, $J = 11,80, 4,02, 2\text{H}$), 3,62-3,46 (m, 2H), 1,79-1,62 (m, 2H), 1,46-1,30 (m, 2H), 1,15 (s, 3H).

45

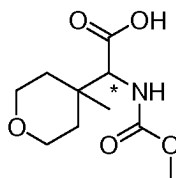
50

El intermedio de imina se recogió en HCl 6 N (10 ml) y se calentó a 90 °C durante 10 días. La reacción se retiró del calor, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). La capa acuosa se concentró al *vacío* para proporcionar un sólido de color blanquecino. El sólido se recogió en MeOH y se cargó en un cartucho MCX preconfigurado MCX (6 g), se lavó con MeOH seguido de elución con una solución 2 N de NH₃/MeOH y se concentró *al vacío* para proporcionar un sólido de color blanquecino (79,8 mg). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 14,33-13,51 (s a, 1H), 8,30 (s a, 3H), 3,82-3,75 (m, 1H), 3,70 (dt, *J* = 11,80, 4,02, 2H), 3,58-3,43 (m, 2H), 1,76-1,60 (m, 2H), 1,47-1,36 (m, 1H), 1,36-1,27 (m, 1H), 1,08 (s, 3H). CL-EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺C₈H₁₆NO₃: 174,11; encontrado 174,19.

10 Cap-191 (Enantiómero 1)

A una solución de Cap-191, etapa e (0,0669 g, 0,386 mmol) y carbonato sódico (0,020 g, 0,193 mmol) en hidróxido sódico (1M ac.; 0,4 ml, 0,40 mmol) a 0 °C se le añadió gota a gota cloroforniato de metilo (0,035 ml, 0,453 mmol). La reacción se retiró del baño de refrigeración y se dejó agitar a ~25 °C durante 3 h. La reacción se lavó con éter dietílico (3 x 20 ml). La capa acuosa se acidificó con HCl 12 N (pH ~ 1-2), y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron *al vacío* para proporcionar Cap-191 en forma de una película incolora (66,8 mg). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,10-12,37 (s a, 1H), 7,37 (d, *J* = 9,04, 1H), 4,02 (d, *J* = 9,29, 1H), 3,72-3,57 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,54-3,44 (m, 2H), 1,65 (ddd, *J* = 13,61, 9,72, 4,27, 1H), 1,53 (ddd, *J* = 13,68, 9,66, 4,27, 1H), 1,41-1,31 (m, 1H), 1,31-1,22 (m, 1H), 1,00 (s, 3H). CL-EM: Anal. Calc. para [M+Na]⁺C₁₀H₁₇NO₅Na: 254,10; encontrado 254,11.

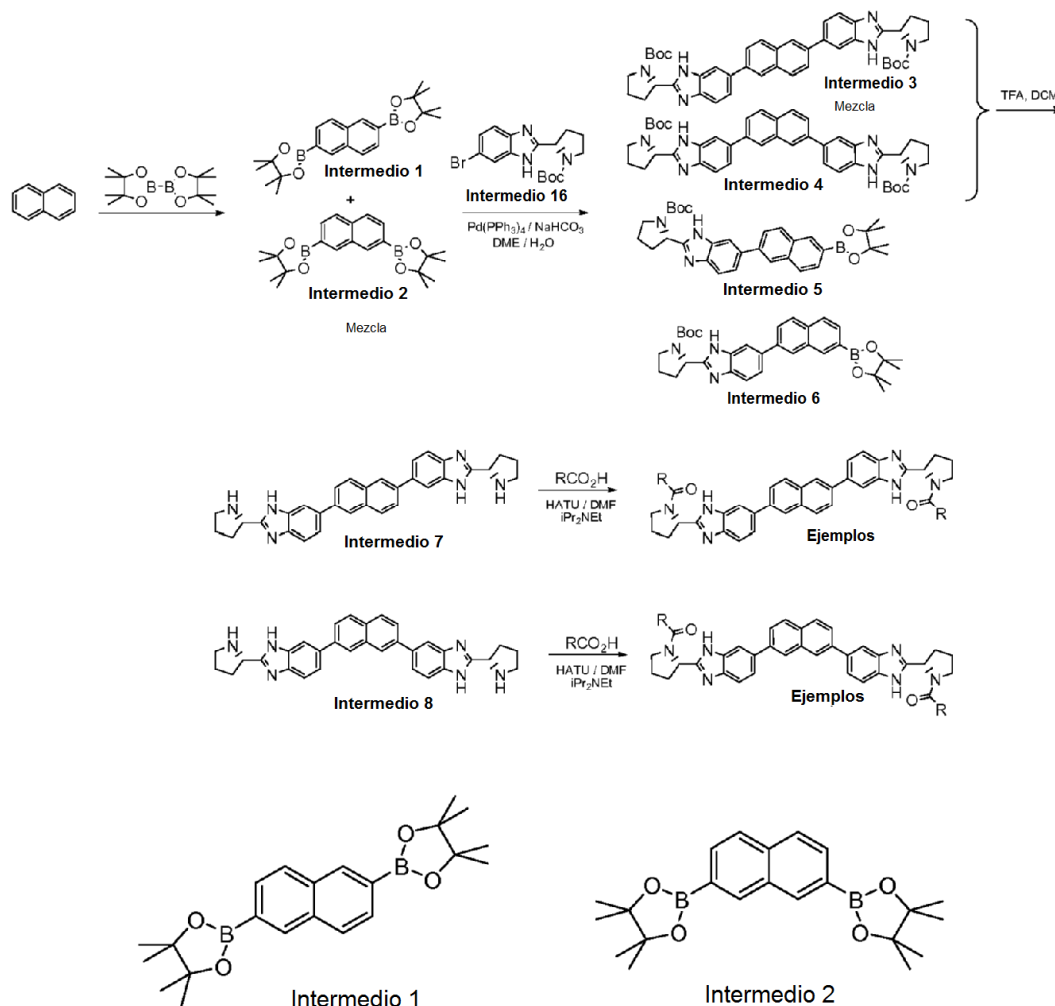
Cap-192 (Enantiómero 2)



25 Cap-192 (Enantiómero 2) se preparó a partir de Cap-191, etapa d1 de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de su enantiómero Cap-191.

COMPUESTOS INTERMEDIOS

Esquema 1



Bibliografía ChemComm, 2172-2174 (2005).

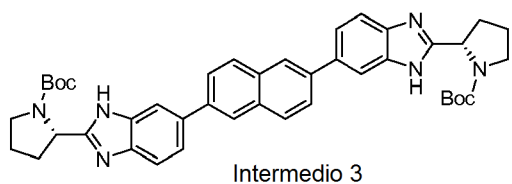
Mezcla del Intermedio 1

- 10 2,6-Bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftaleno
e Intermedio 2
2,7-Bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftaleno

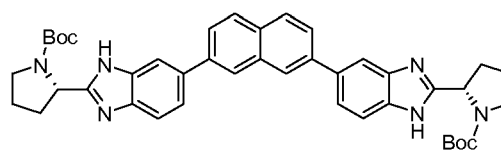
15 A una solución desgasificada de naftaleno (19,34 g, 151 mmol) y bis(pinacolato)diboro (84 g, 330 mmol) en ciclohexano (500 ml) se le añadieron 4,4'-di-*tert*-butil-2,2'-dipiridilo (4,05 g, 15,1 mmol) y di- μ -metoxibis(1,5-ciclooctadieno)diiridio (I) (5,0 g, 7,5 mmol). El matraz se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C durante 16 h, después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La reacción se volvió de color rojo oscuro después del calentamiento. El componente volátil se retiró *al vacío* y el material resultante se purificó con cromatografía ultrarrápida (la muestra se cargó seca sobre gel de sílice y eluyó con acetato de etilo al 0-100 %/tolueno) para proporcionar una mezcla de 2,6-bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftaleno y 2,7-bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftaleno (54,57 g, rendimiento del 95 %, relación 1,5:1) en forma de un sólido de color blanco.

25 Intermedio 1: RMN ¹H (500 MHz, benceno-d₆) δ ppm 8,70 (s, 2H), 8,16 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,75 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 1,15 (s, 24H).

Intermedio 2: RMN ¹H (500 MHz, benceno-d₆) δ ppm 8,77 (s, 2H), 8,22 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,66 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 1,15 (s, 24H).



Intermedio 3



Intermedio 4

Mezcla del Intermedio 3

2,2'-(6,6'-(naftaleno-2,6-diil)bis(1H-benzo[d]imidazol-6,2-diil)dipirrolidina-1-carboxilato de (2S,2'S)-terc-butilo e Intermedio 4

5

2,2'-(5,5'-(naftaleno-2,7-diil)bis(1H-benzo[d]imidazol-5,2-diil)dipirrolidina-1-carboxilato de (2S,2'S)-terc-butilo

A una mezcla de 2,6-bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftaleno y 2,7-bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftaleno (1,5:1) (1,25 g, 3,29 mmol) y 2-(6-bromo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (3,01 g, 8,22 mmol) en 1,2-dimetoxietano (50 ml) y agua (12,5 ml) se le añadió NaHCO₃ (1,38 g, 16,4 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó *al vacío* y se lavó abundantemente con nitrógeno. Se añadió Pd(Ph₃P)₄ (190 mg, 0,164 mmol) y el matraz de presión se tapó y se calentó con un baño de aceite a 85 °C durante 16 horas. El componente volátil se retiró *al vacío*. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se filtraron a través de una capa de tierra de diatomeas (CELITE®) y el filtrado se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró *al vacío*. El material resultante se purificó con cromatografía ultrarrápida (la muestra se cargó seca sobre gel de sílice y eluyó con acetato de etilo al 10-100 %/CH₂Cl₂) después se lavó abundantemente con (metanol al 10 %/CH₂Cl₂) para proporcionar una mezcla de 2,2'-(6,6'-(naftaleno-2,6-diil)bis(1H-benzo[d]imidazol-6,2-diil)dipirrolidina-1-carboxilato de (2S,2'S)-terc-butilo y 2,2'-(5,5'-(naftaleno-2,7-diil)bis(1H-benzo[d]imidazol-5,2-diil)dipirrolidina-1-carboxilato de (2S,2'S)-terc-butilo (622 mg, rendimiento del 27,1 %) en forma de un sólido de color naranja que se usó sin purificación adicional. Se purificó una alícuota mediante HPLC de fase inversa (agua/acetonitrilo/TFA) para proporcionar una muestra analítica de cada intermedio como una sal de TFA.

10

15

20

Datos analíticos para el Intermedio 3: tiempo de retención CL-EM 1,46 min; calc. para C₄₂H₄₆N₆O₄: 698,36; encontrado m/z 699,26 [M+H]⁺. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100%/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0%/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 10 %/agua al 90%/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue acetonitrilo al 90 %/ agua al 10 %/TFA al 0,1 %. RMN ¹H (sal TFA, 500 MHz, MeOD) δ ppm 8,28 (s a, 2H), 8,13 (t, J = 8,7 Hz, 4H), 8,05 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,92 (dd, J = 14,8, 8,7 Hz, 3H), 5,20 - 5,36 (m, 2H), 3,70 - 3,84 (m, 2H), 3,57 - 3,70 (m, 2H), 2,54 - 2,70 (m, 2H), 2,18 - 2,28 (m, 2H), 2,14 (quint., J = 6,9 Hz, 4H), 1,50 (s, 9H), 1,23 (s, 9H).

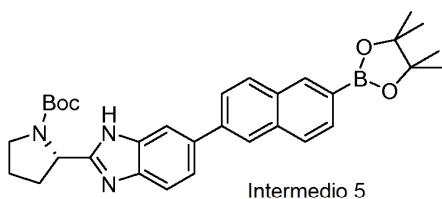
25

30

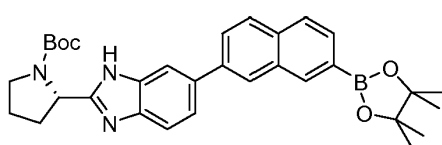
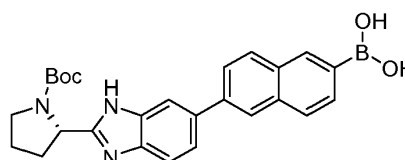
Datos analíticos para el Intermedio 4: tiempo de retención CL-EM 1,52 min; calc. para C₄₂H₄₆N₆O₄: 698,36; encontrado m/z 699,24 [M+H]⁺. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100%/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0%/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 10 %/agua al 90%/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue acetonitrilo al 90 %/ agua al 10 %/TFA al 0,1 %. RMN ¹H (sal TFA, 500 MHz, MeOD) δ ppm 8,33 (s a, 2H), 7,98 - 8,17 (m, 6H), 7,83 - 7,98 (m, 4H), 5,18 - 5,35 (m, 2H), 3,71 - 3,83 (m, 2H), 3,57 - 3,70 (m, 2H), 2,63 (s a, 2H), 2,19 - 2,28 (m, 2H), 2,07 - 2,18 (m, 4H), 1,50 (s, 9H), 1,22 (s, 9H).

35

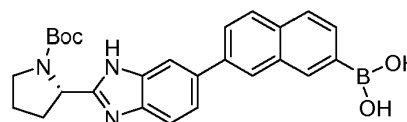
40



Intermedio 5



Intermedio 6



Intermedios de ácido borónico

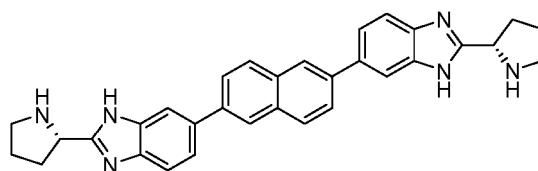
45

Mezcla del Intermedio 5

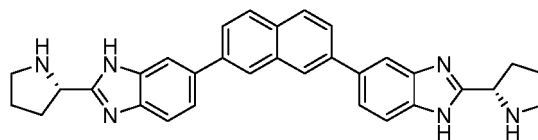
2-(6-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato trifluoroacetato de (S)-*terc*-butilo e Intermedio 6

- 5 2-(6-(7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato trifluoroacetato de (S)-*terc*-butilo

Después de purificación por cromatografía ultrarrápida, la anterior reacción también proporcionó una mezcla de trifluoroacetato 2-(6-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo 2-(6-(7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (658 mg). Durante la separación por HPLC (tampón TFA), los ésteres borónicos se hidrolizaron parcialmente para proporcionar la misma mezcla que los intermedios de ácido borónico. tiempo de retención CL-EM 1,34 min (ácidos borónicos) y 2,05 (ésteres borónicos); calc. para (ácidos borónicos) $C_{26}H_{28}BN_3O_4$: 457,22 Encontrado m/z 458,14 $[M+H]^+$. Para (ésteres borónicos) $[M+H]^+$ $C_{32}H_{38}BN_3O_4$: 539,3; encontrado m/z 490,16 $[M]^+$. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 10 %/agua al 90 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue acetonitrilo al 90 %/ agua al 10 %/TFA al 0,1 %.



Intermedio 7



Intermedio 8

Intermedio 7

- 25 2,6-Bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)naftaleno e Intermedio 8
2,7-Bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)naftaleno

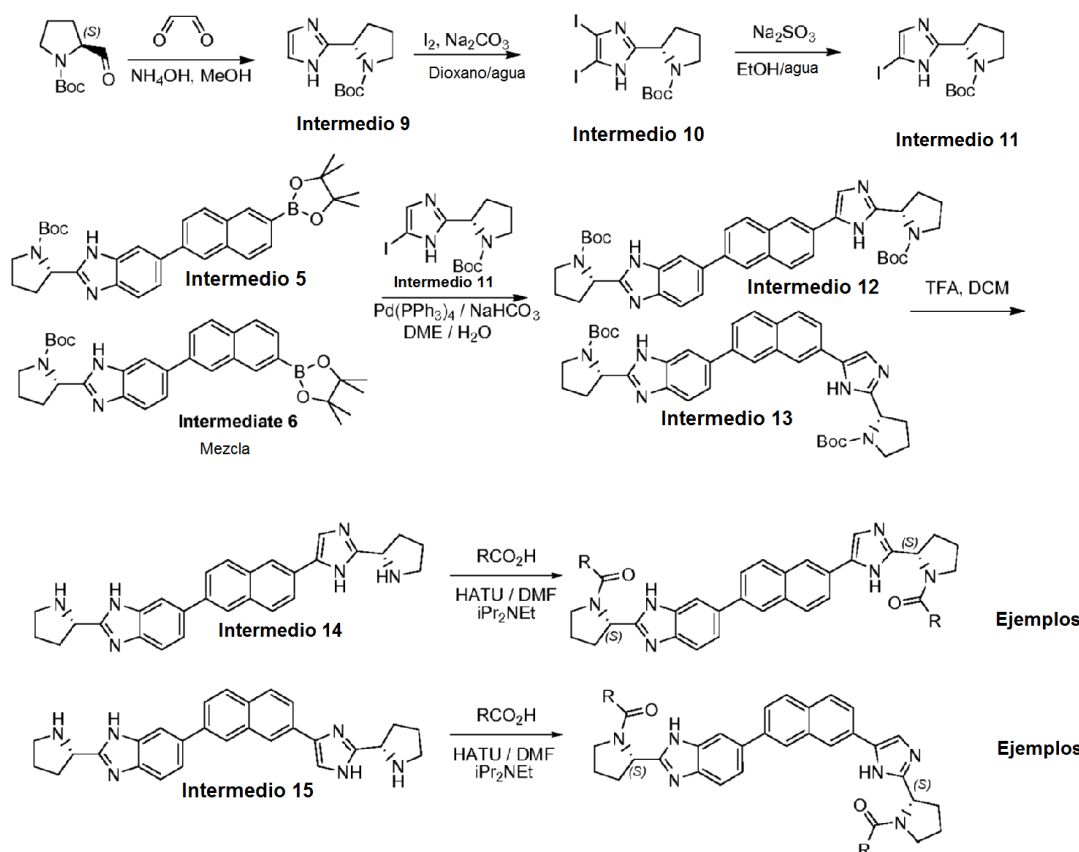
Una mezcla de 2,2'-(6,6'-(naftaleno-2,6-diil)bis(1H-benzo[d]imidazol-6,2-diil))dipirrolidina-1-carboxilato de (2S,2'S)-*terc*-butilo y 2,2'-(5,5'-(naftaleno-2,7-diil)bis(1H-benzo[d]imidazol-5,2-diil))dipirrolidina-1-carboxilato de (2S,2'S)-*terc*-butilo (594 mg, 0,162 mmol) y TFA (2 ml) en CH_2Cl_2 (10 ml) se agitó en condiciones ambientales durante 3 horas. El componente volátil se retiró *al vacío* y el material en bruto se purificó por una HPLC de fase inversa (agua/acetonitrilo/TFA) para proporcionar una sal TFA de 2,6-bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)naftaleno (434 mg) en forma de un sólido de color amarillo y una sal TFA de 2,7-bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)naftaleno (204,8 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

Datos analíticos para el Intermedio 7: tiempo de retención CL-EM 1,05 min; calc. para $C_{32}H_{30}N_6$ 498,25; encontrado m/z 499,21 $[M+H]^+$. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 10 %/agua al 90 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue acetonitrilo al 90 %/ agua al 10 %/TFA al 0,1 %. RMN 1H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,18 (s, 1H), 8,06 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,84 - 7,92 (m, 1H), 7,73 - 7,81 (m, 2H), 5,08 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,56 - 3,66 (m, 1H), 3,48 - 3,56 (m, 1H), 2,62 - 2,71 (m, 1H), 2,36 - 2,47 (m, 1H), 2,19 - 2,36 (m, 2H).

Datos analíticos para el Intermedio 8: tiempo de retención CL-EM 1,11 min; calc. para $C_{32}H_{30}N_6$ 498,25 Encontrado m/z 499,20 $[M+H]^+$. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 10 %/agua al

90 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue acetonitrilo al 90 %/ agua al 10 %/TFA al 0,1 %. RMN ^1H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,23 (s, 2H), 8,01 (m, 4H), 7,82 - 7,89 (m, 2H), 7,69 - 7,82 (m, 4H), 5,08 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,57 - 3,66 (m, 2H), 3,48 - 3,57 (m, 2H), 2,60 - 2,73 (m, 2H), 2,37 - 2,48 (m, 2H), 2,19 - 2,36 (m, 4H).

5 Esquema 2



10

Intermedio 9

2-(1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo

15 Se añadió gota a gota glixal (2,0 ml de 40 % en agua) durante 11 minutos a una solución de metanol de NH_4OH (32 ml) y (S)-Boc-proline (8,56 g, 43,0 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. El componente volátil se retiró *al vacío* y el residuo se purificó por a cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo) seguido de una recristalización (acetato de etilo, temperatura ambiente) para proporcionar 2-(1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo en forma de un sólido esponjoso de color blanco (4,43 g, 18,6 mmol, rendimiento del 43 %). RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 11,68/11,59 (s a, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,76 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,35 - 3,29 (m, 1H), 2,23-1,73 (m, 4H), 1,39/1,15 (s, 9H). CL-EM. TR = 0,87 min; índice de homogeneidad >95%; CL-EM: Anal. Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2$ 238,16; encontrado 238,22. El compuesto que se muestra tiene un 98,9 % de ee cuando se analiza en las condiciones de HPLC quiral indicadas a continuación.

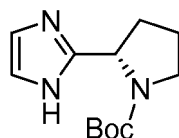
25

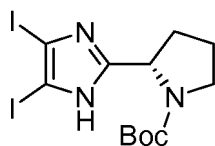
Disolvente: etanol al 1,7 %/heptano (isocrático)

Caudal: 1 ml/min

Longitud de onda: ya sea 220 o 256 nm

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

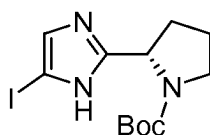




Intermedio 10

5 2-(4,5-diyodo-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo

Se añadió yodo (16,17 g, 63,7 mmol) a una solución de 2-(1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (6,87 g, 29,0 mmol) y carbonato sódico (9,21 g, 87 mmol) en dioxano (72 ml) y agua (72 ml) a temperatura ambiente. El matraz se cubrió con papel de aluminio y agitador durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y una solución saturada acuosa de tiosulfato sódico. La mezcla se agitó durante 15 minutos y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron *al vacío* para proporcionar 2-(4,5-diyodo-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (12,5 g 88 %) en forma de un sólido de color castaño. tiempo de retención CL-EM 1,40 min; calc. para C₁₂H₁₇I₂N₃O₂ 488,94; encontrado m/z 489,96 [M+H]⁺. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100%/Disolvente B al 0% a Disolvente A al 0%/Disolvente B al 100%, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 10%/agua al 90%/TFA al 0,1% y el Disolvente B fue acetonitrilo al 90%/agua al 10%/TFA al 0,1%. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 4,72 - 4,84 (m, 1H), 3,58 - 3,70 (m, 1H), 3,43 - 3,54 (m, 1H), 2,36 (s a, 1H), 1,88 - 2,08 (m, 3H), 1,47 (s a, 3H), 1,27 (s a, 6H).

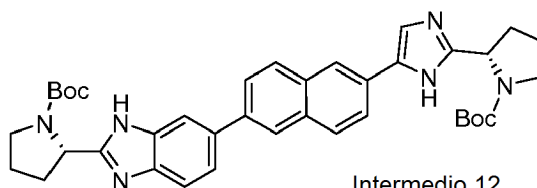


25 Intermedio 11

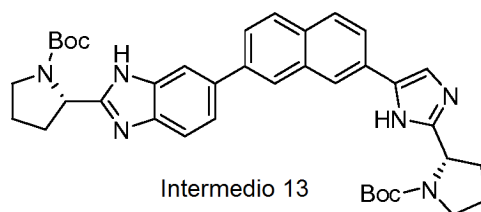
2-(5-yodo-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo

Se añadió sulfito sódico (10,31 g, 82 mmol) a una solución de 2-(4,5-diyodo-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (4,0 g, 8,2 mmol) en etanol (75 ml) y agua (75 ml). La suspensión se calentó con un baño de aceite a 100 °C durante 4 horas y a 90 °C durante 16 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron (salmuera, Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó por a cromatografía ultrarrápida (la muestra se cargó seca sobre gel de sílice y eluyó con, acetato de etilo del 0 al 40%/CH₂Cl₂) para proporcionar 2-(5-yodo-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (2,17 g, 73,1 %) en forma de un sólido de color blanco. tiempo de retención CL-EM 0,930 min; calc. para C₁₂H₁₈IN₃O₂ 363,04; encontrado m/z 364,06 [M+H]⁺. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100%/Disolvente B al 0% a Disolvente A al 0%/Disolvente B al 100%, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 10%/agua al 90%/TFA al 0,1% y el Disolvente B fue acetonitrilo al 90%/agua al 10%/TFA al 0,1%. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,52-7,64 (m, 1H), 4,95 - 5,10 (m, 1H), 3,57 - 3,70 (m, 1H), 3,47 - 3,57 (m, 1H), 2,37 - 2,55 (m, 1H), 1,94 - 2,10 (m, 3H), 1,46 (s, 4H), 1,27 (s, 5H).

45

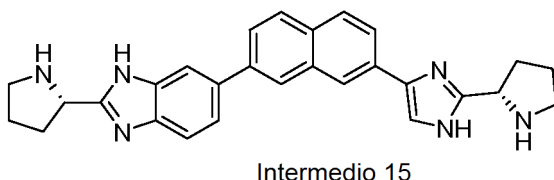
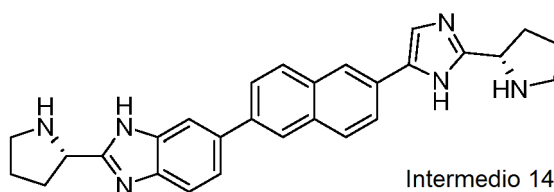


Intermedio 12



Mezcla del Intermedio 12

- 5 2-(5-(6-(2-((S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo e Intermedio 13
- 10 2-(5-(7-(2-((S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo
- 15 A una mezcla de trifluoroacetato de 2-(6-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo y trifluoroacetato de 2-(6-(7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (560 mg, 0,980 mmol) y 2-(5-yodo-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (463 mg, 1,27 mmol) en 1,2-dimetoxietano (11,2 ml) y agua (2,8 ml) se le añadió NaHCO₃ (412 mg, 4,90 mmol). La mezcla de reacción se
- 20 desgasificó *al vacío* durante 5 minutos y se lavó abundantemente con nitrógeno. Se añadió Pd(Ph₃P)₄ (57 mg, 0,049 mmol) y el matraz de presión se tapó y se calentó con un baño de aceite a 100 °C durante 16 horas. El componente volátil se retiró *al vacío*. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua y la fase acuosa se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron *al vacío*. El material resultante se purificó con cromatografía ultrarrápida (la muestra se cargó seca sobre gel de sílice y eluyó con acetato de etilo al 50-100 %/hexanos) para proporcionar una mezcla parcialmente purificada de productos que se purificó adicionalmente mediante una HPLC de fase inversa (agua/acetonitrilo/TFA) para proporcionar una mezcla
- 25 de una sal TFA 2-(5-(6-(2-((S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo y una sal TFA de 2-(5-(7-(2-((S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (74 mg). tiempo de retención CL-EM 1,32 min; calc. para [M+H]⁺ C₃₈H₄₄N₆O₄ 648,34; encontrado m/z 649,20 [M+H]⁺. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 10 %/agua al 90 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue acetonitrilo al 90 %/agua al 10 %/TFA al 0,1 %. La mezcla se usó sin purificación adicional.
- 30



- 35 Intermedio 14
- 2-((S)-Pirrolidin-2-il)-6-(6-(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)naftalen-2-il)-1H-benzo [d] imidazol e Intermedio 15
- 40 2-((S)-Pirrolidin-2-il)-6-(7-(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-4-il)naftalen-2-il)-1H-benzo [d] imidazol

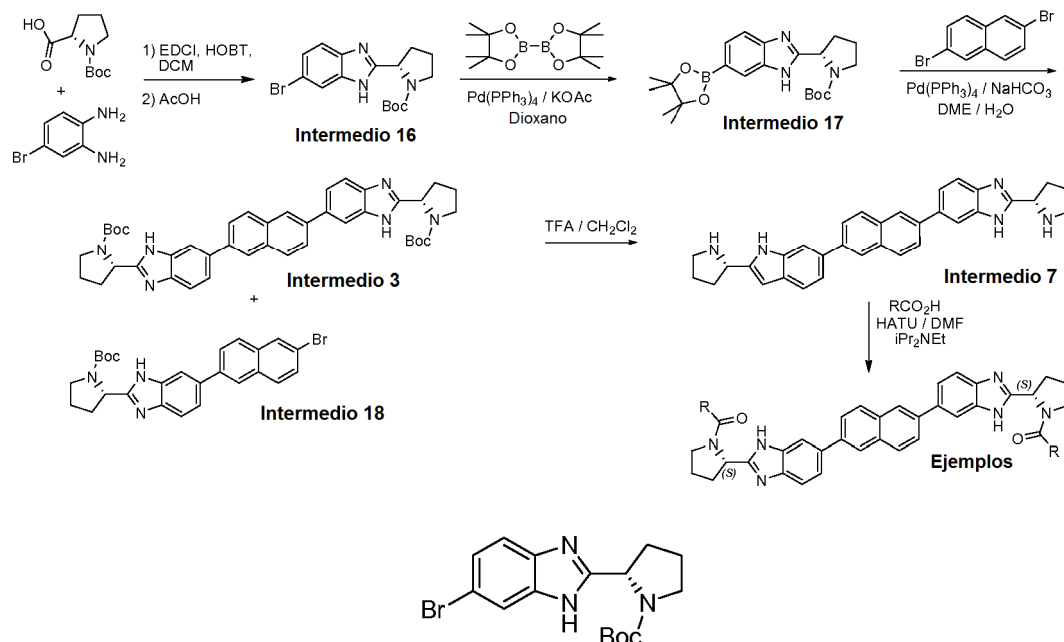
Una mezcla de 2-(5-(6-(2-((S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo y 2-(5-(7-(2-((S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo en forma de sales TFA

(74 mg) y TFA (2 ml) en CH₂Cl₂ (10 ml) se agitó en condiciones ambientales durante 4 horas. El componente volátil se retiró *al vacío*. El material en bruto se purificó por una HPLC de fase inversa (agua del 0 al 50 %/acetonitrilo/TFA) para proporcionar una sal TFA de 2-((S)-pirrolidin-2-il)-6-(6-(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)naftalen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol (32 mg, 31 %) en forma de un aceite de color amarillo y una sal TFA de 2-((S)-pirrolidin-2-il)-6-(7-(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-4-il)naftalen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol (16 mg) en forma de un aceite de color amarillo.

Datos analíticos para el Intermedio 14: tiempo de retención CL-EM 0,081 min; calc. para C₃₈H₂₈N₆ 448,24; encontrado m/z 449,20 [M+H]⁺. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100%/Disolvente B al 0% a Disolvente A al 0%/Disolvente B al 100%, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 10%/agua al 90%/TFA al 0,1% y el Disolvente B fue acetonitrilo al 90%/agua al 10%/TFA al 0,1%. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,33 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,03 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 8,01 (s, 2H), 7,92 - 7,97 (m, 1H), 7,87 7,92 (m, 1H), 7,75 - 7,80 (m, 3H), 5,11 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,99 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 3,49 - 3,69 (m, 4H), 2,56 - 2,76 (m, 2H), 2,41 - 2,52 (m, 2H), 2,21 - 2,41 (m, 4H).

Datos analíticos para el Intermedio 15: tiempo de retención CL-EM 0,87 min; calc. para C₃₈H₂₈N₆ 448,24; encontrado m/z 449,21 [M+H]⁺. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100%/Disolvente B al 0% a Disolvente A al 0%/Disolvente B al 100%, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 10%/agua al 90%/TFA al 0,1% y el Disolvente B fue acetonitrilo al 90%/agua al 10%/TFA al 0,1%. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,39 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,97 - 8,04 (m, 3H), 7,91 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,78 (s, 2H), 5,12 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,04 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 3,50 - 3,68 (m, 4H), 2,60 - 2,74 (m, 2H), 2,41 - 2,55 (m, 2H), 2,21 - 2,41 (m, 4H).

Esquema 3

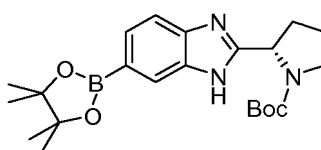


Intermedio 16

2-(6-bromo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo

Se añadió EDCI·HCl (16,9 g, 88,0 mmol) a una mezcla de 4-bromobenceno-1,2-diamina (15,0 g, 80,0 mmol), N-Boc-L-prolina (18,13 g, 84,0 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (12,28 g, 80,0 mmol) en CH₂Cl₂ (500 ml) y se agitó en condiciones ambientales durante 16 h. Después, la mezcla se diluyó con agua. El precipitado blanco resultante se separó por filtración y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua, se secó (salmuera; Na₂SO₄), se filtró y se concentró *al vacío* para proporcionar una espuma de color pardo. Se añadió ácido acético (300 ml) a la espuma y la mezcla se calentó a 85 °C (temperatura del baño) durante 5 h. El componente volátil se retiró *al vacío* y

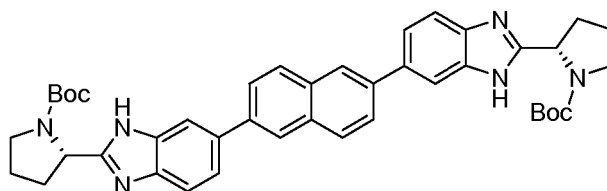
el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua y la fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró *al vacío*. El material en bruto resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; EtOAc al 0-37 %/CH₂Cl₂). El material parcialmente puro se volvió a someter a cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; EtOAc al 20-35 %/CH₂Cl₂) para proporcionar 2-(6-bromo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (17,98 g, rendimiento del 61,2 %) en forma de una espuma de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 1,23 min; calc. para C₁₆H₂₀BrN₃O₂: 365,07; encontrado m/z 368,07 [M+H]⁺. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 10 %/agua al 90 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue acetonitrilo al 90 %/agua al 10 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,59 - 7,75 (m., 1H), 7,38 - 7,53 (m, 1H), 7,31 - 7,38 (m, 1H), 5,04-5,09 (m, 0,3H), 4,94 - 5,00 (m, 0,7H), 3,68 - 3,76 (m, 1H), 3,50 - 3,59 (m, 1H), 2,34 - 2,51 (m., 1H), 1,95 - 2,12 (m., 3H), 1,47 (s a, 3H), 1,15 (s, 6H).



Intermedio 17

2-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo

A un matraz que contenía una mezcla de 2-(6-bromo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (4,5 g, 12 mmol) y bis(pinacolato)diboro (6,55 g, 25,8 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) se le añadió acetato potásico (3,01 g, 30,7 mmol). El matraz de reacción se desgasificó *al vacío* durante 5 minutos y después se purgó con nitrógeno. El catalizador Pd(Ph₃P)₄ (710 mg, 0,614 mmol) se añadió y el matraz se tapó y se calentó con un baño de aceite a 85 °C (temperatura del baño) durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró *al vacío*. El material en bruto se repartió entre CH₂Cl₂ y una solución saturada de NaHCO₃ y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica combinada se secó (salmuera, Na₂SO₄), se filtró y se concentró *al vacío*. El material resultante se purificó con cromatografía ultrarrápida (la muestra se cargó sobre gel de sílice y eluyó con acetato de etilo al 10-50 %/CH₂Cl₂) para proporcionar 2-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (2,80 g, rendimiento del 55 %) en forma de un sólido de color blanco. tiempo de retención CL-EM 1,493 min; calc. para C₂₂H₃₂BN₃O₄: 413,25; encontrado m/z 414,23 [M+H]⁺. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 10 %/agua al 90 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue acetonitrilo al 90 %/ agua al 10 %/TFA al 0,1 %. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,81 - 8,08 (m, 1H), 7,40 - 7,68 (m., 2H), 4,95 - 5,13 (m, 1H), 3,68 - 3,79 (s a, 1H), 3,48 - 3,60 (s a, 1H), 2,35 - 2,52 (s a, 1H), 1,95-2,15 (m, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,37 (s, 12H), 1,13 (s, 6H).

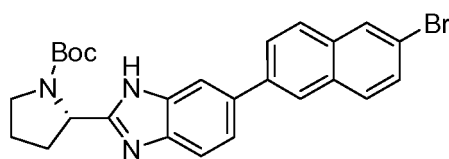


Intermedio 3

2-(5-(6-(2-(1-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-pirrolidinil)-1H-benzoimidazol-6-il)-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-il)-1-pirrolidincarboxilato de *tert*-butilo

A una mezcla de 2-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (1,29 g, 33,1 mmol) y 2,6-dibromonaftaleno (446 mg, 1,56 mmol) en 1,2-dimetoxietano (20 ml) y agua (6 ml) se le añadió NaHCO₃ (787 mg, 9,36 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó *al vacío* durante 10 minutos y se lavó abundantemente con nitrógeno. El catalizador Pd(Ph₃P)₄ (90 mg, 0,078 mmol) se añadió y el matraz se tapó y se calentó con un baño de aceite a 100 °C durante 16 horas. El componente volátil se retiró *al vacío*. El

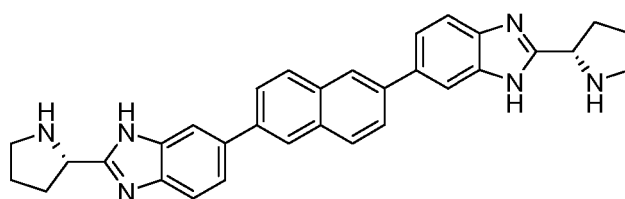
residuo se repartió entre CH_2Cl_2 y agua y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo varias veces con CH_2Cl_2 y las fases orgánicas combinadas se secaron (salmuera, Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron *al vacío*. El material resultante se purificó con cromatografía ultrarrápida (la muestra se cargó seca sobre gel de sílice y eluyó con acetato de etilo al 0-70 %/ CH_2Cl_2) para proporcionar 2-(5-(6-(2-(1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-benzoimidazol-6-il)-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-il)-1-pirrolindincarboxilato de *tert*-butilo (605 mg) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 1,46 min; calc. para $\text{C}_{42}\text{H}_{46}\text{N}_6\text{O}_4$: 698,36; encontrado m/z 699,26 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 10 %/agua al 90 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue acetonitrilo al 90 %/agua al 10 %/TFA al 0,1 % RMN ^1H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,28 (s a, 2H), 8,13 (t, $J = 8,7$ Hz, 4H), 8,05 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,92 (dd, $J = 14,8, 8,7$ Hz, 4H), 5,20 - 5,36 (m, 2H), 3,70 - 3,84 (m, 2H), 3,57 - 3,70 (m, 2H), 2,54 - 2,70 (m, 2H), 2,18 - 2,28 (m, 2H), 2,14 (quint., $J = 6,9$ Hz, 4H), 1,50 (s, 9H), 1,23 (s, 9H).



Intermedio 18

(2S)-2-(5-(6-bromo-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-il)-1-pirrolindincarboxilato de *tert*-butilo

La anterior reacción también proporcionó (2S)-2-(5-(6-bromo-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-il)-1-pirrolindincarboxilato de *tert*-butilo (519 mg) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 1,88 min; calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{BrN}_3\text{O}_2$: 491,12; encontrado m/z 494,04 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 10 %/agua al 90 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue acetonitrilo al 90 %/ agua al 10 %/TFA al 0,1 %. RMN ^1H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,21 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,05 - 8,14 (m, 2H), 7,93 - 8,05 (m, 2H), 7,82 - 7,93 (m, 3H), 7,57 - 7,67 (m, 1H), 5,28 (s a, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,70 - 3,80 (m, 1H), 3,57 - 3,70 (m, 1H), 2,54 - 2,71 (m, 1H), 2,17 - 2,29 (m, 1H), 2,09 - 2,17 (m, 2H), 1,49 (s, 4H), 1,22 (s, 5H).



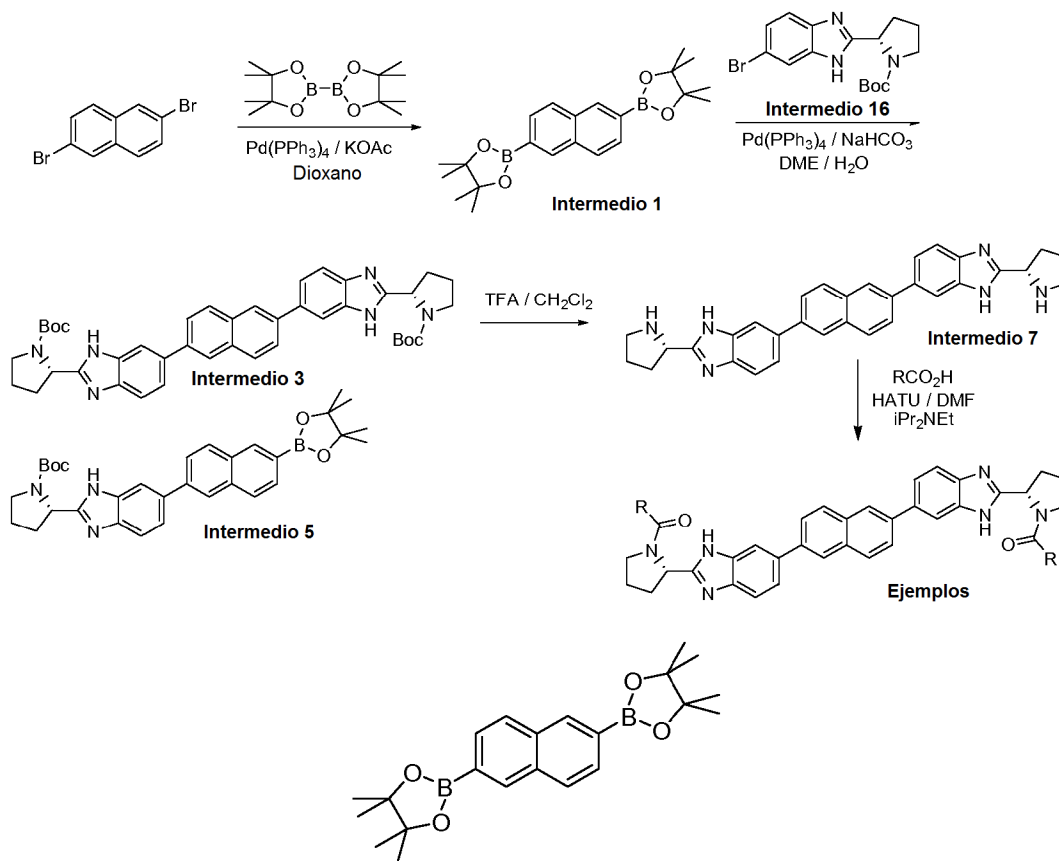
Intermedio 7

5,5'-(2,6-Naftalenediil)bis(2-(2-pirrolidinil)-1H-benzoimidazol)

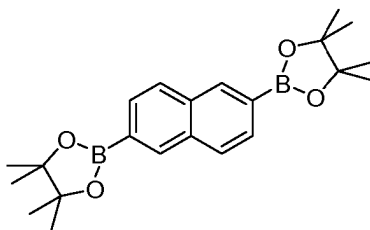
Una mezcla de 2-(5-(6-(2-(1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-benzoimidazol-6-il)-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-il)-1-pirrolindincarboxilato de *tert*-butilo (591 mg, 0,844 mmol) y TFA (2 ml) en CH_2Cl_2 (10 ml) se agitó en condiciones ambientales durante 2 horas. El componente volátil se retiró *al vacío* y el material resultante se cargó sobre una columna MCX, se lavó abundantemente con metanol, se liberó con elución de NH_2 2,0 M/metanol) y se concentró para proporcionar 5,5'-(2,6-naftalenediil)bis(2-(2-pirrolidinil)-1H-benzoimidazol) (419 mg) en forma de un sólido de color castaño. tiempo de retención CL-EM 1,02 min; calc. para $\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{N}_5$: 498,25; encontrado m/z 499,25 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 10 %/agua al 90 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue acetonitrilo al 90 %/ agua al 10 %/TFA al 0,1 %. RMN ^1H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,18 (s, 1H), 8,06 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,84 - 7,92 (m, 1H), 7,73 - 7,81 (m, 2H), 5,08 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,56 - 3,66 (m,

1H), 3,48 - 3,56 (m, 1H), 2,62-2,71 (m, 1H), 2,36-2,47 (m, 1H), 2,19 - 2,36 (m, 2H).

Esquema 4



5



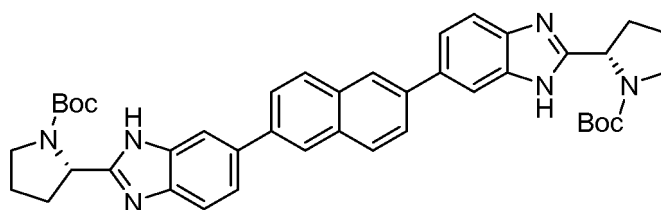
Intermedio 1

10 2,6-Bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftaleno

Un matraz de presión que contenía una mezcla de 2,6-dibromonaftaleno (8,0 g, 28 mmol), bis(pinacolato)diboro (21,3 g, 84,0 mmol), acetato potásico (3,01 g, 30,7 mmol) y 1,4-dioxano (50 ml) se desgasificó *al vacío* durante 5 minutos y se purgó con nitrógeno. El catalizador Pd(PH₃)₄ (710 mg, 0,614 mmol) se añadió. El matraz se tapó y se calentó con un baño de aceite a 85 °C (temperatura del baño de aceite) durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el material en bruto se repartió entre CH₂Cl₂ y una solución saturada de NaHCO₃. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ y las fases orgánicas combinadas se secó (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron *al vacío*. El material resultante se purificó con cromatografía ultrarrápida (la muestra se cargó seca sobre gel de sílice y eluyó con CH₂Cl₂ al 50-100 %/Hexanos) para proporcionar 2,6-bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftaleno contaminado con bis(pinacolato)diboro. El sólido se disolvió en CH₂Cl₂ y se añadió metanol hasta que se observó precipitación. El precipitado se recogió por filtración para proporcionar 2,6-bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftaleno (5,1 g, rendimiento del 48 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, benceno-d₆) δ ppm 8,70 (s, 2H), 8,16 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 1,15 (s, 24H).

15

20



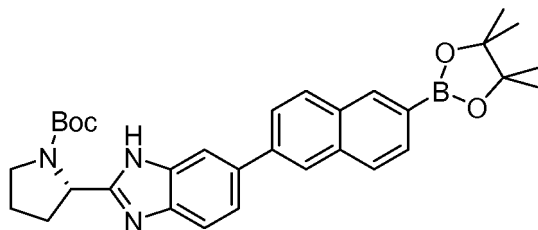
25

Intermedio 3

2,2'-(6,6'-(naftaleno-2,6-diil)bis(1H-benzo[d]imidazol-6,2-diil)dipirrolidina-1-carboxilato de (2S,2'S)-*tert*-butilo

- 5 A una mezcla de 2,6-bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftaleno (2,0 g, 5,3 mmol) y 2-(6-bromo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (2,89 g, 7,89 mmol) en 1,2-dimetoxietano (42,1 ml) y agua (10,5 ml) se le añadió NaHCO₃ (2,21 g, 26,3 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó *al vacío* y se lavó abundantemente con nitrógeno. El catalizador Pd(Ph₃P)₄ (90 mg, 0,078 mmol) se añadió. El matraz se tapó y se calentó con un baño de aceite a 100 °C durante 16 horas. El componente volátil se retiró *al vacío* y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se filtraron a través de una capa de tierra de diatomeas (CELITE®) y el filtrado se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró *al vacío*. El material resultante se purificó con cromatografía ultrarrápida (la muestra se cargó seca sobre gel de sílice y eluyó con acetato de etilo al 0-100 %/hexanos) para proporcionar 2,2'-(6,6'-(naftaleno-2,6-diil)bis(1H-benzo[d]imidazol-6,2-diil)dipirrolidina-1-carboxilato de (2S,2'S)-*tert*-butilo (761 mg, rendimiento del 21 %) en forma de un sólido de color naranja. tiempo de retención CL-EM 1,46 min; calc. para C₄₂H₄₆N₆O₄: 698,36; encontrado m/z 699,26 [M+H]⁺. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 10 %/agua al 90 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue acetonitrilo al 90 %/ agua al 10 %/TFA al 0,1 % RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,28 (s a, 2H), 8,13 (t, J = 8,7 Hz, 4H), 8,05 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,92 (dd, J = 14,8, 8,7 Hz, 4H), 5,20 - 5,36 (m, 2H), 3,70 - 3,84 (m, 2H), 3,57 - 3,70 (m, 2H), 2,54 - 2,70 (m, 2H), 2,18 - 2,28 (m, 2H), 2,09 - 2,19 (m, 4H), 1,50 (s, 9H), 1,23 (s, 9H).

25



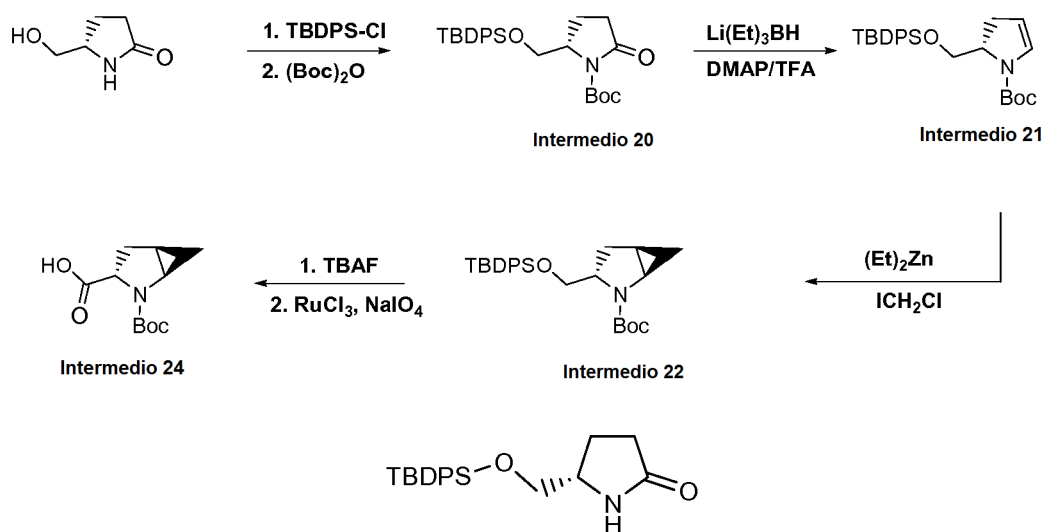
Intermedio 5

- 30 2-(6-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo

- La reacción anterior también proporcionó 2-(6-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (1,58 g, rendimiento del 56 %) en forma de un sólido de color castaño. tiempo de retención CL-EM 1,46 min; calc. para C₃₂H₃₈BN₃O₄: 539,3; encontrado m/z 540,24 [M+H]⁺. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 10 %/agua al 90 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue acetonitrilo al 90 %/ agua al 10 %/TFA al 0,1 %.

40

Esquema 5



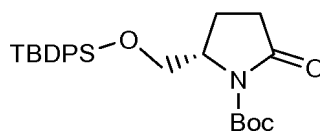
5

Intermedio 19

(S)-5-((*tert*-Butildifenilsililoxi)metil)pirrolidin-2-ona

- 10 A una solución de (S)-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona (10 g, 87 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) se le añadieron *tert*-butilclorodifenilsilano (25,6 g, 93 mmol), Et₃N (12,1 ml, 87 mmol) y DMAP (1,06 g, 8,7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que la pirrolidinona de partida se consumió completamente y después se diluyó con CH₂Cl₂ (50 ml) y se lavó con agua (50 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, se evaporó *al vacío* y el material en bruto se sometió a cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; del 30 al 100 % de EtOAc/hexanos) para proporcionar (S)-5-((*tert*-butildifenilsililoxi)metil)pirrolidin-2-ona (22,7 g, rendimiento del 74 %) en forma de un aceite incoloro. CL-EM (M+H)⁺ = 354,58. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,69 (s a, 1H), 7,64-7,61 (m, 4H), 7,50-7,42 (m, 6H), 3,67-3,62 (m, 1H), 3,58-3,51 (m, 2H), 2,24-2,04 (m, 3H), 1,87-1,81 (m, 1H), 1,00 (s, 9H).

15



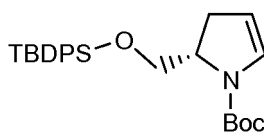
20

Intermedio 20

2-((*tert*-butildifenilsililoxi)metil)-5-oxopirrolidina-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo

- 25 Se añadió en porciones dicarbonato de di-*tert*-butilo (38,5 g, 177 mmol) en forma de un sólido durante 10 min a una solución de (S)-5-((*tert*-butildifenilsililoxi)metil)pirrolidin-2-ona (31,2 g, 88,3 mmol), Et₃N (8,93 g, 88 mmol) y DMAP (1,08 g, 8,83 mmol) en CH₂Cl₂ (200 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h a 24 °C. La mayoría del material volátil se retiró *al vacío* y el material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 20 %/hexanos hasta EtOAc al 50 %/hexanos) para proporcionar 2-((*tert*-butildifenilsililoxi)metil)-5-oxopirrolidinc-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (32,65 g, rendimiento del 82 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM (M-Boc+H)⁺ = 354,58. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,61-7,59 (m, 2H), 7,56-7,54 (m, 2H), 7,50-7,38 (m, 6H), 4,18 (m, 1H), 3,90 (dd, J = 10,4, 3,6, 1H), 3,68 (dd, J = 10,4, 2,1, 1H), 2,68-2,58 (m, 1H), 2,40-2,33 (m, 1H), 2,22-2,12 (m, 1H), 2,01-1,96 (m, 1H), 1,35 (s, 9H), 0,97 (s, 9H).

30

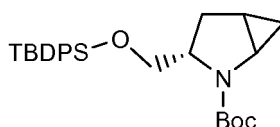


35

Intermedio 21

2-((*tert*-butildifenilsililoxi)metil)-2,3-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo

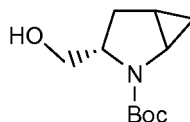
Un matraz de tres bocas equipado con un termómetro y una entrada de nitrógeno se cargó con 2-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-5-oxopirrolidina-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo (10,05 g, 22,16 mmol) y tolueno (36 ml) y enfriado en un baño de refrigeración a -55 °C. Cuando la temperatura interna de la mezcla alcanzó -50 °C, se añadió gota a gota trietilborohidruro de litio (23 ml de 1,0 M/THF, 23 mmol) durante 30 min y la mezcla se agitó durante 35 min mientras se mantenía la temperatura interna entre -50 °C y -45°C. La base de Hunig (16,5 ml, 94 mmol) se añadió gota a gota durante 10 minutos. Después, se añadió DMAP (34 mg, 0,278 mmol) en un baño, seguido de la adición de anhídrido trifluoroacético (3,6 ml, 25,5 mmol) durante 15 min, mientras que se mantenía la temperatura interna entre -50 °C y -45 °C. El baño se retiró 10 min después y la mezcla de reacción se agitó durante 14 h mientras que le permitía que alcanzara la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno (15 ml), se enfrió con un baño de hielo-agua y se trató lentamente con agua (55 ml) durante 5 min. Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (50 ml, 2x) y se concentró *al vacío*. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; EtOAc al 5%/hexanos) para proporcionar 2-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-2,3-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo (7,947 g, rendimiento del 82 %) en forma de un aceite viscoso incoloro. CL-EM: [M+Na]⁺ = 460,19. Tr = 2,41 min en las siguientes condiciones HPLC: Gradiente de disolvente de A al 100 %: B al 0 % hasta A al 0 %: B al 100 % (A = TFA al 0,1 % en 1:9 de MeOH/agua; B = TFA al 0,1 % en 9:1 de MeOH/agua) durante 2 min y se mantuvo durante 1 min; detección a 220 nm; columna PHENOMENEX® Luna 3,0X50 mm S10. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,62-7,58 (m, 4H), 7,49-7,40 (m, 6H), 6,47 (s a, 1H), 5,07/5,01 (superposición d a, 1H), 4,18 (s a, 1H), 3,89 (s a, 0,5H), 3,69 (s a, 1,5H), 2,90-2,58 (m a, 2H), 1,40/1,26 (superposición s a, 9H), 0,98 (s, 9H).



Intermedio 22

25 3-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (*3S*)-*terc*-butilo

Se añadió gota a gota dietilcinc (19 ml de ~1,1 M en tolueno, 21 mmol) durante 15 min a una solución enfriada (-30 °C) de tolueno (27 ml) de 2-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-2,3-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo (3,94 g, 9,0 mmol). Se añadió gota a gota cloroyodometano (estabilizado sobre cobre; 3,0 ml, 41 mmol) durante 10 min y se agitó mientras que se mantenía la temperatura del baño a -25 °C durante 1 h y entre -25 °C y -21 °C durante 18,5 h. La mezcla de reacción se abrió al aire y se inactivó por la adición lenta de una solución saturada al 50 % de NaHCO₃ (40 ml) y después se retiró del baño de refrigeración y se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla de reacción se filtró a través de un papel de filtro y la torta de color blanco se lavó con 50 ml de tolueno. La fase orgánica del filtrado se separó y se lavó con agua (40 ml, 2x), se secó (MgSO₄) y se concentró *al vacío*. El material en bruto se purificó usando por cromatografía sobre gel de sílice (350 g gel de sílice; la muestra se cargó con EtOAc al 7%/hexanos; eluyendo con EtOAc al 7-20%/hexanos) para proporcionar 3-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (*3S*)-*terc*-butilo (3,69 g, 90,7 %) en forma de mezcla de *isómeros cis/trans*. [Nota: la relación exacta *isómero cis/trans* no se determinó en esta etapa]. CL-EM: [M+Na]⁺ = 474,14. Tr = 2,39 min en las siguientes condiciones HPLC: Gradiente de disolvente de A al 100 %: B al 0 % hasta A al 0 %: B al 100 % (A = TFA al 0,1 % en 1:9 de MeOH/agua; B = TFA al 0,1 % en 9:1 de MeOH/agua) durante 2 min y se mantuvo durante 1 min; detección a 220 nm; columna PHENOMENEX® Luna 3,0X50 mm S10. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,62-7,60 (m, 4H), 7,49-7,40 (m, 6H), 3,77/3,67 (superposición s a, 3H), 3,11-3,07 (m, 1H), 2,23 (s a ap., 1H), 2,05-2,00 (m, 1H), 1,56-1,50 (m, 1H), 1,33 (s muy amplio, 9H), 1,00 (s, 9H), 0,80 (m, 1H), 0,30 (m, 1H).

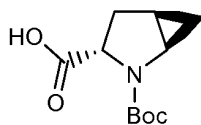


Intermedio 23

50 3-(hidroximetil)-2-azabicyclo [3.1.0]hexano-2-carboxilato de (*3S*)-*terc*-butilo

Se añadió gota a gota TBAF (7,27 ml de 1,0 M en THF, 7,27 mmol) durante 5 min a una solución de THF (30 ml) 3-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (*3S*)-*terc*-butilo (mezcla de *isómeros cis/trans*) (3,13 g, 6,93 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4,75 h. Después de la adición de una solución saturada de NH₄Cl (5 ml), la mayoría del material volátil se retiró *al vacío* y el residuo se repartió entre CH₂Cl₂ (70 ml) y una solución saturada al 50 % de NH₄Cl (30 ml). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (30 ml) y la fase orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró *al vacío* y después se expuso a alto vacío durante una noche. El material en bruto se purificó usando a cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; EtOAc al 40-

50 %/hexanos) para proporcionar 3-(hidroximetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (3S)-*tert*-butilo (1,39 g, rendimiento del 94 %) en forma de una mezcla de *isómeros cis/trans* y un aceite incoloro. [Nota: la relación exacta *isómero cis/trans* no se determinó en esta etapa.] CL-EM (M+Na)⁺ = 236,20. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ = 2,5 ppm) δ ppm 4,70 (t, J = 5,7, 1H), 3,62-3,56 (m, 1H), 3,49-3,44 (m, 1H), 3,33-3,27 (m, 1H), 3,08-3,04 (m, 1H), 2,07 (m a, 1H), 1,93-1,87 (m, 1H), 1,51-1,44 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 0,76- 0,71 (m, 1H), 0,26 (m, 1H).



Intermedio 24

10

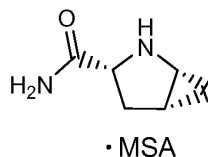
ácido (1R,3S,5R)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico

15

Una semi-solución de NaIO₄ (6,46 g, 30,2 mmol) en agua (31 ml) se añadió a una solución de 3-(hidroximetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (3S)-*tert*-butilo (mezcla de *isómeros cis/trans*) (2,15 g, 10,08 mmol) en CH₃CN (20 ml) y CCl₄ (20 ml). Se añadió inmediatamente RuCl₃ (0,044 g, 0,212 mmol) y la mezcla de reacción heterogénea se agitó vigorosamente durante 75 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua (60 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (50 ml, 3x). Las fases orgánicas combinadas se trataron con 1 ml de MeOH, se dejó reposar durante aproximadamente 5 min y después se filtraron a través de un lecho de tierra de diatomeas (CELITE®). El lecho se lavó con CH₂Cl₂ (50 ml) y el filtrado se concentró *al vacío* para proporcionar un sólido ligero de color carbón. El material en bruto se disolvió en EtOAc (~10 ml) con calentamiento y se deja reposar a temperatura ambiente con siembra. Aproximadamente 15 min en la fase de enfriamiento, se observó una rápida formación de cristales. Aproximadamente 1 h después, se añadieron hexanos (~6 ml) y la mezcla se refrigeró durante una noche (no pareció que se precipitara material adicional). La mezcla se filtró y se lavó con hexanos/EtOAc enfriados con hielo/agua (relación de 2:1; 20 ml) y se secó a alto vacío para proporcionar el primer cultivo de ácido (1R,3S,5R)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico (cristales de color blanquecino, 1,222 g). El licor madre se concentró *al vacío* y el residuo se disolvió en ~3 ml de EtOAc con calentamiento, se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 1 h y después se añadieron 3 ml de hexanos y se almacenaron en un refrigerador durante ~15 h. Un segundo cultivo de ácido (1R,3S,5R)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico se recogió de manera similar (cristales de color gris, 0,133 g), para un rendimiento combinado del 59 %. CL-EM [M+Na]⁺ = 250,22. Tr = 1,48 min en las siguientes condiciones HPLC: Gradiente de disolvente de A al 100 %: B al 0 % hasta A al 0 %: B al 100 % (A = TFA al 0,1 % en 1:9 de metanol/agua; B = TFA al 0,1 % en 9:1 de metanol/agua) durante 3 min; detección a 220 nm; columna PHENOMENEX® Luna 3,0X50 mm S10. PF (desc.) para el primer cultivo = 147,5-149,5 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,46 (s, 1H), 3,88 (s a ap., 1H), 3,27 (s a ap., 1H); superpuesto con señal de agua), 2,28 (m a, 1H), 2,07 (s a ap., 1H), 1,56 (s a ap., 1H), 1,40/1,34 (dos s superpuestos, 9H), 0,71 (m, 1H), 0,45 (m, 1H). RMN ¹³C (100,6 MHz, DMSO-d₆) 172,96, 172,60, 154,45, 153,68, 78,74, 59,88, 59,58, 36,91, 31,97, 31,17, 27,77, 27,52, 14,86, 14,53,13,69. Anal. Calc. para C₁₁H₁₇NO₄: C, 58,13; H, 7,54; N, 6,16. Encontrado (para el primer cultivo): C, 58,24; H, 7,84; N, 6,07. Rotación óptica (10 mg/ml en CHCl₃): [α]_D = - 216 y -212 para el primer y el segundo cultivo, respectivamente.

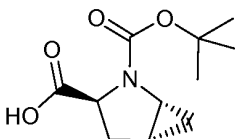
40

Una síntesis alternativa para el Intermedio 24:



45

Se preparó (1R,3R,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida (CH₃SO₃H) de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de su estereoisómero en la patente WO 2004/052850.



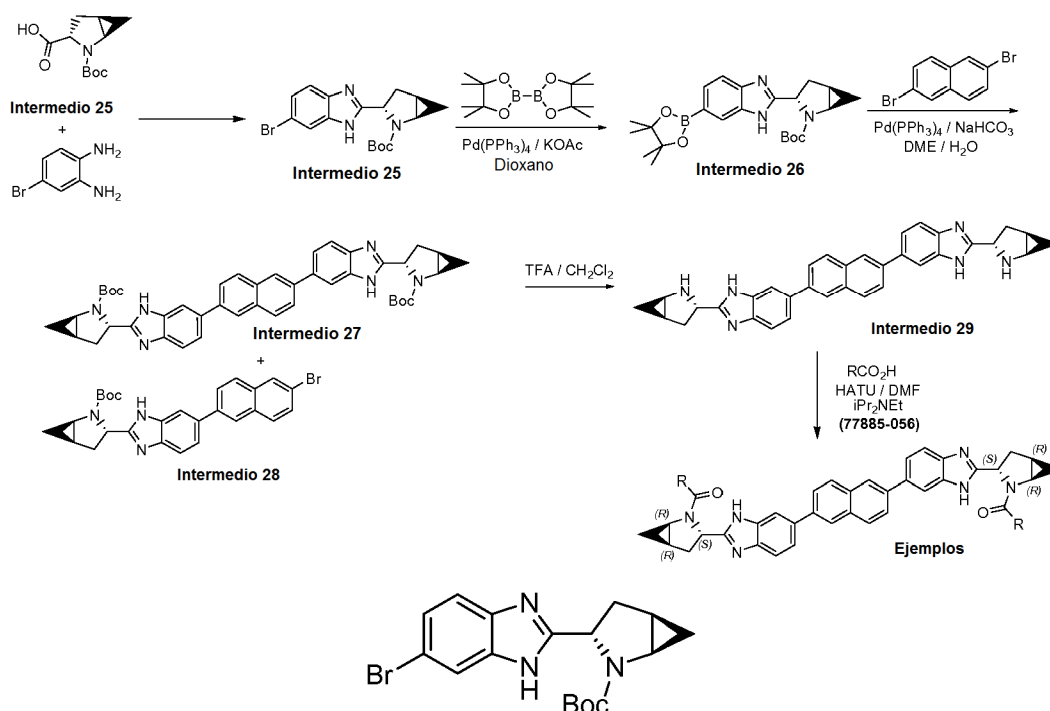
Intermedio 24

50

ácido (1R,3S,5R)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0] hexano-3-carboxílico

Un matraz de fondo redondo de 1 l equipado con una entrada de nitrógeno, el agitador superior, el termopar y la manta calefactora se cargaron con 50 g (225 mmol) de (1R,3R,5R)-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida (.CH₃SO₃H) y 250 ml de isopropanol. Después, se cargó la suspensión resultante con 252 ml de NaOEt al 23 % en peso en EtOH (2,68 M, 675 mmol, 3,0 equiv.) y se agitó a 50 °C durante aprox. 1 h. La mezcla se cargó con 12,2 ml (675 mmol, 3 equiv.) de agua y se calentó a 60 °C. La suspensión resultante se dejó en agitación a 60 °C durante aprox. 18 h. La suspensión se enfrió a ta y se cargó con 250 ml de agua y 98,2 g (450 mmol, 2,0 equiv.) de di-*t*-butildicarbonato. Se retiraron etanol e isopropanol a través de la destilación al vacío y la mezcla acuosa se enfrió al 0 °C. La mezcla se neutralizó con 76 ml (456 mmol) de HCl acuoso 6 M mientras se mantenía una temperatura interna < 5 °C. El producto se extrajo con 500 ml MTBE y la capa orgánica rica se lavó con 100 ml de agua. La solución transparente se concentró hasta 150 ml a través de la destilación al vacío y la suspensión resultante se cargó con 600 ml de heptano mientras se mantenía una temperatura interna > 45 °C. La suspensión se enfrió a ta durante aprox. 30 min y se dejó agitar a ta durante aprox. 2 h. El producto se filtró, se lavó con 250 ml 4:1 de heptano:MTBE y se secó al vacío a 70 °C para dar 40,5 g (178 mmol, rendimiento del 79 %, 99,8 AP a 205 nm) de ácido (1R,3S,5R)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,48 (s, 1H), 4,02-3,80 (m, 1H), 3,45-3,15 (m, 1H), 2,40-2,19 (m, 1H), 2,19-2,0 (m, 1H), 1,70-1,50 (m, 1H), 1,50-1,20 (m, 9H), 0,83-0,60 (m, 1H), 0,33-0,55 (m, 1H); RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ 173,7, 173,2, 155,0, 154,3, 79,4, 60,5, 60,2, 37,6, 32,6, 31,8, 28,4, 28,2, 15,6, 15,2, 14,4; HRMS calc. para C₁₁H₁₈NO₄ (M + H; IEN⁺): 228,1236. Encontrado: 228,1234.

20 Esquema 6

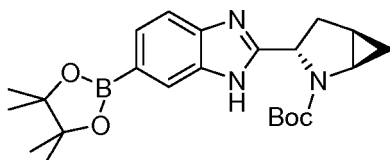


25 Intermedio 25

3-(6-bromo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*tert*-butilo

Se añadió EDCI-HCl (2,65 g, 13,8 mmol) a una mezcla de 4-bromobenceno-1,2-diamina 2,35 g, 12,6 mmol), ácido (1R,3S,5R)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico (3,00 g, 13,2 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (1,93 g, 12,6 mmol) en CH₂Cl₂ (80 ml) y se agitó en condiciones ambientales durante 16 h. Después, la mezcla se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con agua, se secó (salmuera; MgSO₄), se filtró y se concentró *al vacío* para proporcionar una espuma de color pardo. Se añadió ácido acético (80 ml) a la espuma y la mezcla se calentó a 75 °C (temperatura del baño) durante 5 h. El componente volátil se retiró *al vacío* y el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ y la fase orgánica se secó (salmuera; MgSO₄), se filtró y se concentró *al vacío*. El material en bruto resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; EtOAc al 50-100 %/hexanos) para proporcionar 3-(6-bromo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*tert*-butilo (3,01 g, 7,96 mmol, rendimiento del 63,3 %) en forma de una espuma de color naranja claro, que se usó sin purificación adicional. La reacción también produjo 847 mg del mismo producto con pureza inferior. Una alícuota del material recogido se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (C-18/ CH₃CN al 30-100 %-agua+ NH₄OAC al 0,1 %) para conseguir una muestra analítica. tiempo de retención CL-EM 1,248 min; calc. para C₁₇H₂₁BrO₂: 378,08; encontrado m/z 380,05 [M+H]⁺. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo

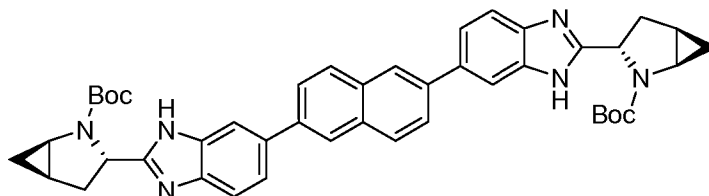
líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 10 %/agua al 90 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue acetonitrilo al 90 %/ agua al 10 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,67 (s a, 1H), 7,43 (s a, 1H), 7,34 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,75 (s a, 1H), 3,62 (s a, 1H), 2,50 - 2,57 - 2,31 (m, 1H), 2,31 (dt, J = 13,2, 6,7 Hz, 1H), 1,66- 1,85 (m, 1H), 1,45 (s a, 3H), 1,11 (s a, 6H), 0,87 (dt, J = 8,6, 5,8 Hz, 1H), 0,66 (s a, 1H).



Intermedio 26

15 3-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*tert*-butilo

A un matraz de presión que contenía una mezcla de 3-(6-bromo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*tert*-butilo (2,0 g, 5,3 mmol) y bis(pinacolato)diboro (2,69 g, 10,6 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) se le añadió acetato potásico (0,78 g, 7,9 mmol). El matraz de reacción se desgasificó *al vacío* durante 10 min y se purgó con nitrógeno. Se añadió Pd(Ph₃P)₄ (305 mg, 0,264 mmol) a la mezcla de reacción y el matraz se tapó y se calentó con un baño de aceite a 85 °C (temperatura del baño) durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el material en bruto se repartió entre CH₂Cl₂ (150 ml) y un medio acuoso (50 ml de agua + 10 ml de solución saturada de NaHCO₃). La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ y la fase orgánica combinada se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró *al vacío*. El material resultante se purificó con cromatografía ultrarrápida (la muestra se cargó seca sobre gel de sílice y eluyó con acetato de etilo al 20-100 %/hexanos) para proporcionar 3-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*tert*-butilo (1,74 g, rendimiento del 77 %) en forma de una espuma de color blanco. Una alícuota del material recogido se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (C-18/CH₃CN al 30-100 %-agua+NH₄OAc al 0,1 %). tiempo de retención CL-EM 1,78 min; calc. para C₂₃H₃₂BN₃O₃ 425,25; encontrado m/z 426,21 [M+H]⁺. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna a PHENOMENEX® Luna 10u C18 3,0 X 50mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 5 %/agua al 95 %/acetato amónico 10 mmol y el Disolvente B fue acetonitrilo al 95 %/agua al 5 %/acetato amónico 10 mmol. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,94 (s, 1H), 7,61 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,41 - 7,56 (m, 1H), 4,83 (s a, 1H), 3,64 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 2,51 - 2,70 (m, 1H), 2,33 (dt, J = 13,4, 6,6 Hz, 1H), 1,67 - 1,84 (m, J = 8,5, 6,10, 5,8, 5,8 Hz, 1H), 1,39 - 1,59 (s a, 3H), 1,37 (s, 12H), 1,10 (s a, 6H), 0,88 (dt, J = 8,2, 5,8 Hz, 1H), 0,66 (s a, 1H).

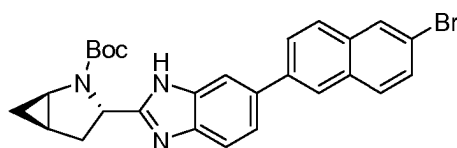


Intermedio 27

45 3,3'-(6,6'-(naftaleno-2,6-diil)bis(1H-benzo[d]imidazol-6,2-diil))bis(2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato) de (1R,1'R,3S,3'S,5R,5'R)-*tert*-butilo

50 A una mezcla de 3-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*tert*-butilo (1,50 g, 3,53 mmol) y 2,6-dibromonaftaleno (403 mg, 1,41 mmol) en 1,2-dimetoxietano (21,7 ml) y agua (6,50 ml) se le añadió NaHCO₃ (356 mg, 4,23 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó *al vacío* durante 10 minutos y se lavó abundantemente con nitrógeno. Se añadió Pd(Ph₃P)₄ (82 mg, 0,071 mmol) y la mezcla de reacción se calentó con un baño de aceite a 100 °C durante 16 horas y después el componente volátil se retiró *al vacío*. El residuo se repartió entre CH₂Cl₂ y agua (30 ml) y la fase acuosa se extrajo

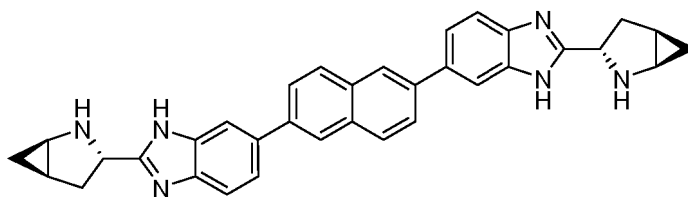
varias veces con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron *al vacío*. El material resultante se purificó con cromatografía ultrarrápida (la muestra se cargó seca sobre gel de sílice y eluyó con acetato de etilo al 0-70 %/ CH_2Cl_2) para proporcionar 3,3'-(6,6'-(naftaleno-2,6-diil)bis(1H-benzo[d]imidazol-6,2-diil))bis(2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato) de (1R,1'R,3S,3'S,5R,5'R)-*terc*-butilo (377 mg) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 1,49 min; calc. para $\text{C}_{44}\text{H}_{46}\text{N}_6\text{O}_4$: 722,36; encontrado m/z 723,26 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 10 %/agua al 90 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue acetonitrilo al 90 %/agua al 10 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ^1H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,26 (s, 2H), 8,12 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 8,09 (s, 2H), 8,00 (m, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,93 (m, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,86 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 5,01 (s a, 2H), 3,68 (s a, 2H), 2,76 (dd, $J = 13,3, 9,3$ Hz, 2H), 2,42 - 2,54 (m, 2H), 1,87 (s a, 2H), 1,49 (s a, 9H), 1,19 (s a, 9H), 0,94 (dt, $J = 8,3, 6,1$ Hz, 2H), 0,79 (s a, 2H).



Intermedio 28

3-(6-(6-bromonaftalen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*terc*-butilo

La reacción anterior también proporcionó 3-(6-(6-bromonaftalen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*terc*-butilo (418 mg) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 1,90 min; calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{BrN}_3\text{O}_2$: 503,12; encontrado m/z 506,05 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 10 %/agua al 90 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue acetonitrilo al 90 %/agua al 10 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ^1H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,20 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,93 - 8,00 (m, 2H), 7,86 - 7,93 (m, 2H), 7,84 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J = 8,6, 1,8$ Hz, 1H), 5,00 (s a, 1H), 3,68 (s a, 1H), 2,75 (dd, $J = 13,4, 9,2$ Hz, 1H), 2,41 - 2,54 (m, 1H), 1,87 (s a, 1H), 1,49 (s a, 5H), 1,17 (s a, 4H), 0,87 - 0,98 (m, 1H), 0,79 (s a, 1H).



Intermedio 29

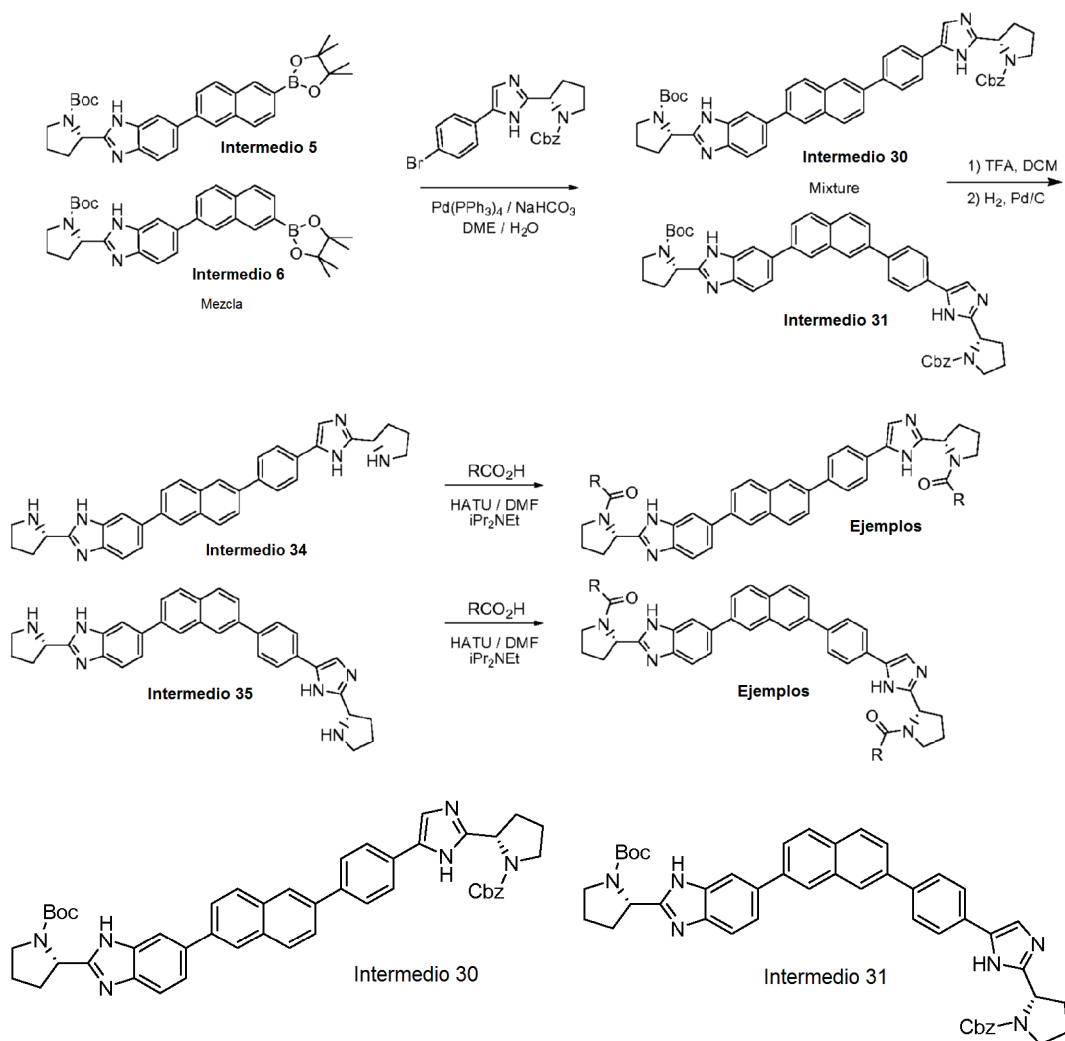
2,6-Bis(2-((1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)naftaleno

Una mezcla de 3,3'-(6,6'-(naftaleno-2,6-diil)bis(1H-benzo[d]imidazol-6,2-diil))bis(2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato) de (1R,1'R,3S,3'S,5R,5'R)-*terc*-butilo (360 mg, 0,498 mmol) y TFA (2 ml) en CH_2Cl_2 (10 ml) se agitó en condiciones ambientales durante 3 horas. El componente volátil se retiró *al vacío* y el material resultante se cargó sobre una columna MCX, se lavó abundantemente con metanol, se eluyó con MR 2,0 M/metanol y se concentró para proporcionar 2,6-bis(2-((1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)naftaleno en forma de un sólido de color amarillo (253 mg). tiempo de retención CL-EM 1,07 min; calc. para $\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{N}_6$: 522,25; encontrado m/z 523,19 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al

100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 10 %/agua al 90 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue acetonitrilo al 90 %/ agua al 10 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,17 (s, 2H), 8,06 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 8,00 (s, 2H), 7,88 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,71 - 7,81 (m, 4H), 4,84 (dd, J = 10,8, 7,5 Hz, 2H), 3,47 - 3,53 (m, 2H), 2,80 (dd, J = 12,8, 7,6 Hz, 2H), 2,54 - 2,63 (m, 2H), 2,04 - 2,11 (m, 2H), 1,20 - 1,27 (m, 2H), 1,02 (c, J = 7,7 Hz, 2H).

Esquema 7

10



Mezcla del Intermedio 30

15 bistrifluoroacetato de 2-(5-(4-(6-(2-((S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-1H-benzo [d] imidazol-6-il)naftalen-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-bencilo e Intermedio 31

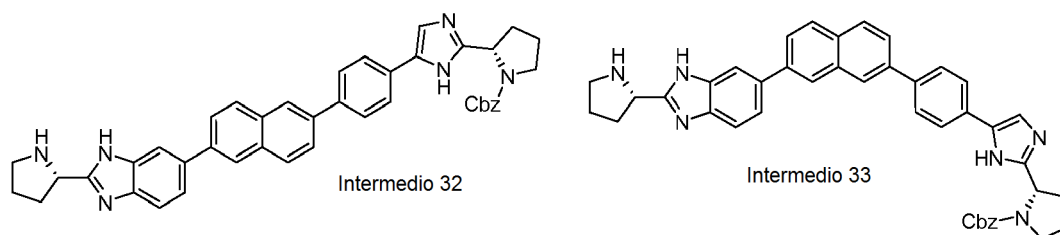
20 bistrifluoroacetato de 2-(5-(4-(7-(2-((S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-1H-benzo [d] imidazol-6-il)naftalen-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-bencilo

20

A una mezcla de una sal TFA de 2-(6-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo y una sal TFA de 2-(6-(7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (190 mg, 2-(5-(4-bromofenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-bencilo (Solicitudes de patentes: WO 2008/021928, WO 2008/021936 y WO 2008/021927) (213 mg, 0,499 mmol), en 1,2-dimetoxietano (10,0 ml) y agua (2,0 ml) se añadió NaHCO₃ (140 mg, 1,663 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó *al vacío* durante 5 minutos y se lavó abundantemente con nitrógeno. Se añadió Pd(Ph₃P)₄ (19 mg, 0,017 mmol) y el matraz de presión se tapó y se calentó con un baño de aceite a 85 °C durante 16 horas. El componente volátil se retiró *al vacío* y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas

25

combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron *al vacío*. El material resultante se purificó con cromatografía ultrarrápida (la muestra se cargó seca sobre gel de sílice metanol al 0-5 %/ CH_2Cl_2) para proporcionar productos parcialmente purificados. El residuo se purificó adicionalmente por una HPLC de fase inversa (agua/acetonitrilo/TFA) para proporcionar una mezcla de una sal TFA de 2-(5-(4-(6-(2-((S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)naftalen-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-bencilo y una sal TFA de 2-(5-(4-(7-(2-((S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)naftalen-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-bencilo (381 mg) que se usó sin purificación adicional. tiempo de retención CL-EM 1,54 min; calc. para $\text{C}_{47}\text{H}_{46}\text{N}_6\text{O}_4$ 758,36; encontrado m/z 759,37 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 10 %/agua al 90 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue acetonitrilo al 90 %/ agua al 10 %/TFA al 0,1 %.



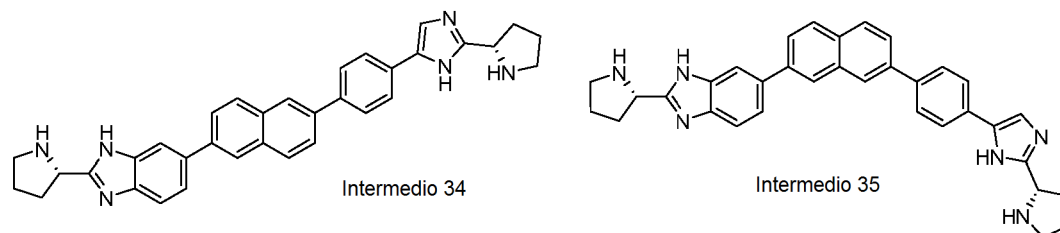
Mezcla del Intermedio 32

2-(5-(4-(6-(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)naftalen-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-bencilo

e Intermedio 33

2-(5-(4-(7-(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)naftalen-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-bencilo

Una mezcla de una sal TFA de 2-(5-(4-(6-(2-((S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)naftalen-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-bencilo y una sal TFA de 2-(5-(4-(7-(2-((S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)naftalen-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-bencilo (381 mg) y TFA (2 ml) en CH_2Cl_2 (10 ml) se agitó en condiciones ambientales durante 4 horas. El componente volátil se retiró *al vacío* y el material en bruto se purificó por una HPLC de fase inversa (agua del 0 al 50 %/acetonitrilo/ NH_4OAc) para proporcionar una mezcla de 2-(5-(4-(6-(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)naftalen-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-bencilo y 2-(5-(4-(7-(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)naftalen-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-bencilo (70 mg, rendimiento del 21 %) en forma de un aceite de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 2,87 min; calc. para $\text{C}_{42}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_2$ 658,31; encontrado m/z 659,47 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna a PHENOMENEX® Luna 10u C18 3,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 80%/Disolvente B al 20% hasta Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 5 %/agua al 95 %/ NH_4OAc 10 mmol y el Disolvente B fue acetonitrilo al 95 %/agua al 5 %/ NH_4OAc 10 mmol. RMN ^1H (Mezcla de compuestos, 500 MHz, MeOD) δ ppm 8,07 - 8,24 (m, 4H), 7,91 - 8,03 (m, 6H), 7,73 - 7,89 (m, 12H), 7,66 - 7,73 (m, 4H), 7,27 - 7,46 (m, 6H), 7,09 - 7,18 (m, 4H), 6,97 - 7,04 (m, 2H), 5,01 - 5,21 (m, 5H), 4,83 - 5,01 (m, 2H), 3,72 - 3,82 (m, 2H), 3,53 - 3,65 (m, 2H), 3,42 - 3,52 (m, 2H), 3,35 - 3,42 (m, 4H), 2,48 - 2,62 (m, 2H), 2,28 - 2,47 (m, 4H), 2,04 - 2,24 (m, 8H).



Intermedio 34

tetratrufluoroacetato de 2-((S)-pirrolidin-2-il)-6-(4-(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)naftalen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol e Intermedio 35

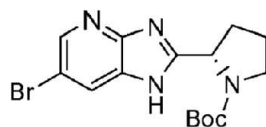
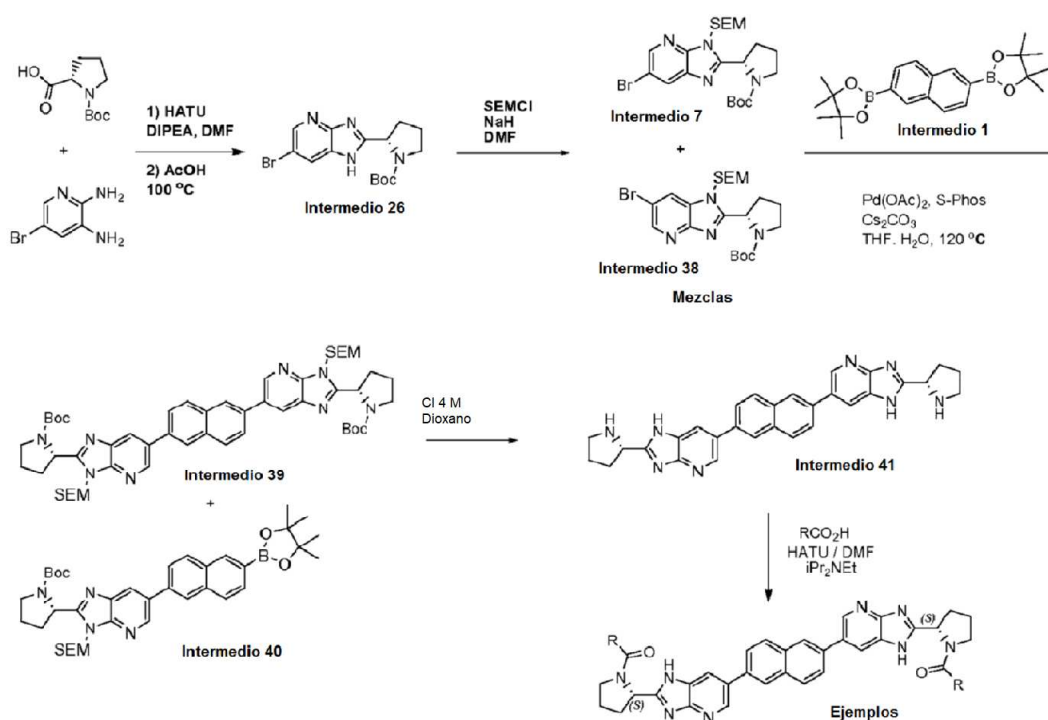
tetratrufluoroacetato de 2-((S)-pirrolidin-2-il)-6-(7-(4-(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)naftalen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol

5 A una solución de una mezcla de 2-(5-(4-(6-(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)naftalen-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-bencilo y 2-(5-(4-(7-(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)naftalen-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-bencilo (70 mg, 0,057 mmol) y carbonato potásico (K₂CO₃) en metanol (5 ml) se le añadió una suspensión de paladio sobre carbono (10 %, 11 mg) en metanol (2 ml) a temperatura ambiente. El reactor se purgó al vacío y se volvió a llenar con hidrógeno. La reacción se agitó durante 16 h en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas (CELITE®) al vacío y el filtrado se evaporó en *vacuo*. El material en bruto se purificó por una HPLC de fase inversa (agua del 0 al 50 %/acetonitrilo/TFA) para proporcionar una sal TFA de 2-((S)-pirrolidin-2-il)-6-(4-(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)naftalen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol (50 mg) en forma de un sólido de color blanco y una sal TFA de 2-((S)-pirrolidin-2-il)-6-(7-(4-(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)naftalen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol (24 mg) en forma de un sólido de color blanco.

15 Datos analíticos para el Intermedio 34: tiempo de retención CL-EM 1,06 min; calc. para C₃₄H₃₂N₆ 524,27; encontrado m/z 525,26 [M+H]⁺. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 80%/Disolvente B al 20% hasta Disolvente A al 0%/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 10 %/agua al 90 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue acetonitrilo al 90 %/ agua al 10 %/TFA al 0,1 %. RMN ¹H (sal TFA, 500 MHz, MeOD) δ ppm 8,19 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 8,02 - 8,10 (m, 3H), 7,84 - 7,96 (m, 7H), 7,77 - 7,83 (m, 2H), 5,14 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,06 - 5,11 (m, 1H), 3,52 - 3,67 (m, 4H), 2,61 - 2,74 (m, 2H), 2,43 - 2,56 (m, 2H), 2,30 - 2,42 (m, 2H), 2,18 - 2,30 (m, 2H).

20 Datos analíticos para el Intermedio 35: tiempo de retención CL-EM 1,13 min; calc. para C₃₄H₃₂N₆ 524,27; encontrado m/z 525,24 [M+H]⁺. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 80%/Disolvente B al 20% hasta Disolvente A al 0%/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 10 %/agua al 90 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue acetonitrilo al 90 %/ agua al 10 %/TFA al 0,1 %. RMN ¹H (sal TFA, 500 MHz, MeOD) δ ppm 8,27 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,99 - 8,06 (m, 3H), 7,90 - 7,96 (m, 4H), 7,87 (td, J = 8,2, 1,7 Hz, 2H), 7,76 - 7,85 (m, 3H), 5,13 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,03 - 5,08 (m, 1H), 3,51 - 3,67 (m, 4H), 2,61 - 2,74 (m, 2H), 2,42 - 2,54 (m, 2H), 2,20 - 2,40 (m, 4H).

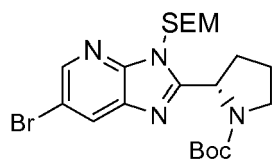
Esquema 8



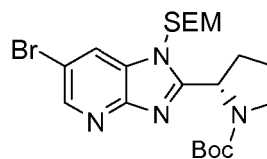
5 Intermedio 36

2-(6-bromo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo

- Se añadió HATU (3,64 g, 9,57 mmol) a una solución en agitación de 5-bromopiridin-2,3-diamina (1,64 g, 8,70 mmol) y ácido (S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico (1,87 g, 8,70 mmol) en DMF (50 ml) y DIPEA (3,19 ml, 18,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 d, se diluyó con agua (400 ml) y se extrajo con EtOAc (150 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó parcialmente por cromatografía ultrarrápida (110 g de SiO₂, MeOH al 1-4 %/DCM) para producir 3,36 g de una espuma solidificada. El material se disolvió en AcOH (35,0 ml) y se calentó a 100 °C durante 8 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargada con DCM, 80 g de SiO₂, EtOAc al 20-40 %/Hexanos) para producir 2-(6-bromo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (1,73 g) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 1,33 min; m/z 365, 367 (1:1) (MH⁻). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna a PHENOMENEX® Luna 10u C18 3,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 5%/agua al 95%/acetato amónico 10 mM y el Disolvente B fue agua al 5%/acetonitrilo al 95%/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,40 (s a, 1H), 8,09 (s a, 1H), 5,12 - 4,96 (m, 1H), 3,77 - 3,67 (m, 1H), 3,62 - 3,51 (m, 1H), 2,56 - 2,38 (m, 1H), 2,15 - 1,90 (m, 3H), 1,46 (s, 3,5H), 1,16 (s, 5,5H).



Intermedio 37



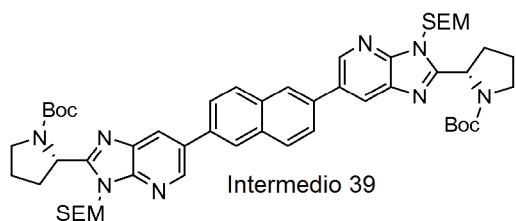
Intermedio 38

Mezcla del Intermedio 37

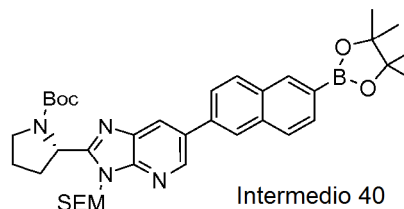
2-(6-bromo-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo e Intermedio 38

2-(6-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo

Una dispersión al 60 % de NaH (0,120 g, 3,00 mmol) se añadió a una solución en agitación de 2-(6-bromo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (1,0 g, 2,7 mmol) en DMF (25 ml) y la reacción se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. Después, se añadió SEM-C1 (0,483 ml, 2,72 mmol) y la reacción se agitó 16 h. La reacción se diluyó con agua (~ 30 ml) y EtOAc (~35 ml), las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El aceite de color amarillo en bruto residual se purificó por cromatografía ultrarrápida (80 g de SiO₂, EtOAc al 20-30 %/hexanos) para producir una mezcla de 2-(6-bromo-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo y 2-(6-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (838 mg) en forma de un aceite de color amarillo. La mezcla se usó sin purificación adicional. tiempo de retención CL-EM 2,54 min; m/z 497,499 (1:1) (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna a PHENOMENEX® Luna 10u C18 3,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 5 %/agua al 95 %/acetato amónico 10 mM y el Disolvente B fue agua al 5 %/acetonitrilo al 95 %/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización.



Intermedio 39



Intermedio 40

Intermedio 39

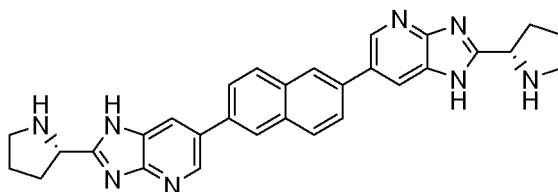
2,2'-(6,6'-(naftaleno-2,6-diil)bis(3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6,2-diil)dipirrolidina-1-carboxilato de (2S,2'S)-*terc*-butilo e Intermedio 40

2-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-2-il)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo

En un vial de microondas, se disolvieron 2,6-bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftaleno (57 mg, 0,150 mmol), una mezcla de 2-(6-bromo-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo y 2-(6-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (112 mg), carbonato de cesio (147 mg, 0,450 mmol) y diciclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (12,3 mg, 0,030 mmol) en THF (3 ml) y agua (0,3 ml). Se añadió un adicional de 1,5 ml de THF y la reacción se roció con nitrógeno burbujeado hasta que ~ 2 ml se habían evaporado. A la solución transparente, se le añadió acetato de paladio (II) (3,37 mg, 0,015 mmol). El vial se lavó abundantemente con nitrógeno, se cerró herméticamente y después se calentó con irradiación de microondas a 120 °C durante 30 min. La reacción se diluyó con EtOAc (~ 3 ml) y se lavó con agua (2 ml) y salmuera (2 ml). La reacción se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró hasta un aceite de color amarillo que se purificó por cromatografía ultrarrápida (12 g de SiO₂, EtOAc al 25-75 %/hexanos) para producir 2,2'-(6,6'-(naftaleno-2,6-diil)bis(3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6,2-diil)dipirrolidina-1-carboxilato de (2S,2'S)-*terc*-butilo (74 mg) en forma de un aceite incoloro transparente (mezcla de regioisómeros SEM) y 2-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-2-il)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)pirrolidina-1-carboxilato o de (S)-*terc*-butil(32 mg) en forma de un aceite incoloro (mezcla de regioisómeros SEM). Cada uno se usó sin purificación adicional.

Datos analíticos para el Intermedio 39: tiempo de retención CL-EM 3,42 min; m/z 961,9 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna a PHENOMENEX® Luna 10u C18 3,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100%/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0%/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 5%/agua al 95%/acetato amónico 10 mM y el Disolvente B fue agua al 5%/acetonitrilo al 95%/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) (mezcla de regioisómeros SEM) δ ppm 8,84 - 8,75 (m, 2H), 8,39 - 8,31 (m, 2H), 8,26 - 8,18 (m, 2H), 8,11 (s a, 2H), 7,92 - 7,84 (m, 2H), 5,94 - 5,83 (m, 3H), 5,79 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 5,34 - 5,25 (m, 2H), 3,86 - 3,57 (m, 8H), 2,61 - 2,39 (m, 2H), 2,34 - 1,99 (m, 6H), 1,45 (s, 8H), 1,17 (s, 10H), 1,10 - 0,87 (m, 4H), -0,02 (s, 18H).

Datos analíticos para el Intermedio 40: tiempo de retención CL-EM 3,15 min; m/z 671,5 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna a PHENOMENEX® Luna 10u C18 3,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100%/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0%/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 5%/agua al 95%/acetato amónico 10 mM y el Disolvente B fue agua al 5%/acetonitrilo al 95%/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización, (mezcla de regioisómeros SEM) δ ppm 8,82 - 8,75 (m, 1H), 8,39 - 8,29 (m, 2H), 8,21 - 8,15 (m, 1H), 8,07 - 8,01 (m, 1H), 8,11 (s a, 2H), 7,98 - 7,93 (m, 1H), 7,89 - 7,80 (m, 2H), 5,94 - 5,85 (m, 1,5H), 5,79 (d, J = 11,3 Hz, 0,5H), 5,33 - 5,24 (m, 1H), 3,85 - 3,56 (m, 4H), 2,62 - 2,39 (m, 1H), 2,33 - 1,99 (m, 1H), 1,49 - 0,87 (m, 23H), -0,02 (s, 9H).

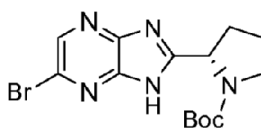
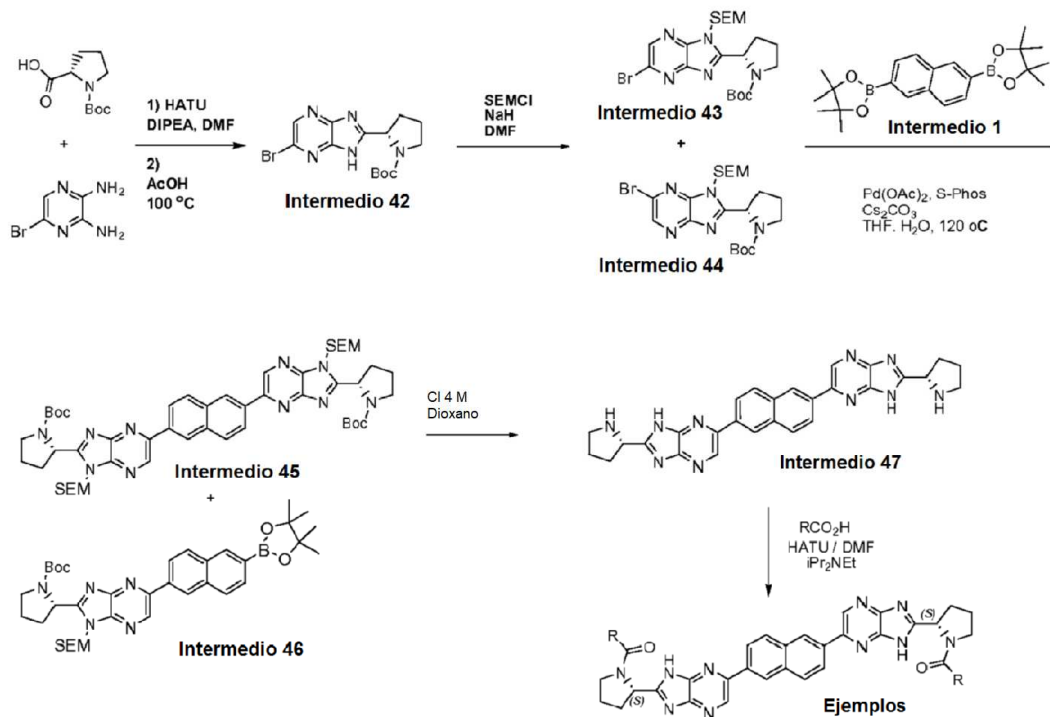


Intermedio 41

2,6-Bis(2-((S)-pirrolidina-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)naftaleno

Se añadió cloruro de hidrógeno 4 M (2,0 ml, 8,0 mmol) en dioxano a una solución en agitación de 2,2'-(6,6'-(naftaleno-2,6-diil)bis(3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6,2-diil)dipirrolidina-1-carboxilato de (2S,2'S)-*tert*-butilo (74 mg, 0,077 mmol) (mezcla de regioisómeros SEM) en metanol (1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y después se concentró a sequedad para producir una sal clorhidrato de 2,6-bis(2-((S)-pirrolidina-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)naftaleno (51,1 mg) en forma de un sólido de color amarillo que se usó sin purificación adicional. tiempo de retención CL-EM 0,83 min; m/z 501,13 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Sunfire 5u C18 de 4,6x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100%/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0%/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 10%/agua al 90%/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el Disolvente B fue agua al 10%/acetonitrilo al 90%/ácido trifluoroacético 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, D₂O) δ ppm 8,76 (s, 2H), 8,54 (s, 2H), 8,07 - 7,97 (m, 4H), 7,86 - 7,78 (m, 2H), 5,26 - 5,16 (m, 2H), 3,98 - 3,65 (m, 8H), 2,79 - 2,63 (m, 2H), 2,46 - 2,25 (m, 6H).

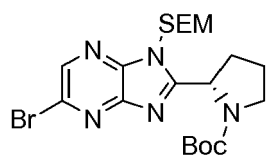
Esquema 9



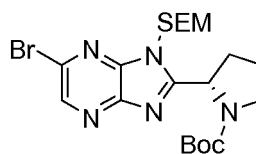
5 Intermedio 42

2-(6-bromo-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo

Se añadió HATU (5,05 g, 13,3 mmol) a una solución en agitación de 5-bromopirazina-2,3-diamina (2,28 g, 12,1 mmol) y ácido (S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico (2,60 g, 12,0 mmol) en DMF (50 ml) y DIPEA (4,42 ml, 25,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 d y después a 90 °C durante 1 d. La mezcla de reacción se diluyó con agua (350 ml) y se extrajo con EtOAc (200 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó parcialmente por cromatografía ultrarrápida (110 g de SiO₂, MeOH al 1-4 %/DCM) para producir 1,9 g de una espuma solidificada. El material se disolvió en AcOH (35,0 ml) y se calentó a 95 °C durante 8 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargada con DCM, 80 g SiO₂, EtOAc al 20-30 %/Hexanos) para producir 2-(6-bromo-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (760 mg, 2,06 mmol, rendimiento del 17 %) en forma de una espuma solidificada de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 1,28 min; m/z 366, 368 (1:1) (MH⁻). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna a PHENOMENEX® Luna 10u C18 3,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 5%/agua al 95%/acetato amónico 10 mM y el Disolvente B fue agua al 5%/acetonitrilo al 95%/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,50 - 8,43 (m, 1H), 5,11 - 4,99 (m, 1H), 3,77 - 3,68 (m, 1H), 3,62 - 3,51 (m, 1H), 2,57 - 2,40 (m, 1H), 2,19 - 1,95 (m, 3H), 1,46 (s, 3,5H), 1,17 (s, 5,5H).



Intermedio 43



Intermedio 44

Intermedio 43

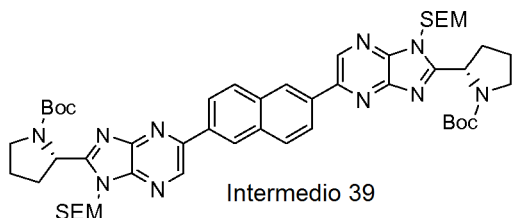
2-(5-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo e Intermedio 44

2-(6-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo

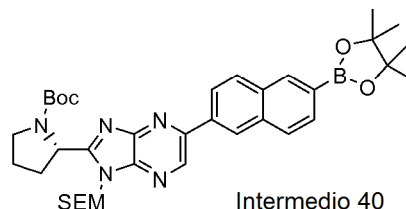
Una dispersión al 60 % de NaH (75 mg, 1,9 mmol) se añadió a una solución en agitación de 2-(6-bromo-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (627 mg, 1,70 mmol) en DMF (15 ml) y la reacción se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. Después, se añadió SEM-C1 (0,30 ml, 1,7 mmol) y la reacción se agitó durante una noche. La reacción se diluyó con agua (~ 30 ml) y EtOAc (~35 ml), las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El aceite de color amarillo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (40 g de SiO₂, EtOAc al 20-30 %/hexanos) para producir 2-(5-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (421 mg) en forma de un aceite incoloro transparente y 2-(6-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (345 mg) en forma de un aceite incoloro transparente. La regioquímica absoluta del grupo SEM no se estableció inequívocamente, los nombres (y estructuras) pueden intercambiarse en estos intermedios.

Datos analíticos para el Intermedio 43: tiempo de retención CL-EM 2,43 min; m/z 496, 498 (1:1) (MH⁻). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna a PHENOMENEX® Luna 10u C18 3,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 5 %/agua al 95 %/acetato amónico 10 mM y el Disolvente B fue agua al 5 %/acetonitrilo al 95 %/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,52 (s, 0,5H), 8,49 (s, 0,5H), 5,90 - 5,72 (m, 2H), 5,32 - 5,25 (m, 1H), 3,82 - 3,54 (m 4H), 2,59-2,41 (m, 1H), 2,32 - 1,98 (m, 3H), 1,43 (s, 4,5H), 1,15 (s, 4,5H), 1,07 - 0,85 (m, 2H), -0,02 (s, 9H).

Datos analíticos para el Intermedio 44: tiempo de retención CL-EM 2,41 min; m/z 496, 498 (1:1) (MH⁻). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna a PHENOMENEX® Luna 10u C18 3,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 5 %/agua al 95 %/acetato amónico 10 mM y el Disolvente B fue agua al 5 %/acetonitrilo al 95 %/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,61 (s, 0,5H), 8,58 (s, 0,5H), 5,88 - 5,71 (m, 2H), 5,28 (dd, J = 8,5, 4,5 Hz, 1H), 3,82 - 3,54 (m 4H), 2,59 - 2,41 (m, 1H), 2,32 - 1,98 (m, 3H), 1,43 (s, 4,5H), 1,15 (s, 4,5H), 1,09 - 0,85 (m, 2H), -0,02 (s, 9H).



Intermedio 39



Intermedio 40

Intermedio 45

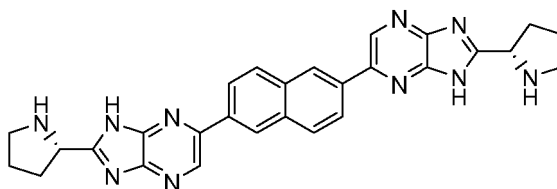
2,2'-(5,5'-(naftaleno-2,6-diil)bis(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazina-5,2-diil)dipirrolidina-1-carboxilato de (2S,2'S)-*terc*-butilo e Intermedio 46

2-(5-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo

En un vial de microondas, 2,6-bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftaleno (149 mg, 0,393 mmol), 2-(5-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (294 mg, 0,590 mmol) (o un regioisómero SEM), carbonato de cesio (384 mg, 1,18 mmol) y dicitclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (32,3 mg, 0,079 mmol) se disolvieron en THF (4 ml) y agua (0,4 ml). Se añadió un adicional de 1,5 ml de THF y la reacción se roció con nitrógeno burbujeado hasta que 1,5 ml se habían evaporado. A la solución transparente se le añadió acetato de paladio (II) (8,83 mg, 0,039 mmol). El vial se lavó abundantemente con nitrógeno, se cerró herméticamente y después se calentó con irradiación de microondas a 120 °C durante 30 min. La reacción se diluyó con EtOAc (~ 3 ml) y se lavó con agua (2 ml) y salmuera (2 ml). La reacción se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró hasta un aceite de color amarillo que se purificó por cromatografía ultrarrápida (12 g de SiO₂, EtOAc al 25-75 %/hexanos) para producir 2,2'-(5,5'-(naftaleno-2,6-diil)bis(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazina-5,2-diil)dipirrolidina-1-carboxilato de (2S,2'S)-*tert*-butilo (o un regioisómero SEM) (210 mg) en forma de una espuma solidificada de color amarillo y 2-(5-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (o un regioisómero SEM) (53,5 mg) en forma de un aceite incoloro.

Datos analíticos para el Intermedio 45: tiempo de retención CL-EM 3,27 min; m/z 963,89 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna a PHENOMENEX® Luna 10u C18 3,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 5 %/agua al 95 %/acetato amónico 10 mM y el Disolvente B fue agua al 5 %/acetonitrilo al 95 %/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) (mezcla de regioisómeros SEM) δ ppm 9,29 - 9,15 (m, 2H), 8,79 - 8,66 (m, 2H), 8,43 - 8,29 (m, 2H), 8,20 - 7,98 (m, 2H), 6,03 - 5,84 (m, 4H), 5,34 (dd, J = 8,3, 4,3 Hz, 2H), 3,87 - 3,70 (m, 6H), 3,68 - 3,58 (m, 2H), 2,63 - 2,43 (m, 2H), 2,36 - 1,14 (m, 4H), 2,14 - 1,99 (m, 2H), 1,46 (s, 8H), 1,17 (s, 10H), 1,35- 0,85 (m, 4H), -0,02 (s, 18H).

Datos analíticos para el Intermedio 45: tiempo de retención CL-EM 3,07 min; m/z 672,52 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna a PHENOMENEX® Luna 10u C18 3,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 5 %/agua al 95 %/acetato amónico 10 mM y el Disolvente B fue agua al 5 %/acetonitrilo al 95 %/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización.

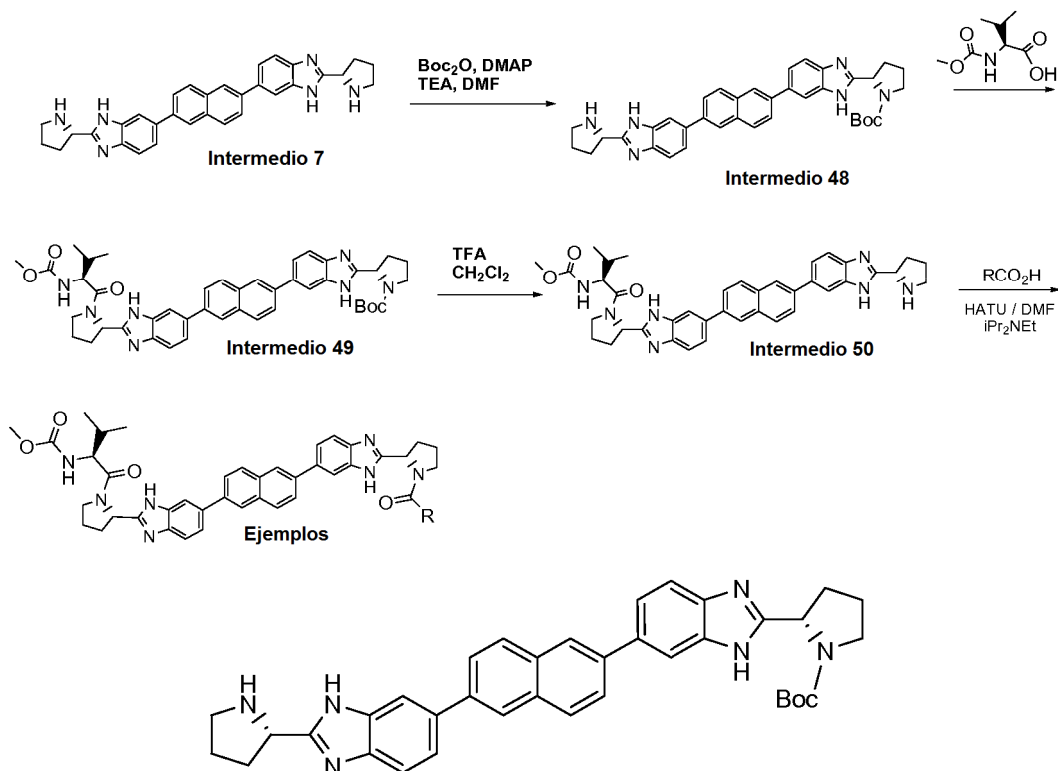


Intermedio 47

2,6-Bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)naftaleno

Se añadió cloruro de hidrógeno 4 M (6,0 ml, 24 mmol) en dioxano a una solución en agitación de 2,2'-(5,5'-(naftaleno-2,6-diil)bis(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazina-5,2-diil)dipirrolidina-1-carboxilato de (2S,2'S)-*tert*-butilo (210 mg, 0,218 mmol) (la regioquímica absoluta del SEM no se estableció) en metanol (3 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se concentró a sequedad para producir una sal clorhidrato de 2,6-bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)naftaleno (143 mg) en forma de un sólido de color naranja que se usó sin purificación adicional. tiempo de retención CL-EM 0,90 min; m/z 503,21 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Sunfire 5u C18 de 4,6x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 10 %/agua al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el Disolvente B fue agua al 10 %/acetonitrilo al 90 %/ácido trifluoroacético 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, D₂O) δ ppm 8,59 (s, 2H), 7,94 (s, 2H), 7,85 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,23 - 5,16 (m, 2H), 3,98 - 3,66 (m, 8H), 2,78 - 2,64 (m, 2H), 2,47- 2,28 (m, 6H).

Esquema 10



5

Intermedio 48

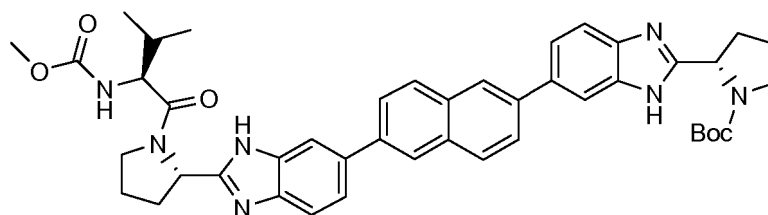
(2S)-2-(5-(6-(2-((2S)-2-pirrolidinil)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-il)-1-pirrolindincarboxilato de *tert*-butilo

10

A una solución de 2,6-bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)naftaleno (885 mg, 1,78 mmol), DMAP (10,8 mg, 0,089 mmol) y trietilamina (1,2 ml, 8,9 mmol) en DMF (30 ml) a temp. ambiente se añadió en una porción dicarbonato de di-*tert*-butilo (387 mg, 1,78 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente y se purificó en un BIOTAGE® (cargada seca en un cartucho de gel de sílice de 80 g y eluyendo con un gradiente de DCM del 0 al 50 % en MeOH), para producir (2S)-2-(5-(6-(2-((2S)-2-pirrolidinil)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-il)-1-pirrolindincarboxilato de *tert*-butilo (500 mg, 0,835 mmol, rendimiento del 47,1 %) en forma de un sólido de color naranja. tiempo de retención CL-EM 1,207 min; m/z 599,25 [M+H]⁺. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 10 %/agua al 90 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue acetonitrilo al 90 %/ agua al 10 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,27 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,04 - 8,17 (m, 4H), 8,03 (s, 1H), 7,88 - 7,97 (m, 3H), 7,75 - 7,83 (m, 2H), 5,28 - 5,35 (m, 1H), 5,11 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 3,75 - 3,83 (m, 1H), 3,60 - 3,72 (m, 2H), 3,51 - 3,59 (m, 1H), 2,60 - 2,74 (m, 2H), 2,40 - 2,50 (m, 1H), 2,21 - 2,38 (m, 3H), 2,10 - 2,20 (m, 2H), 1,52 (s, 4H), 1,25 (s, 4H).

25

30



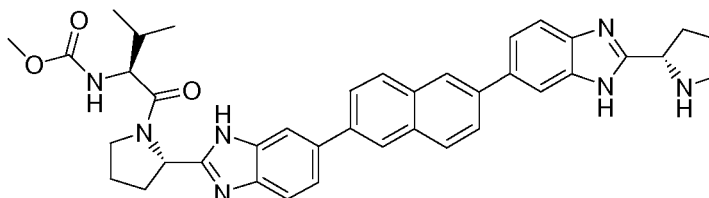
Intermedio 49

(2S)-2-(5-(6-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-F-valil)-2-pirrolidinil)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-il)-1-pirrolindincarboxilato de *terc*-butilo

5

A una solución de (2S)-2-(5-(6-(2-((2S)-2-pirrolidinil)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-il)-1-pirrolindincarboxilato de *terc*-butilo (400 mg, 0,668 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (176 mg, 1,00 mmol) y DIEA (0,583 ml, 3,34 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió HATU (381 mg, 1,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó 2 h a temperatura ambiente y después se purificó por HPLC prep (usando una columna Waters Sunfire C18 30 X 150 mm 5u eluyendo con un gradiente de ACN del 0 al 50 % -Agua + TFA al 0,1 %) para producir una sal TFA de (2S)-2-(5-(6-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-valil)-2-pirrolidinil)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-il)-1-pirrolindincarboxilato de *terc*-butilo (445 mg) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 1,317 min; m/z 756,28 [M+H]⁺. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100%/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0%/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 10 %/agua al 90 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue acetonitrilo al 90 %/ agua al 10 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización.

20



Intermedio 50

25

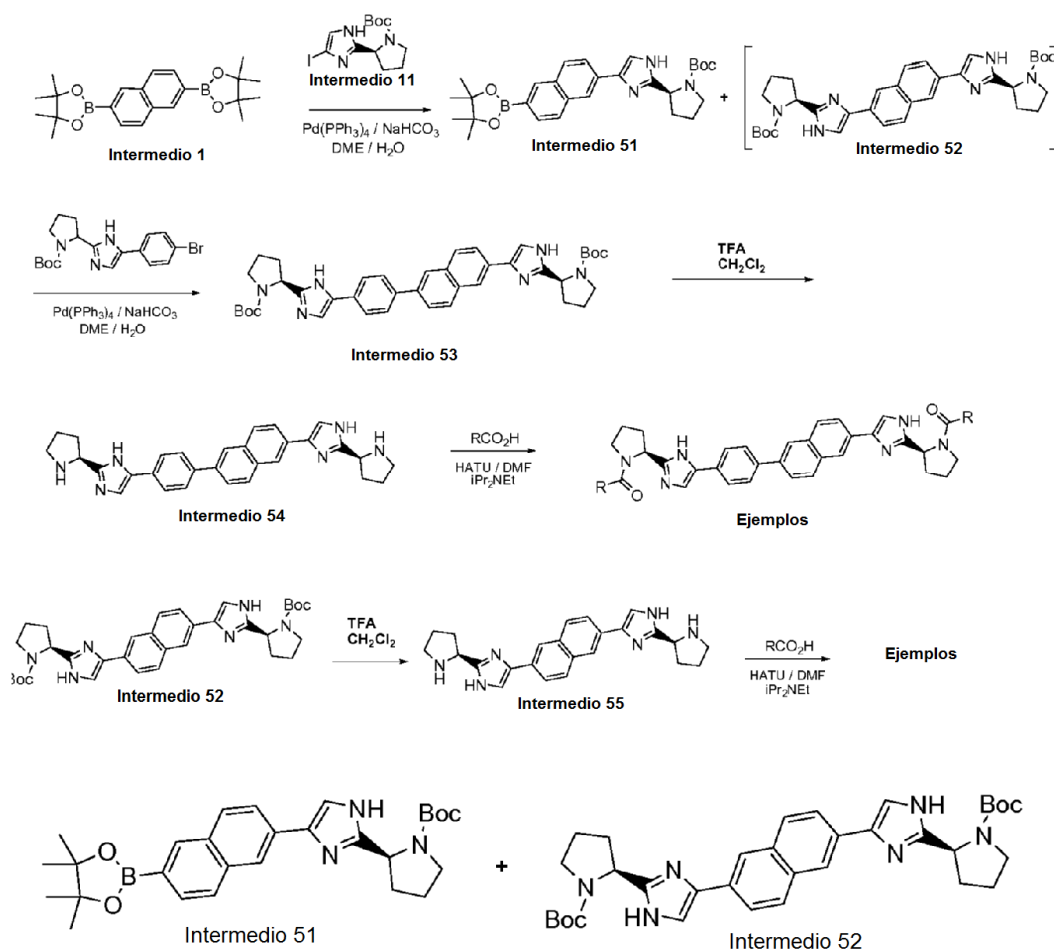
((1S)-2-metil-1-(((2 S)-2-(5 -6-(2-((2 S)-2-pirrolidinil)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metilo

30

A una solución de una sal TFA de (2S)-2-(5-(6-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-valil)-2-pirrolidinil)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-il)-1-pirrolindincarboxilato de *terc*-butilo (445 mg) en DCM (10 ml) a temp. ambiente se le añadió TFA (1 ml, 13 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 3 h, se concentró, y el residuo se diluyó en MeOH, se cargó sobre un cartucho Strata XC MCX y se lavó con metanol. El compuesto se liberó del cartucho eluyendo con una solución de amoniaco 2 M en metanol y después se evaporó a presión reducida para dar ((1S)-2-metil-1-(((2 S)-2-(5 -6-(2-((2 S)-2-pirrolidinil)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metilo (275 mg) en forma de un sólido de color naranja, tiempo de retención CL-EM 1,120 min; m/z 656,27 [M+H]⁺. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100%/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0%/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 10 %/agua al 90 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue acetonitrilo al 90 %/ agua al 10 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,26 (s a, 1H), 8,22 (s a, 1H), 8,08 - 8,16 (m, 3H), 8,04 - 8,08 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,86 - 7,96 (m, 3H), 7,73 - 7,82 (m, 2H), 5,88 - 5,93 (m, 0,1H), 5,37 - 5,44 (m, 0,9H), 5,07 - 5,15 (m, 1H), 4,28 - 4,33 (m, 1H), 4,12 - 4,19 (m, 0,8H), 4,06 - 4,10 (m, 0,2H), 3,94 - 4,02 (m, 1H), 3,59 - 3,75 (m, 4H), 3,50 - 3,59 (m, 1H), 2,63 - 2,74 (m, 2H), 2,41 - 2,47 (m, 1H), 2,23 - 2,40 (m, 5H), 2,06 - 2,16 (m, 1H), 1,00 - 1,04 (m, 0,4H), 0,94 - 1,00 (m, 3H), 0,88 - 0,93 (m, 2,6H).

45

Esquema 11



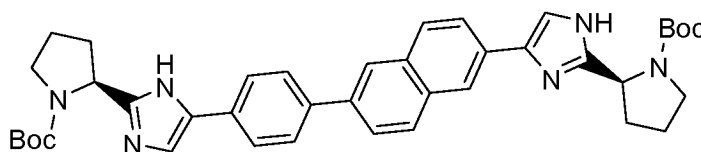
- 5 Intermedio 51
 2-(4-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo
 e Intermedio 52
 2,2'-(4,4'-(naftaleno-2,6-diil)bis(1H-imidazol-4,2-diil))dipirrolidina-1-carboxilato de (2S,2'S)-*tert*-butilo

10

Un recipiente de presión de 100 ml equipado con una barra agitadora magnética se cargó con 2,6-bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftaleno (2,00 g, 5,26 mmol), 2-(5-yodo-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (2,10 g, 5,79 mmol) y Pd(Ph₃P)₄ (0,058 g, 0,05 mmol) en DME (47,8 ml) y agua (4,8 ml). La solución se desgasificó al vacío durante 5 min y el reactor se volvió a llenar con nitrógeno. El recipiente se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se calentó durante una noche a 120 °C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y los volátiles se retiraron. El residuo se repartió entre agua y EtOAc y la capa acuosa se extrajo con EtOAc adicional. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó con un BIOTAGE® (cargado seco sobre un cartucho de gel de sílice de 90 g y eluyó con un gradiente de EtOAc del 0 al 30 % en DCM) y se volvió a purificar con un BIOTAGE® (cargado seco sobre un cartucho de gel de sílice de 80 g y eluyó con un gradiente de EtOAc del 0 al 50 % en DCM) para producir 2-(4-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (949 mg) en forma de un sólido de color amarillo. El material (contaminado con 2,2'-(4,4'-(naftaleno-2,6-diil)bis(1H-imidazol-4,2-diil))dipirrolidina-1-carboxilato de (2S,2'S)-*tert*-butilo) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. tiempo de retención CL-EM 1,760 min; m/z 490,21 [M+H]⁺. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100%/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0%/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 10%/agua al 90%/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue acetonitrilo al 90%/ agua al 10%/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización.

30

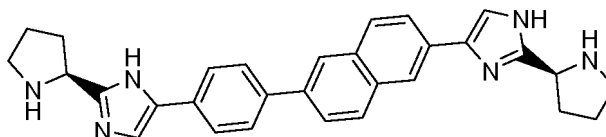
La HPLC preparativa de la siguiente reacción produjo 2,2'-(4,4'-(naftaleno-2,6-diil)bis(1H-imidazol-4,2-diil))dipirrolidina-1-carboxilato de (2S,2'S)-*tert*-butilo (92 mg, 0,111 mmol, rendimiento del 11 %) en forma de un sólido de color amarillo, tiempo de retención CL-EM 1,113 min; m/z 599,24 [M+H]⁺. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 10 %/agua al 90 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue acetonitrilo al 90 %/ agua al 10 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,35 (s a, 2H), 8,13 (s a, 2H), 8,08 (s a, 1H), 8,00 (s a, 1H), 7,95 (m, 2H), 5,18 (s a, 2H), 3,68 -3,78 (m, 2H), 3,62 (s a, 2H), 2,51 - 2,68 (m, 2H), 2,21 (s a, 2H), 2,06 - 2,15 (m, 4H), 1,50 (s a, 9H), 1,31 (s a, 9H).



Intermedio 53

2-(5-(4-(6-(2-((S)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)pirrolidin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl)naftalen-2-yl)fenil)-1H-imidazol-2-yl)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo

Un recipiente de presión de 100 ml equipado con una barra agitadora magnética se cargó con 2-(4-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)naftalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (500 mg, 1,02 mmol), 2-(5-(4-bromofenil)-1H-imidazol-2-yl)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (601 mg, 1,53 mmol) y Pd(Ph₃P)₄ (58 mg, 0,05 mmol) en DME (10 ml) y agua (1,0 ml). La solución se desgasificó al vacío durante 5 min y el reactor se volvió a llenar con nitrógeno. La mezcla se calentó durante 8 h a 120 °C, se añadió Pd(Ph₃P)₄ adicional (57,8 mg, 0,05 mmol) y la mezcla se desgasificó y se agitó durante una noche a 130 °C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se repartió entre agua y EtOAc y la capa acuosa se extrajo con EtOAc adicional. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó en un BIOTAGE® (secado seco sobre un cartucho de gel de sílice de 90 g y eluyó con un gradiente de EtOAc del 5 al 100 % en DCM) y después se volvió a purificar por HPLC prep (usando una columna Waters Sunfire C18 30 X 100 mm 5u eluyó MeOH -Agua + TFA al 0,1 %) para producir una sal TFA de 2-(5-(4-(6-(2-((S)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)pirrolidin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl)naftalen-2-yl)fenil)-1H-imidazol-2-yl)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (50 mg). tiempo de retención CL-EM 1,278 min; m/z 675,70 [M+H]⁺. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 10 %/agua al 90 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue acetonitrilo al 90 %/ agua al 10 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,31 (d, J = 15,9 Hz, 2H), 8,14 - 8,18 (m, 1H), 8,10 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 8,05 (s, 0,6H), 7,96 - 8,03 (m, 4H), 7,85 - 7,94 (m, 3,4H), 5,11 - 5,23 (m, 2H), 3,69 - 3,77 (m, 2H), 3,62 (s a, 2H), 2,51 - 2,67 (m, 2H), 2,16 - 2,26 (m, 2H), 2,05 - 2,16 (m, 4H), 1,51 (s, 9H), 1,32 (s, 9H).

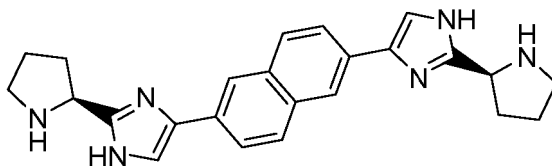


Intermedio 54

2-((2S)-2-Pirrolidinil)-4-(4-(6-(2-((2S)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-yl)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol

A una solución de una sal TFA de 2-(5-(4-(6-(2-((S)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)pirrolidin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl)naftalen-2-yl)fenil)-1H-imidazol-2-yl)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (50 mg) en DCM (10 ml) se le añadió TFA (2,0 ml, 26 mmol) en una porción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se concentró al vacío para producir una sal TFA de 2-((S)-pirrolidin-2-yl)-5-(4-(6-(2-((S)-pirrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)naftalen-2-yl)fenil)-1H-

imidazol (51,5 mg) en forma de un sólido de color naranja, que se usó sin purificación adicional. tiempo de retención CL-EM 0,978 min; m/z 475,19 $[M+H]^+$. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100%/Disolvente B al 0% a Disolvente A al 0%/Disolvente B al 100%, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 10%/agua al 90%/TFA al 0,1% y el Disolvente B fue acetonitrilo al 90%/agua al 10%/TFA al 0,1%. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. La HPCL-EM (TFA) 78457-087 usando una columna Waters Sunfire C18 4,6 X 50 mm 5u mostró que la reacción se había completado, pico encontrado a TA = 0,978 min. MH+ = 475,19. RMN 1H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,34 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,03 (dd, J = 14,2, 8,7 Hz, 2H), 7,84 - 7,96 (m, 7H), 7,79 - 7,84 (m, 1 H), 4,99 - 5,11 (m, 2H), 3,48 - 3,63 (m, 4H), 2,57 - 2,70 (m, 2H), 2,41 - 2,55 (m, 2H), 2,29 - 2,41 (m, 2H), 2,15 - 2,29 (m, 2H).

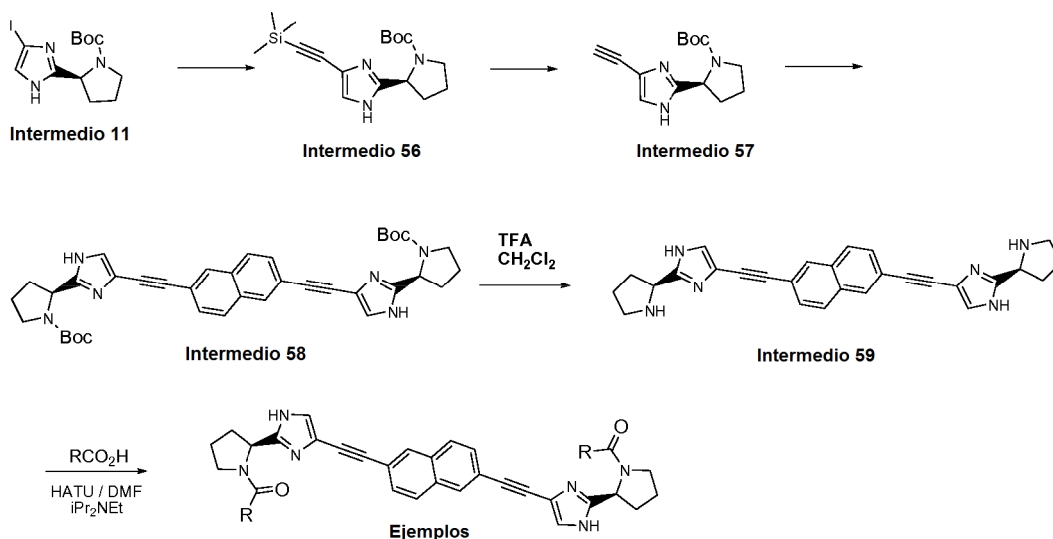


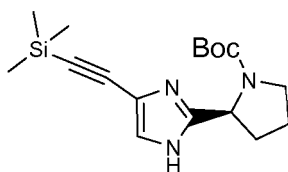
15 Intermedio 55

4,4'-(2,6-Naftalenediil)bis(2-((2S)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol)

20 A una solución de una sal TFA de 2,2'-(4,4'-(naftaleno-2,6-diil)bis(1H-imidazol-4,2-diil)dipirrolidina-1-carboxilato de (2S,2'S)-*terc*-butilo (82 mg) en DCM (2 ml) a temperatura ambiente se le añadió TFA (2,0 ml, 26 mmol) en una porción. La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente, se purificó como HPLC prep (columna Waters Sunfire C18 30 X 100 mm 5u eluyendo con un gradiente de MeOH del 5 al 90% -Agua + TFA al 0,1%) y se volvió a purificar por HPLC prep (columna PHENOMENEX® Luna C18 30 X 100 mm 10u eluyendo con un gradiente de metanol del 10 al 90% -Agua + TFA al 0,1%) para producir una sal TFA de 4,4'-(2,6-naftalenediil)bis(2-((2S)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol) (68 mg) en forma de un sólido de color castaño. tiempo de retención CL-EM 0,978 min; m/z 399,18 $[M+H]^+$. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100%/Disolvente B al 0% a Disolvente A al 0%/Disolvente B al 100%, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 10%/agua al 90%/TFA al 0,1% y el Disolvente B fue acetonitrilo al 90%/agua al 10%/TFA al 0,1%. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN 1H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,31 (s, 2H), 7,95 - 8,00 (m, 2H), 7,91 - 7,95 (m, 2H), 7,85 (s, 2H), 5,03 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 3,49 - 3,62 (m, 4H), 2,59 - 2,67 (m, 2H), 2,42 - 2,52 (m, 2H), 2,31 - 2,40 (m, 2H), 2,17 - 2,28 (m, 2H).

Esquema 12





Intermedio 56

5

2-(5-((trimetilsilil)etnil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo

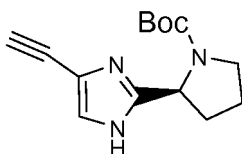
Se disolvieron 2-(5-yodo-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (750 mg, 2,07 mmol) y yoduro de cobre (I) (79 mg, 0,41 mmol) en DMF (20 ml) y trietilamina (1,439 ml, 10,33 mmol). La solución de reacción se lavó abundantemente al vacío durante 10 minutos (aspirador al vacío, lavado abundante con nitrógeno) y después se añadieron etiniltrimetilsilano (1,2 ml, 8,3 mmol) y finalmente Pd(PPh₃)₄ (119 mg, 0,103 mmol). El matraz se lavó abundantemente con nitrógeno, se cerró herméticamente y se calentó a 50 °C durante una noche. La reacción se concentró hasta un alquitrán de color negro en bruto, se disolvió en DCM y se purificó a través de BIOTAGE® Horizon (80 g de SiO₂, EtOAc al 20-40 %/hexanos) para producir 2-(5-((trimetilsilil)etnil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (546 mg, 1,64 mmol, rendimiento del 79 %) en forma de un sólido de color amarillo. Este material se usó sin purificación adicional. tiempo de retención CL-EM 1,393 min; m/z 332,33 (MH⁻). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna a PHENOMENEX® Luna 10u C18 3,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 5 %/H₂O al 95 %/acetato amónico 10 mM y el Disolvente B fue H₂O al 5 %/acetonitrilo al 95 %/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,19 - 7,13 (m, 1H), 4,92 - 4,85 (m, 1H), 3,43 - 3,31 (m, 2H), 3,04 - 2,83 (m, 1H), 2,20 - 1,88 (m, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,49 (s, 6H), 0,25 (s, 3H), 0,23 (s, 6H).

10

15

20

25



Intermedio 57

30

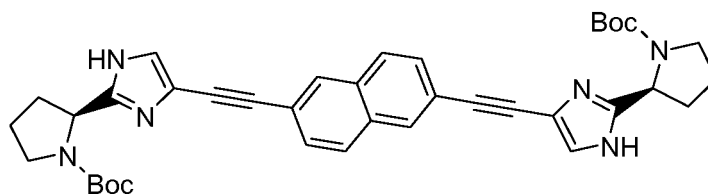
2-(5-etinil-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo

Se disolvió 2-(5-((trimetilsilil)etnil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (537 mg, 1,61 mmol) en MeOH (20 ml) y después se añadió carbonato potásico (22 mg, 0,16 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 3 h. La reacción se concentró, se disolvió en diclorometano, se cargó sobre una columna de SiO₂ y se purificó por BIOTAGE® Horizon (EtOAc al 30-50 %/hexanos) para producir 2-(5-etinil-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (346 mg, 1,32 mmol, rendimiento del 82 %) en forma de un sólido de color blanquecino. tiempo de retención CL-EM 0,878 min; m/z 260,35 (MH⁻). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna a PHENOMENEX® Luna 10u C18 3,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 5 %/H₂O al 95 %/acetato amónico 10 mM y el Disolvente B fue H₂O al 5 %/acetonitrilo al 95 %/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,21 - 7,17 (m, 1H), 4,92 - 4,87 (m, 1H), 3,43 - 3,30 (m, 2H), 3,05 (s, 1H), 3,03 - 2,85 (m, 1H), 2,20 - 1,88 (m, 3H), 1,60 - 1,45 (m, 9H).

35

40

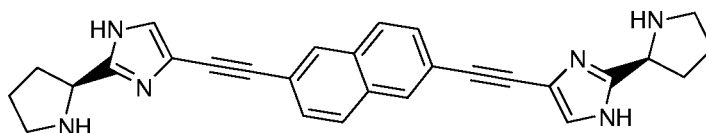
45



Intermedio 58

- 5 (2S)-2-(4-((6-((2S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)etinil)-2-naftil)etinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolindincarboxilato de *tert*-butilo

Se suspendieron 2-(5-etinil-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo (340 mg, 1,30 mmol), 2,6-dibromonaftaleno (744 mg, 2,60 mmol) y yoduro de cobre (I) (12,39 mg, 0,065 mmol) en DMF (10 ml) y trietilamina (0,54 ml, 3,9 mmol). La solución se lavó abundantemente al vacío con nitrógeno (5X), se trató con Pd(PPh₃)₄ (75 mg, 0,065 mmol) y después se lavó abundantemente al vacío con nitrógeno (2 x). La solución turbia de color amarillo se agitó en nitrógeno a ta durante 3 h. La reacción se concentró hasta una semisólido de color amarillo-naranja, se suspendió en DMF/MeOH (--1:1), se filtró y se purificó en cinco inyecciones por HPLC prep (acetonitrilo/agua con acetato amónico 10 mM, 15-100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron para producir (2S)-2-(4-((6-((2S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)etinil)-2-naftil)etinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolindincarboxilato de *tert*-butilo (70 mg, 0,11 mmol, rendimiento del 18 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. tiempo de retención CL-EM 1,448 min; m/z 647,45 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna a PHENOMENEX® Luna 10u C18 3,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 5 %/H₂O al 95 %/acetato amónico 10 mM y el Disolvente B fue H₂O al 5 %/acetonitrilo al 95 %/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, CDCE) δ ppm 10,70 (s, 2H), 7,98 (s, 2H), 7,74 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,30 - 7,25 (m, 2H, en pico de disolvente), 4,95 (dd, J = 7,3, 3,3 Hz, 2H), 3,46 - 3,37 (m, 4H), 3,08 - 2,91 (m, 2H), 2,24 - 2,08 (m, 4H), 2,03 - 1,92 (m, 2H), 1,51 (s, 18H).



30

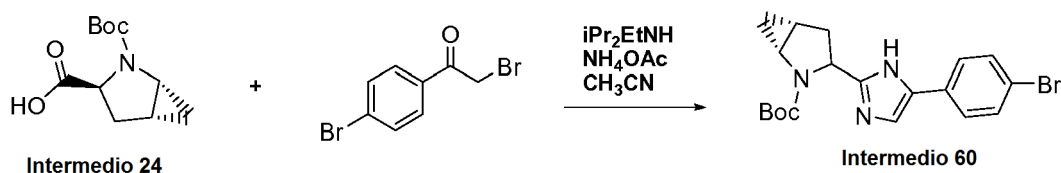
Intermedio 59

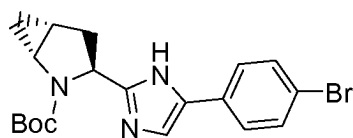
4,4'-(2,6-Naftalenediildi-2,1-etinediil)bis(2-((2S)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol)

35 Se disolvió 2,2'-(5,5'-(naftaleno-2,6-diilbis(etine-2,1-diil))bis(1H-imidazol-5,2-diil))dipirrolidina-1-carboxilato de (2S,2'S)-*tert*-butilo (32 mg, 0,049 mmol) en dicloroetano (2 ml) y después se añadió TFA (1 ml, 13 mmol). La solución se agitó a ta durante 1 h. La reacción se concentró a sequedad para producir una sal TFA de 4,4'-(2,6-naftalenediildi-2,1-etinediil)bis(2-((2S)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol) (41,6 mg) en forma de un sólido de color castaño. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,05 (s, 2H), 7,89 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,52 (s, 2H), 4,89 - 4,84 (m, 2H), 3,56 - 3,44 (m, 4H), 2,59 - 2,50 (m, 2H), 2,42 - 2,24 (m, 4H), 2,26 - 2,14 (m, 2H).

40

Esquema 13



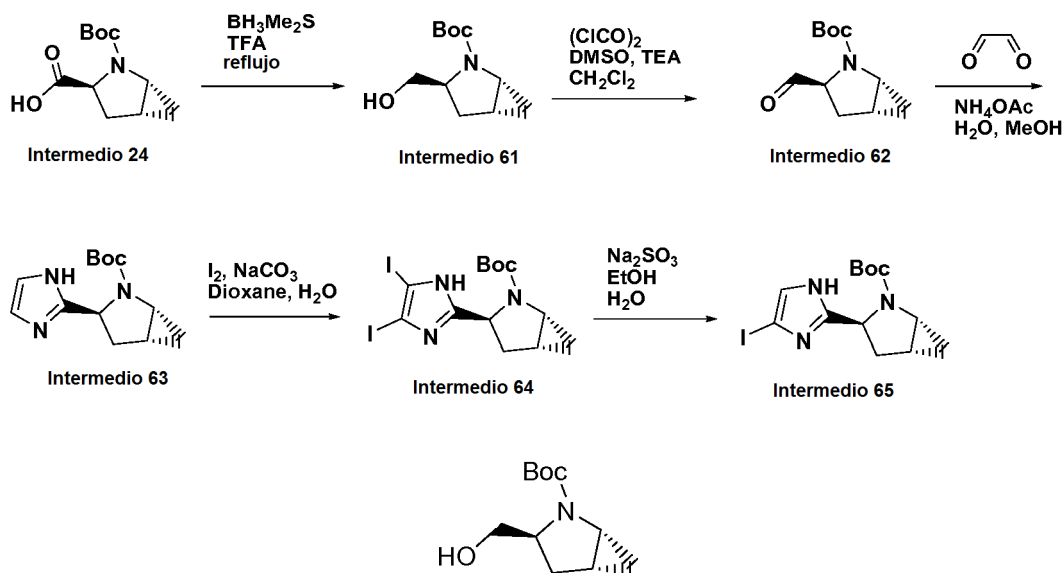


Intermedio 60

5 3-(5-(4-bromofenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,5R)-*terc*-butilo

Se añadió base de Hunig (7,69 ml, 44,0 mmol) a una solución en agitación de 2-bromo-1-(4-bromofenil)etanona (12,23 g, 44,0 mmol) y ácido (1R,3S,5R)-2-(*terc*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico (10 g, 44 mmol) en MeCN seco (400 ml). La mezcla se agitó durante 16 h a TA. El disolvente se retiró *al vacío* y el residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró. En un recipiente de presión el residuo se recogió en xileno (400 ml) y se añadió acetato amónico (33,9 g, 440 mmol). El recipiente se cerró herméticamente y se calentó a 140 °C durante 2 h. El disolvente se retiró *al vacío* y el residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (pH = 9) y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto, en forma de una espuma de color naranja rojizo, se disolvió en cloruro de metileno y se colocó en un cartucho de gel de sílice Thompson de 300 g (eluyendo con B al 20 % hasta B al 100 % para 4000 ml en donde el Disolvente B = acetato de etilo y Disolvente A = hexanos) para producir 3-(5-(4-bromofenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*terc*-butilo (16,67 g, 39,1 mmol, rendimiento del 88,8 %) en forma de una espuma de color dorado-pardo. tiempo de retención CL-EM 1,762 min; m/z 403,94 [M+H]⁺. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna a PHENOMENEX® Luna S10 3,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue metanol al 5 %/agua al 95 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue metanol al 95 %/agua al 5 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,62 (d a, J = 8,6 Hz, 2H), 7,50 (d a, J = 8,6 Hz, 2H), 7,37 (s, 1H), 4,66 (s a, 1H), 3,58 (s a, 1H), 2,56 - 2,47 (m, 1H), 2,36 - 2,27 (m, 1H), 1,75 - 1,67 (m, 1H), 0,97 (s a, 9H), 0,88 - 0,81 (m, 1H), 0,64 - 0,57 (m, 1H).

30 Esquema 14



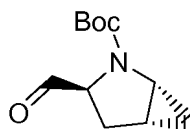
35

Intermedio 61

3-(hidroximetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*terc*-butilo

40 A una solución de ácido (1R,3S,5R)-2-(*terc*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico (9,85 g, 43,3 mmol) en THF (200 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota un complejo borano-sulfuro de metilo (282 ml, 563 mmol) durante 30 min. El baño de hielo se retiró, la mezcla se agitó durante 1 h y después se calentó a reflujo durante 2 h.

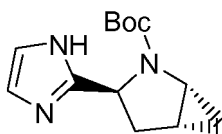
La mezcla se enfrió hasta 0 °C, lentamente se inactivó con metanol (-200 ml) y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM y se lavó con agua (emulsión), HCl 1 N, NaHCO₃ sat. ac. y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para producir 3-(hidroximetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*tert*-butilo (8,43 g, 39,5 mmol, rendimiento del 91 %) en forma de un aceite incoloro. tiempo de retención CL-EM 1,398 min; m/z 236,20 [M+Na]⁺. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x30 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue metanol al 10%/agua al 90%/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue metanol al 90%/agua al 10%/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 3,72 - 3,79 (m, 1H), 3,52 - 3,64 (m, 3H), 3,15 - 3,24 (m, 1H), 2,00 - 2,08 (m, 1H), 1,62 - 1,72 (m, 1H), 1,54 - 1,62 (m, 1H), 1,45 - 1,51 (m, 9H), 0,84 (s a, 1H), 0,36 (td, J = 5,0, 2,4 Hz, 1H).



Intermedio 62

3-formil-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*tert*-butilo

A una solución de 3-(hidroximetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*tert*-butilo (4,85 g, 22,74 mmol) en DCM (125 ml) a 0 °C se le añadió peryodinano de Dess-Martin (11,57 g, 27,3 mmol). La reacción se calentó hasta TA y se agitó durante 3 h. La reacción se vertió en una solución ac. saturada de NaHCO₃, después se añadieron aprox. ~20 g de Na₂S₂O₃ y se agitó durante 1 h. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo varias veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (BIOTAGE®), eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0 a 40 %/hexanos para proporcionar 3-formil-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*tert*-butilo (4,47 g, 21,2 mmol, rendimiento del 93 %) en forma de un aceite incoloro. tiempo de retención CL-EM 0,813 min; m/z no ionización (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x30 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue H₂O al 10 %/MeOH al 90 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 9,48 (s a, 1H), 3,67 - 3,97 (m, 1H), 3,33 - 3,59 (m, 1H), 2,10 - 2,31 (m, 2H), 1,56 - 1,67 (m, 1H), 1,47 (s a, 9H), 0,80 (s a, 1H), 0,55 (s a, 1H).

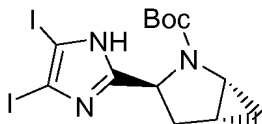


Intermedio 63

3-(1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*tert*-butilo

Se añadió gota a gota hidróxido de amonio (16,40 ml, 421 mmol) a una solución en agitación de 3-formil-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*tert*-butilo (4,4 g) en metanol (15 ml) a 0 °C. La reacción se dejó calentar a temp. ambiente y se agitó durante 45 min. Después, se añadió gota a gota oxalaldehído H₂O al 40 % (5,32 ml, 46,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. La reacción se volvió de color pardo con el tiempo. La reacción se diluyó con salmuera y se concentró para retirar el disolvente volátil. Después, la capa acuosa restante se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (BIOTAGE®), eluyendo con un gradiente de EtOAc del 0 a 70 %/hexanos para proporcionar 3-(1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*tert*-butilo (3,71 g, 14,9 mmol, rendimiento del 71 %) en forma de un sólido de color blanco. tiempo de retención CL-EM 0,772 min; m/z 250,20 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x30 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución

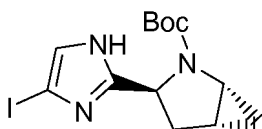
emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/ 90 % H₂O /TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue 10 % H₂O /MeOH al 90 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 10,43 (s a, 1H), 6,99 (s, 2H), 4,86 (dd, J = 9,0, 5,0 Hz, 1H), 3,35 (s a, 1H), 3,20 (s a, 1H), 2,28 - 2,38 (m, 1H), 1,71 - 1,80 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 0,83 - 0,90 (m, 1H), 0,45 (s a, 1H).



10 Intermedio 64

3-(4,5-diiodo-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*tert*-butilo

15 Se añadió yodo (I₂, 12,43 g, 49,0 mmol) a una solución de 3-(1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato (5,55 g, 22,3 mmol) y carbonato sódico (7,08 g, 66,8 mmol) en dioxano (56 ml) y agua (56 ml) y la mezcla de reacción se agitó en la oscuridad durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó una solución saturada acuosa de tiosulfato sódico. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (BIOTAGE®), eluyendo con un gradiente de EtOAc del 0 al 100 %/hexanos para proporcionar 3-(4,5-diiodo-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*tert*-butilo (8,3 g, 16 mmol, rendimiento del 71 %) en forma de un sólido de color blanco. tiempo de retención CL-EM 1,455 min; m/z 502,07 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x30 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/ 90 % H₂O /TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue 10 % H₂O /MeOH al 90 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 4,51 (s a, 1H), 3,56 (s a, 1H), 2,40 - 2,54 (m, 1H), 2,18 - 2,27 (m, 1H), 1,65 - 1,73 (m, 1H), 1,20 - 1,40 (s a, 9H), 0,82 (dt, J = 8,6, 5,8 Hz, 1H), 0,58 (s a, 1H).

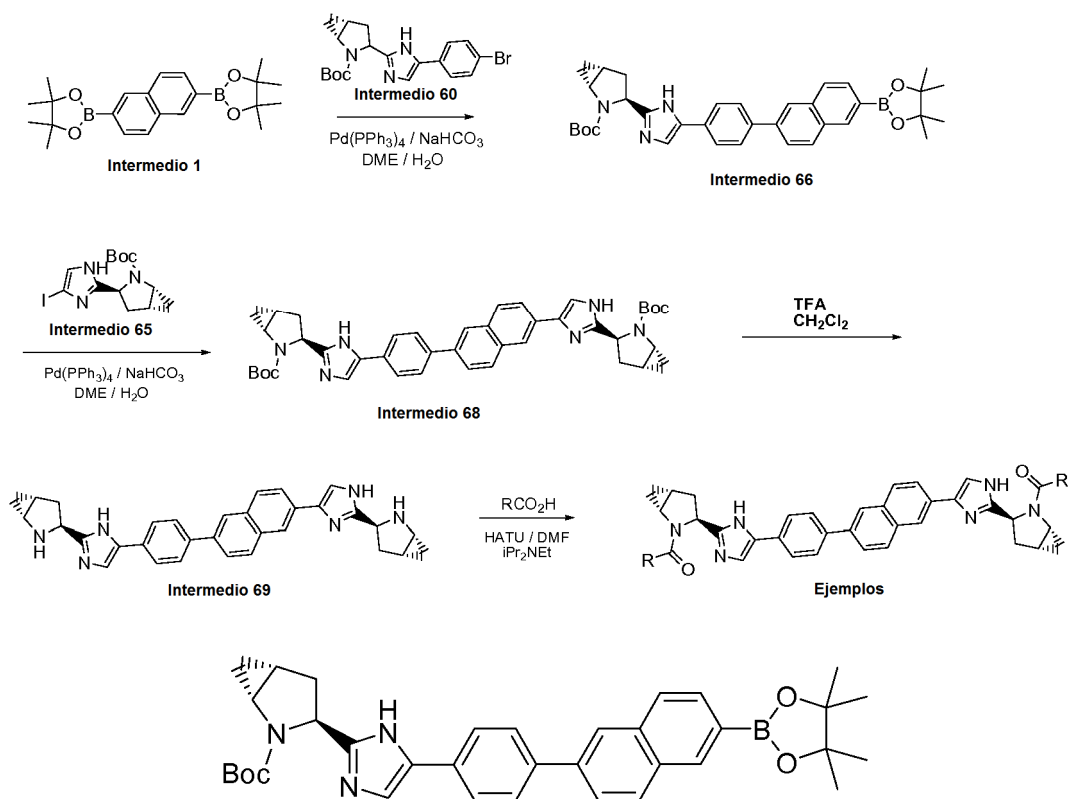


35 Intermedio 65

3-(4-yodo-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*tert*-butilo

40 Un matraz presión de 250 ml equipado con una barra agitadora se cargó con una solución de 3-(4,5-diiodo-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*tert*-butilo (8,3 g, 17 mmol) en EtOH (83 ml) y agua (83 ml). Después, se añadió sulfato sódico (20,88 g, 166 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (BIOTAGE®), eluyendo con un gradiente de EtOAc del 0 a 15 %/DCM para proporcionar 3-(4-yodo-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*tert*-butilo (3,84 g, 10,2 mmol, rendimiento del 62 %) en forma de un sólido de color amarillo junto con el producto totalmente reducido 3-(1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*tert*-butilo (550 mg, 2,21 mmol, rendimiento del 13 %). tiempo de retención CL-EM 0,932 min; m/z 376,22 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x30 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/ 90 % H₂O /TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue 10 % H₂O /MeOH al 90 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,12 (s a, 1H), 4,59 (s a, 1H), 3,44 - 3,64 (s a, 1H), 2,40 - 2,52 (m, 1H), 2,17 - 2,30 (m, 1H), 1,65 - 1,73 (m, 1H), 1,27 (s a, 9H), 0,84 (dt, J = 8,5, 5,7 Hz, 1H), 0,58 (s a, 1H).

Esquema 15



5

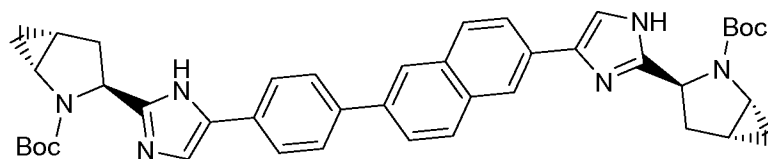
Intermedio 66

3-(5-(4-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*terc*-butilo e Intermedio 67

10 3,3'-(5,5'-(4,4'-(naftaleno-2,6-diil)bis(4,1-fenileno)))bis(1H-imidazol-5,2-diil))bis(2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato) (1R,1'R,3S,3'S,5R,5'R)-*terc*-butilo

Una solución de 2,6-bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftaleno (1,0 g, 2,6 mmol), 3-(5-(4-bromofenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*terc*-butilo (1,06 g, 2,63 mmol), Na₂CO₃ (0,837 g, 7,89 mmol) en DME (20 ml) y agua (2 ml) se desgaseó al vacío durante 10 min. La mezcla se calentó a 80 °C y después se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,152 g, 0,132 mmol) en una corriente de nitrógeno. El reactor se cerró herméticamente y se continuó el calentamiento a 120 °C durante 16 h. El DME se retiró *al vacío* y el material en bruto se repartió entre EtOAc/H₂O. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo varias veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (BIOTAGE®), eluyendo con un gradiente de MeOH del 0 al 5%/DCM para proporcionar el producto diana parcialmente puro contaminado con productos de reacciones secundarias. El producto impuro se purificó de nuevo por cromatografía en columna ultrarrápida (BIOTAGE®), eluyendo con un gradiente de EtOAc del 50 al 100%/hexanos, después, la columna se lavó abundantemente con MeOH al 10%/DCM para proporcionar 3-(5-(4-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*terc*-butilo (606 mg) en forma de una espuma de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 1,608 min; m/z 578,4 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x30 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100%/Disolvente B al 0% a Disolvente A al 0%/Disolvente B al 100%, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10%/90% H₂O /TFA al 0,1% y el Disolvente B fue 10% H₂O /MeOH al 90%/TFA al 0,1%. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d, RMN parcial) δ ppm 4,89 (s a, 1H), 3,20 - 3,66 (m, 1H), 2,33 - 2,50 (m, 1H), 1,76 - 1,86 (m, 1H), 1,52 (s a, 9H), 1,24 - 1,32 (m, 12H), 0,87 - 0,93 (m, 1H), 0,51 (s a, 1H).

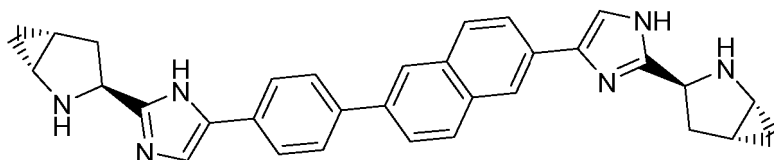
35



Intermedio 68

- 5 3-(5-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-imidazol-4-il)naftalen-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*tert*-butilo

Una solución de 3-(5-(4-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*tert*-butilo (568 mg), 3-(5-yodo-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*tert*-butilo (369 mg, 0,983 mmol), Na₂CO₃ (313 mg, 2,95 mmol) en DME (10 ml) y agua (2 ml) se desgasificó al vacío durante 10 min. La mezcla se calentó a 80 °C y después se añadió Pd(Ph₃P)₄ (114 mg, 0,098 mmol) en una corriente de nitrógeno. El reactor se cerró herméticamente y se continuó el calentamiento a 130 °C durante una noche. El DME se retiró *al vacío* y el material en bruto se repartió entre EtOAc/H₂O. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo varias veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (BIOTAGE®), eluyendo con un gradiente de EtOAc del 20 al 100 %/hexanos, después MeOH al 5 %/DCM para proporcionar el 3-(5-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-imidazol-4-il)naftalen-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*tert*-butilo (277 mg) parcialmente puro. tiempo de retención CL-EM 1,578 min; m/z 699,56 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x30 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/ 90 % H₂O /TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue 10 % H₂O /MeOH al 90 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,62 - 7,69 (m, 6H), 7,53 - 7,59 (m, 4H), 6,95 (s, 2H), 4,67 (s a, 2H), 3,46 - 3,56(m, 2H), 2,50 - 2,59 (m, 0,5H), 2,32 - 2,49 (m, 2H), 2,27 (s a, 1,5H), 1,65 - 1,78 (m, 2H), 1,28 (s a, 18H), 0,80 - 0,88 (m, 2H), 0,53 - 0,66 (m, 2H).



30

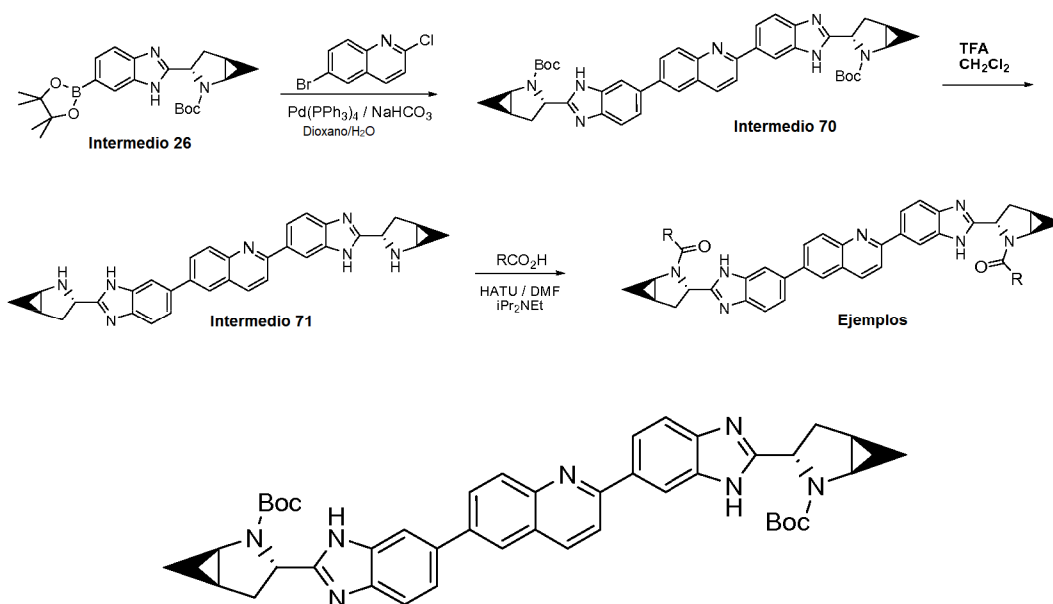
Intermedio 69

- 35 (1R,3S,5R)-3-(4-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-Azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano

A una solución de 3-(5-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-imidazol-5-il)naftalen-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*tert*-butilo (275 mg) en DCM (10 ml) se le añadió TFA (2 ml, 26,0 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo en bruto se purificó por una HPLC de fase inversa (agua/MeOH/TFA) para proporcionar una sal TFA de (1R,3S,5R)-3-(4-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano (106 mg) en forma de un sólido de color castaño. tiempo de retención CL-EM 1,153 min; m/z 499,36 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x30 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/ 90 % H₂O /TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue 10 % H₂O /MeOH al 90 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,33 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,99 - 8,05 (m, 2H), 7,85 - 7,95 (m, 6H), 7,83 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 4,78 (c, J = 9,4 Hz, 2H), 3,47 - 3,54 (m, 2H), 2,65 - 2,74 (m, 4H), 2,02 - 2,12 (m, 2H), 1,18 - 1,25 (m, 2H), 0,97 - 1,05 (m, 2H).

50

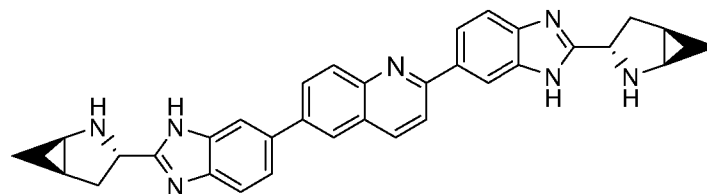
Esquema 16



5 Intermedio 70

(1R,3S,5R)-3-(5-(2-(2-((1R,3S,5R)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-benzoimidazol-6-il)-6-quinolinil)-1H-benzoimidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de *tert*-butilo

- 10 A una solución desgasificada de 6-bromo-2-cloroquinolina (30 mg, 0,12 mmol), Na_2CO_3 (39,3 mg, 0,371 mmol) y 3-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*tert*-butilo (116 mg, 0,272 mmol) en dioxano (1 ml) y H_2O (0,2 ml) se le añadió $\text{Pd(Ph}_3\text{P)}_4$ (14,3 mg, 0,012 mmol) y la mezcla se agitó a 110 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH, y se purificó por HPLC prep ($\text{H}_2\text{O-MeOH}$ con tapón TFA al 0,1 %) para producir una sal TFA de (1R,3S,5R)-3-(5-(2-(2-((1R,3S,5R)-2-
- 15 (*tert*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-benzoimidazol-6-il)-6-quinolinil)-1H-benzoimidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de *tert*-butilo (60,6 mg, 0,057 mmol, rendimiento del 46,3 %) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 2,05 min; m/z 724 $[\text{M}+\text{H}]^+$. (Columna PHENOMENEX® Luna 3,0 x 50 mm S10. Disolvente A = agua al 90 %: metanol al 10 %: TFA al 0,1 %. Disolvente B = agua al 10 %:metanol al 90 %: TFA al 0,1 %. Caudal = 4 ml/min. % B inicio = 0. % B final = 100. Tiempo de gradiente = 3 min. Longitud de
- 20 onda = 220). RMN ^1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,68 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 8,60 (1H, s), 8,44 (1H, dd, $J = 8,5, 1,5$ Hz), 8,39 (1H, d, $J = 1,3$ Hz), 8,33 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,23 - 8,29 (1H, m), 8,25 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 8,19 (1H, s), 8,08 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,96 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,93 (1H, d, $J = 9,5$ Hz), 5,02 - 5,12 (2H, m), 3,70 (2H, s a), 2,74 - 2,85 (2H, m), 2,45 - 2,57 (2H, m), 1,84 - 1,96 (2H, m), 1,05 - 1,68 (18H, m), 0,89 - 1,01 (2H, m), 0,77 - 0,86 (2H, m).



25

Intermedio 71

2,6-Bis(2-((1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)quinolina

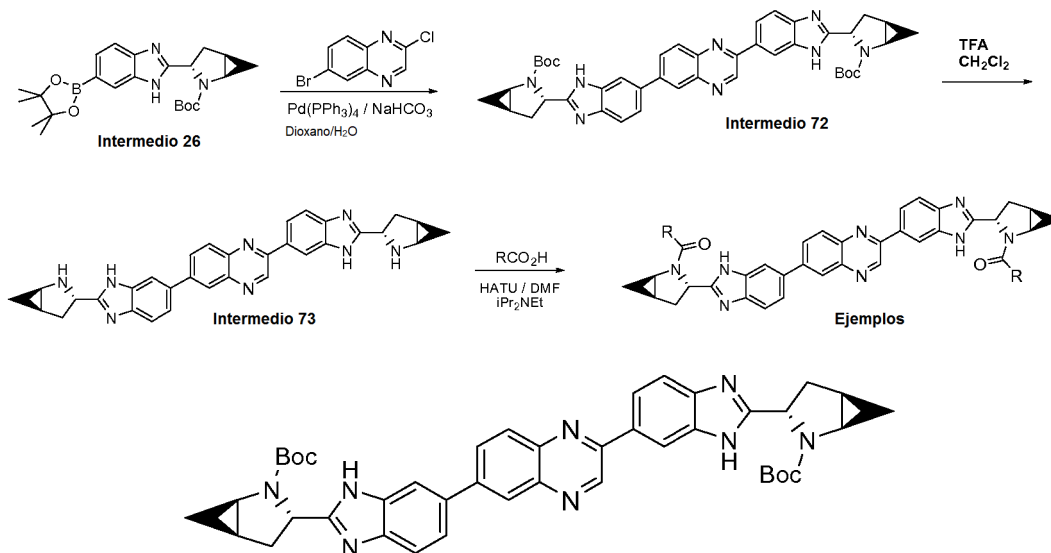
30

Una sal TFA de (1R,3S,5R)-3-(5-(2-(2-((1R,3S,5R)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-benzoimidazol-6-il)-6-quinolinil)-1H-benzoimidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de *tert*-butilo (51 mg, 0,054 mmol) se mezcló con una solución de dioxano de HCl (0,5 ml, 2,00 mmol) y se agitó a ta durante 2 h. Los volátiles se retiraron para producir una sal HCl de 2,6-bis(2-((1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)quinolina (53 mg) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 1,20 min; m/z 524 $[\text{M}+\text{H}]$. (Columna PHENOMENEX® Luna 3,0 x 50 mm S10. Disolvente A = agua al 90 %: metanol al 10 %: TFA al 0,1 %. Disolvente B = agua al 10 %:metanol al 90 %: TFA al 0,1 %. Caudal = 4 ml/min. % B inicio = 0. % B

35

final = 100. Tiempo de gradiente = 3 min. Longitud de onda = 220).

Esquema 17



5

Intermedio 72

10

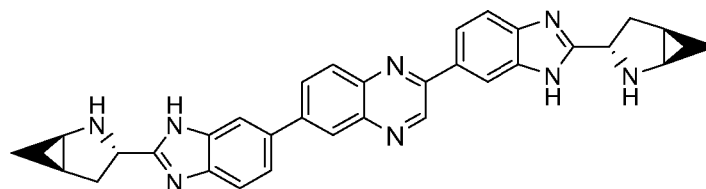
(1R,3S,5R)-3-(5-(2-(2-((1R,3S,5R)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-benzoimidazol-6-il)-6-quinoxalinil)-1H-benzoimidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de *tert*-butilo

15

Se añadió Pd(Ph₃P)₄ (14,24 mg, 0,012 mmol) a una solución desgasificada de 6-bromo-2-cloroquinoxalina (30 mg, 0,123 mmol), NaHCO₃ (31,1 mg, 0,370 mmol) y 3-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*tert*-butilo (131 mg, 0,308 mmol) en dioxano (1,0 ml) y H₂O (0,2 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h, después a 110 °C durante 2 h. La reacción se diluyó con MeOH, se filtró y el filtrado se purificó por HPLC prep (H₂O-MeOH con tapón TFA al 0,1 %) para producir una sal TFA de (1R,3S,5R)-3-(5-(2-(2-((1R,3S,5R)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo [3.1.0]hex-3-il)-1H-benzoimidazol-6-il)-6-quinoxalinil)-1H-benzoimidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de *tert*-butilo (67,6 mg) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 2,13 min; m/z 725 [M+H]⁺. (Columna PHENOMENEX® Luna 3,0 x 50 mm S10. Disolvente A = agua al 90 %: metanol al 10 %: TFA al 0,1 %. Disolvente B = agua al 10 %:metanol al 90 %: TFA al 0,1 %. Caudal = 4 ml/min. % B inicio = 0. % B final = 100. Tiempo de gradiente = 3 min. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 9,60 (1H, s), 8,71 (1H, s), 8,56 (1H, dd, J = 8,8, 1,5 Hz), 8,45 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,26 - 8,35 (2H, m), 8,21 (1H, s), 8,06 - 8,11 (1H, m), 7,91 - 7,99 (2H, m), 5,02 - 5,13 (2H, m), 3,70 (2H, s a), 2,79 (2H, dd, J = 13,4, 9,2 Hz), 2,43 - 2,57 (2H, m), 1,83 - 1,96 (2H, m), 1,07 - 1,65 (18H, m), 0,95 (2H, m), 0,77 - 0,85 (2H, m).

20

25



30

Intermedio 73

2,6-Bis(2-((1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)quinoxalina

35

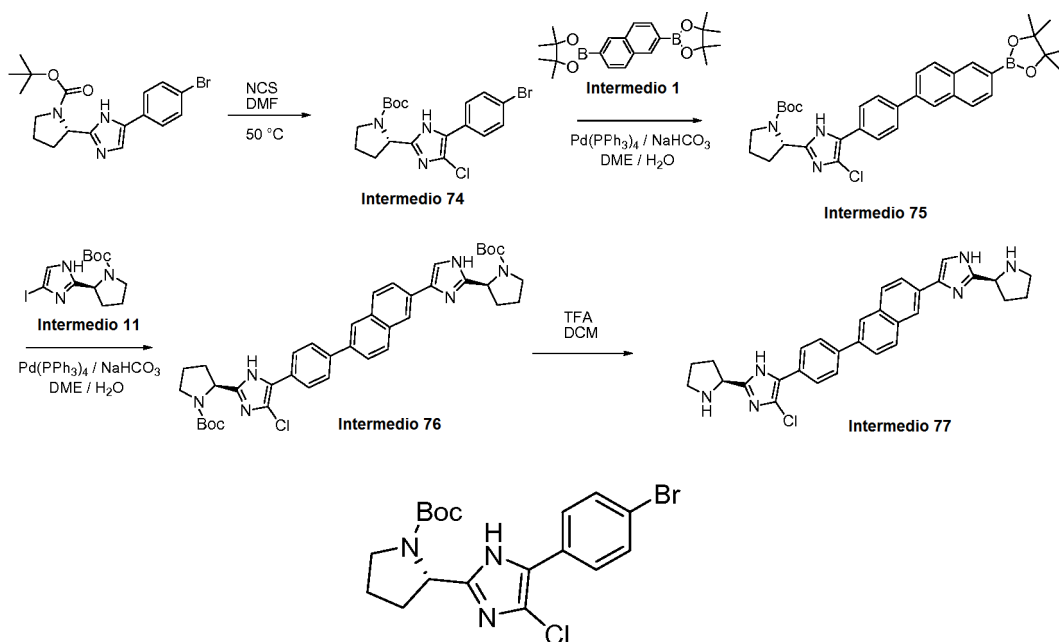
Se añadió TFA (0,25 ml, 3,24 mmol) a una solución de una sal TFA de (1R,3S,5R)-3-(5-(2-(2-((1R,3S,5R)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-benzoimidazol-6-il)-6-quinoxalinil)-1H-benzoimidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de *tert*-butilo (65 mg) en DCM (0,5 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 16 h. Los volátiles se retiraron y el residuo se trituroó con Et₂O. El sólido resultante se recogió a través de un embudo de filtración y se enjuagó con Et₂O para producir una sal TFA de 2,6-bis(2-((1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)quinoxalina (60 mg) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 1,51 min; m/z 525 [M+H]⁺. (Columna PHENOMENEX® Luna 3,0 x 50 mm S10. Disolvente A = agua al 90 %: metanol al 10 %: TFA al 0,1 %. Disolvente B = agua al 10 %:metanol al 90 %: TFA al 0,1 %. Caudal = 4 ml/min. % B inicio =

40

0. % B final = 100. Tiempo de gradiente = 3 min. Longitud de onda = 220). RMN ^1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 9,52 (1H, s), 8,58 (1H, s), 8,36 (1H, s), 8,22 - 8,33 (2H, m), 8,30 (1H, d, $J = 9,5$ Hz), 8,08 (1H, s), 7,76 - 7,94 (2H, m), 7,83 (1H, d, $J = 9,5$ Hz), 4,80 - 5,05 (2H, m), 3,45 - 3,61 (2H, m), 2,70 - 2,92 (2H, m), 2,50 - 2,67 (2H, m), 2,00 - 2,18 (2H, m), 1,26 (2H, s a), 1,04 (2H, s a).

5

Esquema 18



10

Intermedio 74

2-(5-(4-bromofenil)-4-cloro-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo

15 Se añadió NCS (0,51 g, 3,82 mmol) a una solución de 2-(5-(4-bromofenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,0 g, 2,55 mmol) en DMF (25 ml) y la mezcla se calentó a 50 °C durante una noche. Los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (BIOTAGE®), eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0 a 10 %/DCM para proporcionar el 2-(5-(4-bromofenil)-4-cloro-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo parcialmente puro (1,04 g) en forma de una espuma de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 1,99 min; m/z 427,12 (MH $^+$). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x30 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/H $_2$ O al 90 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue H $_2$ O al 10 %/MeOH al 90 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ^1H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,63 (s, 4H), 4,74 - 4,81 (m, 1H), 3,64 - 3,72 (m, 1H), 3,45 - 3,55 (m, 1H), 2,27 - 2,42 (m, 1H), 2,00 - 2,15 (m, 2H), 1,90 - 2,00 (m, 1H), 1,48 (m, 3H), 1,27 (m, 6H).

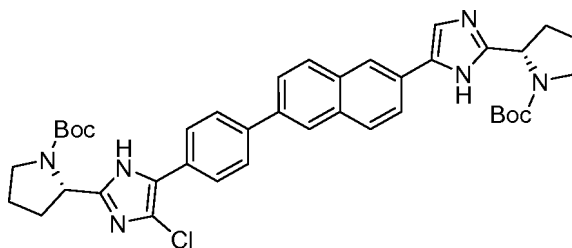
30

Intermedio 75

2-(4-cloro-5-(4-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo

35

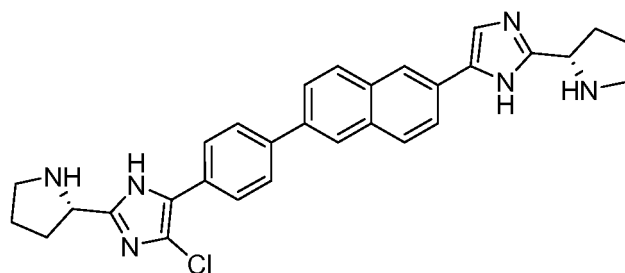
Una solución de 2-(5-(4-bromofenil)-4-cloro-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (1,04 g, 2,44 mmol) y 2,6-bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftaleno (0,926 g, 2,44 mmol) en DME (10 ml) y agua (2 ml) se desgasificó al vacío durante 10 min. La mezcla se calentó a aprox. ~80 °C. Se añadió Pd(Ph₃P)₄ (0,282 g, 0,244 mmol) en una corriente de nitrógeno y el reactor se cerró herméticamente. Además, se continuó el calentamiento a 130 °C durante 8 h. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (100 mg) adicional y se continuó el calentamiento durante una noche. El DME se retiró *al vacío* y el material en bruto se repartió entre EtOAc/H₂O. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo varias veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (BIOTAGE®), eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0 a 100 %/hexanos para proporcionar el 2-(4-cloro-5-(4-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo parcialmente puro contaminado con trifenilfosfina (292 mg). Se purificó además, una pequeña alícuota mediante una HPLC de fase inversa (agua/acetonitrilo/TFA) para proporcionar el material del título puro. El material restante se usó en una etapa posterior sin purificación adicional. tiempo de retención CL-EM 2,227 min; m/z 598.46 (MH⁻). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna a PHENOMENEX® Luna 10u C18 3,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10%/H₂O al 90%/acetato amónico 10 mM y el Disolvente B fue H₂O al 10%/MeOH al 90%/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (500 MHz, MeOD, sal TFA, RMN parcial) δ ppm 3,71 (s a, 2H), 3,55 (s a, 2H), 2,45 (s a, 1H), 2,07 - 2,17 (m, 2H), 1,97 - 2,06 (m, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,43 (m, 6H), 1,31 (s a, 6H).



25 Intermedio 76

2-(5-(4-(6-(2-((S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-¹H-imidazol-5-il)naftalen-2-il)fenil)-4-cloro-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo

30 Una solución de 2-(5-yodo-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (163 mg, 0,450 mmol), 2-(5-yodo-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (163 mg, 0,450 mmol), bicarbonato sódico (113 mg, 1,350 mmol) en un disolvente mezcla de DME (10 ml) y agua (2 ml) se desgasificó al vacío durante 10 min. La mezcla se calentó a 80 °C, después se añadió Pd(Ph₃P)₄ (52,0 mg, 0,045 mmol) y el reactor se lavó abundantemente con nitrógeno y se cerró herméticamente. Además, se continuó el calentamiento a 120 °C durante 16 h. El matraz se enfrió a temperatura ambiente, el DME se retiró *al vacío* y el material en bruto se repartió entre DCM/H₂O. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo varias veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (BIOTAGE®), eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0 a 100 %/hexanos para proporcionar el 2-(5-(4-(6-(2-((S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)naftalen-2-il)fenil)-4-cloro-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo parcialmente puro contaminado con trifenilfosfina (77 mg). tiempo de retención CL-EM 1,830 min; m/z 709,43 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 4,6x30 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue H₂O al 10 %/MeOH al 90 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d RMN parcial) δ ppm 5,00 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 3,38 - 3,52 (m, 4H), 3,10 (s a, 1H), 2,91 (s a, 1H), 2,09 - 2,33 (m, 4H), 1,93 - 2,05 (m, 2H), 1,54 (s, 18H).

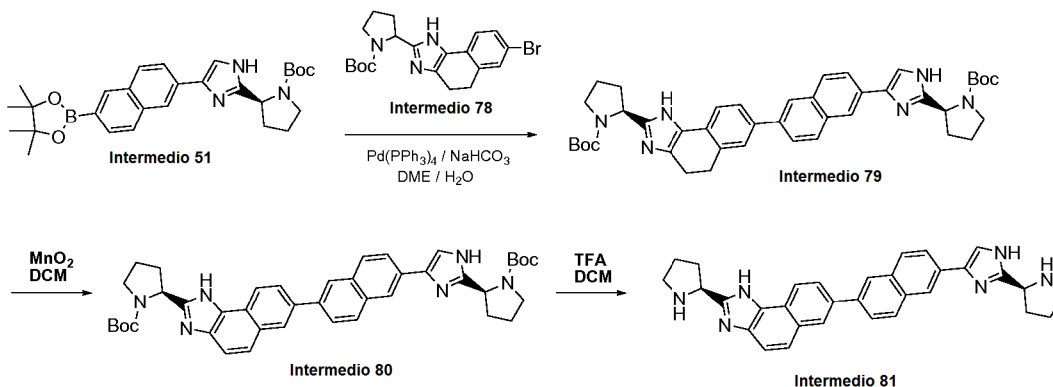


Intermedio 77

5 4-Cloro-2-((S)-pirrolidin-2-il)-5-(4-(6-(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)naftalen-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo

Se añadió TFA (2 ml) a una solución de 2-(5-(4-(6-(2-((S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)naftalen-2-il)fenil)-4-cloro-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (75 mg) en DCM (10 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Los disolventes se retiraron *al vacío* y el residuo se recogió en un disolvente mezcla de 1:1 de metanol/CH₂Cl₂ y se filtró a través de un cartucho MCX (Strata XC). El cartucho se lavó con metanol y el compuesto se eluyó con una solución de NH₃ en metanol (2 M). Las fracciones apropiadas se concentraron *al vacío* para proporcionar 4-cloro-2-((S)-pirrolidin-2-il)-5-(4-(6-(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)naftalen-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (40 mg, 0,079 mmol) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 1,353 min; m/z 509,32 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x30 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100%/Disolvente B al 0% a Disolvente A al 0%/Disolvente B al 100%, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10%/H₂O al 90%/TFA al 0,1% y el Disolvente B fue H₂O al 10%/MeOH al 90%/TFA al 0,1%. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (500 MHz, MeOD, solo parcialmente soluble) δ ppm 8,20 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,88 - 7,96 (m, 2H), 7,76 - 7,88 (m, 6H), 7,51 (s, 1H), 4,50 (t, J = 7,28 Hz, 1H), 4,35 (t, J = 7,15 Hz, 1H), 3,03 - 3,31 (enmascarado parcialmente por metanol, m, 4H), 2,24 - 2,42 (m, 2H), 1,88 - 2,21 (m, 6H).

25 Esquema 19

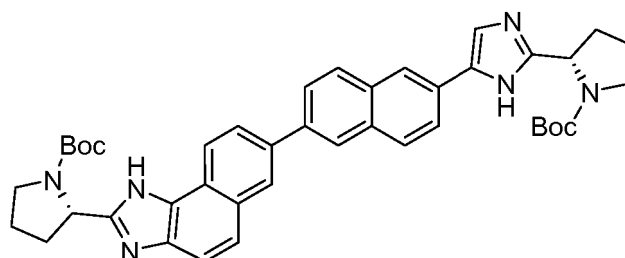


30

Intermedio 79

2-(7-(6-(2-((S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)naftalen-2-il)-4,5-dihidro-1H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo

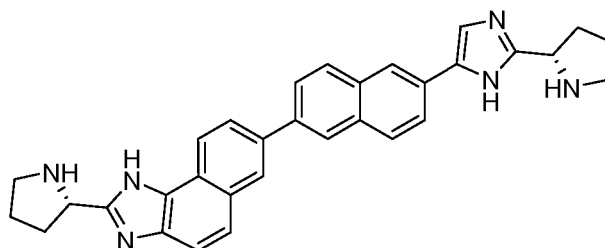
Una solución de 2-(5-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (402 mg, 0,821 mmol), 2-(7-bromo-4,5-dihidro-1H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (344 mg, 0,821 mmol) y bicarbonato sódico (207 mg, 2,46 mmol) en DME (14 ml) y agua (1,8 ml) se desgasificó al vacío durante 10 min. La mezcla se calentó a 80 °C momento en el cual el matraz se abrió y se añadió Pd(Ph₃P)₄ (76 mg, 0,066 mmol). El matraz se lavó abundantemente con nitrógeno, se cerró herméticamente y se calentó a 120 °C durante 16 h. El matraz se enfrió a temp. ambiente, el DME se retiró *al vacío* y el material en bruto se repartió entre DCM y H₂O. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo varias veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (BIOTAGE®), eluyendo con un gradiente de EtOAc del 20 al 100 %/Hexanos y después metanol del 0 al 10 %/DCM para proporcionar 2-(7-(6-(2-((S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)naftalen-2-il)-4,5-dihidro-1H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (183 mg). tiempo de retención CL-EM 1,543 min; m/z 701,47 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x30 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue H₂O al 10 %/MeOH al 90 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización.



Intermedio 80

25 2-(7-(6-(2-((S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)naftalen-2-il)-1H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo

Se añadió óxido de manganeso (IV) (1,53 g, 17,6 mmol) a una solución de 2-(7-(6-(2-((S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)naftalen-2-il)-4,5-dihidro-1H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (183 mg, 0,196 mmol) en DCM (5 ml) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas (CELITE®) y se lavó con una solución de metanol/DCM 1:1. Los volátiles se retiraron al vacío usando un rotavap para proporcionar 2-(7-(6-(2-((S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)naftalen-2-il)-1H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (163 mg) en forma de un sólido de color castaño. tiempo de retención CL-EM 1,523 min; m/z 699,53 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x30 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue H₂O al 10 %/MeOH al 90 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización.

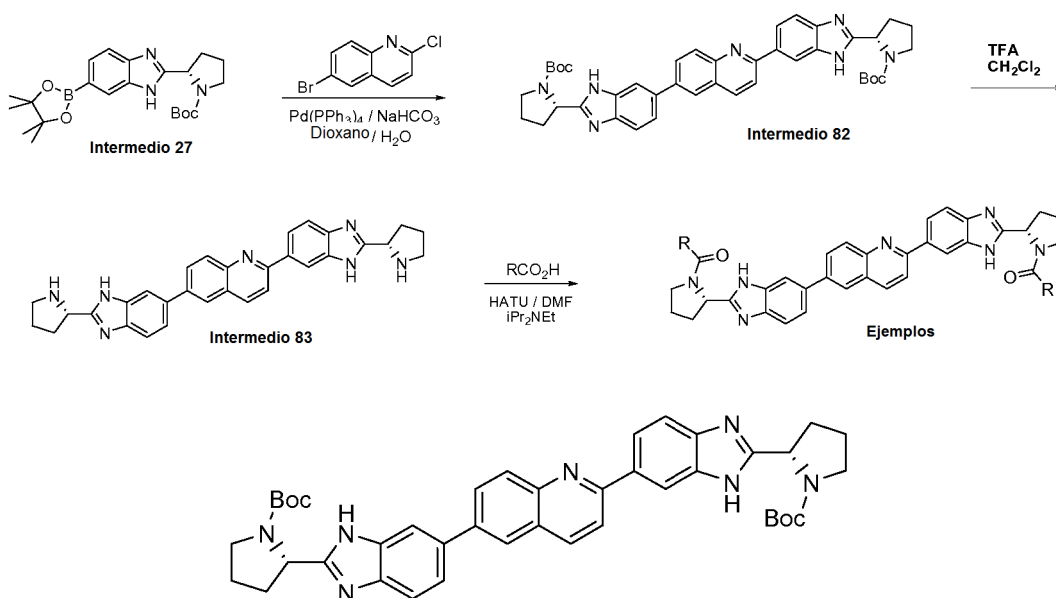


45 Intermedio 81

2-((S)-Pirrolidin-2-il)-7-(6-(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)naftalen-2-il)-1H-nafto[1,2-d]imidazol

Se añadió TFA (2 ml, 26,0 mmol) en una porción a una solución en agitación de 2-(7-(6-(2-((S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)naftalen-2-il)-1H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (137 mg) en CH₂Cl₂ (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 h a temp. ambiente y después los disolventes se retiraron *al vacío*. El residuo se recogió en metanol al 50 %/CH₂Cl₂ y se filtró a través de un cartucho MCX (Strata XC). El cartucho se lavó con metanol y el compuesto se eluyó con una solución de NH₃ en metanol (2 M). Las fracciones apropiadas se concentraron *al vacío* para proporcionar 2-((S)-pirrolidin-2-il)-7-(6-(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)naftalen-2-il)-1H-nafto[1,2-d]imidazol (98 mg, 0,20 mmol) en forma de un sólido de color naranja. tiempo de retención CL-EM 1,245 min; m/z 499,30 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x30 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/ 90 % H₂O /TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue 10 % H₂O /MeOH al 90 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (sal TFA, 500 MHz, MeOD) δ ppm 8,59 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,43 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,13 (dd, *J* = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 8,01 - 8,10 (m, 3H), 7,90 - 7,98 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,18 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,05 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 3,63 - 3,72 (m, 1H), 3,52 - 3,63 (m, 3H), 2,61 - 2,77 (m, 2H), 2,45 - 2,58 (m, 2H), 2,33 - 2,43 (m, 2H), 2,20 - 2,33 (m, 2H).

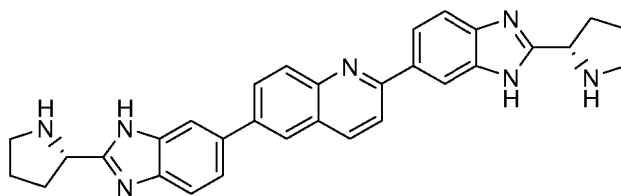
20 Esquema 20



25 Intermedio 82

2,2'-(6,6'-(quinolin-2,6-diil)bis(1H-benzo[d]imidazol-6,2-diil)dipirrolidina-1-carboxilato de (2S,2'S)-*tert*-butilo

Se añadió Pd(Ph₃P)₄ (19,06 mg, 0,016 mmol) a una solución en agitación y desgasificada de 6-bromo-2-cloroquinolina (40 mg, 0,165 mmol), 2-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (150 mg, 0,363 mmol) y NaHCO₃ (41,6 mg, 0,495 mmol) en dioxano (1 ml) y H₂O (0,2 ml). Después, la mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 2 h., se enfrió a ta, se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC prep (H₂O-MeOH con tapón TFA al 0,1 %) para producir una sal TFA de 2,2'-(6,6'-(quinolin-2,6-diil)bis(1H-benzo[d]imidazol-6,2-diil)dipirrolidina-1-carboxilato de (2S,2'S)-*tert*-butilo (73 mg) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 2,02 min; m/z 700 [M+H]⁺. (Columna PHENOMENEX® Luna 3,0 x 50 mm S10. Disolvente A = agua al 90 %: metanol al 10 %: TFA al 0,1 %. Disolvente B = agua al 10 %:metanol al 90 %: TFA al 0,1 %. Caudal = 4 ml/min. % B inicio = 0. % B final = 100. Tiempo de gradiente = 3 min. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,63 - 8,74 (1H, m), 8,60 (1H, s), 8,44 (1H, dd, *J* = 8,7, 1,6 Hz), 8,38 (1H, s a), 8,32 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 8,25 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 8,14 - 8,21 (1H, m), 8,04 - 8,12 (1H, m), 7,90 - 8,00 (2H, m), 5,24 - 5,36 (2H, m), 3,73 - 3,83 (2H, m), 3,59 - 3,72 (2H, m), 2,57 - 2,74 (2H, m), 2,20 - 2,33 (2H, m), 2,09 - 2,20 (4H, m), 1,50 (9H, s a), 1,23 (9H, s a).



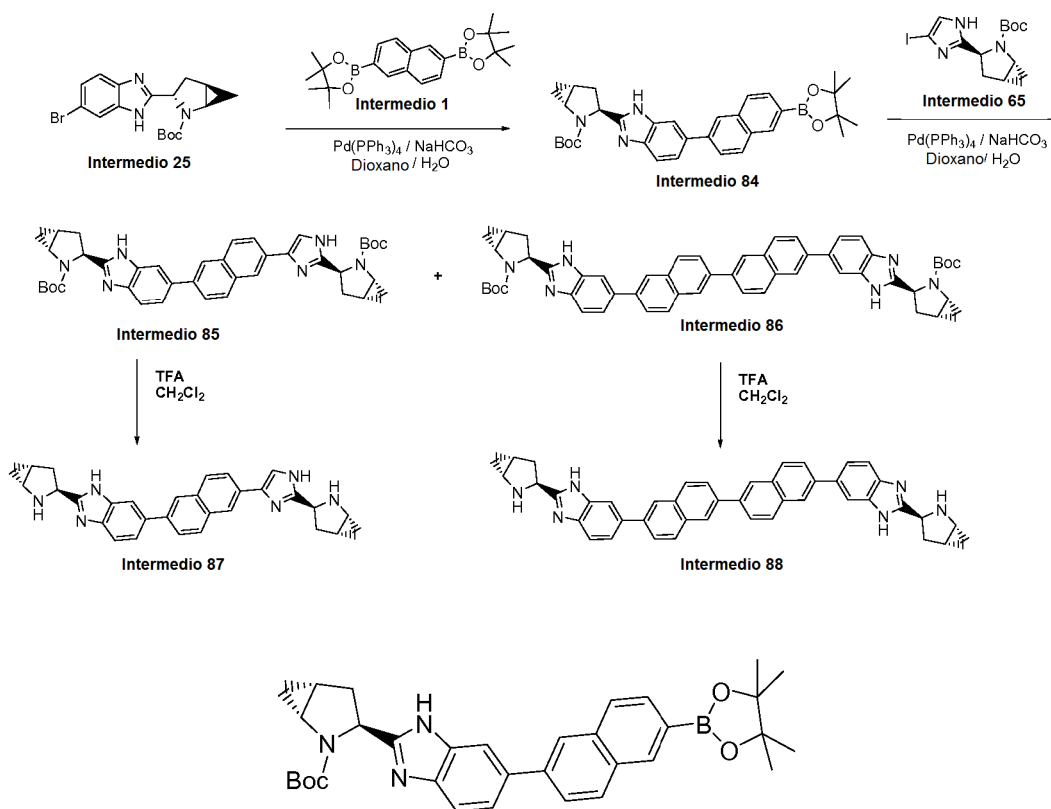
Intermedio 83

5 2,6-Bis(2-((S)-pirrolidina-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)quinolina

Se añadió TFA (0,25 ml, 3,24 mmol) a una solución de una sal TFA de 2,2'-(6,6'-(quinolin-2,6-diil)bis(1H-benzo[d]imidazol-6,2-diil)dipirrolidina-1-carboxilato de (2S,2'S)-*tert*-butilo (65 mg) en DCM (0,5 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 2 h. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se trituró con Et₂O. El sólido resultante se recogió por filtración y se enjuagó con Et₂O para producir una sal TFA de 2,6-bis(2-((S)-pirrolidina-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)quinolina (61 mg) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 1,12 min; m/z 500 [M+H]⁺. (Columna PHENOMENEX® Luna 3,0 x 50 mm S10. Disolvente A = agua al 90 %:metanol al 10 %: TFA al 0,1 %. Disolvente B = agua al 10 %:metanol al 90 %: TFA al 0,1 %. Caudal = 4 ml/min. % B inicio = 0. % B final = 100. Tiempo de gradiente = 3 min. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,89 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,48 (1H, d, J = 1,3 Hz), 8,45 (1H, s), 8,34 - 8,41 (2H, m), 8,31 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,12 (1H, dd, J = 8,5, 1,8 Hz), 8,09 (1H, s), 7,89 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,77 - 7,85 (2H, m), 5,05 - 5,19 (2H, m), 3,44 - 3,72 (4H, m), 2,61 - 2,75 (2H, m), 2,19 - 2,49 (6H, m).

Esquema 21

20

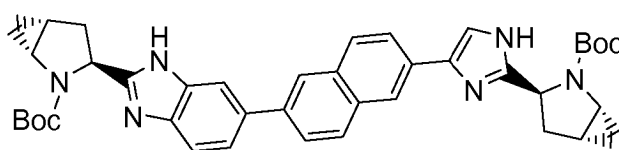


25 Intermedio 84

3-(6-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*tert*-butilo

30 Se añadió Pd(Ph₃P)₄ (0,382 g, 0,330 mmol) a una solución desgasificada de 2,6-bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftaleno (2,51 g, 6,61 mmol), 3-(5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*tert*-butilo (2,5 g, 6,6 mmol) y carbonato sódico (2,78 g, 33,0 mmol) en DME (52,9 ml) y

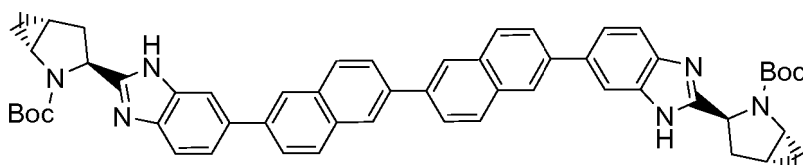
agua (13,2 ml) a 80 °C. La reacción se volvió a llenar con nitrógeno, se cerró herméticamente, se calentó a 100 °C durante toda la noche. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se recogió en EtOAc, se lavó con agua y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se filtraron a través de una capa de tierra de diatomeas (CELITE®) y se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó en un BIOTAGE® (cargado seco sobre gel de sílice, cargado a un cartucho de gel de sílice de 90 g y eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 a 70 % en hexanos, después se lavó abundantemente con MeOH al 10 %/DCM) para producir 3-(6-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*tert*-butilo (1,8 g, 3,3 mmol, rendimiento del 49 %) en forma de un sólido amarillento. tiempo de retención CL-EM 1,905 min; m/z 552,47 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x30 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100%/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0%/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue H₂O al 10 %/MeOH al 90 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización.



Intermedio 85

(1R,3S,5R)-3-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-azabicyclo [3.1.0]hex-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de *tert*-butilo

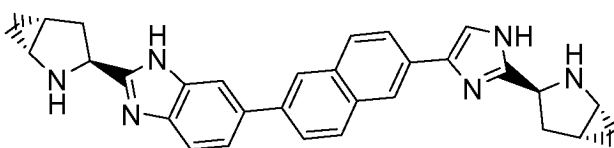
Un matraz de fondo redondo de presión de 200 ml equipado con una barra agitadora magnética se cargó con 3-(5-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*tert*-butilo (795 mg, 1,44 mmol), 3-(5-yodo-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*tert*-butilo (538 mg, 1,43 mmol) y bicarbonato sódico (502 mg, 5,97 mmol) en DME (9,5 ml) y agua (2,4 ml). La solución se desgasificó al vacío durante 5 min y el reactor se volvió a llenar con N₂. Después, se añadió Pd(Ph₂P)₄ (110 mg, 0,096 mmol) en una corriente de N₂ y el reactor se cerró herméticamente y se calentó durante una noche a 120 °C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y agua y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se filtraron a través de una capa de tierra de diatomeas (CELITE®), se secaron sobre Na₂SO₄ y los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (BIOTAGE®), eluyendo con un gradiente de EtOAc del 50 al 100 %/Hexanos y después metanol al 10 %/DCM para proporcionar el producto diana parcialmente puro contaminado con el material de partida, se reduce el materiales de partida y otros productos secundarios de reacción. El residuo se purificó adicionalmente mediante HPLC prep (ACN/agua, TFA al 0,1 %) para producir una sal TFA de (1R,3S,5R)-3-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-azabicyclo [3.1.0]hex-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de *tert*-butilo (200,5 mg). También se recolectó un producto secundario de la misma mezcla de reacción que se identificó como una sal TFA(1R,3S,5R)-3-(5-(6'-(2-((1R,3S,5R)-2-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-benzoimidazol-6-il)-2,2'-binaftalen-6-il)-1H-benzoimidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato (108 mg) tiempo de retención CL-EM 1,497 min; m/z 673,52 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x30 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100%/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0%/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/ 90 % H₂O /TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue 10 % H₂O /MeOH al 90 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (sal TFA, 500 MHz, MeOD) δ ppm 8,33 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,09 - 8,20 (m, 3H), 7,96 - 8,08 (m, 2H), 7,87 - 7,94 (m, 2H), 5,07 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 4,91 (m, 1H), 3,69 (s a, 2H), 2,70 - 2,84 (m, 2H), 2,48 (s a, 2H), 1,81 - 1,94 (m, 2H), 1,51 (s a, 1H), 1,51 (s a, 9H), 1,31 (s a, 5H), 1,21 (s a, 4H), 0,89-0,99 (m, 2H), 0,82 (s a, 1H), 0,77 (s a, 1H).



Intermedio 86

(1R,3S,5R)-3-(5-(6'-(2-((1R,3S,5R)-2-(*tert*-Butoxicarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-benzoimidazol-6-il)-2,2'-binaftalen-6-il)-1H-benzoimidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato

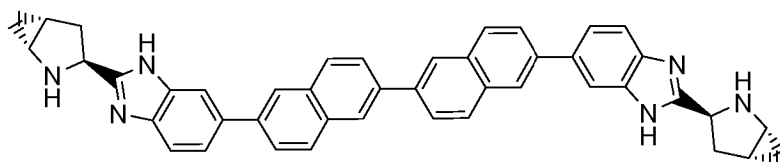
5 Producto secundario obtenido como sal TFA (108 mg) después de la purificación de la mezcla de reacción a partir de la síntesis del Intermedio 85. tiempo de retención CL-EM 1,882 min; m/z 849,84 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x30 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue H₂O al 10 %/MeOH al 90 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (sal TFA, 500 MHz, MeOD) δ ppm 8,36 (s, 2H), 8,28 (s, 2H), 8,11 - 8,19 (m, 6H), 8,03 - 8,09 (m, 4H), 7,87 - 7,96 (m, 4H), 5,07 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 3,71 (s a, 2H), 2,75 - 2,85 (m, 2H), 2,51 (s a, 2H), 1,86 - 1,94 (m, 2H), 1,52 (m, 10H), 1,22 (s a, 8H), 0,97 (ddd, J = 8,4, 6,0, 5,8 Hz, 2H), 0,83 (s a, 2H).



20 Intermedio 87

6-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-Azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-imidazol-4-il)naftalen-2-il)-2-((1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol

25 Se añadió HCl 4 M en dioxano (10 ml, 40,0 mmol) a una solución en agitación de una sal TFA de 3-(5-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*tert*-butilo (151 mg) en DCM (3 ml). Se formó precipitado de manera inmediata. La suspensión se agitó durante 30 min. Los componentes volátiles se evaporaron al vacío. El residuo en bruto se recogió en DCM (3 ml) y se añadió TFA (2 ml). La solución se agitó durante 1 h. Los componentes volátiles se evaporaron a presión reducida. El residuo se recogió en MeOH y se filtró a través de un cartucho Strata XC MCX. El cartucho se lavó con metanol y el compuesto se liberó del cartucho eluyendo con una solución 2 M de amoniaco/metanol. El filtrado de amoniaco/metanol se evaporó a presión reducida para producir 6-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-imidazol-4-il)naftalen-2-il)-2-((1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol (79 mg, 0,17 mmol) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 1,130 min; m/z 473,35 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x30 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue H₂O al 10 %/MeOH al 90 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,19 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,92 (dd, J = 8,6, 5,8 Hz, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,82 (dd, J = 5,8, 1,5 Hz, 2H), 7,61 - 7,66 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 4,24-4,35 (m, 2H), 3,11 (td, J = 6,1, 2,4 Hz, 1H), 3,06 (td, J = 6,0, 2,6 Hz, 1H), 2,40 - 2,53 (m, 2H), 2,18 - 2,33 (m, 2H), 1,69 - 1,76 (m, 1H), 1,62 - 1,69 (m, 1H), 0,88 (ddd, J = 6,6, 4,3, 2,6 Hz, 1H), 0,79 - 0,84 (m, 1H), 0,61 - 0,68 (m, 1H), 0,55 - 0,60 (m, 1H).



Intermedio 88

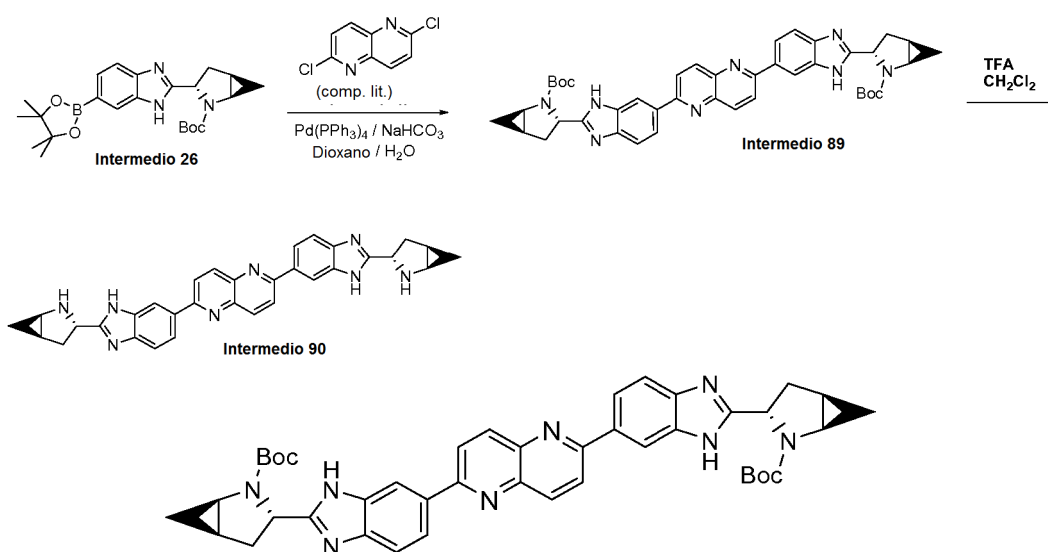
50

6,6'-Bis(2-((1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-2,2'-binaftilo

Se añadió TFA (2,0 ml, 26 mmol) a una solución de una sal TFA (1R,3S,5R)-3-(5-(6'-(2-((1R,3S,5R)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-benzoimidazol-6-il)-2,2'-binaftalen-6-il)-1H-benzoimidazol-2-il)-2-

azabiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato (108 mg) en DCM (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a ta. Después, la mezcla de reacción se concentró para producir una sal TFA de 6,6'-bis(2-((1R,3S,5R)-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-2,2'-binaftilo (22 mg) en forma de un sólido de color castaño. tiempo de retención CL-EM 1,722 min; m/z 649,54 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x30 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100%/Disolvente B al 0% a Disolvente A al 0%/Disolvente B al 100%, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10%/H₂O al 90%/TFA al 0,1% y el Disolvente B fue H₂O al 10%/MeOH al 90%/TFA al 0,1%. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,33 (s a, 2H), 8,22 (s a, 2H), 8,09 - 8,15 (m, 4H), 8,01 - 8,07 (m, 4H), 7,89 - 7,95 (m, 2H), 7,77 - 7,87 (m, 4H), 4,85 - 4,98 (m, 2H), 3,51 - 3,57 (m, 2H), 2,79 - 2,87 (m, 2H), 2,59 - 2,68 (m, 2H), 2,07 - 2,14 (m, 2H), 1,23 - 1,30 (m, 2H), 1,01-1,09 (m, 2H).

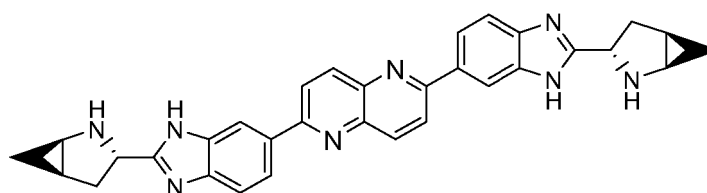
15 Esquema 22



20 Intermedio 89

(1R,3S,5R)-3-(5-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-2-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-benzoimidazol-6-il)-1,5-naftiridin-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il)-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de *tert*-butilo

25 Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (17,4 mg, 0,015 mmol) a una solución de 2,6-dicloro-1,5-naftiridina (30 mg, 0,151 mmol), bicarbonato sódico (38,0 mg, 0,452 mmol) y (1R,3S,5R)-3-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de *tert*-butilo (141 mg, 0,332 mmol) en dioxano (1,0 ml) y H₂O (0,2 ml) y la mezcla se calentó y se agitó a 110 °C durante 2 h. La reacción se diluyó con MeOH, se filtró, se concentró y se purificó por HPLC prep (H₂O-MeOH con tampón NH₄OAc 10mM) para producir (1R,3S,5R)-3-(5-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-2-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-benzoimidazol-6-il)-1,5-naftiridin-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il)-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de *tert*-butilo (22,3 mg, 0,030 mmol) en forma de un sólido de color blanco. tiempo de retención CL-EM 2,11 min; m/z 725 [M+H]⁺. (Columna PHENOMENEX® Luna 3,0 x 50 mm S10. Disolvente A = agua al 90%: metanol al 10%: TFA al 0,1%. Disolvente B = agua al 10%: metanol al 90%: TFA al 0,1%. Caudal = 4 ml/min. % B inicio = 0. % B final = 100. Tiempo de gradiente = 3 min. Longitud de onda = 220).

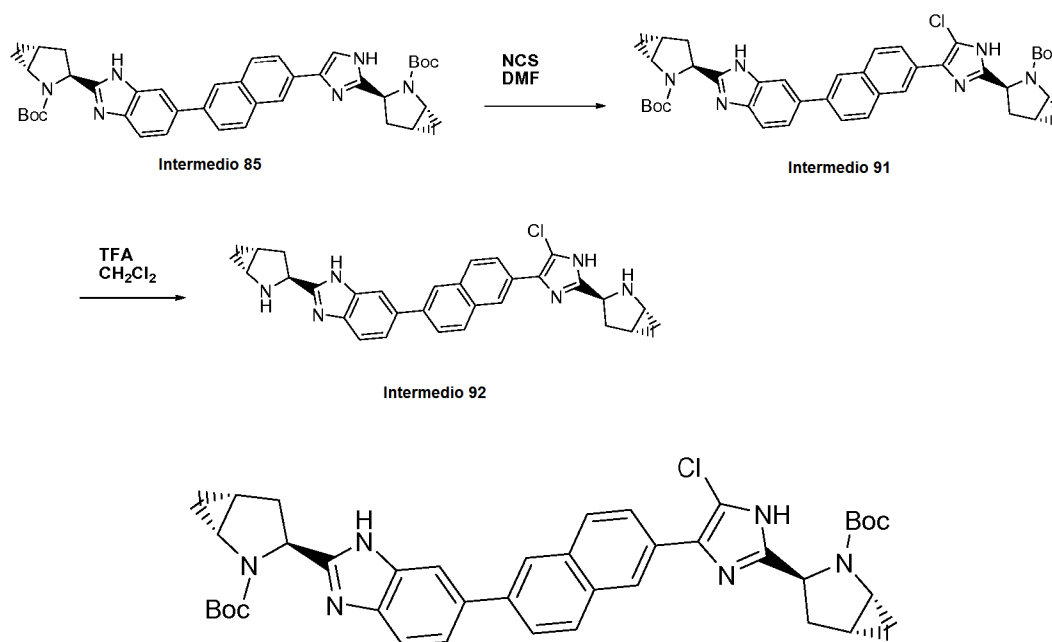


40 Intermedio 90

2,6-Bis(2-((1R,3S,5R)-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-1,5-naftiridina

Se añadió TFA (0,25 ml, 3,2 mmol) a una solución de (1R,3S,5R)-3-(5-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-benzoimidazol-6-il)-1,5-naftiridin-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de *tert*-butilo (20 mg, 0,028 mmol) en DCM (0,5 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 16 h. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se trituró con Et₂O. El sólido resultante se recogió por filtración y se enjuagó con Et₂O para producir una sal TFA de 2,6-bis(2-((1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-1,5-naftiridina (26 mg, 0,022 mmol, rendimiento del 78 %) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 1,41 min; m/z 525 [M+H]⁺. (Columna PHENOMENEX® Luna 3,0 x 50 mm S10. Disolvente A = agua al 90 %: metanol al 10 %: TFA al 0,1 %. Disolvente B = agua al 10 %:metanol al 90 %: TFA al 0,1 %. Caudal = 4 ml/min. % B inicio = 0. % B final = 100. Tiempo de gradiente = 3 min. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,61 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,51 (2H, s), 8,40 (2H, d, J = 9,0 Hz), 8,23 (2H, dd, J = 8,5, 1,5 Hz), 7,81 (2H, d, J = 8,5 Hz), 4,74 - 4,97 (2H, m), 3,47 - 3,57 (2H, m), 2,78 - 2,88 (2H, m), 2,52 - 2,65 (2H, m), 2,04 - 2,15 (2H, m), 1,22 - 1,33 (2H, m), 0,99 - 1,11 (2H, m).

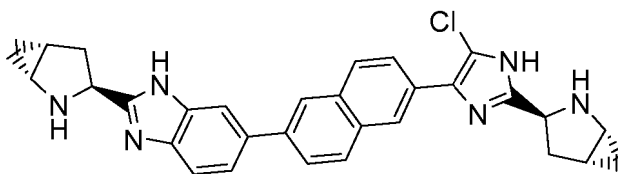
Esquema 23



20 Intermedio 91

(1R,3S,5R)-3-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-naftil)-5-cloro-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de *tert*-butilo

Se añadió NCS (20 mg, 0,15 mmol) en porciones a una solución en agitación de (1R,3S,5R)-3-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de *tert*-butilo (183 mg, 0,272 mmol) en DMF (5 ml) a ta. Después, la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 3 h. La reacción se enfrió a 0 °C, se añadió NCS adicional (15 mg, 0,112 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h a 50 °C. La reacción se diluyó con agua (2 ml) y metanol (2 ml), los volátiles se retiraron y el producto en bruto se purificó por HPLC prep (TFA) para producir una sal TFA de (1R,3S,5R)-3-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-naftil)-5-cloro-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de *tert*-butilo (140,4 mg) en forma de un sólido de color naranja. tiempo de retención CL-EM 1,822 min; m/z 707,54 (1:1) (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire C18 4,6 x30mm 5 μm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100%/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0%/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min en donde el Disolvente A fue metanol al 10%/agua al 90%/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue agua al 10%/metanol al 90%/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,27 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 8,03 - 8,18 (m, 4H), 7,87 - 7,98 (m, 3H), 5,04 - 5,10 (m, 1H), 4,63 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,71 (s a, 1H), 3,63 (s a, 1H), 2,74 -2,87 (m, 1H), 2,59 (dd, J = 13,3, 8,7 Hz, 1H), 2,51 (s a, 1H), 2,41 (ddd, J = 13,6, 6,7, 6,6 Hz, 1H), 1,86 - 1,95 (m, 1H), 1,78 (s a, 1H), 1,12 - 1,63 (m, 18H), 0,97 (ddd, J = 8,7, 6,0, 5,8 Hz, 1H), 0,79 - 0,91 (m, 2H), 0,66 (s a, 1H).

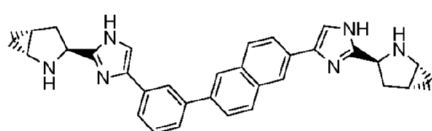
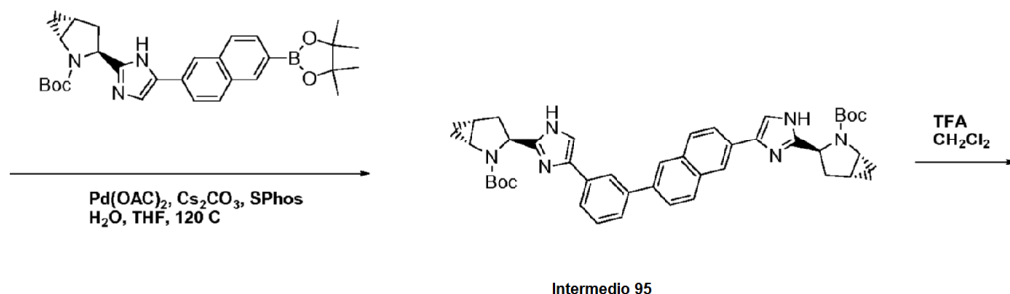
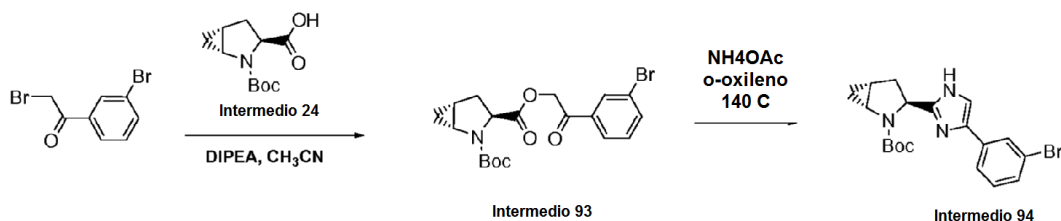


Intermedio 92

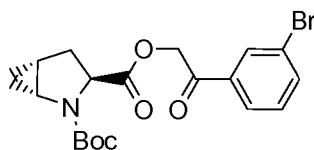
- 5 2-((1R,3S,5R)-2-Azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-5-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-azabicyclo [3.1.0]hex-3-il)-4-cloro-1H-imidazol-5-il)-2-naftil)-1H-benzoimidazol

Se añadió TFA (2 ml, 26,0 mmol) a una solución de una sal TFA de (1R,3S,5R)-3-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-naftil)-5-cloro-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de *tert*-butilo (131 mg, 0,140 mmol) en DCM (10 ml) y la mezcla se agitó durante 3 h a ta. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se recogió en MeOH y se filtró a través de un cartucho Strata XC MCX. El cartucho se lavó con metanol y el compuesto se liberó del cartucho eluyendo con una solución 2 M de amoniaco/metanol. El filtrado de amoniaco/metanol se evaporó a presión reducida para producir 2-((1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-5-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-4-cloro-1H-imidazol-5-il)-2-naftil)-1H-benzoimidazol (55 mg, 0,11 mmol) en forma de un sólido de color castaño. tiempo de retención CL-EM 10 1,375 min; m/z 507,33 (1:1) (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire C18 4,6 x30mm 5 μm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100%/Disolvente B al 0% a Disolvente A al 0%/Disolvente B al 100%, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min en donde el Disolvente A fue metanol al 10%/agua al 90%/TFA al 0,1% y el Disolvente B fue agua al 10%/metanol al 90%/TFA al 0,1%. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,26 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,00 - 8,09 (m, 3H), 7,92 (ddd, J = 12,1, 8,6, 1,8 Hz, 2H), 7,85 (dd, J = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,96 (dd, J = 11,0, 7,6 Hz, 1H), 4,64 (t ap., J = 9,3 Hz, 1H), 3,53 - 3,59 (m, 1H), 3,44 - 3,50 (m, 1H), 2,82 (dd, J = 13,0, 7,5 Hz, 1H), 2,61 - 2,74 (m, 3H), 2,03 - 2,15 (m, 2H), 1,24 - 1,30 (m, 1H), 1,18 - 1,24 (m, 1H), 0,96 - 1,09 (m, 2H).

Esquema 24



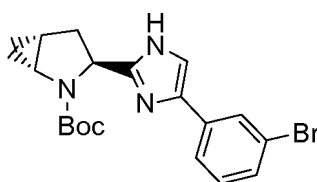
Intermedio 96



Intermedio 93

5 2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxilato de (1R,3S,5R)-3-(2-(3-bromofenil)-2-oxoetil)2-*tert*-butilo

Se añadió DIPEA (2,79 ml, 16,0 mmol) a una suspensión en agitación de ácido (1R,3S,5R)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico (2,00 g, 8,80 mmol) y 2-bromo-1-(3-bromofenil)etanona (2,22 g, 8,00 mmol) en acetonitrilo (25 ml) (la solución se volvió transparente y de color ámbar) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. La reacción se concentró y se purificó a través de BIOTAGE® (80 g de SiO₂, EtOAc al 10-25 %/hexanos) para producir 2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxilato de (1R,3S,5R)-3-(2-(3-bromofenil)-2-oxoetil)2-*tert*-butilo (3,37 g, 7,94 mmol) en forma de un aceite viscoso de color amarillo claro. tiempo de retención CL-EM 1,853 min; m/z 423 y 425,98 (1:1) (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters XTERRA® MS 7u C18 de 3,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 5 %/H₂O al 95 %/acetato amónico 10 mM y el Disolvente B fue H₂O al 5 %/MeOH al 95 %/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,04 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,38 (dd, *J* = 8,0, 7,8 Hz, 1H), 5,58 - 5,10 (m, 2H), 4,23 (s a, 1H), 3,62 - 3,39 (m, 1H), 2,58 (dt, *J* = 13,3, 6,5 Hz, 1H), 2,46 (dd, *J* = 13,3, 9,5 Hz, 1H), 1,73 - 1,51 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 0,85 (s a, 1H), 0,51 (s, 1H).



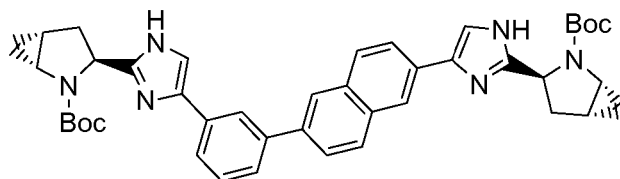
25

Intermedio 94

3-(4-(3-bromofenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*tert*-butilo

En un recipiente de alta presión de 350 ml, se añadió acetato amónico (5,94 g, 77 mmol) a una solución de 2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxilato (1R,3S,5R)-3-(2-(3-bromofenil)-2-oxoetil)2-*tert*-butilo (3,33 g, 7,85 mmol) en xileno (75 ml) y se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 5 minutos. El recipiente se cerró herméticamente y después se colocó en un baño de aceite que se había calentado a 140 °C (la reacción se volvió de color pardo oscuro) y la reacción se mantuvo a 140 °C durante 11 h. Se añadió acetato amónico adicional (3,0 g) y la reacción se agitó a 145 °C durante 8 h, se enfrió a ta y se agitó (>90 % conversión por CL-EM). La reacción se concentró a alto vacío hasta un aceite de color pardo que se repartió entre DCM (~ 200 ml) y bicarbonato sódico 1/2 sat. (~200 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. La espuma solidificada de color naranja en bruto se purificó en un BIOTAGE® Horizon (EtOAc al 20-50 %/hexanos, 160 g de SiO₂) para producir 3-(4-(3-bromofenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*tert*-butilo (2,03 g, 5,02 mmol) en forma de una espuma solidificada de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 2,450 min; m/z 404 y 406,06 (1:1) (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 10u C18 3,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 5 %/H₂O al 95 %/acetato amónico 10 mM y el Disolvente B fue H₂O al 5 %/MeOH al 95 %/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,89 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 7,42 - 7,32 (m 2H), 7,26 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,72 - 4,61 (m, 1H), 3,62 - 3,53 (m, 1H), 2,51 (dd, *J* = 13,0, 7,8 Hz, 1H), 2,36 - 2,26 (m, 1H), 1,75 - 1,66 (m, 1H), 1,29 (s a, 9H), 0,84 (dt, *J* = 8,0, 5,7 Hz, 1H), 0,63 - 0,57 (m, 1H).

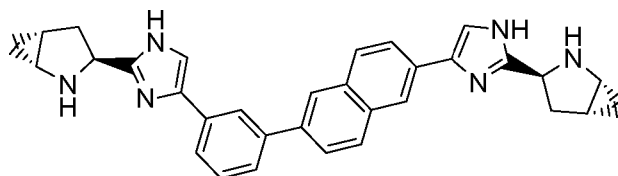
50



Intermedio 95

- 5 (1R,3S,5R)-3-(4-(3-(6-(2-((1S,3R,5S)-2-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-1H-imidazol-4-yl)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de *tert*-butilo

Una solución de 3-(5-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*tert*-butilo (220 mg, 0,395 mmol) (preparado de la misma
 10 manera como el Intermedio 51 a partir del Intermedio 55), 3-(4-(3-bromofenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*tert*-butilo (192 mg, 0,474 mmol) y carbonato de cesio (386 mg, 1,185 mmol) en THF (4 ml) y agua (4 ml) en un matraz de presión de 100 se desgasificó al vacío durante 5 min y después se volvió a llenar con nitrógeno. Se añadió acetato de paladio (II) (8,9 mg, 0,039 mmol) y la mezcla se calentó durante 4 h a 120 °C. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc y se
 15 DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo en bruto se purificó sobre un sistema BIOTAGE® (cartucho de 90 g de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0 a 100 % en hexanos) para producir (1R,3S,5R)-3-(4-(3-(6-(2-((1S,3R,5S)-2-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-1H-imidazol-4-yl)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de *tert*-butilo (142 mg, 0,203 mmol) en forma de un sólido de color amarillo.
 20 tiempo de retención CL-EM 1,585 min; m/z 699,57 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire C18 4,6 x30mm 5µm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min en donde el
 25 Disolvente A fue metanol al 10 %/agua al 90 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue agua al 10 %/metanol al 90 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,33 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,20 - 8,24 (m, 1H), 8,14 - 8,20 (m, 1H), 8,10 - 8,14 (m, 1H), 7,97 - 8,07 (m, 3H), 7,94 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,87 - 7,92 (m, 1H), 7,77 - 7,82 (m, 1H), 7,67 - 7,74 (m, 1H), 4,84 - 4,96 (m, 2H), 3,67 (s a, 2H), 2,69 - 2,80 (m, 2H), 2,47 (s a, 2H), 1,82 - 1,91 (m,
 30 2H), 1,19 - 1,63 (m, 18H), 0,89 - 0,97 (m, 2H), 0,77 (s a, 2H).

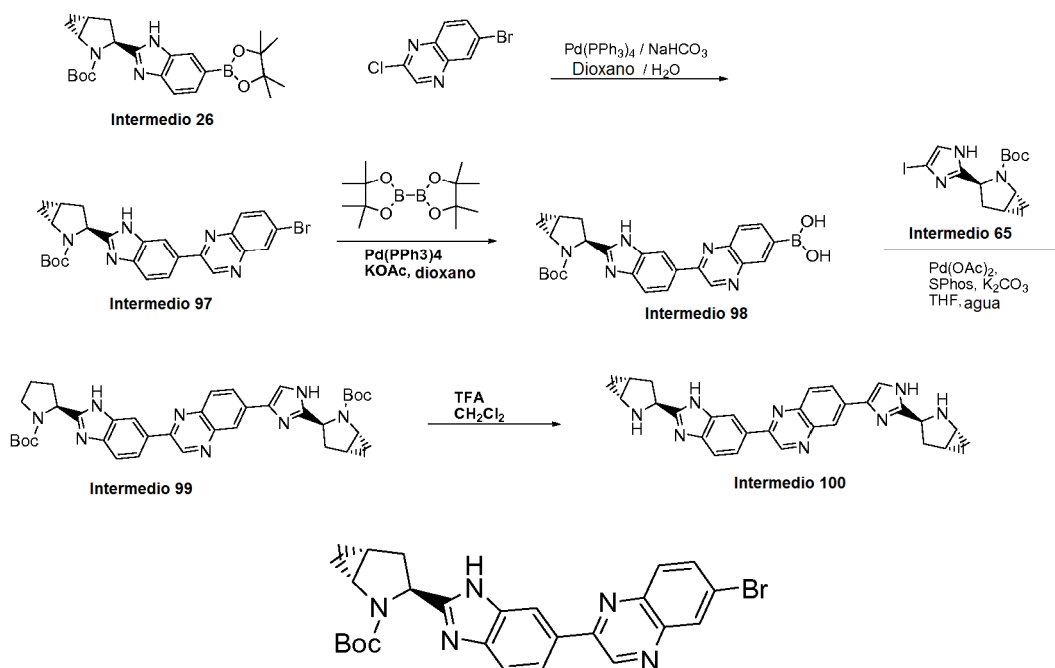


Intermedio 96

- 35 (1R,3S,5R)-3-(4-(3-(6-(2-((1S,3R,5S)-2-Azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-1H-imidazol-4-yl)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano

Se añadió TFA (2 ml, 26,0 mmol) a una solución de (1R,3S,5R)-3-(4-(3-(6-(2-((1S,3R,5S)-2-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-1H-imidazol-4-yl)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de
 40 *tert*-butilo (130 mg, 0,20 mmol) en DCM (2 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h a TA. Los volátiles se retiraron al vacío y el producto en bruto se purificó por HPLC prep (metanol/agua, TFA al 0,1 %) para producir una sal TFA de (1R,3S,5R)-3-(4-(3-(6-(2-((1S,3R,5S)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-1H-imidazol-4-yl)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano (103 mg) en forma de un sólido de color castaño. tiempo de retención CL-EM 1,303 min; m/z
 45 499,13 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire C18 4,6 x30mm 5 µm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min en donde el Disolvente A fue metanol al 10 %/agua al
 50 90 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue agua al 10 %/metanol al 90 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,33 (s, 1H), 8,22 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 8,02 (dd, J = 8,6, 5,8 Hz, 2H), 7,90 - 7,97 (m, 2H), 7,75 - 7,82 (m, 4H), 7,58 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,74 - 4,78 (m, 2H), 3,46 - 3,53 (m, 2H), 2,64 - 2,74 (m, 4H), 2,04 - 2,12 (m, 2H), 1,19 - 1,26 (m, 2H), 1,02 (ddd, J = 14,2, 7,3, 7,2 Hz, 2H).

Esquema 25



5

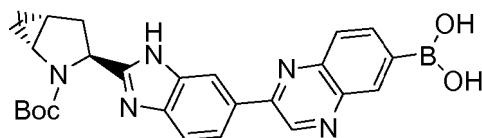
Intermedio 97

3-(6-(6-bromoquinoxalin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*tert*-butilo

10

Se añadió $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (28,5 mg, 0,025 mmol) a una solución desgasificada de 6-bromo-2-cloroquinoxalina (60 mg, 0,246 mmol), 3-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*tert*-butilo (115 mg, 0,271 mmol) y bicarbonato sódico (62,1 mg, 0,739 mmol) en dioxano (1 ml) y H_2O (0,2 ml) y la mezcla se agitó a 110 °C durante 2 h y después a 120 °C durante 2 h. La reacción se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó por HPLC prep (TFO-MeOH con tampón NH_4OAc 10mM) para producir 3-(6-(6-bromoquinoxalin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*tert*-butilo (102,2 mg, 0,202 mmol, rendimiento del 82 %) en forma de un sólido de color amarillo brillante. tiempo de retención CL-EM 2,31 min; m/z 506 $[\text{M}+\text{H}]^+$. (Columna PHENOMENEX® Luna 3,0 x 50 mm S10. Disolvente A = agua al 90 %:metanol al 10 %: TFA al 0,1 %. Disolvente B = agua al 10 %:metanol al 90 %: TFA al 0,1 %. Caudal = 4 ml/min. % B inicio = 0. % B final = 100. Tiempo de gradiente = 3 min. Longitud de onda = 220).

20



Intermedio 98

25

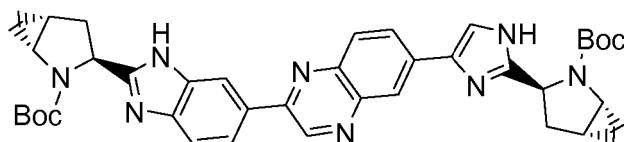
ácido 2-(2-((1R,3S,5R)-2-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)quinoxalin-6-ilborónico

30

Se añadió $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (23,28 mg, 0,020 mmol) a una solución desgasificada de 3-(6-(6-bromoquinoxalin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*tert*-butilo (102 mg, 0,201 mmol), KOAc (49,4 mg, 0,504 mmol) y bispinacolatodiboro (113 mg, 0,443 mmol) en dioxano (2 ml) y la reacción se agitó a 83 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (20 ml) y NH_4Cl sat. (ac.) (5 ml). La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró hasta un aceite de color naranja, que se purificó por HPLC prep (H_2O -MeOH con tampón TLA al 0,1 %) para producir ácido 2-(2-((1R,3S,5R)-2-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)quinoxalin-6-ilborónico (57 mg, 0,121 mmol, rendimiento 60,0 %) en forma de un sólido de color naranja. tiempo de retención CL-EM 1,94 min; m/z 472 $[\text{M}+\text{H}]^+$. (Columna PHENOMENEX® Luna 3,0 x 50 mm

35

S10. Disolvente A = agua al 90 %: metanol al 10 %: TFA al 0,1 %. Disolvente B = agua al 10 %: metanol al 90 %: TFA al 0,1 %. Caudal = 4 ml/min. % B inicio = 0. % B final = 100. Tiempo de gradiente = 3 min. Longitud de onda = 220).

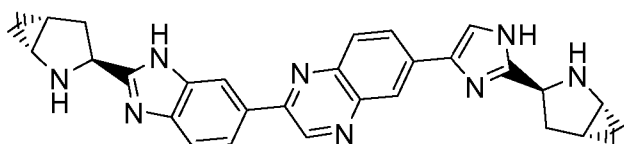


5

Intermedio 99

10 (1R,3S,5R)-3-(4-(2-(2-((1R,3S,5R)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo [3.1.0]hex-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il)-6-quinoxalinil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de *tert*-butilo

Se añadió Pd(OAc)₂ (2,67 mg, 0,012 mmol) a una solución desgasificada de ácido 2-(2-((1R,3S,5R)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)quinoxalin-6-ilborónico (56 mg, 0,119 mmol), 3-(5-yodo-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*tert*-butilo (66,9 mg, 0,178 mmol), 15 diclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (9,76 mg, 0,024 mmol) y K₂CO₃ (49,3 mg, 0,356 mmol) en THF (1 ml) y agua (0,25 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 2 h. La reacción se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó por HPLC prep (H₂O-MeOH con tampón NH₄OAc 10mM) para producir 3-(5-(2-(2-((1R,3S,5R)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*tert*-butilo (32 mg, 0,047 mmol) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de 20 retención CL-EM 1,89 min; m/z 675 [M+H]⁺. (Columna PHENOMENEX® Luna 3,0 x 50 mm S10. Disolvente A = agua al 95 %/metanol al 5 %/acetato amónico 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %/metanol al 95 %/acetato amónico 10 mM. Caudal = 4 ml/min. % B inicio = 0. % B final = 100. Tiempo de gradiente = 2 min. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 9,44 (s, 1H), 8,45 (s a, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,23 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,69 - 7,76 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 4,69 - 4,78 (m, 1H), 4,49 - 4,57 (m, 1H), 3,56 - 3,70 (m, 25 2H), 2,50 - 2,73 (m, 2H), 2,31 - 2,47 (m, 2H), 1,67 - 1,86 (m, 2H), 1,31 (s a, 18H), 0,82 - 0,95 (m, 2H), 0,54 - 0,75 (m, 2H).

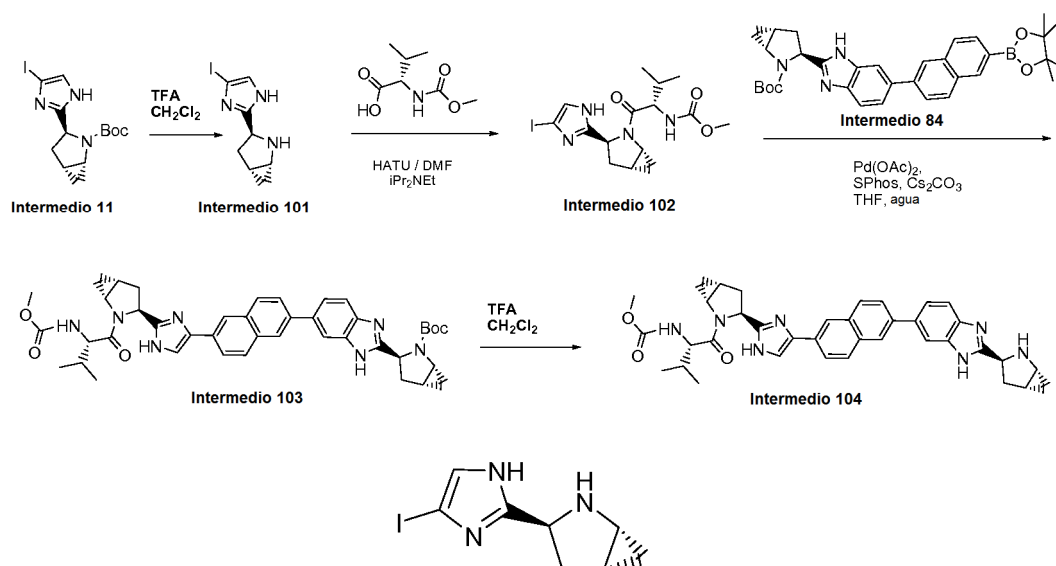


30 Intermedio 100

2-(2-((1R,3S,5R)-2-Azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il)-6-(2-((1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)quinoxalina

35 Se añadió TFA (0,25 ml, 3,24 mmol) a una solución de 3-(5-(2-(2-((1R,3S,5R)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)quinoxalin-6-il)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*tert*-butilo (30 mg, 0,044 mmol) en DCM (0,5 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 16 h. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se trituró con Et₂O para producir una sal TFA de 2-(2-((1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-6-(2-((1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-imidazol-5-il)quinoxalina (32,7 mg) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 1,33 min; m/z 475 [M+H]⁺. (Columna PHENOMENEX® Luna 3,0 x 50 mm S10. Disolvente A = agua al 90 %: metanol al 10 %: TFA al 0,1 %. Disolvente B = agua al 10 %: metanol al 90 %: TFA al 0,1 %. Caudal = 4 ml/min. % B inicio = 0. % B final = 100. Tiempo de gradiente = 3 min. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 9,47 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,31 (dd, J = 8,8, 1,8 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 8,5, 1,3 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,85 - 4,97 (m, 1H), 4,67 (dd, J = 10,8, 7,5 Hz, 1H), 3,45 - 3,57 (m, 2H), 2,77 - 2,86 (m, 1H), 45 2,65 - 2,74 (m, 1H), 2,52 - 2,65 (m, 2H), 2,02 - 2,15 (m, 2H), 1,18 - 1,30 (m, 2H), 0,95 - 1,09 (m, 2H).

Esquema 26

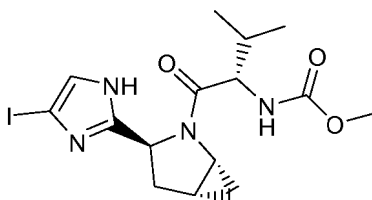


5

Intermedio 101

(1R,3S,5R)-3-(4-Yodo-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano

- 10 Se añadió gota a gota TFA (1 ml, 12,98 mmol) a una solución de 3-(5-yodo-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*tert*-butilo (450 mg, 1,20 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, después, los volátiles se retiraron y el residuo se recogió en MeOH (5 ml) y se filtró a través de un cartucho XC MCX. El cartucho se lavó con metanol (30 ml) y el compuesto se liberó del cartucho eluyendo con una solución 2 M de amoniaco/metanol (40 ml) y se concentró para
- 15 dar (1R,3S,5R)-3-(5-yodo-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano (283 mg, 1,03 mmol, rendimiento del 86 %) en forma de un sólido de color blanco. tiempo de retención CL-EM 0,448 min; m/z 275,94 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire C18 4,6 x30mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min en donde el Disolvente A fue metanol al 10 %/agua al 90 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue agua al 10 %/metanol al 90 %/TFA al 0,1 %.
- 20 Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,17 (s, 1H), 4,20 (dd, J = 10,4, 7,3 Hz, 1H), 3,08 (td, J = 6,2, 2,6 Hz, 1H), 2,38 (dd, J = 12,5, 7,3 Hz, 1H), 2,19 (ddd, J = 12,7, 10,5, 4,9 Hz, 1H), 1,68 - 1,74 (m, 1H), 0,85 (ddd, J = 6,6, 4,4, 2,8 Hz, 1H), 0,61 - 0,67 (m, 1H).

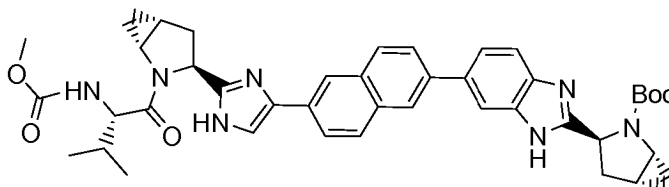


30 Intermedio 102

(S)-1-((1R,3S,5R)-3-(4-yodo-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo

- 35 Se añadió HATU (464 mg, 1,22 mmol) a una solución de (1R,3S,5R)-3-(5-yodo-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano (280 mg, 1,02 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonylamino)-3-metilbutanoico (214 mg, 1,22 mmol) y DIEA (1,8 ml, 10 mmol) en DMF (3 ml). La mezcla de reacción se agitó 2 h a temperatura ambiente y después se diluyó con MeOH (5 ml) y agua (5 ml). Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se purificó con cromatografía ultrarrápida (la muestra se cargó seca sobre gel de sílice y eluyendo con acetato de etilo 0-100/hexanos) para proporcionar (S)-1-((1R,3S,5R)-3-(5-yodo-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il)-3-metil-

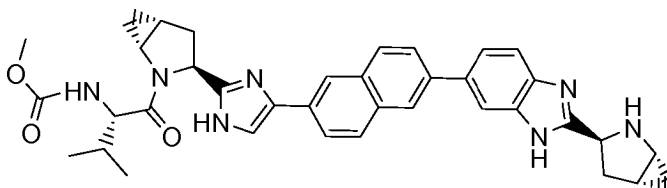
1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo (500 mg, 0,925 mmol, rendimiento del 91 %) en forma de un aceite de color amarillento. tiempo de retención CL-EM 0,850 min; m/z 432,97 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire C18 4,6 x30mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min en donde el Disolvente A fue metanol al 10 %/agua al 90 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue agua al 10 %/metanol al 90 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,09 (s, 1H), 5,09 (dd, J = 8,9, 4,6 Hz, 1H), 4,47 - 4,60 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,59 - 3,62 (m, 1H), 2,39 - 2,49 (m, 1H), 2,29 - 2,39 (m, 1H), 2,12 (dc, J = 13,6, 6,8 Hz, 1H), 1,95 - 2,06 (m, 1H), 1,11 (dt, J = 8,6, 5,5 Hz, 1H), 0,94 - 1,02 (m, 3H), 0,91 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,76 (s a, 1H).



15 Intermedio 103

3-(6-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-imidazol-4-il)naftalen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*terc*-butilo

Una solución de 3-(6-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*terc*-butilo (573 mg, 1,04 mmol), (S)-1-((1R,3S,5R)-3-(5-yodo-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de (1R,3S,5R)-*terc*-butilo (374 mg, 0,87 mmol), diciclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (SPHOS, 71,0 mg, 0,173 mmol) y carbonato de cesio (846 mg, 2,60 mmol) en THF (7,9 ml) y agua (0,8 ml) se desgasificó a 0 °C al vacío durante 5 min y después el reactor se volvió a llenar con nitrógeno. Se añadió acetato de paladio (II) (19,4 mg, 0,087 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 3 h. Se añadió agua a la solución enfriada y la reacción se diluyó adicionalmente con EtOAc (15 ml). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron a través de una capa de tierra de diatomeas (CELITE®) y los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo se purificó con cromatografía ultrarrápida (la muestra se cargó seca sobre gel de sílice y eluyó con acetato de etilo del 20-100 %/ hexanos, después MeOH al 5 %/DCM) para proporcionar 3-(6-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-imidazol-5-il)naftalen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*terc*-butilo (246 mg, 0,337 mmol, rendimiento del 39,0 %). tiempo de retención CL-EM 1,448 min; m/z 730,21 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire C18 4,6 x30mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min en donde el Disolvente A fue metanol al 10 %/agua al 90 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue agua al 10 %/metanol al 90 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,32 (s a, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,03 - 8,19 (m, 4H), 7,96 - 8,03 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,85 - 7,96 (m, 2H), 5,18 (dd, J = 9,0, 7,0 Hz, 1H), 5,09 (dd, J = 8,9, 7,6 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 3,81 - 3,89 (m, 1H), 3,65 - 3,75 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,68 - 2,86 (m, 2H), 2,52 (dt, J = 13,6, 6,8 Hz, 2H), 2,15 - 2,29 (m, 1H), 2,06 - 2,15 (m, 1H), 1,85 - 1,95 (m, 1H), 1,51 (s a, 4H), 1,41 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 1,27 (s, 1H), 1,20 (s a, 3H), 1,12 (ddd, J = 8,7, 6,0, 5,9 Hz, 1H), 1,04 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,87 - 1,00 (m, 5H), 0,83 (s a, 1H).

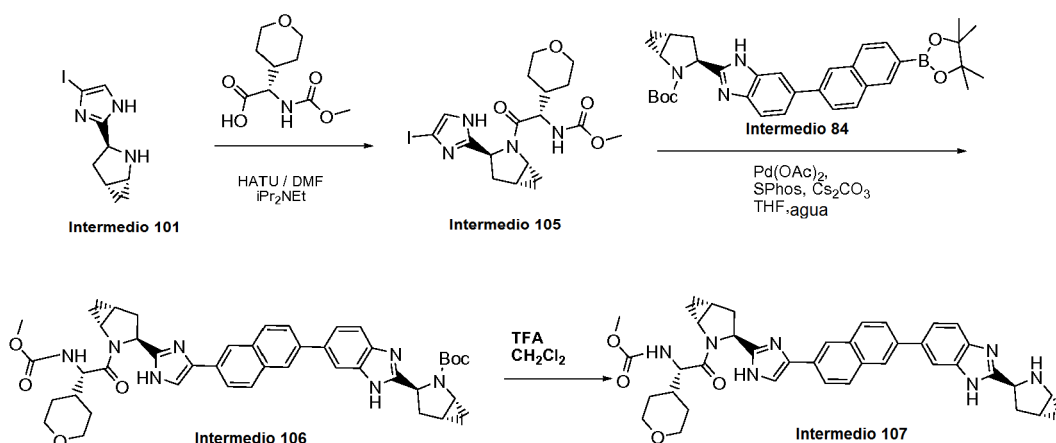


Intermedio 104

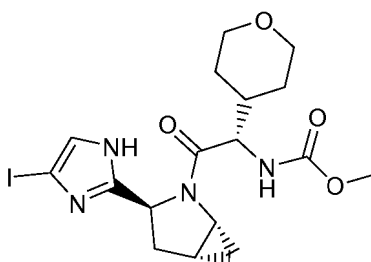
(S)-1-((1R,3S,5R)-3-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo

TFA (2 ml), se añadió a una solución de 3-(6-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-imidazol-5-il)naftalen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*tert*-butilo (226 mg, 0,310 mmol) en DCM (5 ml) y la reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La solución se concentró al vacío y el residuo se recogió en MeOH (10 ml) y se filtró a través de un cartucho Strata XC MCX y se lavó con metanol (25 ml). El compuesto se liberó del cartucho lavando la columna con una solución 2 M de amoniaco/metanol (10 ml) y se concentró a presión reducida para dar a (S)-1-((1R,3S,5R)-3-(5-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo (131 mg, 0,208 mmol) en forma de un sólido de color castaño. tiempo de retención CL-EM 1,235 min; m/z 630.17 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire C18 4,6 x30mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min en donde el Disolvente A fue metanol al 10 %/agua al 90 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue agua al 10 %/metanol al 90 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,16 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,92 (dd, J = 8,3, 6,3 Hz, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,78 - 7,85 (m, 2H), 7,60 - 7,69 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 5,20 (dd, J = 8,8, 4,8 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,28 (dd, J = 9,8, 7,8 Hz, 1H), 3,66 - 3,76 (m, 4H), 3,35 - 3,41 (m, 2H), 3,03 (td, J = 6,0, 2,5 Hz, 1H), 2,40 - 2,59 (m, 3H), 2,12 - 2,25 (m, 2H), 1,99 - 2,09 (m, 1H), 1,59 - 1,68 (m, 1H), 1,10 - 1,18 (m, 1H), 1,00 - 1,08 (m, 3H), 1,04 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,91 - 1,04 (m, 1H), 0,95 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,76 - 0,84 (m, 2H), 0,50 - 0,59 (m, 1H).

Esquema 27



25



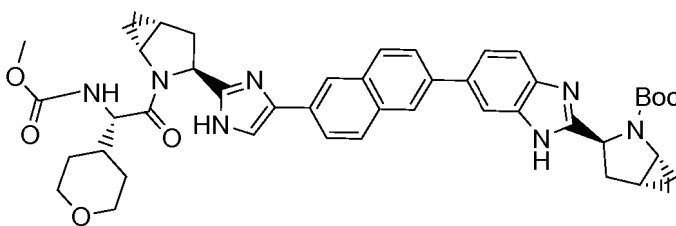
Intermedio 105

30 (S)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-yodo-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilcarbamato de metilo

Se añadió HATU (846 mg, 2,23 mmol) a una solución de (1R,3S,5R)-3-(5-yodo-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano (510 mg, 1,85 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acético (483 mg, 2,23 mmol) y DIEA (3,24 ml, 18,5 mmol) en DMF (5 ml) y la reacción se agitó 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH (5 ml) y agua (5 ml). Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se purificó con cromatografía ultrarrápida (la muestra se cargó seca sobre gel de sílice y eluyó con acetato de etilo del 0-100 %/hexanos, después MeOH al 10 %/DCM) para proporcionar el (S)-2-((1R,3S,5R)-3-(5-yodo-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilcarbamato de metilo (370 mg, 0,780 mmol, rendimiento del 42,1 %) en forma de una espuma de color blanco. Se purificó adicionalmente el material impuro en

40

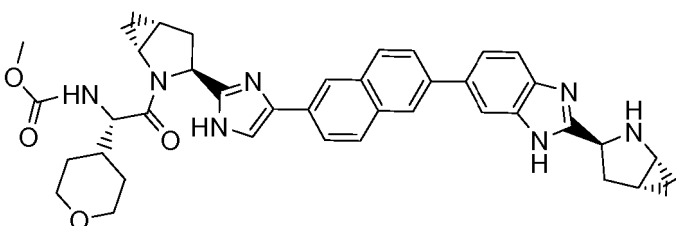
HPLC de fase inversa (agua/metanol, TFA al 0,1 %) para proporcionar la sal TFA de (S)-2-((1R,3S,5R)-3-(5-yodo-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilcarbamato de metilo, (387 mg) en forma de un aceite incoloro. tiempo de retención CL-EM 0,690 min; m/z 474,95 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire C18 4,6 x30mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min en donde el Disolvente A fue metanol al 10 %/agua al 90 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue agua al 10 %/metanol al 90 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (sal TFA, 500 MHz, MeOD) δ ppm 7,58 (s, 1H), 5,04 (dd, J = 9,2, 6,7 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,96 (td, J = 11,7, 3,1 Hz, 2H), 3,74 - 3,81 (m, 1H), 3,65 - 3,73 (m, 3H), 3,35 - 3,44 (m, 2H), 2,61 (dd, J = 13,6, 9,3 Hz, 1H), 2,37 (ddd, J = 13,6, 6,7, 6,5 Hz, 1H), 1,96 - 2,09 (m, 2H), 1,37 - 1,62 (m, 4H), 1,06 (dt, J = 8,8, 5,9 Hz, 1H), 0,84 (td, J = 5,6, 2,4 Hz, 1H).



Intermedio 106

3-(6-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-imidazol-4-il)naftalen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-terc-butilo

Una suspensión de 3-(6-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-terc-butilo (407 mg, 0,738 mmol), una sal TFA de (S)-2-((1R,3S,5R)-3-(5-yodo-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilcarbamato de metilo (350 mg), diciclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (60,6 mg, 0,148 mmol) y carbonato de cesio (721 mg, 2,21 mmol) en THF (6,7 ml) y agua (0,7 ml) se desgasificó at 0 °C al vacío durante 5 min y después el reactor se volvió a llenar con nitrógeno. Se añadió acetato de paladio (II) (16,6 mg, 0,074 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. Los volátiles se retiraron al vacío y la mezcla se diluyó con agua (20 ml) y EtOAc (20 ml). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó con cromatografía ultrarrápida (la muestra se cargó seca sobre gel de sílice y eluyó con acetato de etilo del 20-100 %/hexanos, después MeOH al 10 %/DCM). El residuo se purificó de nuevo por HPLC de fase inversa (agua/metanol, TFA al 0,1 %) para proporcionar la sal TFA de 3-(6-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-imidazol-5-il)naftalen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-terc-butilo (231 mg) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 1,395 min; m/z 772,31 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire C18 4,6 x30mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min en donde el Disolvente A fue metanol al 10 %/agua al 90 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue agua al 10 %/metanol al 90 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (sal TFA, 500 MHz, MeOD) δ ppm 8,31 (s, 2H), 8,09 - 8,18 (m, 3H), 8,05 (dd, J = 8,7, 1,7 Hz, 1H), 7,97 - 8,02 (m, 2H), 7,91 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 8,7, 1,7 Hz, 1H), 5,16 (dd, J = 9,2, 7,0 Hz, 1H), 5,01 - 5,09 (m, 1H), 4,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,91 - 4,02 (m, 3H), 3,83 - 3,89 (m, 1H), 3,70 (s a, 4H), 3,35 - 3,45 (m, 2H), 2,68 - 2,83 (m, 2H), 2,45 - 2,57 (m, 2H), 2,04 - 2,16 (m, 2H), 1,90 (s a, 1H), 1,43 - 1,61 (m, 8H), 1,14 - 1,31 (m, 4H), 1,07 - 1,13 (m, 1H), 0,97 (dt, J = 8,8, 5,8 Hz, 1H), 0,91 (s a, 1H), 0,82 (s a, 1H).

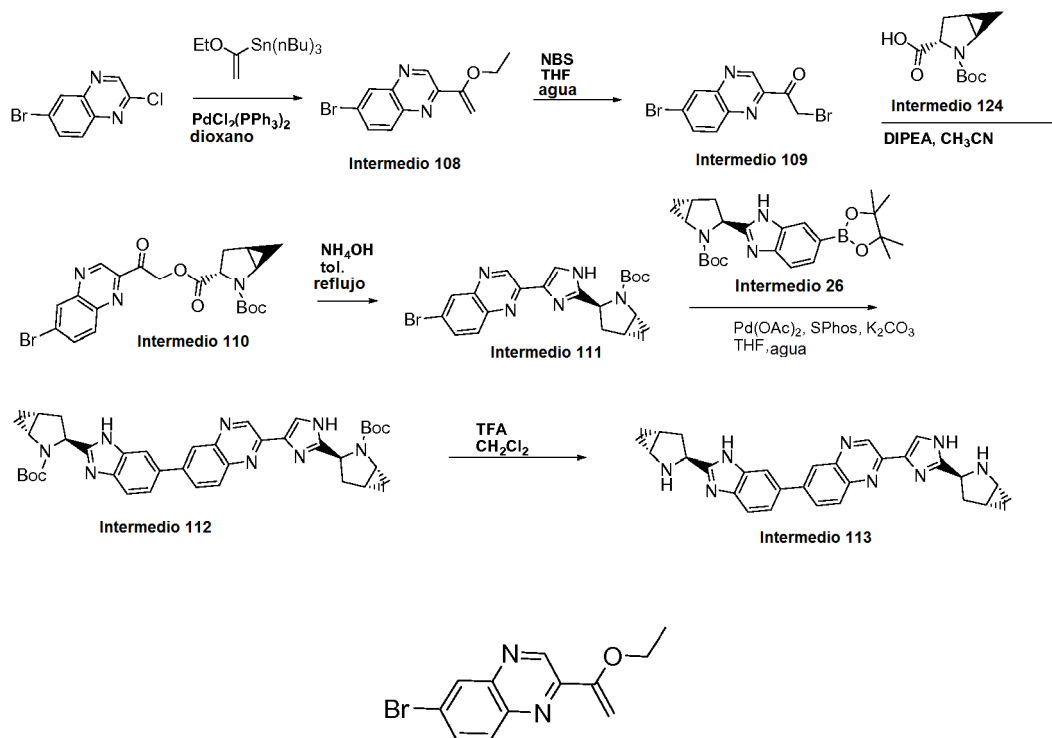


Intermedio 107

5 (S)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilcarbamato de metilo

Se añadió TFA (2 ml, 26,0 mmol) a una solución de una sal TFA de 3-(6-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-imidazol-5-il)naftalen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*tert*-butilo (150 mg) en DCM y la
 10 mezcla se agitó durante 2 h a ta. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se recogió en MeOH (15 ml), se filtró a través de un cartucho de Strata XC MCX (lg) y se lavó con metanol. El compuesto se liberó del cartucho lavando la columna con una solución 2 M de amoniaco/metanol (20 ml) y se concentró para dar (S)-2-((1R,3S,5R)-3-(5-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-azabicyclo [3.1.0]hexan-3-il)-1H-benzo [d] imidazol-6-il)naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilcarbamato de metilo (100 mg, 0,149 mmol) en forma
 15 de un sólido de color blanco. tiempo de retención CL-EM 1,772 min; m/z 670,36 (M-H⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire C18 4,6 x30mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de
 20 análisis de 3 min en donde el Disolvente A fue metanol al 10 %/agua al 90 %/acetato amónico 10 mM y disolvente y el Disolvente B fue agua al 10 %/metanol al 90 %/acetato amónico 10 mM y disolvente. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (sal TFA, 500 MHz, MeOD) δ ppm 8,28 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,05 - 8,10 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,96 - 8,00 (m, 2H), 7,84 (dd, J = 8,7, 1,7 Hz, 1H), 7,75 - 7,82 (m, 2H), 5,16 (dd, J = 9,2, 7,3 Hz, 1H), 4,84 - 4,88
 25 (parcialmente sombreado por MeOD, m, 1H), 4,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,91 - 4,01 (m, 2H), 3,84 - 3,89 (m, 1H), 3,66 - 3,76 (m, 3H), 3,51 - 3,56 (m, 1H), 3,35 - 3,46 (m, 2H), 2,82 (dd, J = 12,8, 7,3 Hz, 1H), 2,73 (dd, J = 13,7, 9,2 Hz, 1H), 2,61 (td, J = 12,0, 4,7 Hz, 1H), 2,53 (ddd, J = 13,8, 6,8, 6,6 Hz, 1H), 2,06 - 2,16 (m, 3H), 1,58 - 1,64 (m, 1H), 1,44 - 1,57 (m, 3H), 1,23 - 1,30 (m, 1H), 1,08 - 1,16 (m, 1H), 1,05 (c, J = 7,8 Hz, 1H), 0,88 - 0,93 (m, 1H).

30 Esquema 28



35

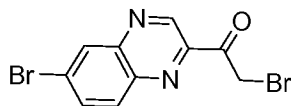
Intermedio 108

6-Bromo-2-(1-etoxivinil)quinoxalina

40 Se añadió diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (II) (17,30 mg, 0,025 mmol) a una solución de 6-bromo-2-cloroquinoxalina (60 mg, 0,246 mmol) y tributil(1-etoxivinil)estannano (107 mg, 0,296 mmol) en dioxano (1,5 ml) y la mezcla se agitó a

ES 2 690 660 T3

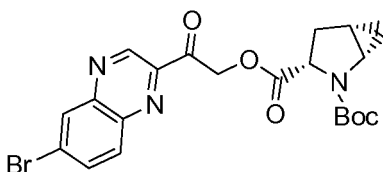
110 °C durante 2 h. La reacción se diluyó con MeOH, y se purificó por HPLC prep (H₂O-MeOH con tampón NH₄OAc 10mM) para producir 6-bromo-2-(1-etoxivinil)quinoxalina (36 mg, 0,129 mmol, rendimiento del 52,3 %) en forma de un sólido de color blanco. tiempo de retención CL-EM 2,76 min; m/z 279 [M+H]⁺. (Columna PHENOMENEX® Luna 3,0 x 50 mm S10. Disolvente A = agua al 90 %: metanol al 10 %: TFA al 0,1 %. Disolvente B = agua al 10 %:metanol al 90 %: TFA al 0,1 %. Caudal = 4 ml/min. % B inicio = 0. % B final = 100. Tiempo de gradiente = 3 min. Longitud de onda = 220).



10 Intermedio 109

2-Bromo-1-(6-bromoquinoxalin-2-il)etanona

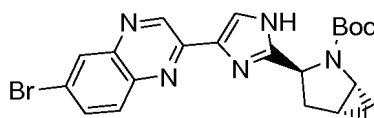
Se añadió NBS (55,1 mg, 0,310 mmol) a una solución de 6-bromo-2-(1-etoxivinil)quinoxalina (72 mg, 0,26 mmol) en THF (2 ml) y agua (0,500 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 2 h. La reacción se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC prep (H₂O-MeOH con tampón NH₄OAc 10mM) para producir 2-bromo-1-(6-bromoquinoxalin-2-il)etanona (50 mg, 0,15 mmol, rendimiento del 59 %) en forma de un sólido de color blanco. tiempo de retención CL-EM 2,40 min; m/z 329 [M+H]⁺. (Columna PHENOMENEX® Luna 3,0 x 50 mm S10. Disolvente A = agua al 90 %: metanol al 10 %: TFA al 0,1 %. Disolvente B = agua al 10 %:metanol al 90 %: TFA al 0,1 %. Caudal = 4 ml/min. % B inicio = 0. % B final = 100. Tiempo de gradiente = 3 min. Longitud de onda = 220).



25 Intermedio 110

2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxilato de (1S,3S,5S)-3-(2-(6-bromoquinoxalin-2-il)-2-oxoetil)2-*tert*-butilo

Se añadió DIPEA (0,040 ml, 0,227 mmol) a una solución de 2-bromo-1-(6-bromoquinoxalin-2-il)etanona (50 mg, 0,152 mmol) y ácido (1R,3S,5R)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico (37,9 mg, 0,167 mmol) en acetonitrilo (1,5 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 16 h. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre EtOAc (20 ml)/NaHCO₃ ac. sat. (5 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para producir 2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxilato de (1R,3S,5R)-3-(2-(6-bromoquinoxalin-2-il)-2-oxoetil)2-*tert*-butilo (63 mg) en bruto, en forma de un sólido de color naranja. tiempo de retención CL-EM 2,74 min; m/z 476 [M+H]⁺. (Columna PHENOMENEX® Luna 3,0 x 50 mm S10. Disolvente A = agua al 90 %: metanol al 10 %: TFA al 0,1 %. Disolvente B = agua al 10 %:metanol al 90 %: TFA al 0,1 %. Caudal = 4 ml/min. % B inicio = 0. % B final = 100. Tiempo de gradiente = 3 min. Longitud de onda = 220).

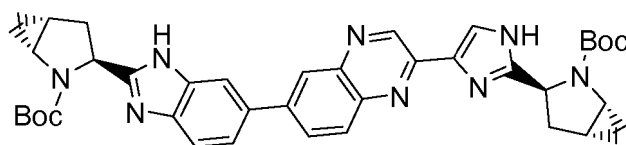


40 Intermedio 111

3-(4-(6-bromoquinoxalin-2-il)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*tert*-butilo

Se añadió NH₄OAc (102 mg, 1,323 mmol) a una solución de 2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxilato de (1R,3S,5R)-3-(2-(6-bromoquinoxalin-2-il)-2-oxoetil)2-*tert*-butilo (63 mg, 0,13 mmol) en tolueno (3 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 4 h. Se añadió NH₄OAc adicional (102 mg, 1,323 mmol) y la reacción se calentó además a 120 °C durante 4 h. La reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y NaHCO₃ ac. sat. (5 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y después se purificó por cromatografía ultrarrápida de sílice (eluyendo con 1:2 de EtOAc/hexano) para producir 3-(4-(6-bromoquinoxalin-2-il)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*tert*-butilo (25 mg, 0,055 mmol) en forma de un sólido de color rojo anaranjado. tiempo de retención CL-EM 2,07 min; m/z 456 [M+H]⁺. (Columna PHENOMENEX® Luna 3,0 x 50 mm S10. Disolvente A = agua al 90 %:

metanol al 10 %: TFA al 0,1 %. Disolvente B = agua al 10 %:metanol al 90 %: TFA al 0,1 %. Caudal = 4 ml/min. % B inicio = 0. % B final = 100. Tiempo de gradiente = 3 min. Longitud de onda = 220).

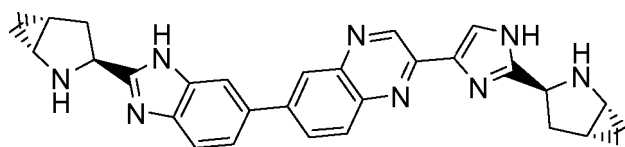


5 Intermedio 112

(1R,3S,5R)-3-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-(*tert*-Butoxicarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-quinoxalinil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato

10 Se añadió Pd(OAc)₂ (1,230 mg, 5,48 µmol) a una suspensión desgasificada de 3-(4-(6-bromoquinoxalin-2-il)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*tert*-butilo (25 mg, 0,055 mmol), K₂CO₃ (22,71 mg, 0,164 mmol), dicitclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (4,50 mg, 10,96 µmol) y 3-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*tert*-butilo (30,3 mg, 0,071 mmol) en THF (1 ml) y agua (0,250 ml) y la mezcla se agitó a 110 °C durante 2 h. La reacción se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó por HPLC prep (H₂O-MeOH con tampón NH₄OAc 10mM) para producir 3-(5-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-2-((1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*tert*-butilo (12 mg, 0,018 mmol, rendimiento del 33 %) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 1,90 min; m/z 675 [M+H]⁺. (Columna PHENOMENEX® Luna 3,0 x 50 mm S10. Disolvente A = agua al 95 %/metanol al 5 %/acetato amónico 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %/metanol al 95 %/acetato amónico 10 mM. Caudal = 4 ml/min. % B inicio = 0. % B final = 100. Tiempo de gradiente = 2 min. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 9,38 (s, 1H), 8,28 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,16 - 8,22 (m, 1H), 8,10 - 8,15 (m, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,66 - 7,76 (m, 2H), 3,54 -3,73 (m, 2H), 2,52 - 2,69 (m, 2H), 2,33 - 2,47 (m, 2H), 1,71 - 1,84 (m, 2H), 1,08 - 1,57 (m, 20H), 0,83 - 0,95 (m, 2H), 0,60 - 0,74 (m, 2H).

25

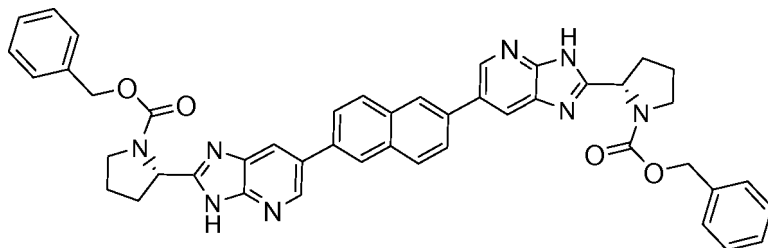


Intermedio 113

30 6-(2-((1R,3S,5R)-2-Azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-2-(2-((1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-imidazol-4-il)quinoxalina

35 Se añadió TFA (0,25 ml, 3,24 mmol) a una solución de 3-(5-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)quinoxalin-2-il)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*tert*-butilo (10 mg, 0,015 mmol) en DCM (0,5 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 16 h. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se trituroó con Et₂O. El sólido resultante se enjuagó con Et₂O para producir una sal TFA de 6-(2-((1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-2-(2-((1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-imidazol-5-il)quinoxalina (10,5 mg) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 1,32 min; m/z 475 [M+H]⁺. (Columna PHENOMENEX® Luna 3,0 x 50 mm S10. Disolvente A = agua al 90 %: metanol al 10 %: TFA al 0,1 %. Disolvente B = agua al 10 %:metanol al 90 %: TFA al 0,1 %. Caudal = 4 ml/min. % B inicio = 0. % B final = 100. Tiempo de gradiente = 3 min. Longitud de onda = 220).

40



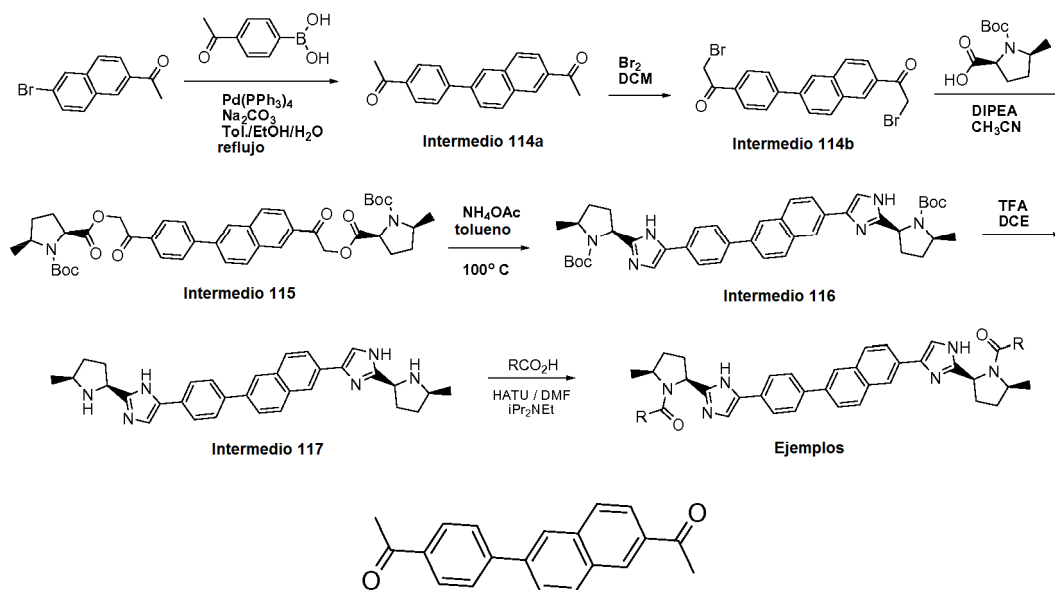
45 Intermedio 114

(2S)-2-(6-(6-(2-((2S)-1-((benciloxi)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-2-naftil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-1-pirrolindincarboxilato de bencilo

Preparado de una manera similar como el Intermedio 39 usando ácido (S)-1-(benciloxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico como un material de partida en lugar de ácido (S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico y los intermedios no estaban protegidos por SEM. Preparado (2S)-2-(6-(6-(2-((2S)-1-((benciloxi)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-2-naftil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-1-pirrolidincarboxilato de bencilo (20,8 mg) en forma de un sólido de color blanco. tiempo de retención CL-EM 1,742 min; m/z 769,41 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna a PHENOMENEX® Luna 10u C18 3,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 5 %/H₂O al 95 %/acetato amónico 10 mM y el Disolvente B fue H₂O al 5 %/acetonitrilo al 95 %/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización.

Esquema 29

15

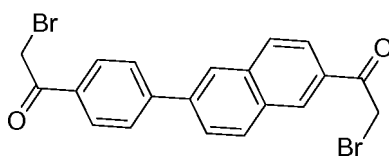


Intermedio 114a

20

1-(4-(6-Acetilnaftalen-2-il)fenil)etanona

Una solución de carbonato sódico (5,43 g, 51,3 mmol) en agua (35 ml) se añadió a una solución en agitación de 1-(6-bromonaftalen-2-il)etanona (2,554 g, 10,25 mmol) y ácido 4-acetilfenilborónico (2,017 g, 12,30 mmol) en tolueno (35,0 ml) y etanol (35,0 ml) y se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 15 min. Después, se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,237 g, 0,205 mmol), y la reacción se lavó abundantemente con nitrógeno y se calentó a 95 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 8 h y después se agitó durante una noche a ta. La reacción se concentró a sequedad a alto vacío y después se repartió entre DCM (~ 200 ml) y agua (~150 ml). Después, la capa orgánica se lavó con salmuera (~ 100 ml), se secó (MsSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se trituró con MeOH (~ 120 ml) y los sólidos restantes se volvieron a disolver en DCM y se concentraron a sequedad (~2,7 g de sólido de color naranja). Este material se disolvió en EtOAc caliente (80 ml) y se dejó enfriar. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración y se enjuagaron con Et₂O para producir 1-(4-(6-acetilnaftalen-2-il)fenil)etanona (1,84 g). tiempo de retención CL-EM 2,443 min; m/z 288,98 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 10u C18 3,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 5 %/H₂O al 95 %/acetato amónico 10 mM y el Disolvente B fue H₂O al 5 %/MeOH al 95 %/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,51 (s, 1 H), 8,05 - 8,16 (m, 5 H), 7,98 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,81 - 7,88 (m, 3 H), 2,76 (s, 3 H), 2,68 (s, 3 H).

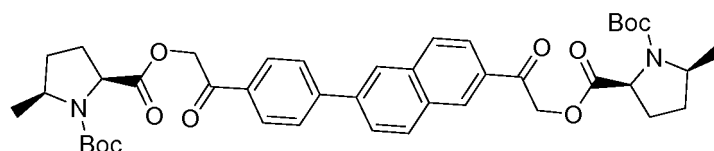


Intermedio 114b

5 2-Bromo-1-(4-(6-(2-bromoacetil)naftalen-2-il)fenil)etanona

Una solución de bromo (0,669 ml, 13,0 mmol) en DCM (10 ml) se añadió a una solución en agitación de 1-(4-(6-acetilnaftalen-2-il)fenil)etanona (1,827 g, 6,34 mmol) en DCM (30 ml) y la reacción se agitó a ta durante 1 d. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (~20 ml) y se concentró a sequedad para producir 2-bromo-1-(4-(6-(2-bromoacetil)naftalen-2-il)fenil)etanona (2,83 g) que se usó sin purificación adicional. tiempo de retención CL-EM 2,708 min; m/z 446,71 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 10u C18 3,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 5 %/H₂O al 95 %/acetato amónico 10 mM y el Disolvente B fue H₂O al 5 %/MeOH al 95 %/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,57 (s, 1 H), 8,07 - 8,17 (m, 5 H), 8,02 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,88 (d, J = 8,8 Hz, 3 H), 4,60 (s, 2 H), 4,51 (s, 2 H).

20

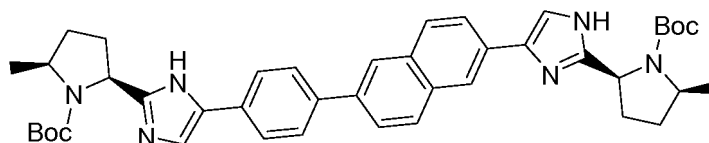


Intermedio 115

25 5-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de (2S,5S)-2-(2-(4-(6-(2-bromoacetil)naftalen-2-il)fenil)-2-oxoetil)-1-terc-butilo

Se añadió base de Base (1,662 ml, 9,52 mmol) a una suspensión en agitación de 2-bromo-1-(4-(6-(2-bromoacetil)naftalen-2-il)fenil)etanona (1,42 g, 3,17 mmol) y ácido (2S,5S)-1-(terc-butoxicarbonil)-5-metilpirrolidina-2-carboxílico (1,45 g, 6,34 mmol) en acetonitrilo (60 ml). La reacción se agitó a ta durante 1 d (lentamente se volvió transparente) y la solución de color naranja transparente se concentró y se purificó en un BIOTAGE® Horizon (160 g SiO₂, EtOAc del 30 - 40 %/hexanos) para producir 5-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de (2S,5S)-2-(2-(4-(6-(2-bromoacetil)naftalen-2-il)fenil)-2-oxoetil)-1-terc-butilo (1,81 g) en forma de una espuma solidificada de color blanquecino. tiempo de retención CL-EM 3,126 min; m/z 765,87 (M+Na). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 10u C18 3,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el Disolvente B fue H₂O al 10 %/MeOH al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,48 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,99 - 8,11 (m, 5 H), 7,86 (d, J = 8,3 Hz, 3 H), 5,24 - 5,76 (m, 4 H), 4,41 - 4,59 (m, 2 H), 3,93 - 4,11 (m, 2 H), 2,28 - 2,42 (m, 4 H), 2,11 (s a, 2 H), 1,77 (s a, 2 H), 1,49 (s a, 9 H), 1,48 (s a, 9 H), 1,35 (s a, 6 H).

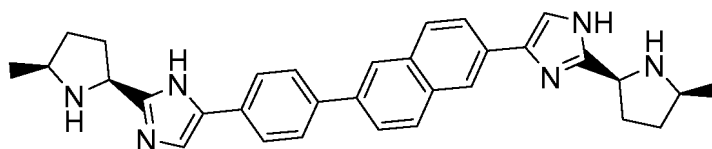
45



Intermedio 116

50 (2S,5S)-2-(4-(4-(6-(2-bromoacetil)naftalen-2-il)fenil)-2-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-5-metil-1-pirrolindincarboxilato de terc-butilo

Se añadió acetato de amonio (3,76 g, 48,7 mmol) a una solución en agitación de 5-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de (2S,5S)-2-(2-(4-(6-(2-((2S,5S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-5-metilpirrolidina-2-carbonilo)acetil)naftalen-2-il)fenil)-2-oxoetil) 1-*tert*-butilo (1,81 g, 2,437 mmol) en tolueno (40 ml) y la suspensión se agitó a ta durante 10 min antes de calentarse a 100 °C durante 12 h. La reacción se enfrió a ta, se concentró a sequedad y el residuo se repartió entre DCM (~150 ml) y NaHCO₃ (ac.) 1/2 sat (~150 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (~100 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró hasta un una espuma solidificada de color pardo que se purificó por BIOTAGE® Horizon (160 g de SiO₂, MeOH al 1,5-3 %/DCM) para producir (2S,5S)-2-(4-(4-(6-(2-((2S,5S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-5-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-5-metil-1-pirrolindincarboxilato de *tert*-butilo (1,46 g) en forma de una espuma solidificada de color amarillo anaranjado. tiempo de retención CL-EM 2,92 min; m/z 703,32 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 10u C18 3,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 5 %/H₂O al 95 %/acetato amónico 10 mM y el Disolvente B fue H₂O al 5 %/MeOH al 95 %/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización.

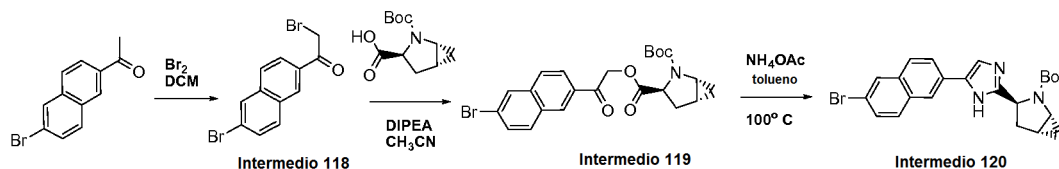


20 Intermedio 117

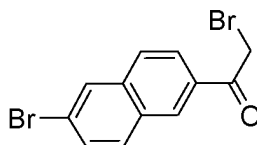
2-((2S,5S)-5-Metil-2-pirrolidinil)-4-(4-(6-(2-((2S,5S)-5-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol

Se añadió gota a gota TFA (0,500 ml, 6,49 mmol) a una solución en agitación de (2S,5S)-2-(4-(4-(6-(2-((2S,5S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-5-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-5-metil-1-pirrolindincarboxilato de *tert*-butilo (228 mg, 0,324 mmol) en DCE (6 ml). Durante la adición, se formó un precipitado que dificultó la agitación. Se añadió DCM (~ 10 ml) y la suspensión se agitó mientras que se añadió el TFA restante. La reacción se agitó a ta durante 30 min, se añadió TFA adicional (~0,5 ml) y la reacción se agitó 3 h. La reacción se concentró para producir una sal TFA de 2-((2S,5S)-5-metil-2-pirrolidinil)-4-(4-(6-(2-((2S,5S)-5-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol (102 mg, 113 mg, 114 mg) en forma de un sólido de color naranja. tiempo de retención CL-EM 2,756 min; m/z 503,14 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 10u C18 3,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 5%/H₂O al 95%/acetato amónico 10 mM y el Disolvente B fue H₂O al 5%/MeOH al 95%/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,32 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,01 (t ap., J = 8,2 Hz, 2 H), 7,85 - 7,95 (m, 6 H), 7,80 (s, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 5,02 (c ap., J = 8,0 Hz, 2 H), 3,92 (dddd, J = 8,7, 7,0, 6,9, 4,8 Hz, 2 H), 2,52 - 2,67 (m, 4 H), 2,38 - 2,49 (m, 2 H), 1,95 - 2,07 (m, 2 H), 1,55 (dd ap., J = 6,7, 4,4 Hz, 6 H).

Esquema 30



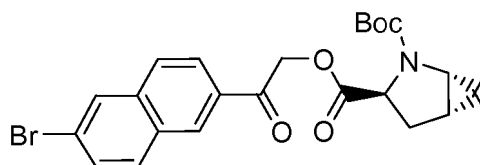
45



Intermedio 118

2-Bromo-1-(6-bromonaftalen-2-il)etanona

- 5 Una solución de bromo (0,682 ml, 13,3 mmol) en DCM (20 ml) se añadió a una solución de 1-(6-bromonaftalen-2-il)etanona (3,30 g, 13,3 mmol) (pureza >90 %) en DCM (60 ml) y la reacción se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se concentró para producir 2-bromo-1-(6-bromonaftalen-2-il)etanona (4,35 g) en forma de un sólido de color blanquecino que se usó sin purificación adicional. tiempo de retención CL-EM 2,177 min; m/z 342,92 (MNa⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 10u C18 2,0x30 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 1 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/TLO al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el Disolvente B fue TLO al 10 %/MeOH al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,49 (s, 1 H), 8,03 - 8,10 (m, 2 H), 7,86 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,67 (dd J = 8,8, 2,0 Hz, 1 H), 4,56 (s, 2 H).



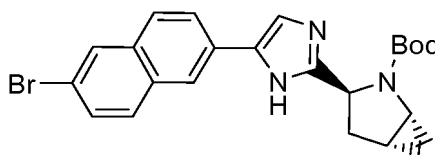
20

Intermedio 119

2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxilato de (1R,3S,5R)-3-(2-(6-bromonaftalen-2-il)-2-oxoetil) 2-*tert*-butilo

- 25 Se añadió DIPEA (3,47 ml, 19,88 mmol) a una solución en agitación de 2-bromo-1-(6-bromonaftalen-2-il)etanona en bruto (4,35 g, 13,3 mmol) y ácido (1R,3S,5R)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico (3,01 g, 13,25 mmol) en acetonitrilo (80 ml) y la reacción se agitó a ta durante una noche. La reacción se concentró a sequedad y se purificó por BIOTAGE® Horizon (160 g de SiO₂, EtOAc del 10-20 %/hexanos). Las fracciones que contenían el producto deseado se dejaron en reposo durante 3 d. Algunas fracciones se habían estrellado cristales grandes (240 mg recogidos, producto deseado puro por RMN ¹H). Todas las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y se concentraron hasta una espuma solidificada de color amarillo que se suspendió con Et₂O (~ 40 ml). El sólido de color blanco que se formó, se recogió por filtración y se enjuagó con Et₂O para producir (2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxilato de 1R,3S,5R)-3-(2-(6-bromonaftalen-2-il)-2-oxoetil) 2-*tert*-butilo (3,24 g). tiempo de retención CL-EM 2,760 min; m/z 472, 474,02 (1:1) (MH⁻). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 10u C18 3,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 5 %/H₂O al 95 %/acetato amónico 10 mM y el Disolvente B fue H₂O al 5 %/MeOH al 95 %/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,61 (s a, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 5,75 - 5,66 (m, 1H), 5,61 - 5,46 (m, 1H), 4,34 - 4,26 (m, 1H), 3,46 (s a, 1H), 2,69 - 2,59 (m, 1H), 2,55 - 2,44 (m, 1H), 1,73 (s a, 1H), 1,54 - 1,43 (m, 9H), 0,88 (s a, 1H), 0,59 - 0,53 (m, 1H).

45



Intermedio 120

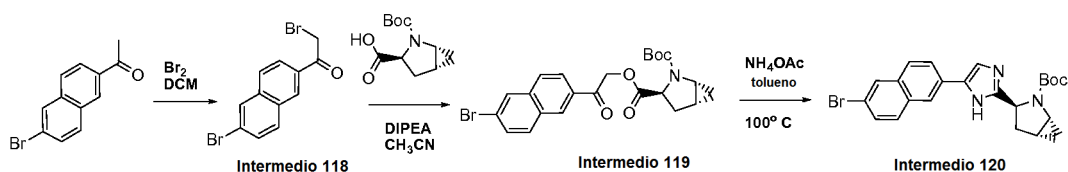
- 50 3-(5-(6-bromonaftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*tert*-butilo

Se disolvieron 2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxilato de (1R,3S,5R)-3-(2-(6-bromonaftalen-2-il)-2-oxoetil) 2-*tert*-butilo (3,46 g, 7,28 mmol) y acetato amónico (11,2 g, 146 mmol) en tolueno (100 ml) y se agitaron. Después, la reacción se puso colocó en un baño de aceite que se había precalentado a 100 °C y se agitó a esa temperatura durante 12 h. La reacción se dejó enfriar a ta, se concentró y se repartió entre DCM (~ 200 ml) y NaHCO₃ ac. 1/2 sat.

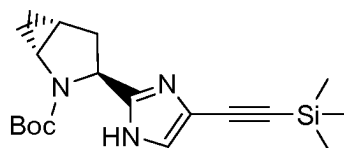
55

(~150 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (-100 ml), se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró hasta un espuma solidificada de color castaño. Este material se purificó en un BIOTAGE® Horizon (160 g de SiO_2 , cargada con DCM, EtOAc al 30-50 %/hexanos) para producir 3-(5-(6-bromonaftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*tert*-butilo (3,05 g) en forma de una espuma solidificada de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 2,238 min; m/z 452,07, 454,02 (1:1) (MH⁻). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x30 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 1 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 5 %/ H_2O al 95 %/acetato amónico 10 mM y el Disolvente B fue H_2O al 5 %/acetonitrilo al 95 %/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ ppm 8,14 (s, 1 H), 7,96 (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H), 7,79 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 7,72 (d, $J = 9,8$ Hz, 2 H), 7,53 (dd $J = 8,8, 2,0$ Hz, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 4,91 (dd $J = 9,0, 5,3$ Hz, 1 H), 3,25 - 3,56 (m, 2 H), 2,40 - 2,51 (m, 1 H), 1,75 - 1,85 (m, 1 H), 1,38 (s, 1 H), 0,86 - 0,93 (m, 1 H), 0,47 - 0,55 (m, 1 H).

Esquema 31



20

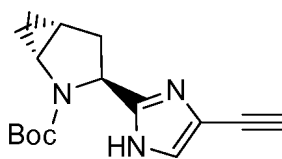


Intermedio 121

25 3-(4-((trimetilsilil)etnil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*tert*-butilo

Se burbujeó nitrógeno a través de una solución de 3-(5-yodo-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*tert*-butilo (1,65 g, 4,40 mmol) y Cu(I) (168 mg, 0,880 mmol) en trietilamina (3,07 ml, 22,0 mmol) y DMF (40 ml) durante 20 min. Después, se añadieron etniltrimetilsilano (2,16 g, 22,0 mmol) y $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (254 mg, 0,220 mmol), la reacción se lavó abundantemente con nitrógeno, se cerró herméticamente y se agitó a ta durante 24 h. La reacción se concentró hasta un aceite de color pardo, y se purificó por BIOTAGE® Horizon (160 g SiO_2 , EtOAc al 20-40 %/hexanos) para producir 3-(5-((trimetilsilil)etnil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*tert*-butilo (980 mg) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 3,230 min; m/z 346,17 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/ H_2O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el Disolvente B fue H_2O al 10 %/MeOH al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ ppm 7,18 (s, 1 H), 4,77 (dd $J = 9,2, 5,1$ Hz, 1 H), 3,20 (s, 1 H), 3,14 - 3,39 (m, 1H), 2,33 (dd $J = 13,2, 9,4$ Hz, 1 H), 1,69 - 1,78 (m, 1 H), 1,34 - 1,56 (m, 1 H), 1,49 (s, 9 H), 0,85 (dt, $J = 8,5, 5,7$ Hz, 1 H), 0,41 - 0,47 (m, 1 H), 0,22 - 0,24 (m, 9 H).

45

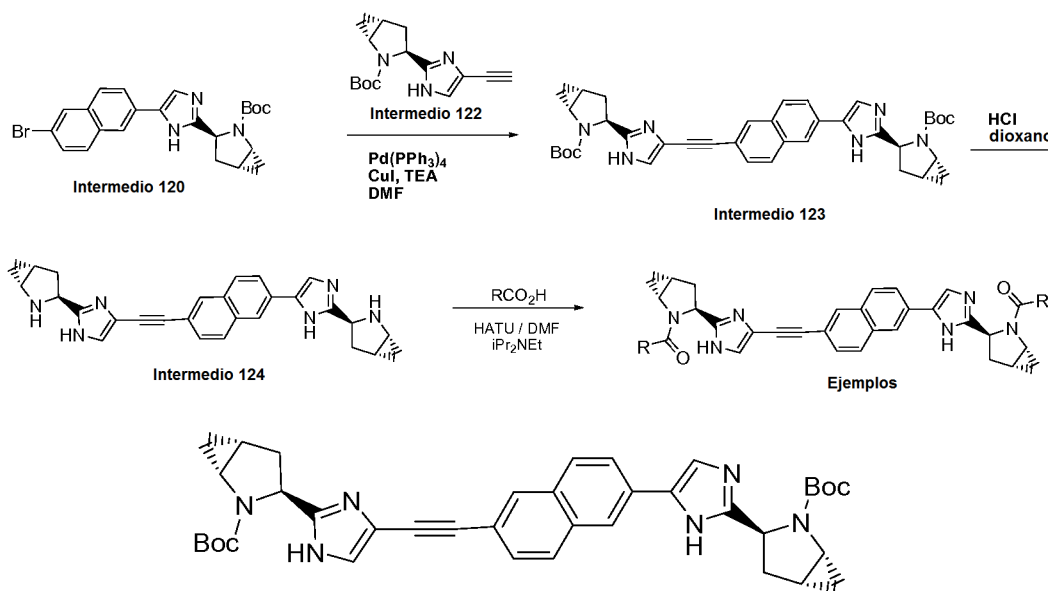


Intermedio 122

3-(4-etinil-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*terc*-butilo

Se añadió carbonato potásico (194 mg, 1,40 mmol) a una solución de 3-(5-((trimetilsilil)etinil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*terc*-butilo (970 mg, 2,81 mmol) en MeOH (30 ml) y la reacción se agitó en nitrógeno y después se calentó a 50 °C (temp. del baño) durante 4 h. La reacción se concentró a ~5 ml de volumen, se diluyó con DCM (~40 ml) y se lavó con salmuera 1/2 sat (~20 ml). Los extractos orgánicos se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron hasta un sólido de color castaño. Este material se purificó por BIOTAGE® Horizon (40 g SiO₂, cargada con DCM, EtOAc al 35-45 %/hexanos) para producir 3-(5-etinil-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato (1R,3S,5R)-*terc*-butilo (747 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. tiempo de retención CL-EM 2,866 min; m/z 272,12 (MH⁻). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 5 %/H₂O al 95 %/acetato amónico 10 mM y el Disolvente B fue H₂O al 5 %/MeOH al 95 %/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,18 (s a, 1 H), 4,59 (s a, 1 H), 3,36 - 3,64 (m, 2 H), 2,46 (dd J = 13,2, 8,9 Hz, 1 H), 2,18 - 2,31 (m, 1 H), 1,64 - 1,74 (m, 1 H), 1,18 - 1,45 (m, 9 H), 0,83 (dt, J = 8,5, 5,8 Hz, 1 H), 0,56 (s a, 1 H).

Esquema 32

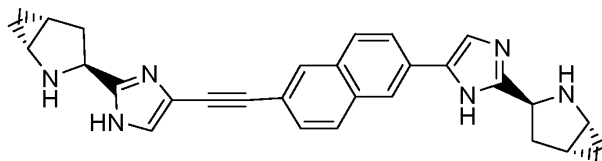


Intermedio 123

(1R,3S,5R)-3-(4-(6-((2-((1R,3S,5R)-2-(*terc*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)etinil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato *terc*-butilo

Se burbujeó nitrógeno a través de una solución de 3-(5-(6-bromonaftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*terc*-butilo (400 mg, 0,880 mmol), 3-(5-etinil-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*terc*-butilo (313 mg, 1,14 mmol) y Cu(I) (8,4 mg, 0,044 mmol) en trietilamina (0,37 ml, 2,6 mmol) y DMF (8 ml) durante 10 min. Después, se añadió Pd(PPh₃)₄ (50,9 mg, 0,044 mmol), se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 1 min, y después el matraz se cerró herméticamente y se calentó a 50 °C durante 16 h. La reacción se concentró hasta un a alto vacío) y los sólidos residuales se trituraron con EtOAc (~5 ml) y se recogieron por filtración (enjuagando con EtOAc y hexanos) para producir (1R,3S,5R)-3-(4-(6-((2-((1R,3S,5R)-2-(*terc*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)etinil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de *terc*-butilo (595 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. El material se usó sin purificación adicional. tiempo de retención CL-EM 3,140 min; m/z 647,35 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el Disolvente B fue H₂O al 10 %/MeOH al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %.

Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización.

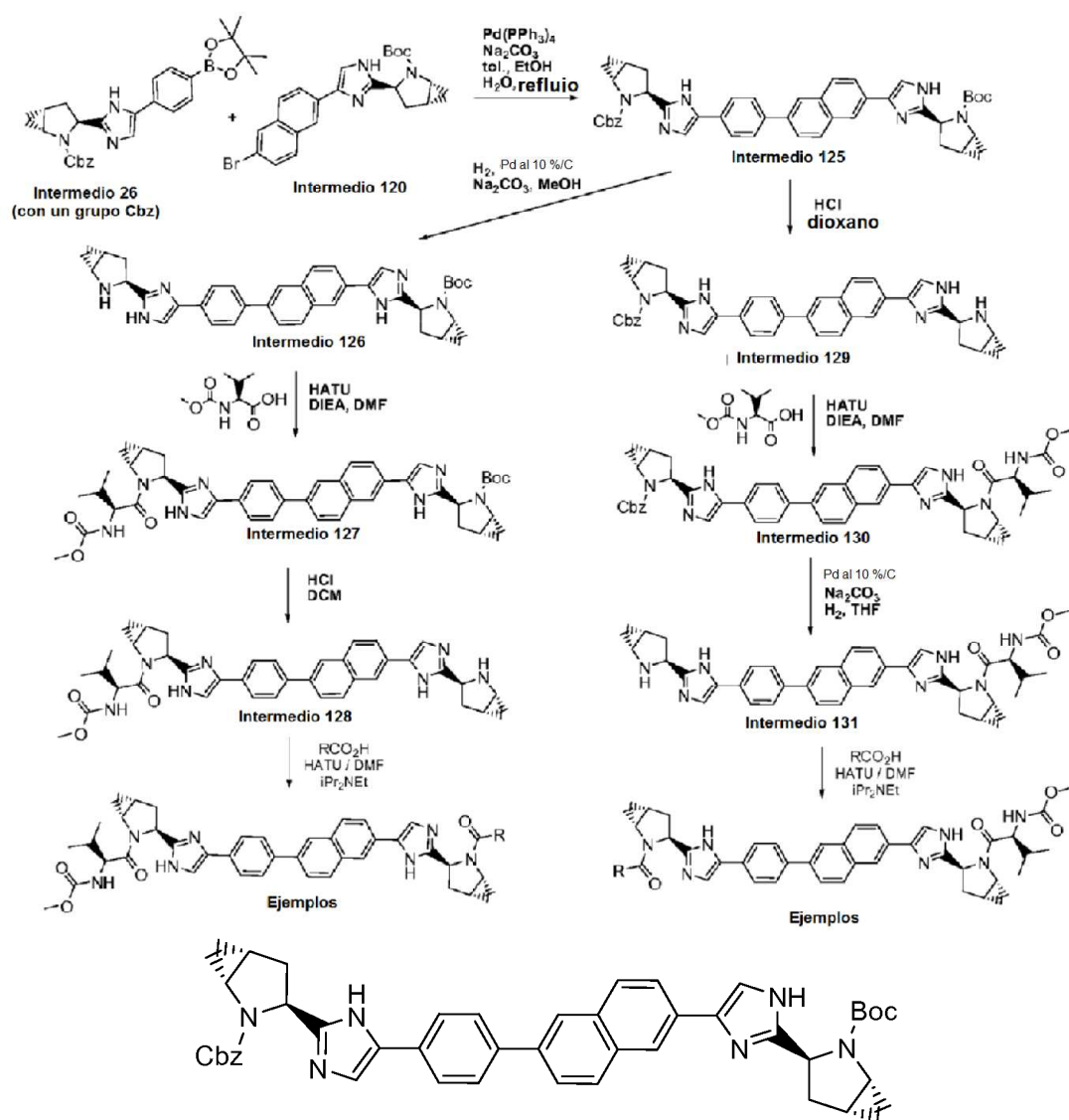


5 Intermedio 124

(1R,3S,5R)-3-(5-(6-((2-((1R,3S,5R)-2-Azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-imidazol-4-il)etinil)naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano

- 10 Se añadió HCl 4 M (1,546 ml, 6,18 mmol) en dioxano a una solución de (1R,3S,5R)-3-(4-(6-((2-((1R,3S,5R)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)etinil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de *tert*-butilo (200 mg, 0,309 mmol) en dioxano (3 ml) y la reacción se agitó vigorosamente durante 4 h. La suspensión de reacción se concentró para producir una sal HCl de (1R,3S,5R)-3-(5-(6-((2-((1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-imidazol-4-il)etinil)naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano (177 mg)
- 15 en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 3,403 min; m/z 893,29 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 5 %/TLO al 95 %/acetato amónico 10 mM y el
- 20 Disolvente B fue H₂O al 5 %/MeOH al 95 %/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,42 (s, 1 H), 8,16 (s, 2 H), 8,05 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 8,03 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,97 (dd J = 8,8, 1,8 Hz, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,66 (dd J = 8,5, 1,5 Hz, 1 H), 5,01 (dd J = 10,8, 7,8 Hz, 1 H), 4,78 (dd J = 10,8, 8,3 Hz, 1 H), 3,57 - 3,77 (m, 2 H), 3,50 - 3,56 (m, 1 H), 2,61-2,92 (m, 4 H), 2,13 - 2,21 (m, 1 H), 2,06 - 2,13 (m, 1 H), 1,25 (ddd, J = 7,8, 5,0, 2,5 Hz, 1 H), 0,99 - 1,14 (m, 2 H).
- 25

Esquema 33



Intermedio 125

5

3-(5-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-imidazol-4-il)naftalen-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-bencilo

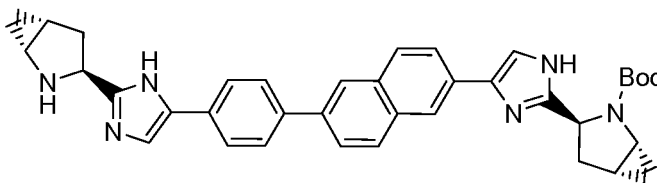
10

Se burbujeó nitrógeno a través de una solución bifásica de 3-(5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-bencilo (preparado de una manera análoga al Intermedio 26) (2,0 g, 4,12 mmol), 3-(5-(6-bromonaftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*tert*-butilo (1,872 g, 4,12 mmol) y Na₂CO₃ (2,184 g, 20,60 mmol) en una mezcla de EtOH (16,0 ml), tolueno (16,0 ml) y agua (16,0 ml) durante 15 min. Después, se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,143 g, 0,124 mmol), la reacción se lavó abundantemente con nitrógeno, se cerró herméticamente y después se calentó a 95 °C durante 10 h. La suspensión en bruto se diluyó con agua (~ 20 ml) y se extrajo con EtOAc (~ 100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró hasta una espuma de color amarillo. Este material se disolvió en una cantidad mínima de DCM, y se purificó en un BIOTAGE® Horizon (110 g de SiO₂, EtOAc al 70-85 %/hexanos) para producir 3-(5-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-imidazol-5-il)naftalen-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-bencilo (2,257 g) en forma de una espuma solidificada de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 4,158 min; m/z 733,17 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 1 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 5 %/H₂O al 95 %/acetato amónico 10 mM y el Disolvente B fue H₂O al 5 %/MeOH al 95 %/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400

25

MHz, MeOD) δ ppm 8,17 (s a, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,86 - 7,94 (m, 2 H), 7,71 - 7,86 (m, 6 H), 7,44 (s, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 7,20 (s a, 5 H), 5,14 (d, $J = 12,3$ Hz, 1 H), 4,91 - 5,05 (m, 1 H), 4,63 - 4,77 (m, 1 H), 3,55 - 3,69 (m, 2 H), 3,29 - 3,34 (m, 1 H), 2,46 - 2,59 (m, 2 H), 2,29 - 2,44 (m, 2 H), 1,66 - 1,80 (m, 2 H), 1,30 (s a, 9 H), 0,80 - 0,93 (m, 2 H), 0,61 (s a, 2 H).

5

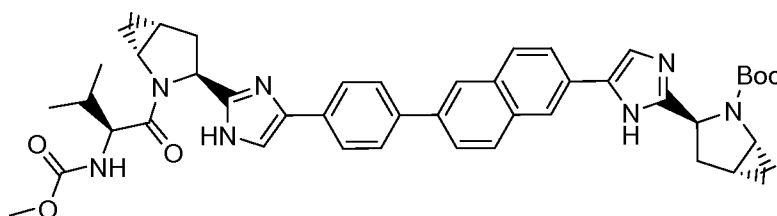


Intermedio 126

- 10 3-(5-(6-(4-(2-((1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-1H-imidazol-4-yl)fenil)naftalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-terc-butilo

Una mezcla de reacción de 3-(5-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-1H-imidazol-5-yl)naftalen-2-yl)fenil)-1H-imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,5R)-bencilo (0,305 g, 0,416 mmol) y NaHCO_3 (0,070 g, 0,832 mmol) en MeOH (15 ml) se cargó con Pd al 10 %/C (0,022 g, 0,021 mmol). La suspensión resultante se lavó abundantemente al vacío con N_2 (3 x) y se colocó en 1 atm de H_2 (globo) durante 3 h a temperatura ambiente. Después, la mezcla se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas (CELITE®) y se concentró al vacío. Un sólido de color blanquecino correspondiente a 3-(5-(6-(4-(2-((1R,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-1H-imidazol-5-yl)fenil)naftalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*tert*-butilo (0,235 g) se recuperó y se usó sin purificación adicional. CL-EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 599$; Tr = 1,96 min es producto. Columna Luna 3u C18 2x50mm; % B inicio: 0, % B final: 100 Disolvente A: Acetonitrilo al 10 %/ H_2O al 90 % + TFA al 1 %; Disolvente B: Acetonitrilo al 90 %/ H_2O al 10 % + TFA al 1 %; caudal 4 ml/min. Tiempo de ejecución: 5 min. Pureza = 94 %. RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12,00 (2 H, s a), 8,11 - 8,32 (3 H, m), 7,88 - 8,02 (5 H, m), 7,72 - 7,88 (9 H, m), 7,63 (4 H, s a), 4,64 (2 H, s a), 4,42 (1 H, t, $J = 7,93$ Hz), 3,97 - 4,18 (1 H, m), 3,45 (1 H, s a), 3,17 (3 H, s), 2,96 (1 H, dd, $J = 13,43, 6,71$ Hz), 2,08 - 2,43 (6 H, m), 1,66 (2 H, s a), 1,07 - 1,50 (20 H, m), 0,81 - 0,89 (3 H, m), 0,77 (1 H, s a), 0,45 - 0,61 (3 H, m), 0,30 (1 H, s a).

25

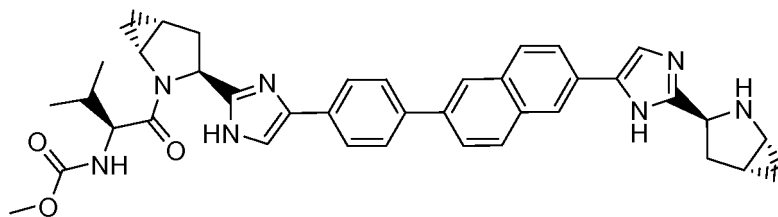


- 30 Intermedio 127

3-(5-(6-(4-(2-((1R,3S,5R)-2-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-1H-imidazol-4-yl)fenil)naftalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*tert*-butilo

35 Se añadió HATU (0,164 g, 0,432 mmol) a una solución de 3-(5-(6-(4-(2-((1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-1H-imidazol-5-yl)fenil)naftalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*tert*-butilo (0,235 g, 0,392 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (0,069 g, 0,39 mmol) y DIEA (0,137 ml, 0,785 mmol) en DMF (10 ml) y la solución resultante de color amarillo se agitó a ta durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en metanol, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Disolvente A: MeOH al 10 %/agua al 90 %/TFA al 0,1 %; Disolvente B: MeOH al 90 %/agua al 10 %/TFA al 0,1 %; Columna: Sunfire Prep MS C18 30 x 100mm 5u; Longitud de onda: 220 nm; Caudal: 30 ml/min; Gradiente: B al 0 % a B al 100 % durante 30 min. con un tiempo de espera de 2 min) para producir una sal TFA de 3-(5-(6-(4-(2-((1R,3S,5R)-2-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-1H-imidazol-5-yl)fenil)naftalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*tert*-butilo (0,10 g) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 756$; Tr = 2,14 min es producto. Columna Funa 3u C18 2x50mm; % B inicio: 0, % B final: 100 Disolvente A: Acetonitrilo al 10 %/ H_2O al 90 % + TFA al 1 %; Disolvente B: Acetonitrilo al 90 %/ H_2O al 10 % + TFA al 1 %; caudal 4 ml/min. Tiempo de ejecución: 5 min. Pureza = 96 %. RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 14,60 (1 H, s a), 8,39 (3 H, d, $J = 4,88$ Hz), 8,09 - 8,24 (4 H, m), 7,99 - 8,08 (6 H, m), 7,89 - 7,98 (5 H, m), 7,27 (1 H, d, $J = 8,55$ Hz), 4,98 - 5,07 (1 H, m), 4,84 (1 H, s a), 4,42 (1 H, t, $J = 7,32$ Hz), 3,74 (1 H, s a), 3,55 (4 H, s), 2,55 (2 H, d, $J = 9,77$ Hz), 2,32 - 2,44 (3 H, m), 2,13 (1 H, dc, $J = 13,43, 6,71$ Hz), 1,94 (1 H, dt, $J = 13,28, 6,79$ Hz), 1,75 (1 H, dt, $J = 12,89, 6,22$ Hz), 1,40 (4 H, d, $J = 10,07$ Hz), 1,11 - 1,30 (10 H, m), 0,90 - 1,00 (5 H, m), 0,73 - 0,88 (10 H, m).

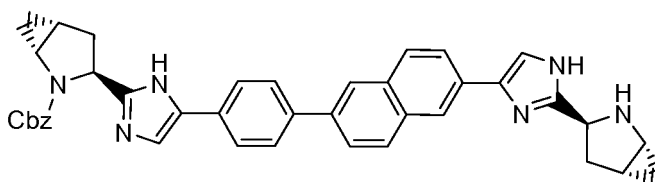
50



Intermedio 128

- 5 (S)-1-((1R,3S,5R)-3-(4-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-1H-imidazol-5-yl)naftalen-2-yl)fenil)-1H-imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-terc-butilo

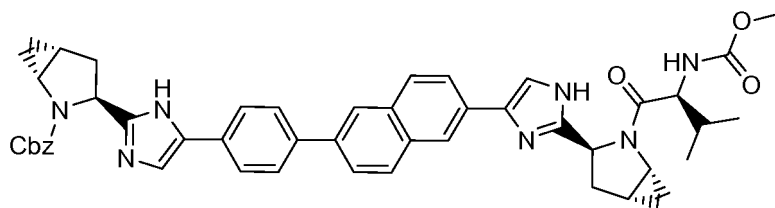
se añadió HCl 4 N en dioxano (2 ml, 8,00 mmol) a una solución en agitación de una sal TFA de 3-(5-(6-(4-(2-
 10 il)fenil)naftalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-terc-butilo (0,10 g, 0,12 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) y la suspensión resultante de color amarillo se agitó a ta durante 2 h. La reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se trituró con Et₂O para producir una sal HCl de (S)-1-((1R,3S,5R)-3-(5-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-1H-imidazol-5-yl)naftalen-2-yl)fenil)-1H-imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de metilo (47 mg) en forma de un sólido de color
 15 amarillo. CL-EM [M+H]⁺=656; Tr =1,73 min es producto. Columna Luna 3u C18 2x50mm; % B inicio: 0, % B final: 100 Disolvente A: Acetonitrilo al 10%/H₂O al 90% + TFA al 1%; Disolvente B: Acetonitrilo al 90%/H₂O al 10% + TFA al 1%; caudal 4 ml/min. Tiempo de ejecución: 5 min. Pureza = 95%. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 14,47 - 15,18 (2 H, m), 9,77 - 10,61 (2 H, m), 8,30 - 8,42 (2 H, m), 8,17 (1 H, s), 7,93 - 8,10 (10 H, m), 7,27 (1 H, d, J = 8,55 Hz), 5,08 (1 H, t, J = 7,93 Hz), 4,71 (1 H, t, J = 8,39 Hz), 4,40 - 4,46 (1 H, m), 3,77 (1 H, s a), 3,52 - 3,58 (3 H, m),
 20 3,38 - 3,44 (1 H, m), 2,52 - 2,61 (3 H, m), 2,39 (1 H, dt, J = 13,58, 6,64 Hz), 2,14 - 2,21 (1 H, m), 1,94 (2 H, dd, J = 8,24, 4,88 Hz), 1,15 (1 H, d, J = 5,80 Hz), 0,93 (4 H, d, J = 6,71 Hz), 0,75 - 0,89 (6 H, m).



25 Intermedio 129

3-(5-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-1H-imidazol-4-yl)naftalen-2-yl)fenil)-1H-imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-bencilo

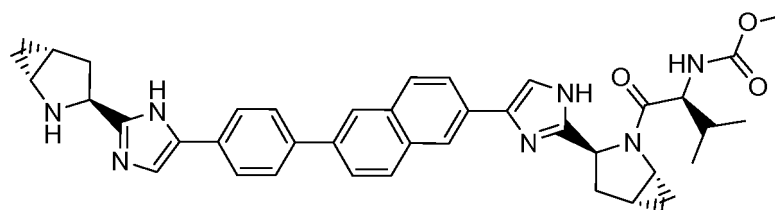
30 Una solución de HCl 4,0 M (1,167 ml, 4,67 mmol) en dioxano se añadió a una solución en agitación de 3-(5-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-(terc-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-1H-imidazol-5-yl)naftalen-2-yl)fenil)-1H-imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-bencilo (228 mg, 0,311 mmol) en dioxano (3 ml) y la reacción se agitó vigorosamente a ta durante 3 h. La reacción se concentró para producir una sal HCl de 3-(5-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-1H-imidazol-5-yl)naftalen-2-yl)fenil)-1H-imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-bencilo (233 mg) en forma de un sólido de color amarillo.
 35 tiempo de retención CL-EM 3,988 min; m/z 633,18 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 1 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100%/Disolvente B al 0% a Disolvente A al 0%/Disolvente B al 100%, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 5%/H₂O al 95%/acetato amónico 10 mM y el Disolvente B fue H₂O al 5%/MeOH al 95%/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,44 (s, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,08-8,18 (m, 3 H), 7,92-8,02 (m, 4 H), 7,84 (s a, 3H), 7,31 (s a, 5 H), 5,21 (d, J = 12,1, 1H), 4,95 - 5,05 (m, 2 H), 4,80 - 4,91 (m, 1 H), 3,70 - 3,77 (m, 1 H), 3,59 - 3,67 (m, 1 H), 2,77 - 2,93 (m, 2 H), 2,74 (dd J = 13,4, 9,2 Hz, 1 H), 2,46 (dt, J = 13,5, 6,7 Hz, 1 H), 2,12 - 2,22 (m, 1 H), 1,83 - 1,96 (m, 1 H), 1,27 - 1,35 (m, 1 H), 1,09 (c, J = 7,9 Hz, 1 H), 0,95 (ddd, J = 8,7, 5,9, 5,8 Hz, 1 H), 0,75 - 0,83 (m, 1 H).



Intermedio 130

- 5 3-(5-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-imidazol-4-il)naftalen-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-bencilo

Se añadió HATU (203 mg, 0,533 mmol) a una solución en agitación de 3-(5-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-imidazol-5-il)naftalen-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,5R)-bencilo (225 mg) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (93 mg, 0,53 mmol) en DMF (3 ml) y DIPEA (0,37 ml, 2,1 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 3 h. La reacción en bruto se concentró en una corriente de nitrógeno y el residuo se disolvió en MeOH y se purificó por HPLC preparativa (MeOH/agua con un tampón de acetato amónico) para producir 3-(5-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-imidazol-5-il)naftalen-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,5R)-bencilo (200 mg) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 4,053 min; m/z 790,25 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 5%/H₂O al 95%/acetato amónico 10 mM y el Disolvente B fue H₂O al 5%/MeOH al 95%/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,28 (s, 2 H), 8,13 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 8,08 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,94 - 8,02 (m, 4 H), 7,76 - 7,92 (m, 3 H), 7,85 (dd J = 8,7, 1,6 Hz, 1 H), 7,29 (s a, 5 H), 5,21 (d, J = 12,1 Hz 1 H), 5,16 (dd J = 9,2, 6,9 Hz, 1 H), 4,97 (t, J = 8,2 Hz, 1 H), 4,57 (d, J = 6,5 Hz, 1 H), 3,78 - 3,87 (m, 1 H), 3,68 (s, 3 H), 3,64 - 3,77 (m, 2 H), 2,66 - 2,77 (m, 2 H), 2,40 - 2,56 (m, 2 H), 2,14 - 2,25 (m, 1 H), 2,05 - 2,14 (m, 1 H), 1,87 (d, J = 6,5 Hz, 1 H), 1,06-1,16 (m, 1 H), 1,02 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 0,94 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 0,87 - 0,99 (m, 2 H), 0,74 - 0,82 (m, 1 H).



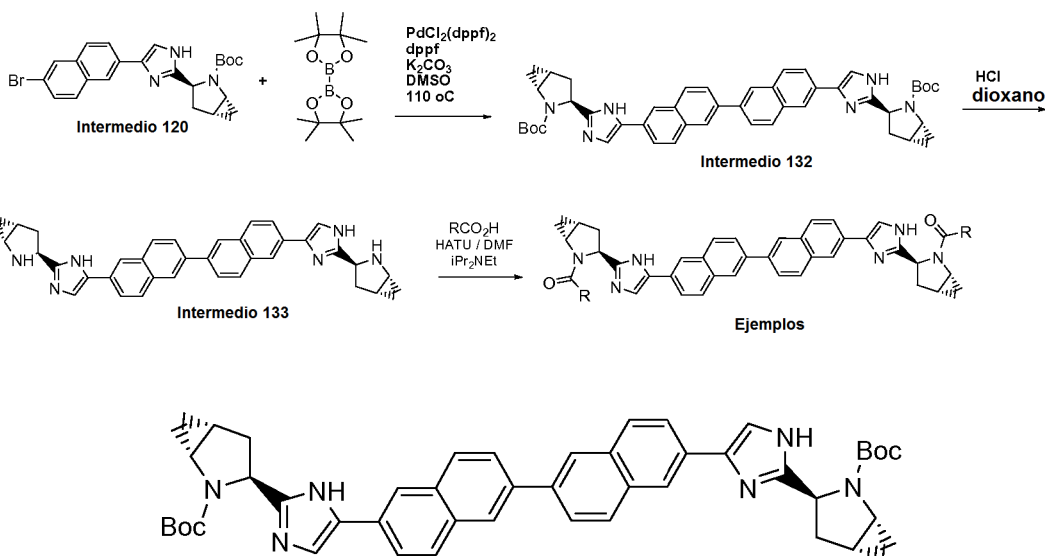
30 Intermedio 131

- 35 (S)-1-((1R,3S,5R)-3-(4-(6-(4-(2-((1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamato de metilo

Se añadió paladio al 10 % sobre carbono (100 mg, 0,094 mmol) a una solución de 3-(5-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-imidazol-5-il)naftalen-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,5R)-bencilo (190 mg, 0,241 mmol) y Na₂CO₃ (50 mg, 0,472 mmol) en THF (10 ml) y la mezcla de reacción se lavó abundantemente al vacío con nitrógeno (3 x) y después con hidrógeno (5X). La mezcla de reacción se dejó en agitación en una atmósfera de hidrógeno durante 2 h, se filtró a través de tierra de diatomeas (CELITE®) y se concentró. El residuo se volvió a someter a las condiciones de reacción (se usaron 50 mg de Pd al 10 %/C) durante una noche a ta antes de filtrarse a través de tierra de diatomeas (CELITE®) y se concentró. El residuo se disolvió en DMSO/MeOH, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (MeOH/H₂O/TFA al 0,1 %) para producir una sal TFA de (2S)-1-((1R,3S,5R)-3-(5-(6-(4-(2-((1R,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamato de metilo (55 mg). tiempo de retención CL-EM 2,147 min; m/z 656,21 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x30 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 1 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 5%/H₂O al 95 %/acetato amónico 10 mM y el Disolvente B fue H₂O

al 5%/MeOH al 95 %/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,28 (s, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 8,12 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 8,07 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 7,91 - 8,01 (m, 4 H), 7,83 - 7,90 (m, 3 H), 7,66 (s, 1 H), 5,17 (dd *J* = 9,2, 7,0 Hz, 1 H), 4,67 (dd *J* = 10,7, 7,6 Hz, 1 H), 4,58 (d, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 3,82 - 3,87 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 3,44 - 3,49 (m, 1 H), 2,59 - 2,77 (m, 3 H), 2,48-2,56 (m, 1 H), 2,16-2,25 (m, 1 H), 2,03-2,15 (m, 2 H), 1,21 (ddd, *J* = 7,5, 4,9, 2,6 Hz, 1 H), 1,09 - 1,15 (m, 1 H), 1,04 (d, *J* = 6,7 Hz, 3 H), 0,98 - 1,03 (m, 1 H), 0,95 (d, *J* = 6,7 Hz, 3 H), 0,89 - 0,95 (m, 1 H).

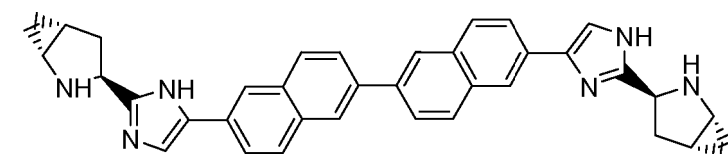
Esquema 34



Intermedio 132

3,3'-(4,4'-(2,2'-binaftil-6,6'-diil)bis(1H-imidazol-4,2-diil))bis(2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato) de (1R,1'R,3S,3'S,5R,5'R)-*tert*-butilo

Se burbujó nitrógeno a una solución de 3-(4-(6-bromonaftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*tert*-butilo (250 mg, 0,550 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (69,9 mg, 0,275 mmol), 1,1'-bis-(difenilfosfino)-ferroceno (15,42 mg, 0,028 mmol) y K₂CO₃ (228 mg, 1,651 mmol) en DMSO (12 ml) durante 10 min. Después, se añadió dicloruro de 1,1'-Bis-(difenilfosfino)-ferroceno)paladio (22,63 mg, 0,028 mmol) a la mezcla de reacción y se continuó burbujando nitrógeno durante 10 min antes de que la reacción se cerrara herméticamente y después se calentó a 110 °C durante 20 h. La reacción se repartió entre agua (60 ml) y DCM (60 ml) y los orgánicos se separaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo en bruto se purificó por BIOTAGE® Horizon (40 g de SiO₂, EtOAc al 70-100 %/hexanos) para producir 3,3'-(4,4'-(2,2'-binaftil-6,6'-diil)bis(1H-imidazol-4,2-diil))bis(2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato) de (1R,1'R,3S,3'S,5R,5'R)-*tert*-butilo (67 mg) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 4,348 min; m/z 749,29 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 5 %/H₂O al 95 %/acetato amónico 10 mM y el Disolvente B fue H₂O al 5 %/MeOH al 95 %/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,22 (s, 4 H), 7,91 - 8,02 (m, 6 H), 7,87 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H), 7,48 (s a, 2 H), 4,68 - 4,77 (m, 2 H), 3,61 (s a, 2 H), 2,56 (dd *J* = 13,1, 8,8 Hz, 2 H), 2,33 - 2,43 (m, 2 H), 1,70 - 1,79 (m, 2 H), 1,31 (s a, 18 H), 0,87 (dt, *J* = 8,5, 5,8 Hz, 2 H), 0,63 (s a, 2 H).



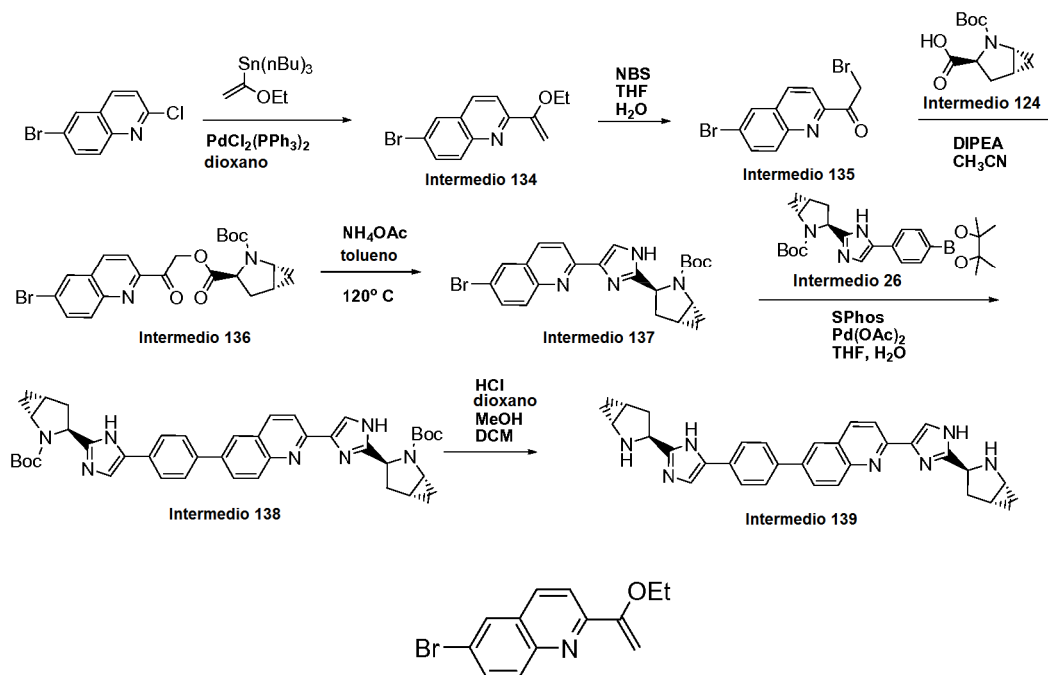
Intermedio 133

6,6'-Bis(2-((1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2,2'-binaftilo

- 5 Se añadió HCl 4,0 M (1,0 ml, 4,00 mmol) en dioxano a una solución en agitación de 3,3'-(4,4'-(2,2'-binaftil-6,6'-
 diil)bis(1H-imidazol-4,2-diil)bis(2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato) de (1R,1'R,3S,3'S,5R,5'R)-*tert*-butilo (62 mg,
 0,083 mmol) en dioxano (2 ml) y la suspensión de reacción se agitó vigorosamente durante 3 h. La suspensión se
 diluyó con MeOH y se concentró a sequedad para producir una sal HCl de 6,6'-bis(2-((1R,3S,5R)-2-
 10 azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2,2'-binaftilo (56 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro.
 tiempo de retención CL-EM 3,971 min; m/z 547,25 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de
 líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un
 detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon
 un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente
 15 B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min
 donde el Disolvente A fue MeOH al 5 %/H₂O al 95 %/acetato amónico 10 mM y el Disolvente B fue H₂O al
 5 %/MeOH al 95 %/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma
 MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,44 (s, 2 H), 8,38 (s, 2
 H), 8,12-8,19 (m, 6 H), 8,09 (dd, 2 H), 7,97 (dd *J* = 8,5, 1,5 Hz, 2 H), 4,97 (dd *J* = 10,5, 8,1 Hz, 2 H), 3,62 - 3,66 (m, 2
 H), 2,79 - 2,89 (m, 4 H), 2,15 - 2,22 (m, 2 H), 1,29 - 1,34 (m, 2 H), 1,11 (c, *J* = 7,9 Hz, 2 H).

20

Esquema 35



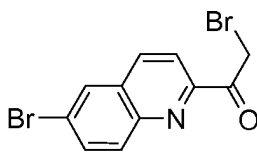
25

Intermedio 134

6-Bromo-2-(1-etoxivinil)quinolina

30

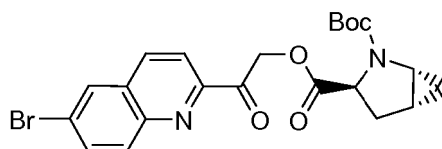
- Se añadió diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (II) (0,289 g, 0,412 mmol) a una solución de 6-bromo-2-cloroquinolina (1,0
 g, 4,1 mmol) y tributil(1-etoxivinil)estannano (1,79 g, 4,95 mmol) en dioxano (8 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C
 durante 5 h, se identificó el producto deseado por CL-EM. La mezcla de reacción en bruto se concentró y se purificó
 por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con 1:1 de hexanos/DCM) para producir el producto 6-
 35 bromo-2-(1-etoxivinil)quinolina (720 mg) en forma de un sólido de color blanco. tiempo de retención CL-EM 4,091
 min; m/z 279,84 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado
 con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud
 de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de
 Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4
 40 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 5 %/H₂O
 al 95 %/acetato amónico 10 mM y el Disolvente B fue H₂O al 5 %/MeOH al 95 %/acetato amónico 10 mM. Los datos
 de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización.



Intermedio 135

5 2-Bromo-1-(6-bromoquinolin-2-yl)etanona

Se añadió NBS (407 mg, 2,287 mmol) a una solución de 6-bromo-2-(1-etoxivinil)quinolina (530 mg, 1,91 mmol) en THF (10 ml) y agua (2,5 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y salmuera y la capa orgánica se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con Et₂O/hexanos, gradiente de Et₂O del 0 al 5 %) para producir 2-bromo-1-(6-bromoquinolin-2-
 10 il)etanona (380 mg) en forma de un sólido de color blanco. tiempo de retención CL-EM 3,988 min; m/z 329,84 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el Disolvente B fue H₂O al 10 %/MeOH al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Los datos de
 15 EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización.



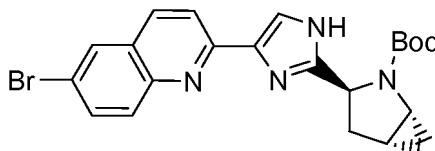
20

Intermedio 136

25 2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxilato de (1R,3S,5R)-3-(2-(6-bromoquinolin-2-yl)-2-oxoetil) 2-*tert*-butilo

Se añadió DIPEA (0,21 ml, 1,2 mmol) a una solución de 2-bromo-1-(6-bromoquinolin-2-yl)etanona (268 mg, 0,815 mmol) y ácido (1R,3S,5R)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico (204 mg, 0,896 mmol) en acetonitrilo (8 ml) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ ac. sat. (5 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por flash cromatografía sobre gel de sílice (se usó DCM como disolvente de carga, eluyendo con Et₂O/hexanos, gradiente de Et₂O del 10 % al 30 %) para producir 2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxilato de (1R,3S,5R)-3-(2-(6-bromoquinolin-2-yl)-2-oxoetil) 2-*tert*-butilo
 30 (332 mg) en forma de un sólido de color blanco. tiempo de retención CL-EM 4,283 min; m/z 476,88 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el Disolvente B fue H₂O al 10 %/MeOH al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Los datos de
 35 EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización.

40

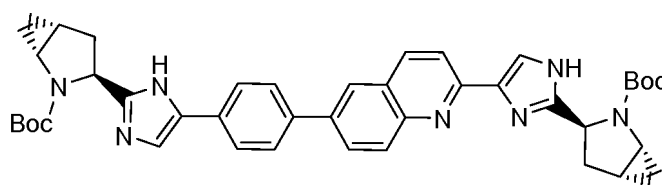


Intermedio 137

45 (1R,3S,5R)-3-(4-(6-bromo-2-quinolinil)-1H-imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de *tert*-butilo

Se añadió acetato de amonio (990 mg, 12,8 mmol) a una solución de 2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxilato de (1R,3S,5R)-3-(2-(6-bromoquinolin-2-yl)-2-oxoetil) 2-*tert*-butilo (407 mg, 0,856 mmol) en tolueno (10 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ ac. sat. (10 ml) y se extrajo con EtOAc (50
 50

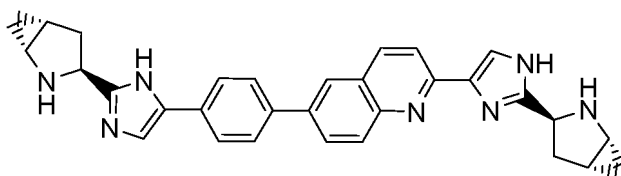
ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con 1:1 de EtOAc/hexanos) para producir (1R,3S,5R)-3-(4-(6-bromo-2-quinolinil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de *tert*-butilo (272 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. tiempo de retención CL-EM 3,306 min; m/z 456,99 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el Disolvente B fue H₂O al 10 %/MeOH al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,08 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,95 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,78 (dd J = 8,9, 2,2 Hz, 1 H), 7,73 - 8,14 (m, 3 H), 4,86 - 4,98 (m, 1 H), 3,70 - 3,82 (m, 0,5 H), 3,26 - 3,39 (m, 1 H), 2,46 (dd J = 13,3, 9,3 Hz, 1 H), 1,84-1,91 (m, 0,5 H), 1,74 - 1,84 (m, 1 H), 1,52 (s, 9 H), 0,87 - 0,97 (m, 1 H), 0,48 - 0,61 (m, 1 H).



Intermedio 138

20 (1R,3S,5R)-3-(4-(6-(4-(2-((1R,3S,5R)-2-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-2-quinolinil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de *tert*-butilo

Se añadió Pd(OAc)₂ (7,40 mg, 0,033 mmol) a una solución de (1R,3S,5R)-3-(4-(6-bromo-2-quinolinil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de *tert*-butilo (150 mg, 0,329 mmol), 3-(5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*tert*-butilo (149 mg, 0,329 mmol), dicitohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (27,0 mg, 0,066 mmol) y K₂CO₃ (137 mg, 0,988 mmol) en THF (2 ml) y agua (0,50 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (H₂O-MeOH con tampón MHOAc 10mM) para producir (1R,3S,5R)-3-(4-(6-(4-(2-((1R,3S,5R)-2-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-2-quinolinil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de *tert*-butilo (140 mg) en forma de un sólido de color amarillo brillante. tiempo de retención CL-EM 3,150 min; m/z 700,36 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 5 %/H₂O al 95 %/acetato amónico 10 mM y el Disolvente B fue H₂O al 5 %/MeOH al 95 %/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización.



Intermedio 139

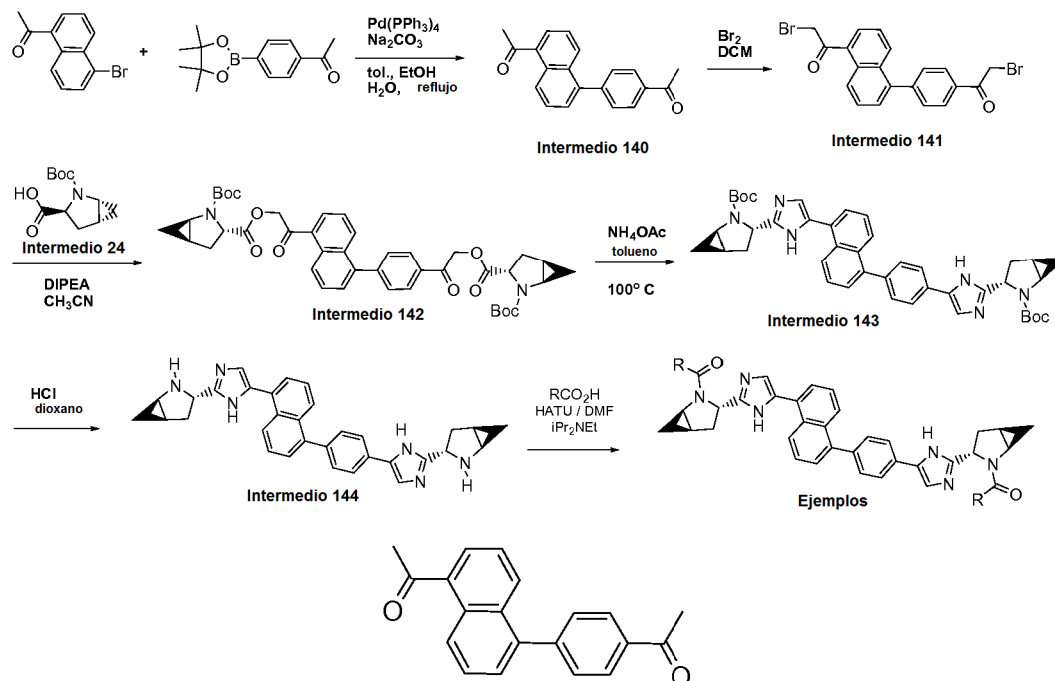
45 2-(2-((1R,3S,5R)-2-Azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-6-(4-(2-((1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)quinolina

Una solución de HCl 4 M (1 ml, 4,00 mmol) en dioxano se añadió a una suspensión de (1R,3S,5R)-3-(4-(6-(4-(2-((1R,3S,5R)-2-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-2-quinolinil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de *tert*-butilo (130 mg, 0,186 mmol) en dioxano (3 ml), MeOH (0,5 ml) y DCM (3 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 2 h. La reacción se concentró para producir una sal HCl de 2-(2-((1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-6-(4-(2-((1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)quinolina (140 mg) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 2,063 min; m/z 500,37 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda

del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el Disolvente B fue H₂O al 10 %/MeOH al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %.

- 5 Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 9,09 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 8,56 - 8,62 (m, 2 H), 8,47 - 8,53 (m, 2 H), 8,07 (s, 1 H), 8,02 - 8,06 (m, 4 H), 4,97 (dd *J* = 10,8, 8,0 Hz, 1 H), 3,65 - 3,71 (m, 1 H), 3,55 - 3,65 (m, 2 H), 2,73 - 2,86 (m, 3 H), 2,61 - 2,72 (m, 1 H), 2,07 - 2,20 (m, 2 H), 1,25 - 1,35 (m, 2 H), 1,07 (t, 2 H).

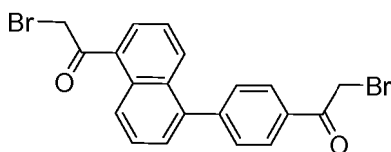
10 Esquema 36



15 Intermedio 140

1-(4-(5-Acetilnaftalen-1-il)fenil)etanona

- Una solución de carbonato sódico (2,55 g, 24,09 mmol) en agua (20 ml) se añadió a una solución de 1-(5-bromonaftalen-1-il)etanona (1,2 g, 4,8 mmol) y ácido 4-acetilfenilborónico (1,03 g, 6,26 mmol) en tolueno (20 ml) y etanol (20 ml) y después, la solución heterogénea se agitó vigorosamente con nitrógeno burbujeando durante 15 min. Después, se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,111 g, 0,096 mmol) y el recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a reflujo durante 6 h. La reacción se enfrió y se concentró a sequedad. El residuo en bruto se recogió en EtOAc (~ 150 ml) y agua (~ 100 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró hasta un sólido de color naranja. El sólido de color naranja se purificó en un BIOTAGE® Horizon (40 g de SiO₂, DCM) para producir 1-(4-(5-acetilnaftalen-1-il)fenil)etanona (1,31 g) en forma de un sólido de color blanquecino. tiempo de retención CL-EM 3,736 min; m/z 289,19 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el Disolvente B fue H₂O al 10 %/MeOH al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,75 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 8,11 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H), 7,99 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,94 (dd *J* = 7,2, 1,1 Hz, 1 H), 7,67 (dd *J* = 8,5, 7,0 Hz, 1 H), 7,58 (d, *J* = 8,3 Hz, 2 H), 7,45 - 7,51 (m, 2 H), 2,79 (s, 3 H), 2,70 (s, 3 H).

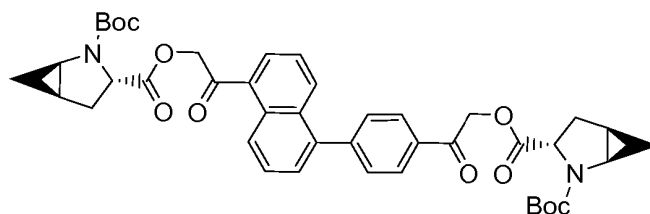


Intermedio 141

5 2-Bromo-1-(4-(5-(2-bromoacetyl)naftalen-1-il)fenil)etanona

Una solución de bromo (0,47 ml, 9,1 mmol) en DCM (10 ml) se añadió a una solución de 1-(4-(5-acetilnaftalen-1-il)fenil)etanona (1,285 g, 4,46 mmol) en DCM (20 ml) y la reacción se agitó a ta durante 1 d. La reacción se concentró hasta un aceite viscoso de color naranja claro (-1,92 g). Mediante la RMN ¹H el producto principal parece ser el producto deseado con picos correspondientes a los dos regioisómeros monobromados (-10 %). El material se usó sin purificación. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,64 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 8,13 - 8,17 (m, 2 H), 8,05 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,94 (dd *J* = 7,2, 1,1 Hz, 1 H), 7,71 (dd *J* = 8,8, 7,0 Hz, 1 H), 7,60 - 7,64 (m, 2 H), 7,48 - 7,55 (m, 2 H), 4,60 (s, 2 H), 4,53 (s, 2 H).

15

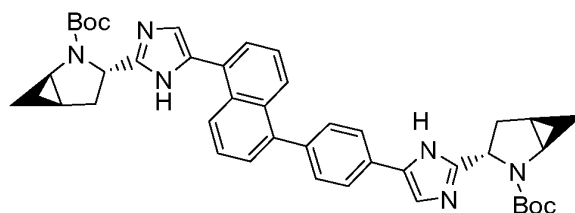


Intermedio 142

20 2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxilato de (1R,3S,5R)-3-(2-(4-(5-(2-((1R,3S,5R)-2-(*tert*-Butoxicarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboniloxi)acetil)naftalen-1-il)fenil)-2-oxoetil) 2-*tert*-butilo

Se añadió DIPEA (2,337 ml, 13,38 mmol) a una solución de 2-bromo-1-(4-(5-(2-bromoacetyl)naftalen-1-il)fenil)etanona bruto (1,99 g, 4,46 mmol) y ácido (1R,3S,5R)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico (2,03 g, 8,92 mmol) en acetonitrilo (50 ml) y la solución de color amarillo transparente se agitó a ta durante una noche. La reacción se concentró hasta una espuma solidificada de color amarillo que se purificó en un BIOTAGE® Horizon (SiO₂, EtOAc/hexanos) para producir 2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxilato de (1R,3S,5R)-3-(2-(4-(5-(2-((1R,3S,5R)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboniloxi)acetil)naftalen-1-il)fenil)-2-oxoetil) 2-*tert*-butilo (2,95 g) en forma de un sólido esponjoso de color blanco. tiempo de retención CL-EM 4,363 min; *m/z* 737,38 (MH⁻). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 5 %/H₂O al 95 %/acetato amónico 10 mM y el Disolvente B fue H₂O al 5 %/acetonitrilo al 95 %/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,57 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 8,14 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 7,99 - 8,06 (m, 2 H), 7,68 (dd *J* = 8,8, 7,0 Hz, 1 H), 7,64 (d, *J* = 8,3 Hz, 2 H), 7,52 - 7,60 (m, 2 H), 5,60 - 5,70 (m, 1 H), 5,32 - 5,56 (m, 3 H), 4,24 - 4,34 (m, 2 H), 3,38 - 3,49 (m, 2 H), 2,59 - 2,69 (m, 1 H), 2,38 - 2,55 (m, 3 H), 1,61 - 1,77 (m, 2 H), 1,47 (s a, 18 H), 0,81 - 0,94 (m, 2 H), 0,50 - 0,58 (m, 2 H).

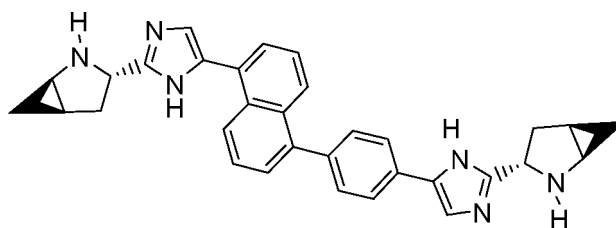
40



Intermedio 143

45 3-(5-(4-(5-(2-((1R,3S,5R)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo [3.1.0]hexano-3-il)-1H-imidazol-5-il)naftalen-1-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*tert*-butilo

Una solución de 2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxilato de (1R,3S,5R)-3-(2-(4-(5-(2-((1R,3S,5R)-2-(*terc*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboniloxi)acetil)naftalen-1-il)fenil)-2-oxoetil) 2-*terc*-butilo (2,01 g, 2,72 mmol) y acetato amónico (4,19 g, 54,4 mmol) en tolueno (40 ml) se agitó y se calentó a 100 °C durante una noche. La reacción se concentró a sequedad y los sólidos de color pardo se repartieron entre DCM (150 ml) y NaHCO₃ ac. 1/2 sat. (100 ml). Los extractos orgánicos se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El material en bruto no se purificó fácilmente por cromatografía en columna ultrarrápida, por lo que todas las fracciones que contenían el producto deseado o el material de partida se recogieron, se concentraron y se volvieron a someter a las condiciones de reacción (ahora 110 °C durante una noche). La reacción se concentró y los sólidos de color pardo se repartieron entre DCM (150 ml) y NaHCO₃ 1/2 sat. (100 ml). Los extractos orgánicos se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. Aproximadamente ~ 30-35 % del material se purificó por HPLC preparativa (disuelto en MeOH, filtrado, MeOH al 80-100 %/agua, tampón de acetato amónico) para producir 3-(5-(4-(5-(2-((1R,3S,5R)-2-(*terc*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-il)-1H-imidazol-5-il)naftalen-1-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*terc*-butilo (148 mg) en forma de un sólido de color amarillo. El material restante se purificó por HPLC preparativa (disuelto en MeOH, filtrado, MeOH al 60-100 %/agua, tampón TFA) para producir una sal TFA 3-(5-(4-(5-(2-((1R,3S,5R)-2-(*terc*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-il)-1H-imidazol-5-il)naftalen-1-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*terc*-butilo (299 mg). tiempo de retención CL-EM 3,100 min; m/z 699,56 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el Disolvente B fue H₂O al 10 %/MeOH al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,29 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,90 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,83 (d, *J* = 8,3 Hz, 2 H), 7,59 (dd *J* = 7,0, 1,0 Hz, 1 H), 7,53 (dd *J* = 8,5, 7,0 Hz, 1 H), 7,43-7,50 (m, 4 H), 7,42 (s, 1 H), 7,23 (s, 1 H), 4,66 - 4,80 (m, 2 H), 3,60 (s a, 2 H), 2,56 (dt, *J* = 13,1, 8,9 Hz, 2 H), 2,32 - 2,46 (m, 2 H), 1,70 - 1,78 (m, 2 H), 1,38 (s a, 18 H), 0,82 - 0,90 (m, 2 H), 0,63 (s a, 2 H).



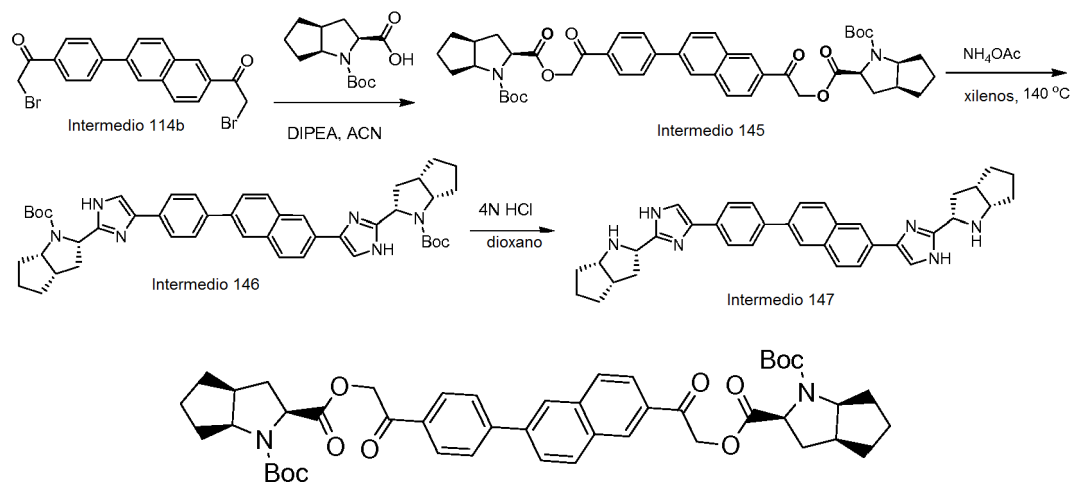
30 Intermedio 144

35 (1R,3S,5R)-3-(5-(4-(5-(2-((1R,3S,5R)-2-Azabicyclo[3.1.0]hexano-3-il)-1H-imidazol-5-il)naftalen-1-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano

Se añadió HCl 4 M (0,757 ml, 3,03 mmol) en dioxano a una solución de 3-(5-(4-(5-(2-((1R,3S,5R)-2-(*terc*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-il)-1H-imidazol-5-il)naftalen-1-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*terc*-butilo (141 mg, 0,202 mmol) en dioxano (3,0 ml) y la reacción se agitó a ta durante 6 h. Los sólidos se lavaron a los lados del vial con MeOH y la reacción se concentró en una corriente de nitrógeno para producir una sal HCl de (1R,3S,5R)-3-(5-(4-(5-(2-((1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-il)-1H-imidazol-4-il)naftalen-1-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano (119 mg) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 2,333 min; m/z 499,57 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el Disolvente B fue H₂O al 10 %/MeOH al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,15 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 8,03 - 8,08 (m, 2 H), 8,01 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 7,95 (s, 1 H), 7,77 (d, *J* = 6,5 Hz, 1 H), 7,68 - 7,74 (m, 1 H), 7,65 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 7,57 - 7,64 (m, 2 H), 5,03 (t, *J* = 9,4 Hz, 1 H), 4,97 (dd *J* = 10,8, 8,0 Hz, 1 H), 3,57 - 3,66 (m, 2 H), 2,76 - 2,89 (m, 4 H), 2,11-2,21 (m, 2 H), 1,27 - 1,34 (m, *J* = 7,7, 5,1, 5,1, 2,6 Hz, 2 H), 1,05 - 1,14 (m, 2 H).

55

Esquema 37



5

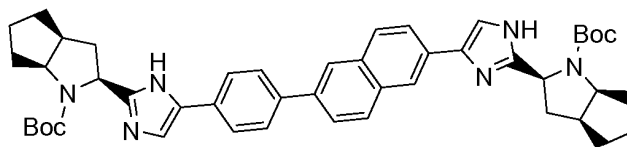
Intermedio 145

hexahidrociclopenta[b]pirrol-1,2(2H)-dicarboxilato de (2S,3aS,6aS)-2-(2-(4-(6-(2-((2S,3aS,6aS)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-octahidrociclopenta[b]pirrol-2-carboniloxi)acetil)naftalen-2-il)fenil)-2-oxoetil) 1-*tert*-butilo

10

Se añadió DIPEA puro (0,068 ml, 0,388 mmol) a una suspensión en agitación de 2-bromo-1-(4-(6-(2-bromoacetil)naftalen-2-il)fenil)etanona (79 mg, 0,176 mmol) y ácido (2S,3aS,6aS)-1-(*tert*-butoxicarbonil)octahidrociclopenta[b]pirrol-2-carboxílico (90 mg, 0,353 mmol) en un acetonitrilo (1,5 ml) y cloroformo (1,5 ml) y la mezcla se agitó a t.a. durante una noche. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y después se purificó por gel de sílice FCC (MeOH al 3 % en DCM) para proporcionar el Intermedio 145 en forma de un sólido de color castaño. tiempo de retención CL-EM: 2,480 min; m/z 793,7 (M-H)⁺.

15



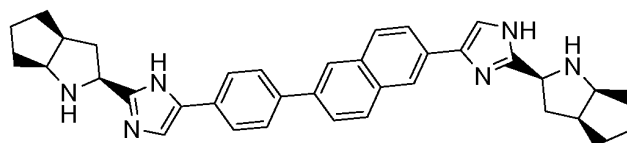
20 Intermedio 146

2-(4-(4-(6-(2-((2S,3aS,6aS)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-octahidrociclopenta[b]pirrol-2-il)-1H-imidazol-4-il)naftalen-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)hexahidrociclopenta[b]pirrol-1 (2H)-carboxilato de (2S,3aS,6aS)-*tert*-butilo

25

Una suspensión en agitación de hexahidrociclopenta[b]pirrol-1,2(2H)-dicarboxilato de (2S,3aS,6aS)-2-(2-(4-(6-(2-((2S,3aS,6aS)-1-(*tert*-butoxicarbonil)octahidrociclopenta[b]pirrol-2-carboniloxi)acetil)naftalen-2-il)fenil)-2-oxoetil) 1-*tert*-butilo (140 mg, 0,176 mmol) y acetato amónico (272 mg, 3,52 mmol) en xileno (4 ml) se calentó a 140 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con NaHCO₃ sat., agua, salmuera y se secó (Na₂SO₄) para proporcionar un sólido de color pardo que se purificó por gel de sílice FCC (MeOH al 3-5 % en DCM) para proporcionar el 2-(4-(4-(6-(2-((2S,3aS,6aS)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-octahidrociclopenta[b]pirrol-2-il)-1H-imidazol-4-il)naftalen-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)hexahidrociclopenta[b]pirrol-1(2H)-carboxilato de (2S,3aS,6aS)-*tert*-butilo. tiempo de retención CL-EM: 2,577 min; m/z 755,7 (M+H)⁺.

30



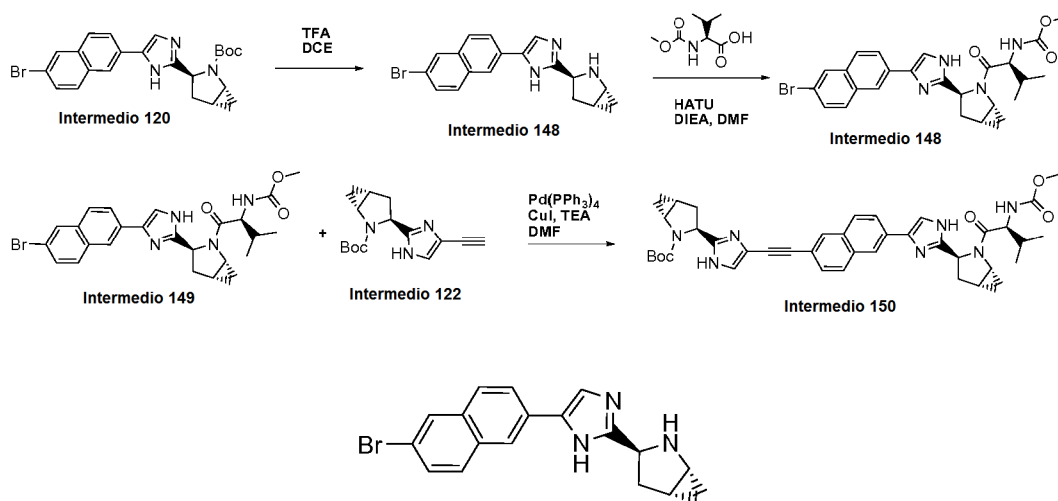
35

Intermedio 147

(2S,3aS,6aS)-2-(4-(4-(6-(2-((2S,3aS,6aS)-Octahidrociclopenta[b]pirrol-2-il)-1H-imidazol-4-il)naftalen-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)octahidrociclopenta[b]pirrol

Se añadió HCl 4 N en dioxano (20 equiv.) a una solución de 2-(4-(4-(6-(2-((2S,3aS,6aS)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-octahidrociclopenta[b]pirrol-2-il)-1H-imidazol-4-il)naftalen-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)hexahidrociclopenta[b]pirrol-1(2H)-carboxilato de (2S,3aS,6aS)-*tert*-butilo en un DCM y la mezcla se agitó a ta durante 2-3 h. Se añadió tolueno anhidro a la suspensión resultante de color amarillo y después se evaporó a sequedad hasta una sal HCl de (2S,3aS,6aS)-2-(4-(4-(6-(2-((2S,3aS,6aS)-octahidrociclopenta[b]pirrol-2-il)-1H-imidazol-4-il)naftalen-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)octahidrociclopenta[b]pirrol en forma de un sólido de color beis: tiempo de retención CL-EM: 2,343 min; m/z 555 (M+H)⁺.

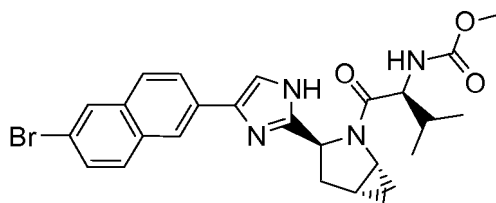
Esquema 38



15 Intermedio 148

(1R,3S,5R)-3-(4-(6-Bromonaftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano

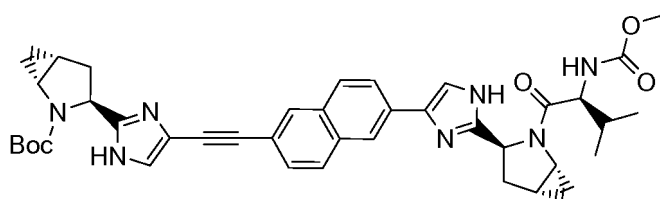
Se añadió TFA (1,028 ml, 13,34 mmol) a una solución de 3-(4-(6-bromonaftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*tert*-butilo (Intermedio 120) (606 mg, 1,334 mmol) en DCE (20 ml) y la reacción se agitó a ta durante 2 h. Después, se añadió TFA adicional (1 ml) y la reacción se agitó a ta durante 4 h. La reacción se concentró a sequedad y el aceite en bruto de color pardo se disolvió en éter dietílico y se concentró al vacío (2 x) para producir una sal TFA de (1R,3S,5R)-3-(4-(6-bromonaftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano (786 mg) en forma de un sólido de color amarillo. El material se usó sin purificación adicional. tiempo de retención CL-EM 2,558 min; m/z 352,03, 354,05 (1:1) (MH⁻). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 10u C18 3,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 5 %/H₂O al 95 %/acetato amónico 10 mM y el Disolvente B fue H₂O al 5 %/MeOH al 95 %/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 10,55 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,93 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,72 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,59 (dd J = 8,8, 2,0 Hz, 1 H), 7,52 (dd J = 8,7, 1,6 Hz, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 5,10 (dd J = 11,8, 7,3 Hz, 1 H), 3,49 - 3,54 (m, 1 H), 2,94 (td, J = 12,7, 4,6 Hz, 1 H), 2,68 (dd J = 13,2, 7,2 Hz, 1 H), 2,06 - 2,14 (m, 1 H), 1,20 - 1,26 (m, 1 H), 1,00 - 1,09 (m, 1 H).



Intermedio 149

(S)-1-((1R,3S,5R)-3-(4-(6-bromonaftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo

Se añadió HATU (411 mg, 1,082 mmol) a una solución de una sal TFA de (1R,3S,5R)-3-(4-(6-bromonaftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano (525 mg, 0,902 mmol) y ácido (S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoico (190 mg, 1,08 mmol) en DMF (10 ml) y DIPEA (0,79 ml, 4,5 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 4 h. La reacción se diluyó con EtOAc (~80 ml) y se lavó con NaHCO₃ ac. sat., agua (30 ml) y salmuera (30 ml).
 5 Después, los orgánicos se secaron (MgSCU), se filtraron y se concentraron hasta un aceite de color pardo (625 mg). Este material se purificó en un BIOTAGE® Horizon (40 g de SiO₂, EtOAc al 40-80 %/hexanos) para producir (S)-1-((1R,3S,5R)-3-(4-(6-bromonaftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo (412 mg) en forma de un vidrio de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 1,843 min; m/z 511,24, 513,12 (1:1) (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado
 10 con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x30 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 1.0 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el Disolvente B fue H₂O al 10 %/MeOH al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización.

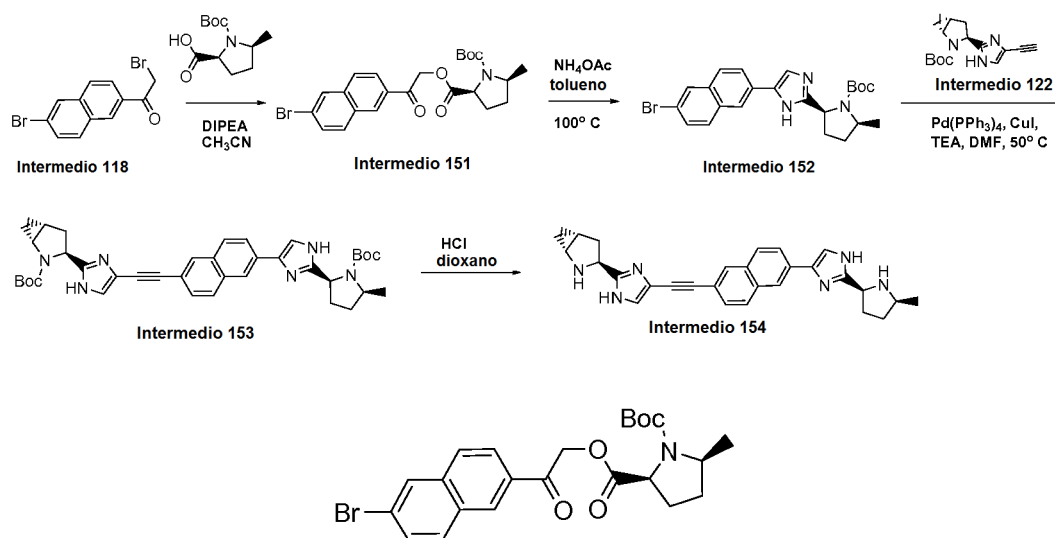


20 Intermedio 150

3-4-((6-(2-((1R,3S,5R)-2-((S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-imidazol-4-il)naftalen-2-il)etnil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*tert*-butilo

25 Se burbujeó nitrógeno a través de una mezcla de 3-(5-etnil-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*tert*-butilo (Intermedio 122) (118 mg, 0,432 mmol), (S)-1-((1R,3S,5R)-3-(5-(6-bromonaftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo (170 mg, 0,332 mmol) y CuI (3,17 mg, 0,017 mmol) en DMF (4 ml) y TEA (0,14 ml, 0,10 mmol) durante 15 min. Después, se añadió Pd(PPh₃)₄ (19,2 mg, 0,017 mmol) y el recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 60 °C durante
 30 una noche. La reacción se enfrió y después se añadieron CuI adicional (5 mg) y TEA (100 µl) a la reacción y se burbujeó nitrógeno a través de la reacción durante 15 min. Después, se añadió Pd(PPh₃)₄ adicional (12 mg) y la reacción se cerró herméticamente y se agitó a 70 °C durante 24 h. La reacción se concentró a alto vacío y el residuo se repartió entre DCM (25 ml) y agua (25 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (2X10 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (~20 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentró hasta un
 35 aceite viscoso de color oscuro. El material se disolvió en MeOH, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (MeOH/agua, tampón de acetato amónico) para producir 3-4-((6-(2-((1R,3S,5R)-2-((S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-imidazol-4-il)naftalen-2-il)etnil)-1H-imidazol-2-il)-2-
 40 azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*tert*-butilo (187,4 mg) en forma de un sólido de color amarillo. El material se usó sin purificación adicional. tiempo de retención CL-EM 1,720 min; m/z 704,59 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x30 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 1.0 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el Disolvente B fue H₂O al 10 %/MeOH al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una
 45 plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización.

Esquema 39



5

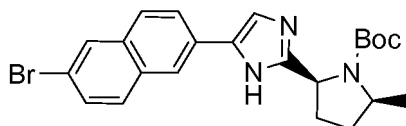
Intermedio 151

5-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de (2S,5S)-2-(2-(6-bromonaftalen-2-il)-2-oxoetil) 1-*tert*-butilo

10

Se añadió DIPEA (0,823 ml, 4,71 mmol) a una suspensión en agitación de 2-bromo-1-(6-bromonaftalen-2-il)etanona (Intermedio 118) (1,03 g, 3,14 mmol) y ácido (2S,5S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-5-metilpirrolidina-2-carboxílico (0,720 g, 3,14 mmol) en acetonitrilo (50 ml) y la reacción se agitó a ta durante una noche. La reacción se concentró a sequedad y se purificó por BIOTAGE® Horizon (40 g de SiO₂, EtOAc de 10-20 %/hexanos) para producir 5-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de (2S,5S)-2-(2-(6-bromonaftalen-2-il)-2-oxoetil) 1-*tert*-butilo (1,09 g) en forma de una espuma solidificada de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 4,413 min; m/z 476, 478,20 (1:1) (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 1 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el Disolvente B fue H₂O al 10 %/MeOH al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,57 (s a, 1 H), 8,14 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 8,01 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,96 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,91 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,68 (dd J = 8,8, 1,8 Hz, 1 H), 5,62 - 5,70 (m, 1 H), 5,47 - 5,60 (m, 1 H), 4,46 (t, J = 7,3 Hz, 1 H), 3,92 - 4,06 (m, 1 H), 2,26 - 2,37 (m, 2 H), 2,05 - 2,19 (m, 1 H), 1,67 - 1,82 (m, 1 H), 1,46 (d, J = 6,8 Hz, 9 H), 1,30 (d, J = 6,5 Hz, 3 H).

25



30

Intermedio 152

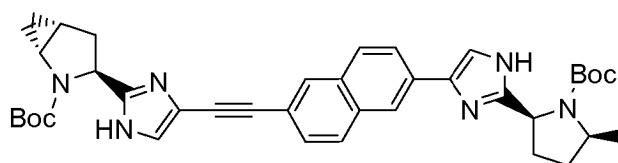
2-(5-(6-bromonaftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-5-metilpirrolidina-1-carboxilato de (2S,5S)-*tert*-butilo

35

Se añadió acetato de amonio (3,79 g, 49,1 mmol) a una solución de 5-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de (2S,5S)-2-(2-(6-bromonaftalen-2-il)-2-oxoetil) 1-*tert*-butilo (1,17 g, 2,47 mmol) en tolueno (30 ml) y la reacción se colocó en un baño de aceite que se había precalentado a 100 °C y se agitó a esa temperatura durante una noche. La reacción se dejó enfriar a ta, se concentró y se repartió entre DCM (100 ml) y NaHCO₃ ac. 1/2 sat. (75 ml). Las capa orgánica se lavó con salmuera (~50 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró hasta una espuma solidificada de color castaño. Este material se purificó en un BIOTAGE® Horizon (160 g SiO₂, cargada con DCM, EtOAc al 20-35 %/hexanos) para producir 2-(5-(6-bromonaftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-5-metilpirrolidina-1-carboxilato de (2S,5S)-*tert*-butilo (893 mg) en forma de una espuma solidificada de color castaño. tiempo de retención CL-EM 3,410 min; m/z 456, 458,22 (1:1) (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una

40

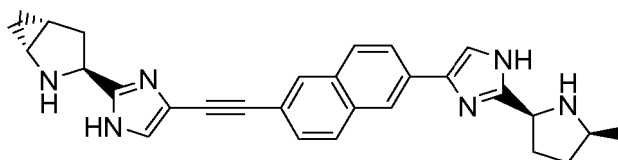
longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el Disolvente B fue H₂O al 10 %/MeOH al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,19 (s a, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,83 - 7,93 (m, 1 H), 7,76 - 7,83 (m, 2 H), 7,55 (dd *J* = 8,7, 1,6 Hz, 1 H), 7,47 (s a, 1 H), 4,94 (s a, 1 H), 3,99 - 4,09 (m, 1 H), 2,22 - 2,36 (m, 2 H), 2,09 - 2,21 (m, 1 H), 1,72 (s a, 1 H), 1,42 (d, *J* = 6,0 Hz, 3 H), 1,34 (s a, 9 H).



Intermedio 153

3-(4-((6-(2-((2S,5S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-5-metilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-4-il)naftalen-2-il)etnil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*tert*-butilo

Se burbujeó nitrógeno a través de una solución de 2-(5-(6-bromonaftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-5-metilpirrolidina-1-carboxilato de (2S,5S)-*tert*-butilo (127 mg, 0,277 mmol), 3-(5-etnil-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*tert*-butilo (91 mg, 0,33 mmol) y CuI (2,6 mg, 0,014 mmol) en DMF (3 ml) y TEA (0,12 ml, 0,83 mmol) durante 15 min. Después, se añadió Pd(PPh₃)₄ (16 mg, 0,014 mmol) y el recipiente de reacción se lavó abundantemente con nitrógeno, se cerró herméticamente, se calentó a 50 °C durante una noche. La reacción se enfrió a ta, se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 20 min, y después se añadieron CuI adicional (~4 mg) y Pd(PPh₃)₄ (15 mg). La reacción se lavó abundantemente con nitrógeno durante 5 min, se cerró herméticamente y se calentó a 60 °C durante 1 d. La reacción se enfrió a ta, se diluyó con metanol, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (MeOH/agua con tampón TFA) para producir una sal TFA de 3-(5-((6-(2-((2S,5S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-5-metilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)naftalen-2-il)etnil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*tert*-butilo (56,7 mg) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 3,161 min; *m/z* 649,62 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el Disolvente B fue H₂O al 10 %/MeOH al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,31 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 8,07 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,99 - 8,04 (m, 2 H), 7,91 (dd *J* = 8,8, 1,8 Hz, 1 H), 7,77 - 7,87 (m, 1 H), 7,69 (dd *J* = 8,7, 1,4 Hz, 1 H), 5,13 (t, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 4,12 (s a, 1 H), 3,61 (s a, 1 H), 2,66 (s a, 1 H), 2,45 - 2,54 (m, 1 H), 2,33-2,42 (m, 1 H), 2,22 - 2,32 (m, 2 H), 1,75 - 1,86 (m, 2 H), 1,25 - 1,59 (m, 21 H), 1,06 (ninguno, 1 H), 0,90 (dt, *J* = 8,5, 5,8 Hz, 1 H), 0,71 (s a, 1 H).



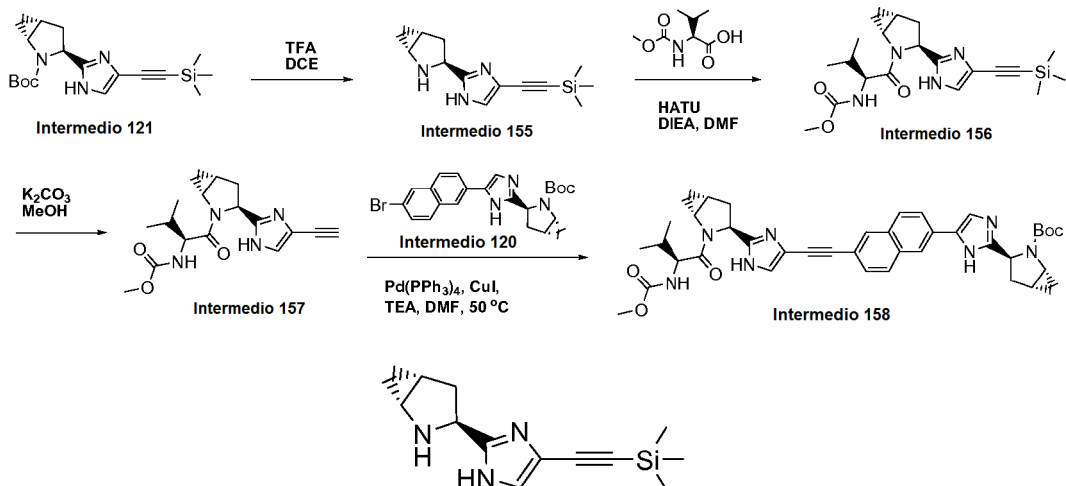
Intermedio 154

(1R,3S,5R)-3-(4-((6-(2-((2S,5S)-5-Metilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-4-il)naftalen-2-il)etnil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano

Se añadió HCl 4 M (0,611 ml, 2,445 mmol) en dioxano a una mezcla de una sal TFA de 3-(5-((6-(2-((2S,5S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-5-metilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)naftalen-2-il)etnil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*tert*-butilo (53,6 mg, 0,061 mmol) en dioxano (1,5 ml) y la reacción se agitó vigorosamente durante 2 h. La reacción se concentró en una corriente de nitrógeno durante una noche para producir una sal HCl de (1R,3S,5R)-3-(4-((6-(2-((2S,5S)-5-metilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-4-il)naftalen-2-il)etnil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano (37 mg) que se usó sin purificación adicional. tiempo de retención CL-EM 2,302 min; *m/z* 449,40 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una

columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100%/Disolvente B al 0% a Disolvente A al 0%/Disolvente B al 100%, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10%/H₂O al 90%/ácido trifluoroacético al 0,1% y el Disolvente B fue H₂O al 10%/MeOH al 90%/ácido trifluoroacético al 0,1%. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización.

Esquema 40



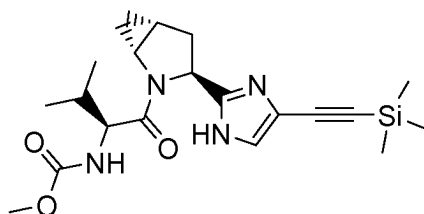
10

Intermedio 155

15 (1R,3S,5R)-3-(4-((Trimetilsilil)etnil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano

Se añadió TFA (500 µl, 6,49 mmol) a una solución de 3-(5-((trimetilsilil)etnil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*tert*-butilo (299 mg, 0,865 mmol) en DCE (5 ml) y la reacción se agitó a ta durante 30 min. La reacción se concentró a sequedad y después se volvió a someter a las condiciones de reacción durante 5 h. La reacción se concentró para producir una sal TFA de (1R,3S,5R)-3-(4-((trimetilsilil)etnil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano en forma de un aceite viscoso de color pardo que se usó sin purificación adicional. tiempo de retención CL-EM 2,755 min; m/z 246,25 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100%/Disolvente B al 0% a Disolvente A al 0%/Disolvente B al 100%, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10%/H₂O al 90%/ácido trifluoroacético al 0,1% y el Disolvente B fue H₂O al 10%/MeOH al 90%/ácido trifluoroacético al 0,1%. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización.

30



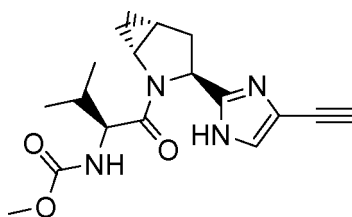
Intermedio 156

35 (S)-3-metil-1-oxo-1-((1R,3S,5R)-3-(4-((trimetilsilil)etnil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il)butan-2-ilcarbamato de metilo

Se añadió HATU (428 mg, 1,125 mmol) a una solución en agitación de (1R,3S,5R)-3-(5-((trimetilsilil)etnil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano (212 mg, 0,865 mmol) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (197 mg, 1,125 mmol) en DMF (3 ml) y DIPEA (1,2 ml, 6,9 mmol) y la reacción se agitó a ta durante una noche. La reacción se concentró a sequedad y después se purificó con un BIOTAGE® Horizon (25 g de SiO₂, EtOAc al 40-60%/hexanos) para producir (S)-3-metil-1-oxo-1-((1R,3S,5R)-3-(5-((trimetilsilil)etnil)-1H-imidazol-2-il)-2-

40

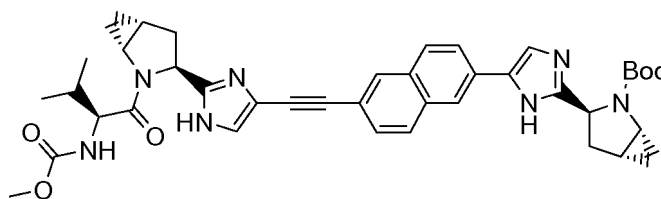
azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)butan-2-ilcarbamato de metilo (203 mg) en forma de un vidrio de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 3,095 min; m/z 403,29 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el Disolvente B fue H₂O al 10 %/MeOH al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,17 (s a, 1 H), 5,04 - 5,11 (m, 1 H), 4,54 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 3,65 (s, 3 H), 3,54 - 3,61 (m, 1 H), 2,82 (s, 1 H), 2,39 - 2,50 (m, 1 H), 2,27 - 2,36 (m, 1 H), 2,04 - 2,15 (m, 1 H), 1,94 - 2,04 (m, 1 H), 1,11 (dt, J = 8,7, 5,6 Hz, 1 H), 0,95 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 0,90 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 0,73 - 0,79 (m, 1 H), 0,21 (s, 9 H).



15 Intermedio 157

(S)-1-((1R,3S,5R)-3-(4-etinil-1H-imidazol-2-il)-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo

Se añadió carbonato potásico (34,3 mg, 0,248 mmol) a una solución de (S)-3-metil-1-oxo-1-((1R,3S,5R)-3-(5-((trimetilsilil)etinil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il)butan-2-ilcarbamato de metilo (200 mg, 0,497 mmol) en metanol (5 ml) y la reacción se lavó abundantemente con nitrógeno, se cerró herméticamente y después se calentó a 50 °C durante 4 h y después se agitó a ta durante una noche. La reacción se concentró a sequedad y después se purificó en un BIOTAGE® Horizon (12 g de SiO₂, EtOAc al 70-90 %/hexanos) para producir (S)-1-((1R,3S,5R)-3-(5-etinil-1H-imidazol-2-il)-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo (151 mg) en forma de un vidrio de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 1,788 min; m/z 331,32 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el Disolvente B fue H₂O al 10 %/MeOH al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización.



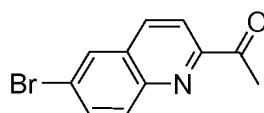
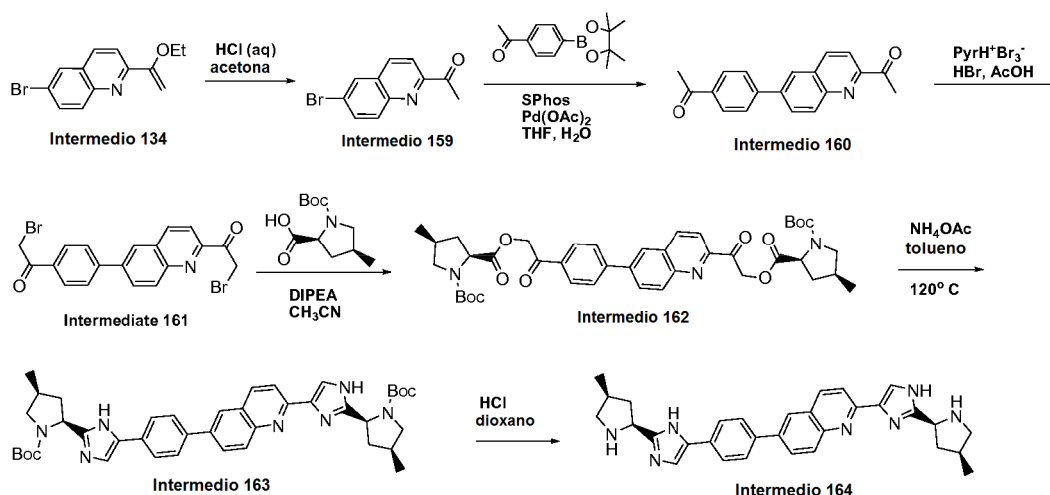
Intermedio 158

3-(5-(6-((2-((1R,3S,5R)-2-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-terc-butilo)etinil)naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-terc-butilo

Una mezcla de 3-(5-(6-bromonaftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-terc-butilo (208 mg, 0,457 mmol), (S)-1-((1R,3S,5R)-3-(5-etinil-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo (151 mg, 0,457 mmol) y CuI (8,70 mg, 0,046 mmol) en DMF (4 ml) y TEA (0,19 ml, 1,4 mmol) se lavó abundantemente al vacío con nitrógeno (6X) durante 10 minutos. Después, se añadió Pd(PPh₃)₄ (53 mg, 0,046 mmol) y la mezcla de reacción se lavó abundantemente al vacío con nitrógeno (3 x), se cerró herméticamente y se calentó a 60 °C durante 20 h. La reacción se concentró en una corriente de nitrógeno durante una noche y después se purificó por HPLC preparativa (MeOH al 40-80 %/agua con un tampón TFA) para producir una sal TFA de 3-(5-(6-((2-((1R,3S,5R)-2-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-il)-1H-imidazol-5-il)etinil)naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-terc-butilo (270 mg) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 2,995 min; m/z 704,70 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS

equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el Disolvente B fue H₂O al 10 %/MeOH al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,28 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 8,06 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,98 - 8,03 (m, 2 H), 7,89 (dd J = 8,5, 1,8 Hz, 1 H), 7,69 - 7,85 (m, 1 H), 7,67 (dd J = 8,7, 1,4 Hz, 1 H), 5,11 (s a, 1 H), 4,84 - 4,91 (m, 2 H), 4,55 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 3,70 - 3,77 (m, 1 H), 3,67 (s, 3 H), 2,72 (dd J = 13,6, 9,0 Hz, 1 H), 2,55 - 2,63 (m, 1 H), 2,39-2,50 (m, 2 H), 2,11 - 2,20 (m, 1 H), 2,02-2,11 (m, 1 H), 1,81 - 1,89 (m, 1 H), 1,45 (s a, 9 H), 1,07 - 1,14 (m, 1 H), 1,00 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 0,93 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 0,84 - 0,93 (m, 2 H), 0,74 (s a, 1 H).

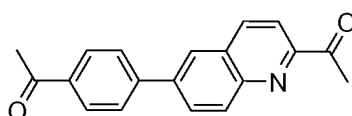
Esquema 41



Intermedio 159

20 1-(6-Bromoquinolin-2-il)etanona

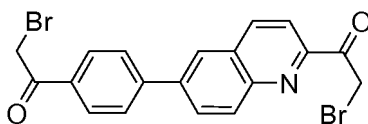
Se añadió HCl 3 M (ac.) (10 ml, 30,0 mmol) a una suspensión de 6-bromo-2-(1-etoxivinil)quinolina (780 mg, 2,80 mmol) en acetona (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en THF (20 ml) y se trató con HCl 3 N (ac.) (5 ml), la solución de reacción transparente se agitó a 60 °C durante 5 h. La reacción se dejó enfriar, se neutralizó con NaOH ac. y NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó y se concentró para producir 1-(6-bromoquinolin-2-il)etanona en bruto (710 mg) en forma de un sólido de color blanco. tiempo de retención CL-EM 3,703 min; m/z 250, 251,99 (1:1) (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/TLO al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el Disolvente B fue TLO al 10 %/MeOH al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización.



Intermedio 160

40 1-(6-(4-Acetilfenil)quinolin-2-il)etanona

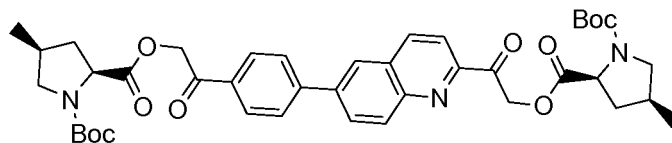
Se añadió Pd(OAc)₂ (62,9 mg, 0,280 mmol) a una solución de ácido 4-acetilfenilborónico (689 mg, 4,20 mmol), 1-(6-bromoquinolin-2-il)etanona (700 mg, 2,8 mmol), diciclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (230 mg, 0,560 mmol) y K₂CO₃ (1,16 g, 8,40 mmol) en dioxano (10 ml) y agua (2,500 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo a 110 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se repartió entre NH₄Cl ac. sat. y EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ y salmuera y después se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (disolvente de carga: DCM, eluyó con EtOAc al 0 ~ 20 %/hexanos) para producir 1-(6-(4-acetilfenil)quinolin-2-il)etanona (781 mg) en forma de un sólido de color blanco. tiempo de retención CL-EM 3,776 min; m/z 290,29 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el Disolvente B fue H₂O al 10 %/MeOH al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,35 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 8,34 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 8,19 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 8,12 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 8,08 - 8,16 (m, 3 H), 7,85 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,82 - 7,89 (m, 1 H), 2,91 (s, 3 H), 2,69 (s, 3 H).



20 Intermedio 161

2-Bromo-1-(6-(4-(2-bromoacetyl)fenil)quinolin-2-il)etanona

25 Se añadió tribromuro de piridinio (221 mg, 0,691 mmol) a una suspensión de 1-(6-(4-acetilfenil)quinolin-2-il)etanona (100 mg, 0,346 mmol) y HBr (0,061 ml, 0,35 mmol) en ácido acético (3 ml) la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 6 h. La reacción se concentró al vacío y el residuo se repartió entre NaHCO₃ ac. (15 ml) y EtOAc (30 ml + 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron para producir 2-bromo-1-(6-(4-(2-bromoacetyl)fenil)quinolin-2-il)etanona en bruto (120 mg) en forma de un sólido de color blanco. tiempo de retención CL-EM 4,138 min; m/z 448,01 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/TLO al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el Disolvente B fue TLO al 10 %/MeOH al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización.



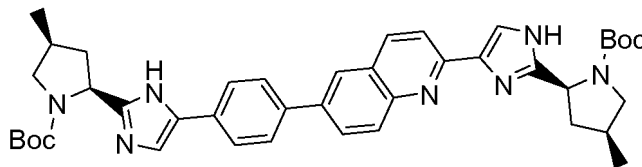
40 Intermedio 162

4-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de (2S,4S)-2-(2-(6-(4-(2-((2S,4S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-metilpirrolidina-2-carboniloxi)acetil)fenil)quinolin-2-il)-2-oxoetil) 1-*tert*-butilo

45 Se añadió DIPEA (0,094 ml, 0,537 mmol) a una solución de 2-bromo-1-(6-(4-(2-bromoacetyl)fenil)quinolin-2-il)etanona (60 mg, 0,134 mmol) y ácido (2S,4S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-metilpirrolidina-2-carboxílico (64,6 mg, 0,282 mmol) en acetonitrilo (2 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (20 ml + 20 ml)/NaHCO₃ ac. (5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ ac., salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron para producir 4-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de (2S,4S)-2-(2-(6-(4-(2-((2S,4S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-metilpirrolidina-2-carboniloxi)acetil)fenil)quinolin-2-il)-2-oxoetil) 1-*tert*-butilo en bruto (100 mg) en forma de un sólido de color naranja. Este material se usó sin purificación adicional. tiempo de retención CL-EM 4,558 min; m/z 742,36 (MH⁻). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 10u C18 3,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al

100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 5%/H₂O al 95%/acetato amónico 10 mM y el Disolvente B fue H₂O al 5%/MeOH al 95%/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización.

5



Intermedio 163

10 2-(5-(4-(2-(2-((2S,4S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-metilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-4-il)quinolin-6-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de (2S,4S)-*tert*-butilo

Se añadió acetato de amonio (207 mg, 2,69 mmol) a una solución de 4-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de (2S,4S)-2-(2-(6-(4-(2-((2 S,4S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-metilpirrolidina-2-carboniloxi)acetil)fenil)quinolin-2-il)-2-oxoetil) 1-*tert*-butilo (100 mg, 0,134 mmol) en tolueno (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C (reactor de microondas) durante 3 h. La reacción se repartió entre EtOAc (20 ml + 10 ml + 10 ml) y NaHCO₃ ac. (10 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron. Este producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (H₂O-CH₃CN con tampón NH₄OAc 10mM) para producir el producto 2-(5-(6-(4-(2-((2S,4S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-metilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)quinolin-2-il)-1H-imidazol-2-il)-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de (2S,4S)-*tert*-butilo (16,6 mg) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 3,270 min; m/z 704,72 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el Disolvente B fue H₂O al 10 %/MeOH al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización.

25

30

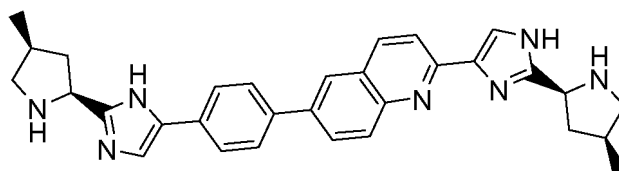
Intermedio 164

2-(2-((2S,4S)-4-Metilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-4-il)-6-(4-(2-((2S,4S)-4-metilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)quinolina

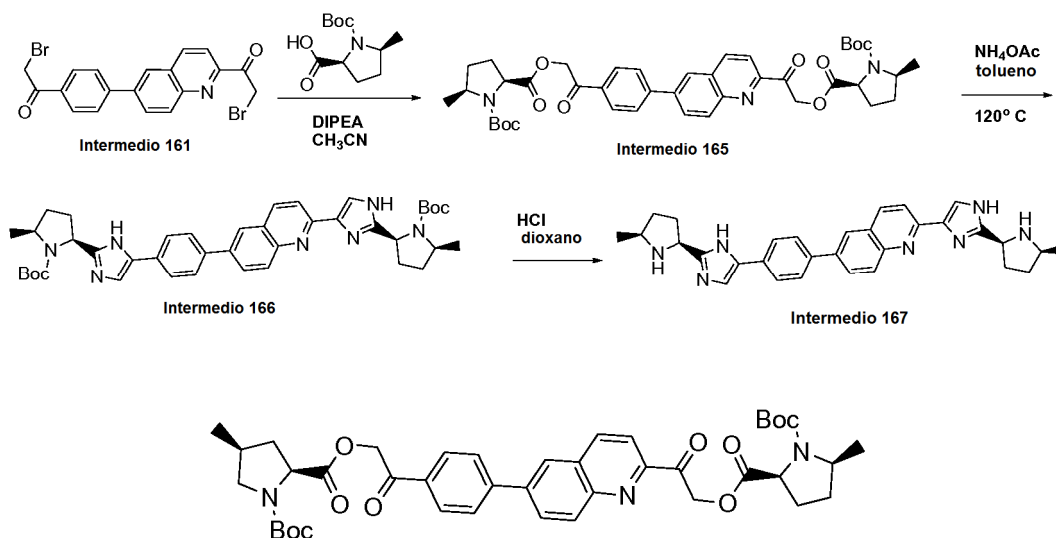
35

Se añadió HCl 4 M (0,2 ml, 0,800 mmol) en dioxano a una solución de 2-(5-(6-(4-(2-((2S,4S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-metilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)quinolin-2-il)-1H-imidazol-2-il)-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de (2S,4S)-*tert*-butilo (16,6 mg, 0,024 mmol) en dioxano (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 d. La mezcla de reacción se concentró para producir una sal HCl de 2-(2-((2S,4S)-4-metilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)-6-(4-(2-((2S,4S)-4-metilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)quinolina en bruto (19,1 mg) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 2,765 min; m/z 504,47 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el Disolvente B fue H₂O al 10 %/MeOH al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización.

50



Esquema 42

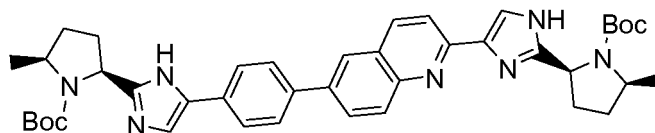


5 Intermedio 165

5-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de (2S,5S)-2-(2-(6-(4-(2-((2S,4S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-metilpirrolidina-2-carboniloxi)acetil)fenil)quinolin-2-il)-2-oxoetil) 1-*tert*-butilo

- 10 Se añadió DIPEA (0,059 ml, 0,335 mmol) a una solución de 2-bromo-1-(6-(4-(2-bromoacetil)fenil)quinolin-2-il)etanona (50 mg, 0,11 mmol) y ácido (2S,5S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-5-metilpirrolidina-2-carboxílico (54 mg, 0,24 mmol) en acetonitrilo (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La reacción se repartió entre EtOAc (20 +20 ml)/NaHCO₃ ac. (5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ ac. sat., salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron para producir 4-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de (2S,5S)-2-(2-(6-(4-(2-((2S,5S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-5-metilpirrolidina-2-carboniloxi)acetil)fenil)quinolin-2-il)-2-oxoetil) 1-*tert*-butilo en
- 15 bruto (69 mg) en forma de un sólido de color naranja. Este material en bruto se usó sin purificación adicional. tiempo de retención CL-EM 4,483 min; m/z 744,61 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de
- 20 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el Disolvente B fue H₂O al 10 %/MeOH al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización.

25

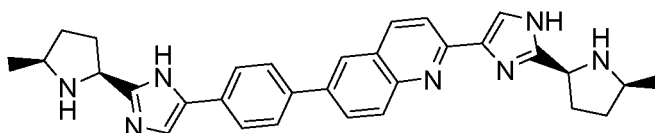


Intermedio 166

- 30 2-(5-(4-(2-(2-((2S,5S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-5-metilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-4-il)quinolin-6-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-5-metilpirrolidina-1-carboxilato de (2S,5S)-*tert*-butilo

- Se añadió acetato de amonio (107 mg, 1,39 mmol) a una suspensión de 5-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de (2S,5S)-2-(2-(6-(4-(2-((2S,5S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-5-metilpirrolidina-2-carboniloxi)acetil)fenil)quinolin-2-il)-2-oxoetil) 1-*tert*-butilo (69 mg, 0,093 mmol) en tolueno (Volumen: 2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C
- 35 reactor de microondas) durante 3 h. La reacción se repartió entre EtOAc (10 ml + 5 ml + 5 ml) y NaHCO₃ ac. (5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (H₂O-CH₃CN con tampón NH₄OAc 10mM) para producir el producto 2-(4-(6-(4-(2-((2S,5S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-5-metilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)quinolin-2-il)-1H-imidazol-2-il)-5-metilpirrolidina-1-
- 40 carboxilato de (2S,5S)-*tert*-butilo (13,4 mg) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 4,350 min; m/z 702,29 (MH⁻). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS

equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 10u C18 3,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 5%/H₂O al 95%/acetato amónico 10 mM y el Disolvente B fue H₂O al 5%/MeOH al 95%/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,37 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 8,07 - 8,10 (m, 2 H), 8,03 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,79 - 7,88 (m, 5 H), 7,40 (s, 1 H), 4,90 - 5,07 (m, 2 H), 3,99 - 4,13 (m, 2 H), 2,10 - 2,39 (m, 6 H), 1,68 - 1,82 (m, 2 H), 1,43 (d, J = 6,0 Hz, 6 H), 1,24 - 1,59 (m, 22 H).

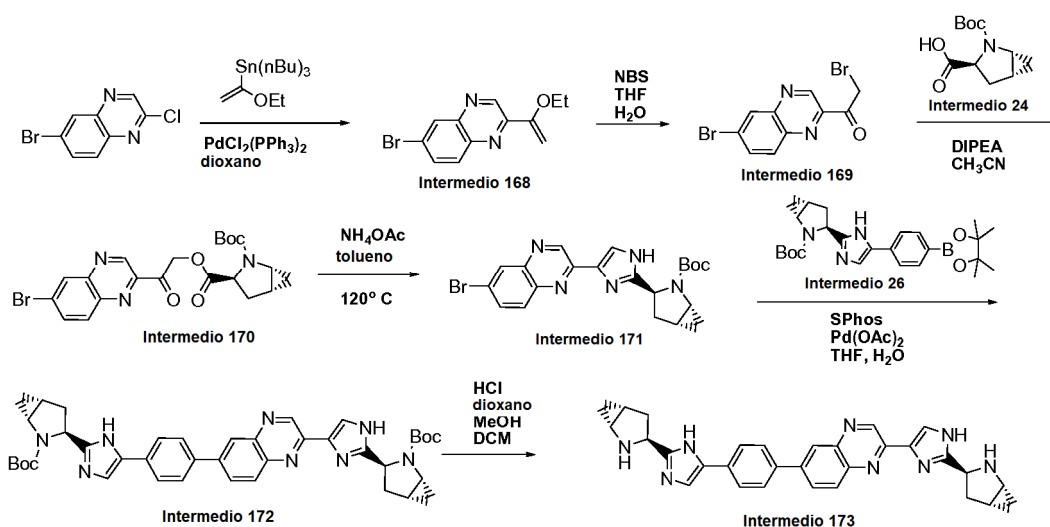


Intermedio 167

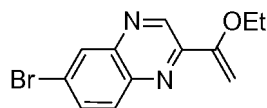
15 2-(2-((2S,5S)-5-Metilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-4-il)-6-(4-(2-((2S,5S)-5-metilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)quinolina

Se añadió HCl 4 M (0,2 ml, 0,8 mmol) en dioxano a una solución de 2-(5-(6-(4-(2-((2S,5S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-5-metilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)quinolin-2-il)-1H-imidazol-2-il)-5-metilpirrolidina-1-carboxilato de (2S,5S)-*tert*-butilo (12,7 mg, 0,018 mmol) en dioxano (1 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 3 d. La mezcla de reacción se concentró para producir una sal HCl de 2-(2-((2S,5S)-5-metilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)-6-(4-(2-((2S,5S)-5-metilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)quinolina en bruto (18,1 mg) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 2,597 min; m/z 504,46 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/TLO al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el Disolvente B fue TLO al 10 %/MeOH al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 9,09 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 8,54 - 8,61 (m, 2 H), 8,51 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 8,50 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 8,00 - 8,08 (m, 4 H), 7,99 (s, 1 H), 5,14 (t, J = 8,5 Hz, 1 H), 5,07 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 3,90 - 4,04 (m, 2 H), 2,52 - 2,75 (m, 4 H), 2,39 - 2,53 (m, 2 H), 1,98 - 2,14 (m, 2 H), 1,59 (dd, J = 9,7, 6,7 Hz, 6 H).

35 Esquema 43



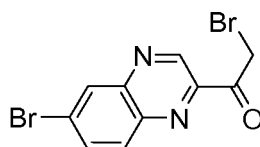
Se preparó el Intermedio 173 de una manera análoga al Intermedio 139 en el Esquema 35 utilizando 6-bromo-2-cloroquinoxalina como el material de partida en lugar de 6-bromo-2-cloroquinolina. Datos analíticos mostrados a continuación.



Intermedio 168

5 6-Bromo-2-(1-etoxivinil)quinoxalina

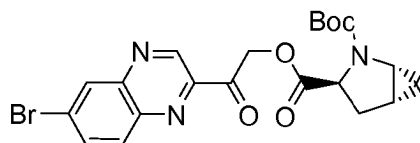
La reacción produjo el producto deseado (380 mg) en forma de un sólido de color blanco. tiempo de retención CL-EM 4,178 min; m/z 278,9, 280,98 (1:1) (MH+). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100%/Disolvente B al 0% a Disolvente A al 0%/Disolvente B al 100%, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10%/H₂O al 90%/ácido trifluoroacético al 0,1% y el Disolvente B fue H₂O al 10%/MeOH al 90%/ácido trifluoroacético al 0,1%. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización.



Intermedio 169

20 2-Bromo-1-(6-bromoquinoxalin-2-il)etanona

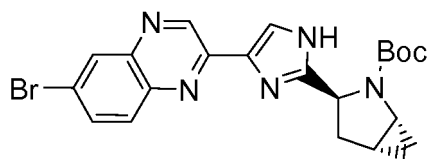
La reacción produjo el producto deseado (390 mg) en forma de un sólido de color blanco. tiempo de retención CL-EM 3,743 min; m/z 331,12 (1:2:1) (MH+). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100%/Disolvente B al 0% a Disolvente A al 0%/Disolvente B al 100%, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10%/H₂O al 90%/ácido trifluoroacético al 0,1% y el Disolvente B fue H₂O al 10%/MeOH al 90%/ácido trifluoroacético al 0,1%. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización.



35 Intermedio 170

2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxilato de (1R,3S,5R)-3-(2-(6-bromoquinoxalin-2-il)-2-oxoetil)-2-terc-butilo

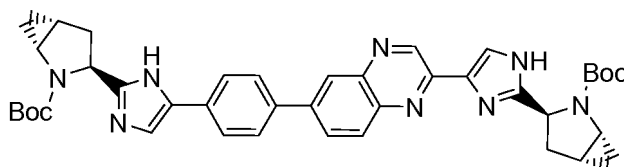
La reacción produjo el producto deseado (270 mg) en forma de un sólido de color rosa/naranja. tiempo de retención CL-EM 4,115 min; m/z 473, 475,81 (1:1) (MH-). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 10u C18 3,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100%/Disolvente B al 0% a Disolvente A al 0%/Disolvente B al 100%, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 5%/H₂O al 95%/acetato amónico 10 mM y el Disolvente B fue H₂O al 5%/MeOH al 95%/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización.



Intermedio 171

5 (1R,3S,5R)-3-(4-(6-bromo-2-quinoxalinil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de *tert*-butilo

La reacción produjo el producto deseado (125 mg) en forma de un sólido de color rojo/naranja. tiempo de retención CL-EM 3,958 min; m/z 453,90, 455,87 (1:1) (MH⁻). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 10u C18 3,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100%/Disolvente B al 0% a Disolvente A al 0%/Disolvente B al 100%, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 5%/H₂O al 95%/acetato amónico 10 mM y el Disolvente B fue H₂O al 5%/MeOH al 95%/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 9,40 (s a, 1 H), 8,22 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,96 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,93 - 7,99 (m, 1 H), 7,90 (dd J = 8,8, 2,0 Hz, 1 H), 4,71 - 4,81 (m, 1 H), 3,59 (s a, 1 H), 2,49 - 2,63 (m, 1 H), 2,31 - 2,45 (m, 1 H), 1,68 - 1,82 (m, 1 H), 1,16 - 1,53 (m, 5 H), 0,81 - 0,94 (m, 1 H), 0,64 (s a, 1 H).



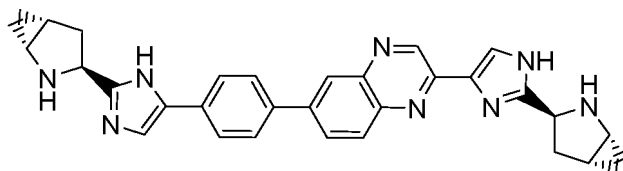
20

Intermedio 172

25 (1R,3S,5R)-3-(4-(6-(4-(2-((1R,3S,5R)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-2-quinoxalinil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de *tert*-butilo

La reacción produjo el producto deseado (64,4 mg) en forma de un sólido de color amarillo brillante. tiempo de retención CL-EM 3,696 min; m/z 699,3 (MH⁻). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 10u C18 3,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100%/Disolvente B al 0% a Disolvente A al 0%/Disolvente B al 100%, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 5%/H₂O al 95%/acetato amónico 10 mM y el Disolvente B fue H₂O al 5%/MeOH al 95%/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,45 (s, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,19 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 8,07 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,81 - 7,95 (m, 4 H), 7,60 (s, 1 H), 4,57 - 4,80 (m, 2 H), 3,23 - 3,60 (m, 2 H), 2,23 - 2,48 (m, 4 H), 1,61 - 1,75 (m, 2 H), 1,28 (s a, 18 H), 0,73 - 0,87 (m, 2 H), 0,59 (s a, 2 H).

35



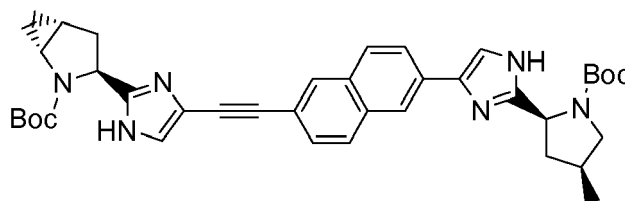
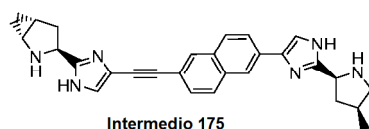
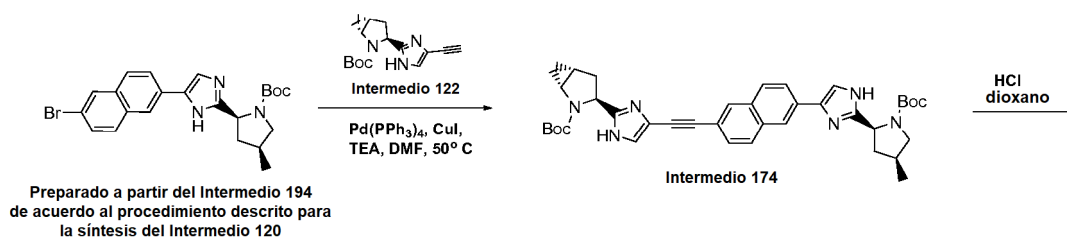
40 Intermedio 173

45 ((1S)-1-(((2S,4S)-2-(4-(6-(4-(2-((2S,4S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-4-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)fenil)-2-quinolinil)-1H-imidazol-2-il)-4-metil-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo

La reacción produjo una sal HCl del producto deseado (80 mg) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 2,915 min; m/z 501,42 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de

0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el Disolvente B fue H₂O al 10 %/MeOH al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 9,54 (s, 1 H), 8,40 - 8,43 (m, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,23 - 8,30 (m, 2 H), 8,13 (s, 1 H), 8,00 - 8,08 (m, 4 H), 4,88 - 5,08 (m, 2 H), 3,53 - 3,77 (m, 2 H), 2,64 - 2,90 (m, 4 H), 2,08 - 2,22 (m, 2 H), 1,23 - 1,36 (m, 2 H), 1,02 - 1,14 (m, 2 H).

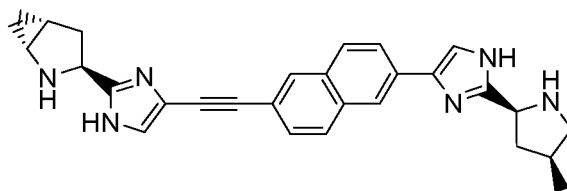
Esquema 44



Intermedio 174

15 3-(4-((6-(2-((2S,4S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-metilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-4-il)naftalen-2-il)etiril)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*tert*-butilo

20 El compueseto se preparó de una manera análoga al Intermedio 153 con los materiales de partida apropiados para producir una sal TFA del compuesto del título (121 mg) en forma de un vidrio de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 4,100 min; m/z 647,37 (MH⁻). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 5 %/H₂O al 95 %/acetato amónico 10 mM y el Disolvente B fue H₂O al 5 %/MeOH al 95 %/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización.



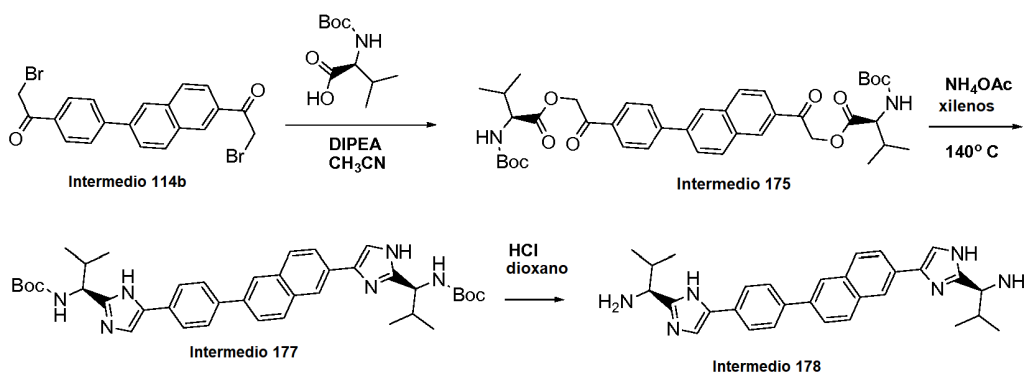
30 Intermedio 175

(1R,3S,5R)-3-(4-((6-(2-((2S,4S)-4-Metilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-4-il)naftalen-2-il)etiril)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano

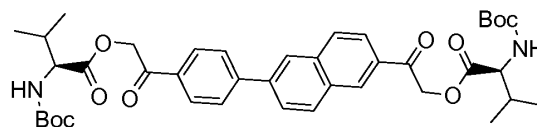
35

Se añadió HCl 2 M (0,33 ml, 0,66 mmol) en dioxano a una solución de una sal TFA de 3-(5-((6-(2-((2S,4S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-metilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-4-il)naftalen-2-il)etilil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*tert*-butilo (115 mg, 0,131 mmol) en dioxano (2 ml) y la reacción se agitó vigorosamente durante una noche. La reacción se concentró para producir una sal HCl de (1R,3S,5R)-3-(4-((6-(2-((2S,4S)-4-metilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-4-il)naftalen-2-il)etilil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano (87 mg) que se usó sin purificación adicional. tiempo de retención CL-EM 2,793 min; m/z 449,41 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100%/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0%/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/TLO al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el Disolvente B fue H₂O al 10 %/MeOH al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización.

15 Esquema 45



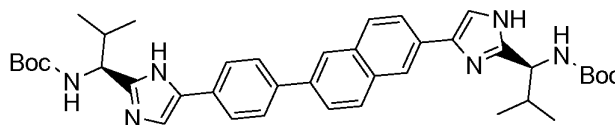
El Intermedio 178 se preparó de una manera análoga a la preparación del Intermedio 117 en el Esquema 29 utilizando ácido (S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico como un material de partida en lugar de ácido (2S,5S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-5-metilpirrolidina-2-carboxílico. Datos analíticos para los intermedios mostrados a continuación.



25 Intermedio 176

2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-metilbutanoato de (S)-2-(4-(6-(2-((S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-metilbutanoiloxi)acetil)naftalen-2-il)fenil)-2-oxoetilo

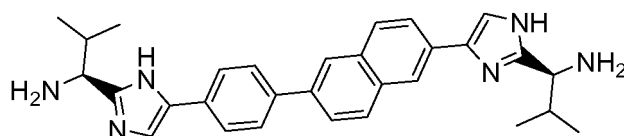
La reacción produjo el producto deseado (700 mg) en forma de un sólido de color castaño. tiempo de retención CL-EM 2,243 min; m/z 717,5 (MH⁻). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x30 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 1.0 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100%/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0%/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 5 %/H₂O al 95 %/acetato amónico 10 mM y el Disolvente B fue H₂O al 5 %/MeOH al 95 %/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización.



40 Intermedio 177

((1S)-1-(4-(4-(6-(2-((1S)-1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil)carbarnato de *tert*-butilo

La reacción produjo el producto deseado (453 mg) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 2,407 min; m/z 677,6 (MH-). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x30 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 1.0 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 5 %/H₂O al 95 %/acetato amónico 10 mM y el Disolvente B fue H₂O al 5 %/MeOH al 95 %/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización.

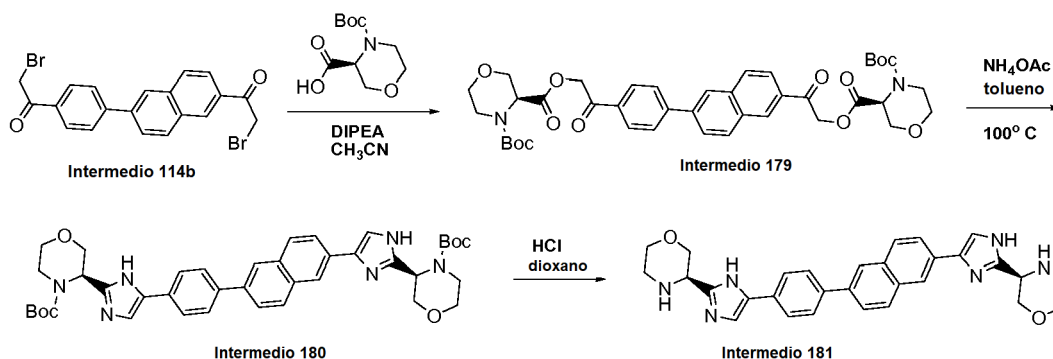


Intermedio 178

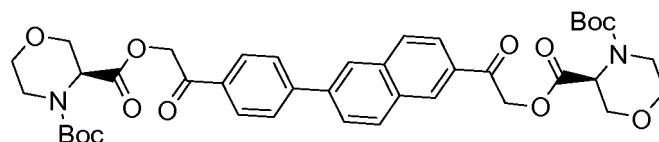
(S)-1-(5-(4-(6-(2-((S)-1-Amino-2-metilpropil)-1H-imidazol-4-il)naftalen-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropan-1-amina

La reacción produjo una sal HCl del producto deseado (390 mg) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 2,080 min; m/z 477,4 (MH-). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x30 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 1.0 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 5 %/H₂O al 95 %/acetato amónico 10 mM y el Disolvente B fue H₂O al 5 %/MeOH al 95 %/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización.

Esquema 46



El Intermedio 181 se preparó de una manera análoga a la preparación de Intermedio 117 en el Esquema 29 utilizando ácido (S)-4-(*tert*-butoxicarbonil)morfolin-3-carboxílico como un material de partida en lugar de ácido (2S,5S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-5-metilpirrolidina-2-carboxílico. Datos analíticos para los intermedios mostrados a continuación.

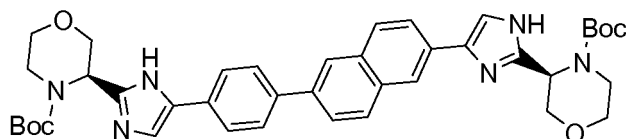


Intermedio 179

morfolin-3,4-dicarboxilato de (S)-3-(2-(4-(6-(2-((S)-4-(*tert*-butoxicarbonil)morfolin-3-carboniloxi)acetil)naftalen-2-il)fenil)-2-oxoetil) 4-*tert*-butilo

La reacción produjo una sal HCl del producto deseado (1,60 g) en forma de una espuma solidificada de color blanquecino. tiempo de retención CL-EM 4,413 min; m/z 770,29 (MNa+). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución

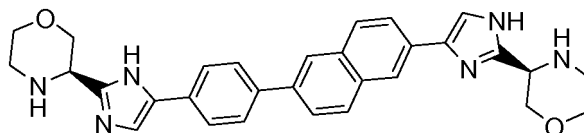
emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el Disolvente B fue H₂O al 10 %/MeOH al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,47 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,98 - 8,11 (m, 5 H), 7,86 (d, *J* = 8,3 Hz, 3 H), 5,39 - 5,70 (m, 4 H), 4,66 - 4,83 (m, 2 H), 4,46 - 4,63 (m, 2 H), 3,91 - 4,03 (m, 2 H), 3,68 - 3,85 (m, 4 H), 3,49 - 3,59 (m, 3 H), 3,27 - 3,40 (m, 1 H), 1,51 (s, 18 H).



10 Intermedio 180

3-(5-(4-(6-(2-((R)-4-(*tert*-butoxicarbonil)morfolin-3-il)-1H-imidazol-4-il)naftalen-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)morfolin-4-carboxilato de (R)-*tert*-butilo

15 La reacción produjo el producto deseado (1,12 g) en forma de un sólido de color naranja. tiempo de retención CL-EM 3,608 min; *m/z* 707,94 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el Disolvente B fue H₂O al 10 %/MeOH al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,22 (s a, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 7,90 - 7,97 (m, 2 H), 7,75 - 7,89 (m, 6 H), 7,49 (s a, 1 H), 7,41 (s a, 1 H), 5,17 - 5,24 (m, 2 H), 4,42 (t, *J* = 11,2 Hz, 2 H), 3,82 - 3,95 (m, 6 H), 3,59 (tt, *J* = 11,6, 3,0 Hz, 2 H), 3,39 - 3,51 (m, 2 H), 1,50 (d, *J* = 2,8 Hz, 18 H).

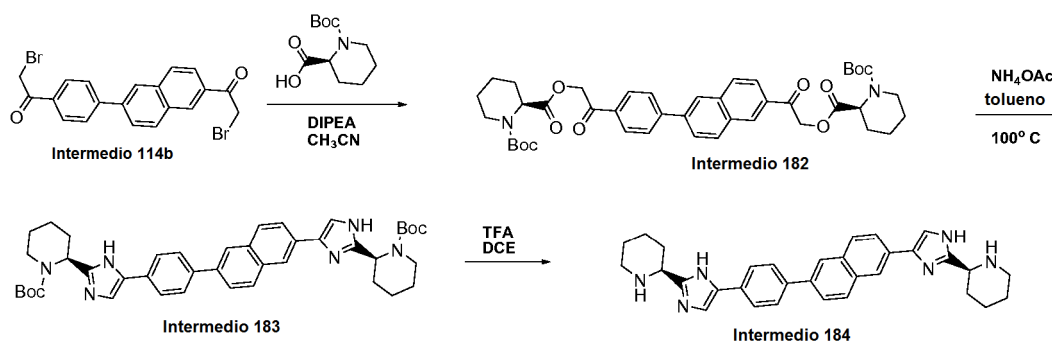


30 Intermedio 181

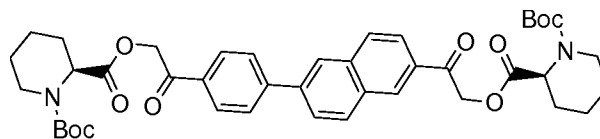
(R)-3-(5-(4-(6-(2-((R)-Morfolin-3-il)-1H-imidazol-4-il)naftalen-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)morfolina

35 La reacción produjo una sal HCl del producto deseado (312 mg) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 2,988 min; *m/z* 507,72 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el Disolvente B fue H₂O al 10 %/MeOH al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización.

Esquema 47



- 5 El Intermedio 184 se preparó de una manera análoga a la preparación del Intermedio 117 en el Esquema 29 utilizando ácido (S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-2-carboxílico como un material de partida en lugar de ácido (2S,5S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-5-metilpirrolidina-2-carboxílico. Datos analíticos para los intermedios mostrados a continuación.



10

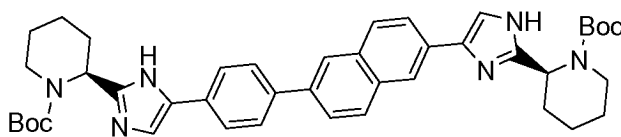
Intermedio 182

- 15 piperidin-1,2-dicarboxilato de (S)-2-(2-(4-(6-(2-((S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-2-carboniloxi)acetil)naftalen-2-il)fenil)-2-oxoetil) 1-*tert*-butilo

La reacción produjo el producto deseado (1,67 g) en forma de una espuma solidificada de color amarillo claro. tiempo de retención CL-EM 4,850 min; m/z 766,37 (MNa⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el Disolvente B fue H₂O al 10 %/MeOH al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 8,47 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,99 - 8,10 (m, 5 H), 7,83 - 7,89 (m, 3 H), 5,32 - 5,67 (m, 4 H), 4,92 - 5,13 (m, 2 H), 3,93 - 4,11 (m, 2 H), 3,00 - 3,28 (m, 2 H), 2,40 (s a, 2 H), 1,68 - 1,84 (m, 6 H), 1,49 (s, 18 H), 1,39 - 1,67 (m, 4 H)

20

25



30

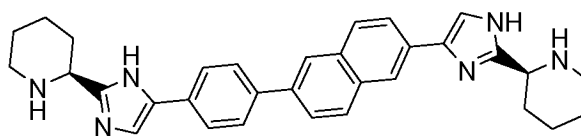
Intermedio 183

- 35 2-(5-(4-(6-(2-((S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-2-il)-1H-imidazol-4-il)naftalen-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo

La reacción produjo el producto deseado (1,18 g) en forma de un sólido de color amarillo brillante. tiempo de retención CL-EM 3,778 min; m/z 703,97 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el Disolvente B fue H₂O al 10 %/MeOH al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,22 (s a, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 7,93 (t, J = 7,7 Hz, 2 H), 7,73 - 7,88 (m, 6 H), 7,46 (s a, 1 H), 7,38 (s a, 1 H), 5,47 (s a, 2 H), 4,03 - 4,15 (m, 2 H), 2,99 - 3,12 (m,

45

2 H), 2,46 (s a, 2 H), 1,80 - 1,94 (m, 2 H), 1,50 (d, $J = 2,3$ Hz, 18 H), 1,44 - 1,76 (m, 8 H).



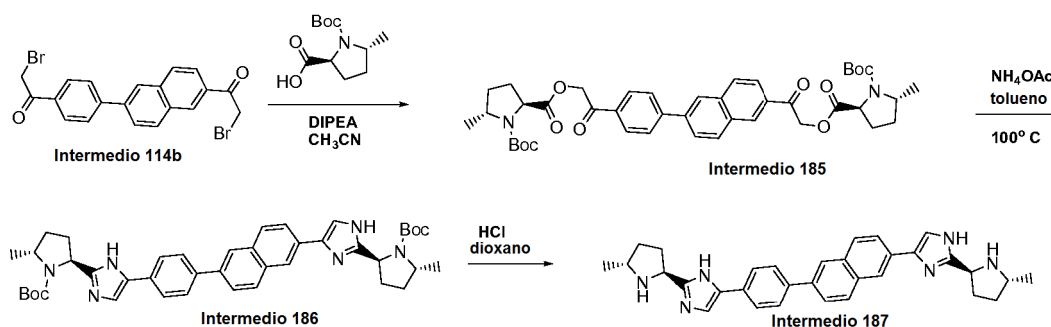
5 Intermedio 184

(S)-2-(5-(4-(6-(2-((S)-Piperidin-2-il)-1H-imidazol-4-il)naftalen-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidina

La reacción produjo una sal HCl del producto deseado (280 mg) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 3,015 min; m/z 503,69 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el Disolvente B fue H₂O al 10 %/MeOH al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,06 (s a, 2 H), 9,85 (s a, 2 H), 8,48 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,09 - 8,19 (m, 3 H), 7,96 - 8,09 (m, 7 H), 4,70 (s a, 2 H), 3,42 - 3,53 (m, 2 H), 3,14 (s a, 2 H), 2,10 - 2,37 (m, 4 H), 1,60 - 2,00 (m, 8 H).

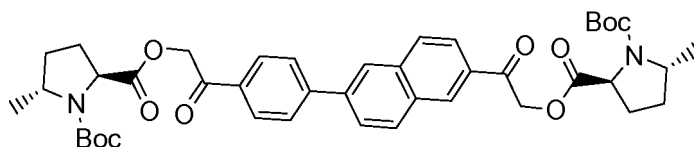
20

Esquema 48



25 El Intermedio 187 se preparó de una manera análoga a la preparación del Intermedio 117 en el Esquema 29 utilizando ácido (2S,5R)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-5-metilpirrolidina-2-carboxílico (preparado de acuerdo con JOC 1995, pág. 5011) como un material de partida en lugar de ácido (2S,5S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-5-metilpirrolidina-2-carboxílico. Datos analíticos para los intermedios mostrados a continuación.

30



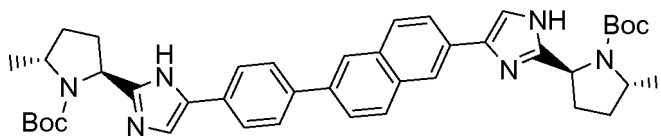
Intermedio 185

35 5-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de (2S,5R)-2-(2-(4-(6-(2-((2S,5R)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-5-metilpirrolidina-2-carboniloxi)acetil)naftalen-2-il)fenil)-2-oxoetil) 1-*tert*-butilo

La reacción produjo el producto deseado (979 mg). tiempo de retención CL-EM 4,796 min; m/z 766,19 (MNa⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el Disolvente B fue H₂O al 10 %/MeOH al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,47 (s a, 1 H), 8,13 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 7,99 - 8,11 (m, 5 H), 7,86 (dd $J = 7,8, 2,3$ Hz, 3

45

H), 5,21 - 5,77 (m, 4 H), 4,51 - 4,58 (m, 1 H), 4,47 (dd $J = 7,8, 4,5$ Hz, 1 H), 4,17 - 4,26 (m, 1 H), 4,07 - 4,14 (m, 1 H), 2,23 - 2,48 (m, 6 H), 1,60 - 1,68 (m, 2 H), 1,44 - 1,52 (m, 18 H), 1,25 (d, $J = 6,3$ Hz, 3 H), 1,21 (d, $J = 6,3$ Hz, 3 H).

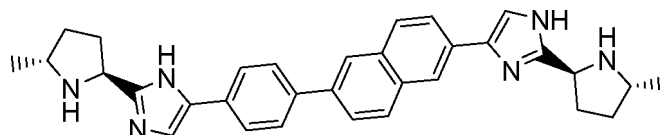


5
Intermedio 186

2-(5-(4-(6-(2-((2S,5R)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-5-metilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-4-il)naftalen-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-5-metilpirrolidina-1-carboxilato de (2S,5R)-*tert*-butilo

10
La reacción produjo el producto deseado (561 mg) en forma de una espuma solidificada de un sólido de color naranja. tiempo de retención CL-EM 3,673 min; m/z 703,95 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el Disolvente B fue H₂O al 10 %/MeOH al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización.

20



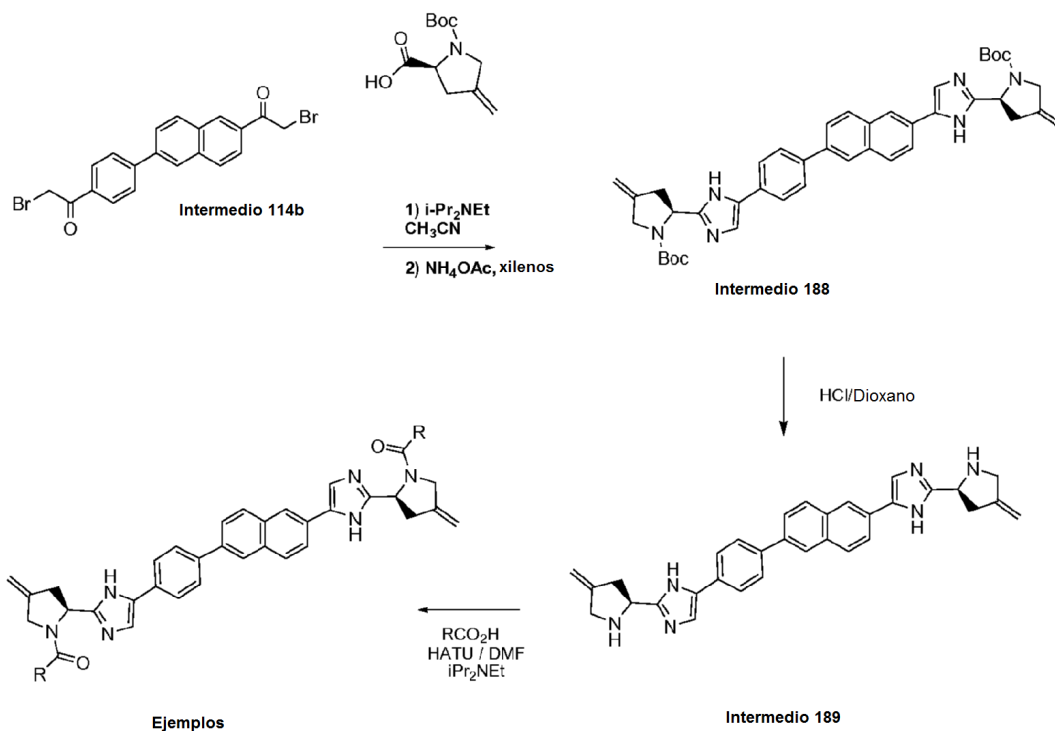
Intermedio 187

25 2-((2S,5R)-5-Metilpirrolidin-2-il)-5-(4-(6-(2-((2S,5R)-5-metilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-4-il)naftalen-2-il)fenil)-1H-imidazol

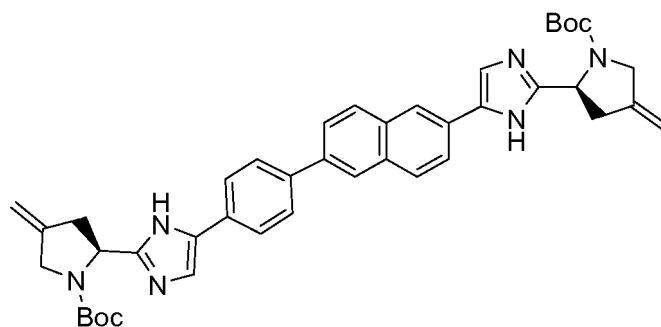
30
La reacción produjo una sal HCl del producto deseado (157 mg) en forma de un sólido de color naranja claro. tiempo de retención CL-EM 2,975 min; m/z 503,71 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el Disolvente B fue H₂O al 10 %/MeOH al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,84 - 10,25 (m, 4 H), 8,54 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 7,95 - 8,22 (m, 10 H), 5,15 (s a, 2 H), 4,00 (s a, 2 H), 2,53 - 2,63 (m, 4 H), 2,30 - 2,41 (m, 2 H), 1,67 - 1,82 (m, 2 H), 1,43 (d, $J = 4,3$ Hz, 6 H).

40

Esquema 49



- 5 El Intermedio 189 se preparó como se muestra en el Esquema 49 utilizando ácido (S)-1-(*tert*-butoxicarbonyl)-4-metilenopirrolidina-2-carboxílico como material de partida. Datos analíticos para los intermedios mostrados a continuación.



10 Intermedio 188

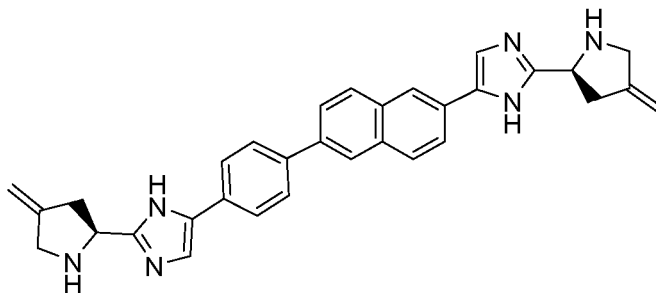
(2S)-2-(4-(4-(6-(2-((2S)-1-(*tert*-butoxicarbonyl)-4-metileno-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-4-metileno-1-pirrolidincarboxilato de *tert*-butilo

15 Se añadió base de Hunig (0,43 ml, 2,47 mmol) a una solución en agitación de ácido (S)-1-(*tert*-butoxicarbonyl)-4-metilenopirrolidina-2-carboxílico (509 mg, 2,241 mmol) y 2-bromo-1-(4-(6-(2-bromoacetil)naftalen-2-il)fenil)etanona (500 mg, 1,121 mmol) en MeCN (25 ml). La mezcla se agitó durante 18 h a TA. El disolvente se retiró *al vacío* y el residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó con agua, una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera.

20 Después de concentrarse, el residuo se recogió en xileno (25 ml) y se añadió acetato amónico (1,3 g, 16,85 mmol). El recipiente de presión se cerró herméticamente y se calentó a 140 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se recogió en acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera. Después de concentrarse, el producto en bruto se cargó (cloruro de metileno) hasta un cartucho de gel de sílice de 80 g de Thompson (eluyendo con B al 15 % a B al 100 % sobre 1 l en donde el Disolvente B = acetato de etilo y Disolvente A = hexanos) para producir (2S)-2-(4-(4-(6-(2-((2S)-1-(*tert*-butoxicarbonyl)-4-metileno-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-4-metileno-1-pirrolidincarboxilato de *tert*-butilo (380 mg, rendimiento del 45 %). tiempo de retención CL-EM 3,32 min; calc. para $\text{C}_{42}\text{H}_{47}\text{N}_6\text{O}_4$: 699,36 m/z Encontrado 699,41 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon

25

un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue metanol al 5%/agua al 95%/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue metanol al 95%/agua al 5%/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,21 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,87-7,83 (m, 6H), 7,54 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 5,19 (s, 2H), 4,30 (s a, 2H), 4,15 (s a, 2H), 3,22-3,16 (m, 2H), 2,81 - 2,76 (m, 2H), 1,51/1,31 (s, 18H).



10

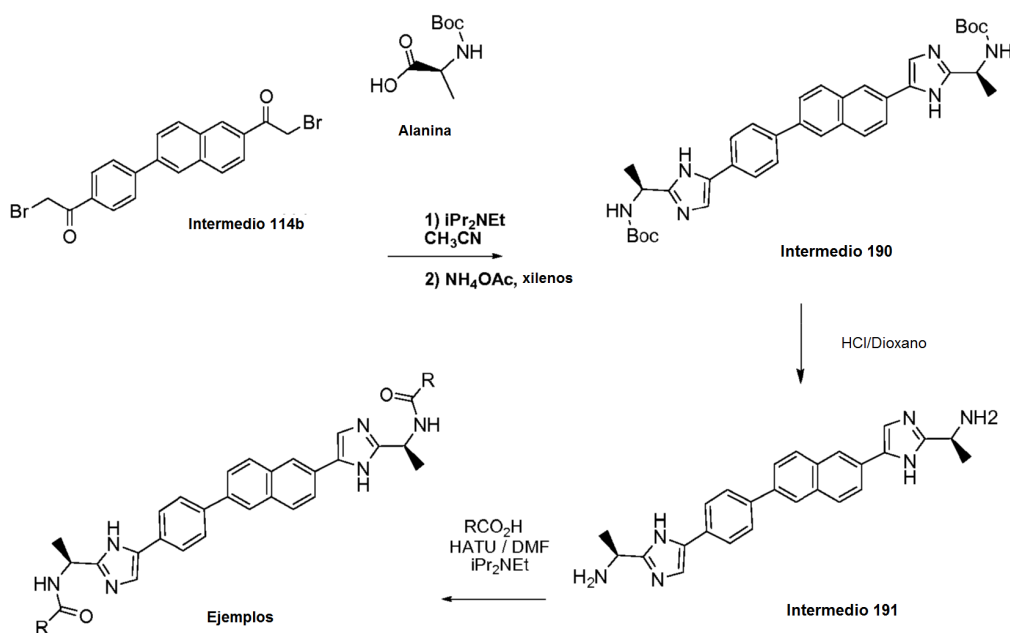
Intermedio 189

2-((S)-4-Metilenopirrolidin-2-il)-4-(4-(6-(2-((S)-4-metilenopirrolidin-2-il)-1H-imidazol-4-il)naftalen-2-il)fenil)-1H-imidazol

15 Una solución de HCl 4 N en dioxano (10 ml) se añadió a (2S)-2-(4-(4-(6-(2-((2S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-metileno-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-4-metileno-1-pirrolidincarboxilato de *tert*-butilo (380 mg, 0,544 mmol) en MeOH (10 ml) y se agitó en condiciones ambientales durante 4 horas, se concentró y se secó al vacío. Sal tetra HCl (asumir teórico: 350 mg). tiempo de retención CL-EM 2,68 min; calc. para C₃₂H₃₁N₆: 499,26 m/z Encontrado 499,21 [M+H]⁺. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue metanol al 5 %/agua al 95 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue metanol al 95 %/agua al 5 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización.

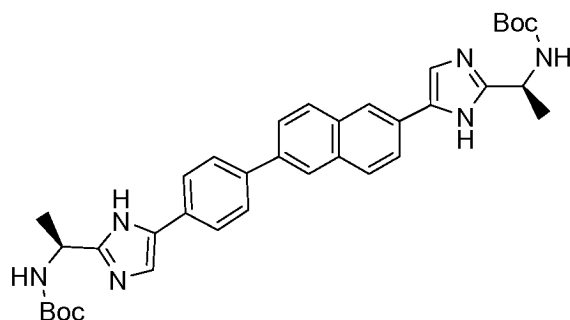
25

Esquema 50



30

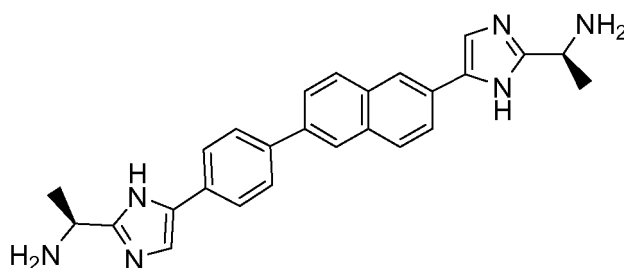
El Intermedio 191 se preparó como se muestra en el Esquema 50 utilizando ácido (S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)propanoico como material de partida. Datos analíticos para los intermedios mostrados a continuación.



Intermedio 190

5 ((1S)-1-(4-(4-(6-(2-((1S)-1-((*tert*-butoxicarbonyl)amino)etil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)etil)carbamato de *tert*-butilo

Se añadió base de Hunig (0,39 ml, 2,24 mmol) a una solución en agitación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)propanoico (424 mg, 2,24 mmol) y 2-bromo-1-(4-(6-(2-bromoacetil)naftalen-2-il)fenil)etanona (500 mg, 1,121 mmol) en MeCN (50 ml). La mezcla se agitó durante 18 h a TA. El disolvente se retiró *al vacío* y el residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó con agua, una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera. Después de concentrarse, el residuo se recogió en xileno (25 ml) y se añadió acetato amónico (1,5 g, 20,18 mmol). El recipiente de presión se cerró herméticamente y se calentó a 140 °C durante 3,5 h. La mezcla de reacción se recogió en acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera. Después de concentrarse, el producto en bruto se cargó (cloruro de metileno) hasta un cartucho de gel de sílice de 90 g de Thompson (eluyendo con B al 15 % a B al 100 % sobre 1 l en donde el Disolvente B = acetato de etilo y Disolvente A = hexanos) para proporcionar ((1S)-1-(4-(4-(6-(2-((1S)-1-((*tert*-butoxicarbonyl)amino)etil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)etil)carbamato de *tert*-butilo (368 mg, rendimiento del 47 %). NOTA: La muestra fue solo parcialmente soluble en cloruro de metileno. tiempo de retención CL-EM 3,24 min; calc. para C₃₆H₄₃N₆O₄: 623,33 m/z Encontrado 623,37 [M+H]⁺. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue metanol al 5%/agua al 95%/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue metanol al 95%/agua al 5%/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,20 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,95 (t, *J* = 8,24 Hz, 2H), 7,86-7,79 (m, 6H), 7,46 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 4,93-4,89 (m, 2H), 1,57-1,48 (m, 24H).



30

Intermedio 191

35 (S)-1-(4-(4-(6-(2-((S)-1-Aminoetil)-1H-imidazol-4-il)naftalen-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)etanamina

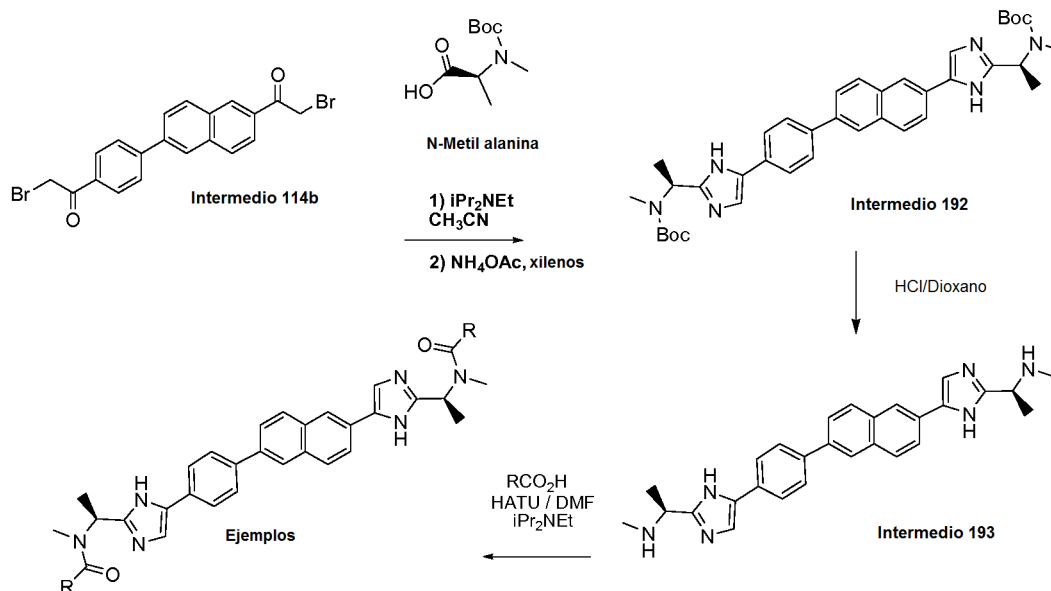
Una solución de HCl 4 N en dioxano (10 ml) se añadió a ((1S)-1-(4-(4-(6-(2-((1S)-1-((*tert*-butoxicarbonyl)amino)etil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)etil)carbamato de *tert*-butilo (368 mg, 0,59 mmol) en MeOH (10 ml) y se agitó en condiciones ambientales durante 5 horas, se concentró y se secó al vacío. Sal tetra HCl (asumir teórico: 334 mg). tiempo de retención CL-EM 1,33 min; calc. para C₂₆H₂₇N₆: 423,23 m/z Encontrado 423,17 [M+H]⁺. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 2,0x30 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 1 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 3 min en donde el Disolvente A fue metanol al 5%/agua al 95%/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue

40

metanol al 95 %/agua al 5 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización.

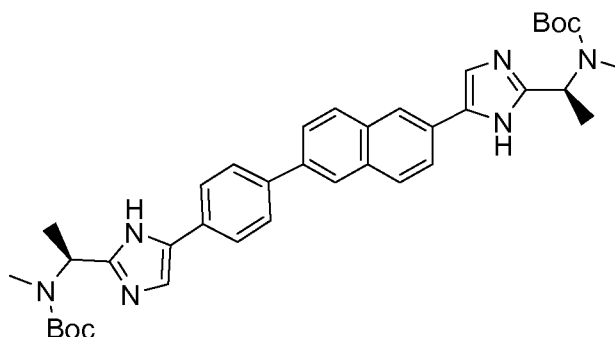
Esquema 51

5



El Intermedio 193 se preparó como se muestra en el Esquema 51 utilizando ácido (S)-2-(*tert*-butoxicarbonil(metil)amino)propanoico como material de partida. Datos analíticos para los intermedios mostrados a continuación.

10



Intermedio 192

15

((1S)-1-(4-(4-(6-(2-((1S)-1-((*tert*-butoxicarbonil(metil)amino)etil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)etil)metilcarbamato de *tert*-butilo

20

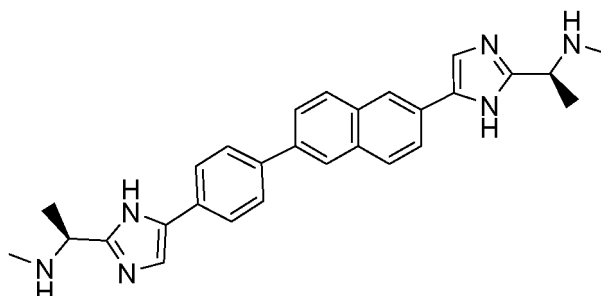
Se añadió base de Hunig (0,78 ml, 4,48 mmol) a una solución en agitación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxicarbonil(metil)amino)propanoico (456 mg, 2,241 mmol) y 2-bromo-1-(4-(6-(2-bromoacetil)naftalen-2-il)fenil)etanona (500 mg, 1,121 mmol) en MeCN (50 ml). La mezcla se agitó durante 18 h a TA. El disolvente se retiró *al vacío* y el residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó con agua, una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera. Después de concentrarse, el residuo se recogió en xileno (25 ml) y se añadió acetato amónico (859 mg, 11,15 mmol). El recipiente de presión se cerró herméticamente y se calentó a 140 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se recogió en acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera. Después de concentrarse, el producto en bruto se cargó (cloruro de metileno) hasta un cartucho de gel de sílice de 90 g de Thompson (eluyendo con B al 15 % a B al 100 % sobre 1 l en donde el Disolvente B = acetato de etilo y Disolvente A = hexanos) para producir ((1S)-1-(4-(4-(6-(2-((1S)-1-((*tert*-butoxicarbonil(metil)amino)etil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1 H-imidazol-2-il)etil)carbamato de *tert*-butilo (460 mg, rendimiento del 58 %). tiempo de retención CL-EM 3,28 min; calc. para C₃₈H₄₇N₆O₄: 651,37 m/z Encontrado 651,34 [M+H]⁺. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min en donde el

25

30

Disolvente A fue metanol al 5 %/agua al 95 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue metanol al 95 %/agua al 5 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,24-8,12 (m, 2H), 7,98-7,82 (m, 8H), 7,52-7,42 (m, 2H), 5,47 (s a, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 1,64 (m, 6H), 1,52 (s, 18H).

5



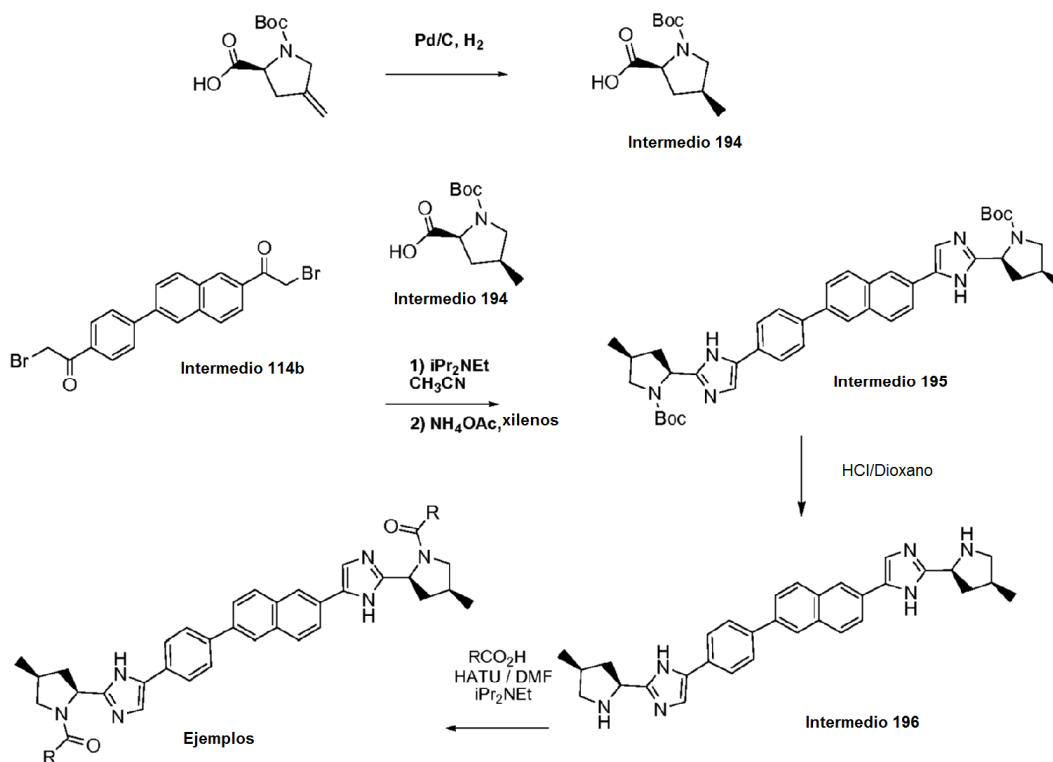
Intermedio 193

10 (S)-N-Metil-1-(4-(4-(6-(2-((S)-1-(metilamino)etil)-1H-imidazol-4-il)naftalen-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)etanamina

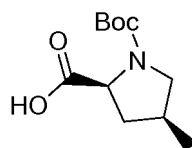
Una solución de HCl 4 N en dioxano (10 ml) se añadió a ((1S)-1-(4-(4-(6-(2-((1S)-1-((*tert*-butoxicarbonil)(metil)amino)etil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)etil)metilcarbamato de *tert*-butilo (434 mg, 0,667 mmol) en MeOH (10 ml) y se agitó en condiciones ambientales durante 3 horas, se concentró y se secó al vacío. Sal tetra HCl (asumir teórico: 396 mg). tiempo de retención CL-EM 1,44 min; calc. para C₂₈H₃₁N₆: 451,26 m/z Encontrado 451,17 [M+H]⁺. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 2,0x30 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 1 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 3 min en donde el Disolvente A fue metanol al 5 %/agua al 95 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue metanol al 95 %/agua al 5 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización.

Esquema 52

25



El Intermedio 196 se preparó como se muestra en el Esquema 52 utilizando ácido (2S,4S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-metilpirrolidina-2-carboxílico como material de partida. Datos analíticos para los intermedios mostrados a continuación.



5

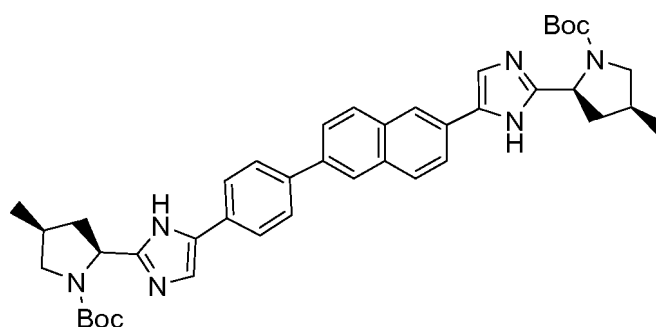
Intermedio 194

ácido (2S,4S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-metilpirrolidina-2-carboxílico

10

Una solución de ácido (S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-metilenopirrolidina-2-carboxílico (4 g, 17,60 mmol) en 2-propanol (10 ml) se añadió a una suspensión purgada de nitrógeno de paladio al 10 % sobre carbono (936 mg) en 2-propanol (240 ml) y el matraz se cargó con gas hidrógeno (1 atm). Después de agitarse 18, el catalizador se retiró por filtración sobre CELITE® y el filtrado se concentró. El análisis de LC mostró que la muestra contenía ~14 % del isómero *trans*, y la recristalización en tolueno enriqueció el isómero *cis* hasta el 96 % (16:1). tiempo de retención CL-EM 3,26 min; calc. para C₁₁H₂₀N₂O₄: 230,14 m/z Encontrado 252,14 [M+Na]⁺. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna a PHENOMENEX® 2x5 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue metanol al 10%/agua al 90%/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue metanol al 90%/agua al 10%/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 4,21 - 4,17 (m, 1H), 3,76 - 3,67 (m, 1H), 2,96 - 2,92 (m, 1H), 2,49 - 2,46 (m, 1H), 2,30 - 2,29 (m, 1H), 1,59-1,51 (m, 1H), 1,47 / 1,43 (m, 9H), 1,10-1,06 (m, 3H).

25



Intermedio 195

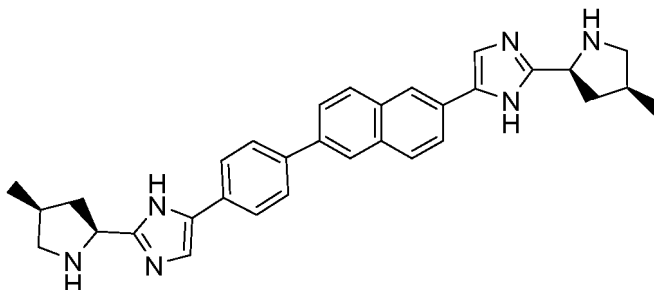
30 (2S,4S)-2-(4-(4-(6-(2-((2S,4S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-4-metil-1-pirrolindincarboxilato de *tert*-butilo

Se añadió base de Hunig (0,381 ml, 2,181 mmol) a una solución en agitación de ácido (2S,4S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-metilpirrolidina-2-carboxílico (500 mg, 2,18 mmol) y 2-bromo-1-(4-(6-(2-bromoacetil)naftalen-2-il)fenil)etanona (486 mg, 1,09 mmol) en acetonitrilo (11 ml). La mezcla heterogénea se agitó durante 18 h a TA y se añadió base de Hunig adicional (1 equiv.) y la mezcla se agitó durante 24 h. El disolvente se retiró *al vacío* y el residuo se recogió en cloruro de metileno y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico, salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El lavado se repitió 2x. El producto en bruto, se asiló en forma de una espuma de color castaño, se recogió en xileno (15 ml) y se añadió acetato de amonio (1,261 g, 16,36 mmol). El recipiente de presión se cerró herméticamente y se colocó en un baño de aceite precalentado (140 °C) y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se recogió en acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera. Después de concentrarse, el producto en bruto se cargó (cloruro de metileno) hasta un cartucho de gel de sílice de 80 g de Thompson (eluyendo con B al 25 % a B al 100 % sobre 1,5 l y contenía 0,5 l de B. Disolvente B = acetato de etilo y Disolvente A = hexanos) para producir (2S,4S)-2-(4-(4-(6-(2-((2S,4S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-4-metil-1-pirrolindincarboxilato de *tert*-butilo (214,2 mg 27,9 %) en forma de una espuma de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 3,32 min; calc. para C₄₂H₅₁N₆O₄: 703,40 m/z Encontrado 703,28 [M+H]⁺. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue metanol al 5 %/agua al 95 %/TFA

50

al 0,1 % y el Disolvente B fue metanol al 95 %/agua al 5 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,20 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,96-7,94 (m, 2H), 7,87-7,82 (m, 6H), 7,50 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 4,87 (s a, 2H), 3,81 (s a, 2H), 3,24-3,18 (m, 2H), 2,53-2,50 (m, 2H), 2,36 (s a, 2H), 1,82-1,74 (m, 2H), 1,46/1,23 (s, 18H), 1,17-1,16 (m, 6H).

5



Intermedio 196

10 2-((2S,4S)-4-Metil-2-pirrolidinil)-4-(4-(6-(2-((2S,4S)-4-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol

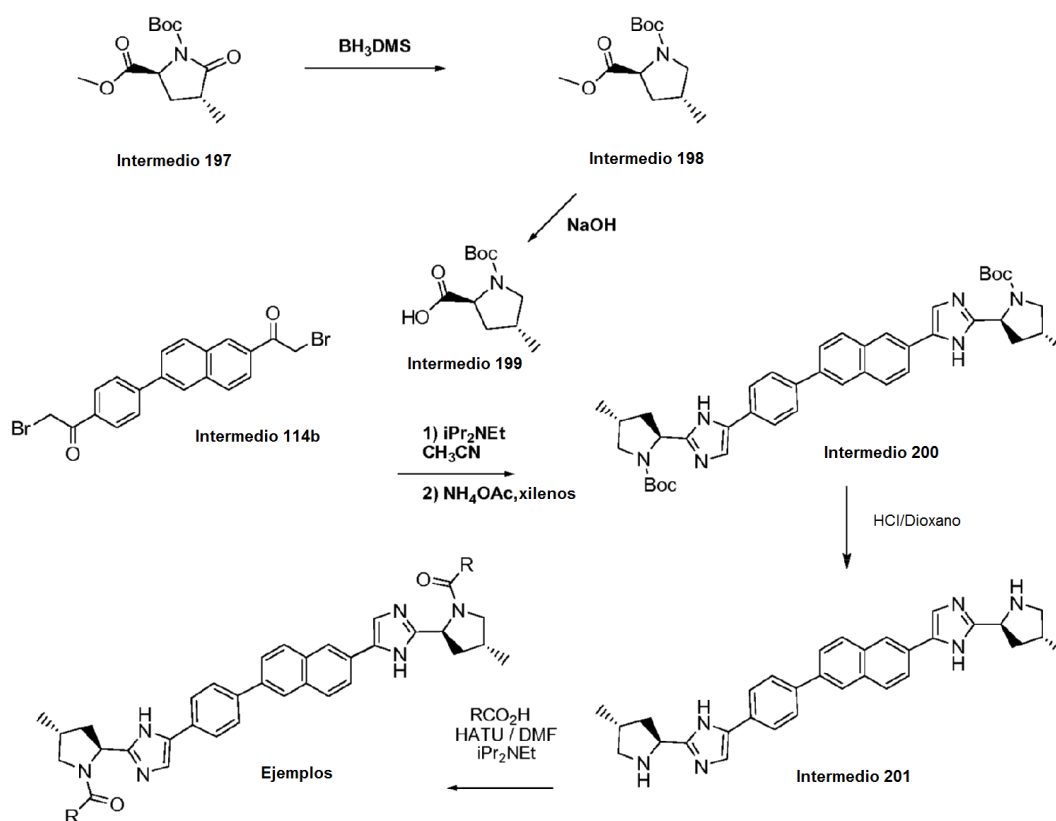
Una solución de HCl 4 N en dioxano (15 ml) se añadió a (2S,4S)-2-(4-(4-(6-(2-((2S,4S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-4-metil-1-pirrolindincarboxilato de *tert*-butilo (200 mg, 0,285 mmol) en MeOH (5 ml) y se agitó en condiciones ambientales durante 2 horas, se concentró y se secó al vacío. Sal tetra HCl (asumir teórico: 185 mg). tiempo de retención CL-EM 2,64 min; calc. para C₃₂H₃₅N₆: 503,29 m/z Encontrado 503,20 [M+H]⁺. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue metanol al 5%/agua al 95%/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue metanol al 95%/agua al 5%/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización.

15

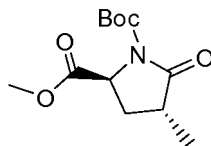
20

Esquema 53

25



El Intermedio 201 se preparó como se muestra en el Esquema 53 utilizando ácido (2S,4R)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-metilpirrolidina-2-carboxílico como material de partida. Datos analíticos para los intermedios mostrados a continuación.

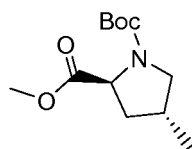


5

Intermedio 197

El isómero *trans* se aisló a partir de una mezcla de *cis*, *trans*, y el análogo dimetilo que podría obtenerse a partir de la alquilación de yoduro de metilo de 2-metil-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxilato de (S)-1-*tert*-butilo de acuerdo con el procedimiento descrito en Tetrahedron Letters, 2003, 3203-3205. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 4,66-4,64 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,34-2,29 (m, 1H), 2,04-1,99 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,21-1,19 (m, 3H).

10



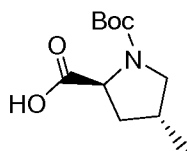
15

Intermedio 198

Se añadió el complejo borano-sulfuro de metilo (17,67 ml, 35,3 mmol) a una solución del Intermedio 197 (6,06 g, 23,55 mmol) en THF (180 ml), y la mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 16 h. El disolvente se retiró *al vacío* y el residuo se repartió entre EtOAc y agua (250 ml cada uno). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 X 60 ml), y la fase orgánica combinada se secó con Na₂SO₄ y se concentró *al vacío*. El aceite incoloro resultante se purificó con a cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 10-65 %/Hexano) para proporcionar el Intermedio 198 en forma de un aceite incoloro (3,65 g). RMN ¹H (CDCl₃, δ = 7,24 ppm, 400 MHz): 4,36-4,33 (dd, J = 2,4, 10, 0,4H), 4,26-4,23 (dd, J = 3, 8,9, 0,6 H), 3,73-3,63 ('s' superpuesto con 'm', 4H), 2,97-2,85 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,44-1,39 (dos 's', 9H), 1,03-1,00 (dos 's', 3H).

20

25



30

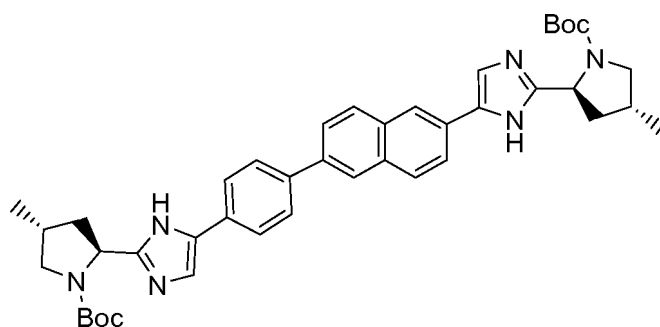
Intermedio 199

ácido (2S,4R)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-metilpirrolidina-2-carboxílico

35

A una solución de éster Intermedio 198 (3,63 g, 14,92 mmol) en etanol (36 ml) se le añadió solución de LiOH (0,393 g, 10,42 mmol) en agua (18,00 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 22 h. El disolvente orgánico se evaporó *al vacío* y el residuo se diluyó con agua (30 ml) y se lavó con acetato de etilo (50 ml). Se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo y se acidificó a un intervalo de pH de ~2 con HCl 1 N. Después, se extrajo con EtOAc (50 ml, 2x). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró *al vacío* para proporcionar Intermedio 199 en forma de un aceite incoloro, que se convirtió en un sólido de color blanco tras una exposición prolongada a alto vacío (3,3 g). RMN ¹H (CDCl₃, δ = 7,24 ppm, 400 MHz): 4,37-4,27 (superpuesto 'm' 1H), 3,72-3,50 (m, 1H), 3,01-2,83 (superpuesto 'm', 1H), 2,50-2,11 (m, 2H), 1,89-1,57 (m, 1H), 1,47-1,39 (dos 's', 9H), 1,04-1,03 (dos 's', 3H).

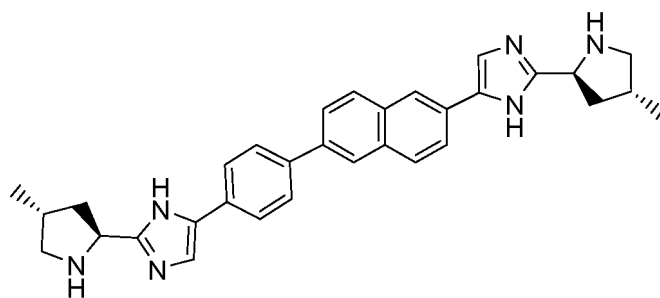
40



Intermedio 200

- 5 (2S,4R)-2-(4-(4-(6-(2-((2S,4R)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-4-metil-1-pirrolindincarboxilato de *tert*-butilo

Se añadió base de Hunig (0,381 ml, 2,181 mmol) a una solución en agitación de ácido (2S,4R)-1-(*tert*-
 10 butoxicarbonil)-4-metilpirrolidina-2-carboxílico (500 mg, 2,18 mmol) y 2-bromo-1-(4-(6-(2-bromoacetil)naftalen-2-
 il)fenil)etanona (486 mg, 1,09 mmol) en acetonitrilo (11 ml). La mezcla heterogénea se agitó durante 18 h a TA y se
 añadió base de Hunig adicional (1 equiv.) y la mezcla se agitó durante 24 h. El disolvente se retiró *al vacío* y el
 residuo se recogió en cloruro de metileno y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico, salmuera y se
 15 secó sobre sulfato sódico. El lavado se repitió 2x. El producto en bruto, se asiló en forma de una espuma de color
 castaño, se recogió en xileno (15 ml) y se añadió acetato de amonio (1,261 g, 16,36 mmol). El recipiente de presión
 se cerró herméticamente y se colocó en un baño de aceite precalentado (140 °C) y se agitó durante 2 h. La mezcla
 de reacción se recogió en acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera.
 Después de concentrarse, el producto en bruto se cargó (cloruro de metileno) hasta un cartucho de gel de sílice de
 80 g de Thompson (eluyendo con B al 25 % a B al 100 % sobre 1,5 l y contenía 0,5 l de B. Disolvente B = acetato de
 20 etilo y Disolvente A = hexanos) para producir (2S,4R)-2-(4-(4-(6-(2-((2S,4R)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-metil-2-
 pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-4-metil-1-pirrolindincarboxilato de *tert*-butilo (214,2 mg
 27,9 %) en forma de una espuma de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 3,32 min; calc. para C₄₂H₅₁N₆O₄:
 703,40 m/z Encontrado 703,28 [M+H]⁺. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido equipado con una
 columna PHENOMENEX® Luna 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del
 25 detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al
 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo
 de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue metanol al 5 %/agua al 95 %/TFA
 al 0,1 % y el Disolvente B fue metanol al 95 %/agua al 5 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando
 una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,20 (s,
 1H), 8,12 (s, 1H), 7,96-7,94 (m, 2H), 7,87-7,82 (m, 6H), 7,50 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 4,87 (s a, 2H), 3,81 (s a, 2H), 3,24-
 30 3,18 (m, 2H), 2,53-2,50 (m, 2H), 2,36 (s a, 2H), 1,82-1,74 (m, 2H), 1,46/1,23 (s, 18H), 1,17-1,16 (m, 6H).



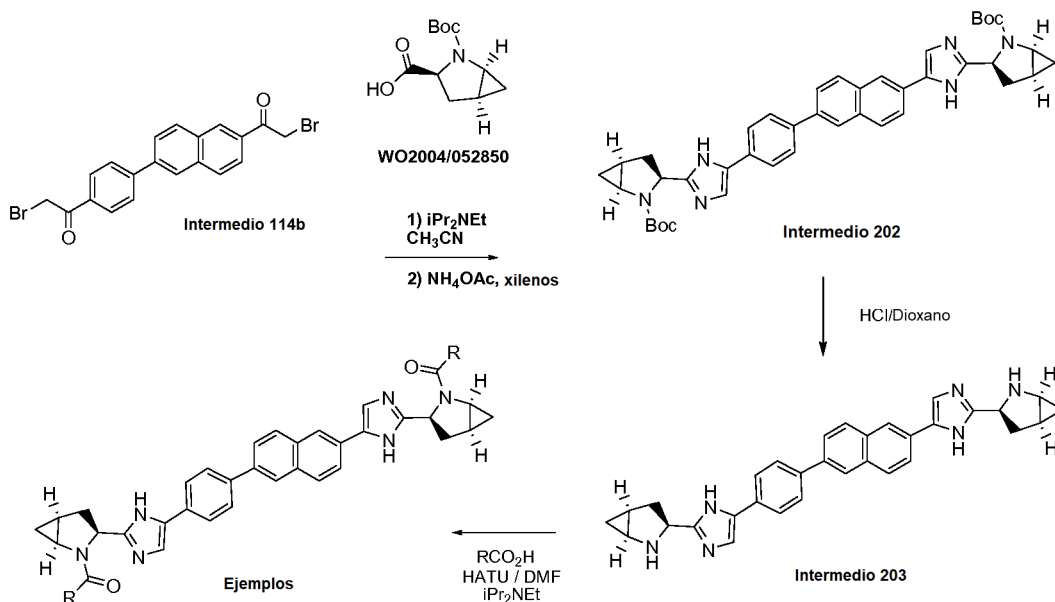
Intermedio 201

- 35 2-((2S,4R)-4-Metil-2-pirrolidinil)-4-(4-(6-(2-((2S,4R)-4-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol

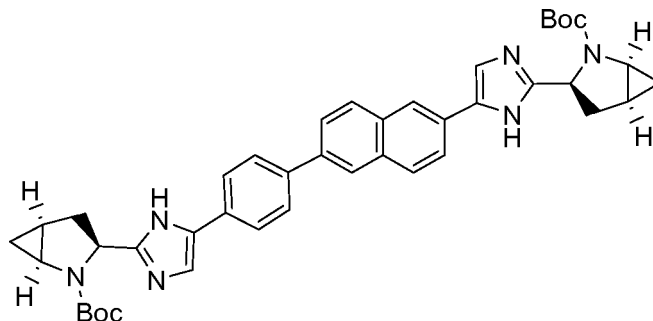
Una solución de HCl 4 N en dioxano (15 ml) se añadió a (2S,4R)-2-(4-(4-(6-(2-((2S,4R)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-
 40 metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-4-metil-1-pirrolindincarboxilato de *tert*-butilo (200
 mg, 0,285 mmol) en MeOH (5 ml) y se agitó en condiciones ambientales durante 2 horas, se concentró y se secó al
 vacío. Sal tetra HCl (asumir teórico: 185 mg). tiempo de retención CL-EM 2,64 min; calc. para C₃₂H₃₅N₆: 503,29 m/z
 Encontrado 503,20 [M+H]⁺. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido equipado con una columna
 PHENOMENEX® Luna 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de
 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al
 45 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo

de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue metanol al 5%/agua al 95%/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue metanol al 95%/agua al 5%/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización.

5 Esquema 54



- 10 El Intermedio 203 se preparó como se muestra en el Esquema 54 utilizando como material de partida el ácido (1S,3S,5S)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico (que podría prepararse de acuerdo con el documento WO 2004/052850). Datos analíticos para los intermedios mostrados a continuación.

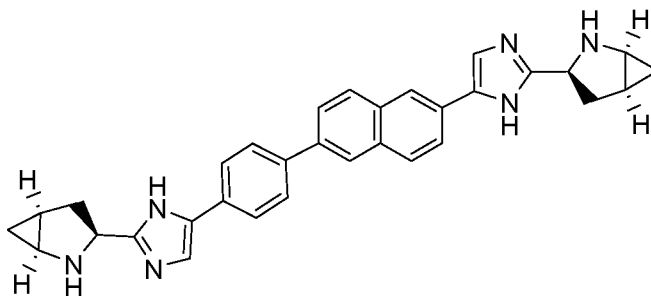


15 Intermedio 202

(1S,3S,5S)-3-(4-(4-(6-(2-((1S,3S,5S)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de *tert*-butilo

- 20 Se añadió base de Hunig (0,384 ml, 2,2 mmol) a una solución en agitación de 2-bromo-1-(4-(6-(2-bromoacetil)naftalen-2-il)fenil)etanona (0,491 g, 1,100 mmol) y ácido (1S,3S,5S)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico (500 mg, 1,1 mmol) en acetonitrilo (11 ml). La mezcla heterogénea se agitó durante 20 h a TA, el disolvente se retiró *al vacío*. El residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico, salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El lavado se repitió 2x.
- 25 El producto en bruto se recogió en xileno (11 ml) y se añadió acetato de amonio (1,27 g, 16,5 mmol). El recipiente de presión se cerró herméticamente y se colocó en un baño de aceite precalentado (140 °C) y se agitó durante 2 h. El disolvente se retiró *al vacío* y el residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera. Después de concentrarse, el producto en bruto se cargó (cloruro de metileno) hasta un cartucho de gel de sílice de 80 g de Thompson (eluyendo con B al 25 % a B al 100 % sobre 1,5 l y contenía 0,5 l de B. Disolvente B = acetato de etilo y Disolvente A = hexanos) para producir (1S,3S,5S)-3-(4-(4-(6-(2-((1S,3S,5S)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de *tert*-butilo (418,9 mg, 43 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.
- 30 tiempo de retención CL-EM 3,46 min; calc. para $C_{42}H_{47}N_6O_4$: 699,37 m/z Encontrado 699,33 $[M+H]^+$. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución
- 35

emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue metanol al 5%/agua al 95%/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue metanol al 95%/agua al 5%/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,18 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,96-7,93 (m, 2H), 7,85-7,80 (m, 6H), 7,45 (s a, 1H), 7,37 (s a, 1H), 5,36 (s a, 2H), 3,72 (s a, 1H), 3,64 (s a, 1H), 2,82 (s a, 1H), 2,72 (s a, 1H), 2,43 (s a, 1H), 2,15 (s a, 1H), 1,70 (s a, 2H), 1,55/1,33 (s, 18H), 1,10 (s a, 1H), 0,94 (s a, 1H), 0,88 (s a, 1H), 0,81 (s a, 1H).

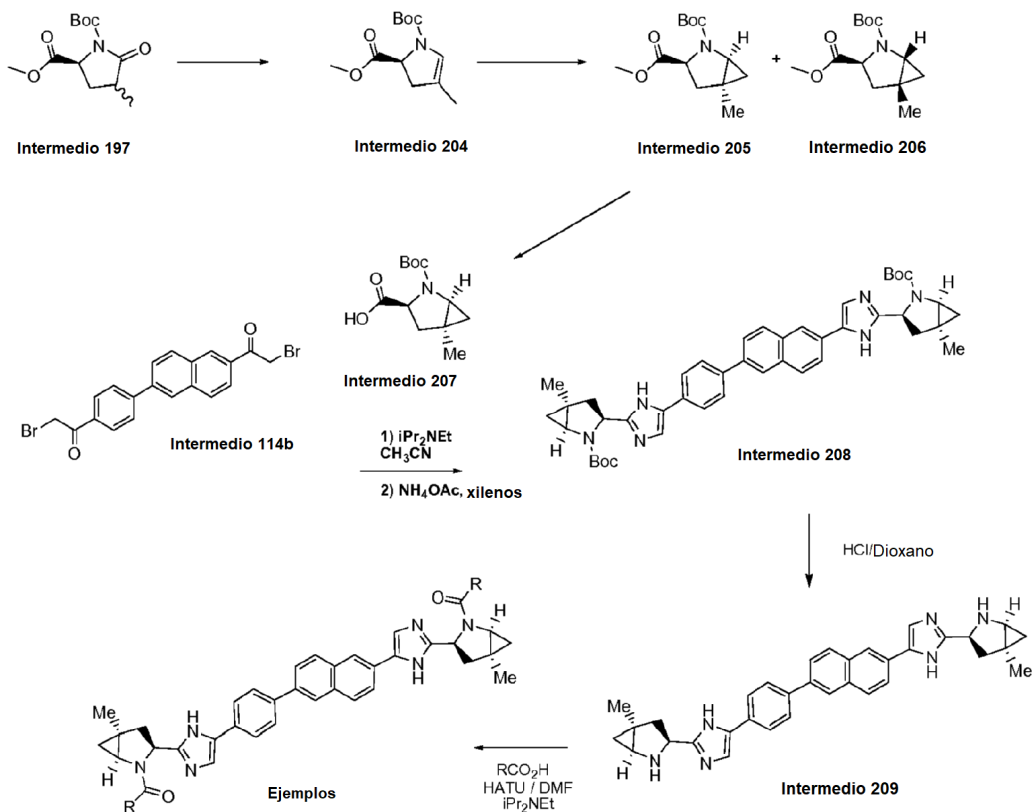


Intermedio 203

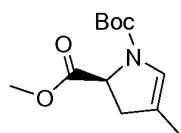
(1S,3S,5S)-3-(4-(4-(6-(2-((1S,3S,5S)-2-Azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano

Una solución de HCl 4 N en dioxano (10 ml) se añadió a (1S,3S,5S)-3-(4-(4-(6-(2-((1S,3S,5S)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de *tert*-butilo (375 mg, 0,537 mmol) en MeOH (3 ml) y se agitó en condiciones ambientales durante 2 horas, se concentró y se secó al vacío. Sal tetra HCl (asumir teórico: 346 mg). tiempo de retención CL-EM 2,75 min; calc. para C₃₂H₃₁N₆: 499,26 m/z Encontrado 499,22 [M+H]⁺. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue metanol al 5%/agua al 95%/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue metanol al 95%/agua al 5%/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización.

Esquema 55

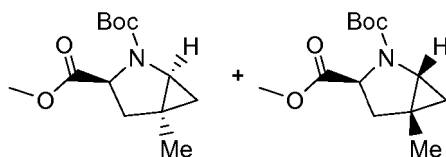


- 5 El Intermedio 209 se preparó como se muestra en el Esquema 55 utilizando como material de partida ácido (1S,3S,5S)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-5-metil-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico (que podría prepararse de acuerdo con el documento WO 2004/052850). Datos analíticos para los intermedios mostrados a continuación.



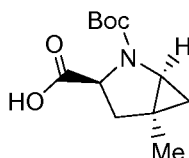
10 Intermedio 204

A una solución de la mezcla diastereomérica (en el carbono que lleva el grupo metilo) del Intermedio 197 (4,75 g, 18,46 mmol) se añadió gota a gota superhidruro (19,20 ml, 19,20 mmol) a -50 °C en un baño de hielo seco/acetona durante 10 min. Se añadió base de Hunig (13,58 ml, 78 mmol), se agitó durante 10 min, se añadió DMAP (0,122 g, 0,997 mmol) en forma de un sólido, se agitó durante 15 min y se añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético (2,98 ml, 21,08 mmol) durante 15 min. El baño de hielo seco/acetona se retiró y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h mientras se dejaba calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con agua (50 ml), NaCl sat. (30 ml) y se concentró *al vacío*. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 8-60 %/Hexano) para proporcionar éster Intermedio 204 en forma de un aceite de color amarillo (2,85 g). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 6,36 (s, 0,5H), 6,25 (s, 0,5H), 4,70-4,57 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,96 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 1,70 (s, 3H), 1,50 (s, 4,5H), 1,44 (s, 4,5H).



25 Intermedio 205 e Intermedio 206

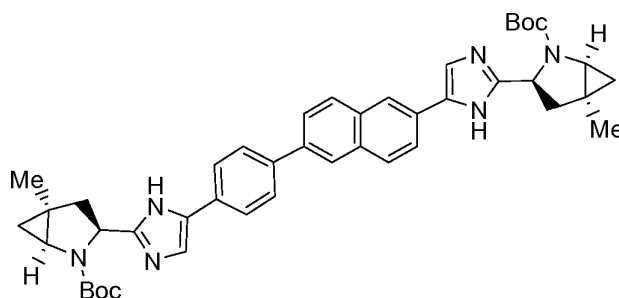
Se añadió gota a gota dietilcinc (1,1 M en tolueno, 59,1 ml, 65,0 mmol) durante 20 min a una solución enfriada (-23 °C) de tolueno (60 ml) del Intermedio 203 (5,23 g, 21,68 mmol), y se agitó durante 10 min. Se añadió gota a gota cloroyodometano (9,44 ml, 130 mmol) durante 10 min, y la mezcla de reacción se agitó a -21 °C durante 16 h. Se añadió NaHCO₃ sat. (60 ml) a la mezcla de reacción, el baño de refrigeración se retiró, y la mezcla se agitó durante 10 min. Después se filtró y la torta de filtro se lavó con tolueno (50 ml). El filtrado se repartió y la capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró *al vacío*. El material en bruto resultante se purificó con cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 2-10 %/Hexano) para proporcionar el Intermedio 205 (eluido en primer lugar; aceite incoloro; 2,88 g) y el Intermedio 206 (eluido en segundo lugar; aceite incoloro; 1,01 g). La asignación estereoquímica relativa se realizó basándose en estudios NOE. Intermedio 205: RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 4,65-4,52 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,28-3,17 (m, 1H), 2,44-2,32 (m, 1H), 2,16-2,10 (m, 1H), 1,51-1,42 (dos s, 9H), 1,24 (s, 3H), 1,07 (m, 1H), 0,69-0,60 (m, 1H).



Intermedio 207

15 ácido (1S,3S,5S)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-5-metil-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico

A una solución del Intermedio 205 (2,88 g, 11,28 mmol) en etanol (20 ml) se le añadió una solución de LiOH (0,324 g, 13,54 mmol) en agua (10,00 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mayoría del componente volátil se retiró *al vacío*, y el residuo se repartió entre agua (20 ml) y éter (20 ml). La capa acuosa se enfrió en un baño de hielo-agua, se acidificó con un HCl 1 N hasta una región de pH de 2 y se extrajo con EtOAc (30 ml, 4x). La fase orgánica combinada se secó con Na₂SO₄, se evaporó *al vacío* para dar el Intermedio 207 en forma de un sólido pegajoso (2,55 g). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 4,64 (m, 1H), 3,25 (t s ap., 1H), 2,70-2,40 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,54-1,44 (m, 9H), 1,27 (s, 3H), 1,10-0,80 (m, 1H), 0,67 (m, 1H).



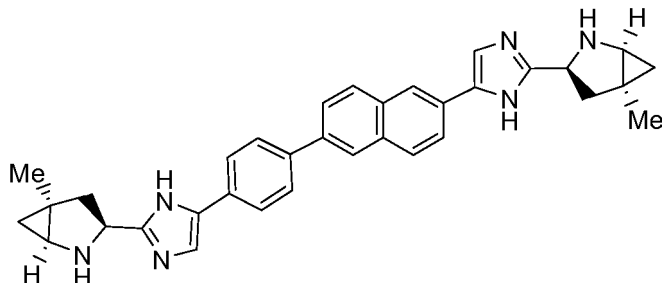
Intermedio 208

30 (1S,3S,5S)-3-(4-(4-(6-(2-((1S,3S,5S)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-5-metil-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-5-metil-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de *tert*-butilo

Se añadió base de Hunig (0,475 ml, 2,72 mmol) a una solución en agitación de ácido 2-bromo-1-(4-(6-(2-bromoacetil)naftalen-2-il)fenil)etanona (0,607 g, 1,36 mmol) y (1S,3S,5S)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-5-metil-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico (729,0 mg, 2,72 mmol) en acetonitrilo seco (12 ml). La mezcla heterogénea se agitó durante 20 h a TA, el disolvente se retiró *al vacío*. El residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico, salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El lavado se repitió 2x. El producto en bruto se recogió en xileno (12 ml) y se añadió acetato de amonio (1,57 g, 20,39 mmol). El recipiente de presión se cerró herméticamente y se colocó en un baño de aceite precalentado (140 °C) y se agitó durante 2 h. El disolvente se retiró *al vacío* y el residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera. Después de concentrarse, el producto en bruto se cargó (cloruro de metileno) hasta un cartucho de gel de sílice de 80 g de Thompson (eluyendo con B al 25 % a B al 100 % sobre 1,5 l y contenía 0,5 l de B. Disolvente B = acetato de etilo y Disolvente A = hexanos) para producir (1S,3S,5S)-3-(4-(4-(6-(2-((1S,3S,5S)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-5-metil-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-5-metil-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de *tert*-butilo (279 mg, 27%) en forma de un sólido de color amarillo claro. tiempo de retención CL-EM 3,56 min; calc. para C₄₄H₅₁N₆O₄: 727,40 m/z Encontrado 727,41 [M+H]⁺. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido equipado con una columna PHENOMENEX® 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue metanol al 5 %/agua al 95 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue metanol al 95 %/agua al

5 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,18 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,96-7,93 (m, 2H), 7,83-7,80 (m, 6H), 7,43 (s a, 1H), 7,35 (s a, 1H), 5,35 (s a, 2H), 3,42 (s a, 1H), 3,36 (s a, 1H), 2,61 (s a, 1H), 2,53 (s a, 2H), 2,72 (s a, 1H), 1,55/1,33 (s, 25H), 1,06 (s a, 1H), 0,85 (s a, 1H), 0,72 (s a, 1H).

5

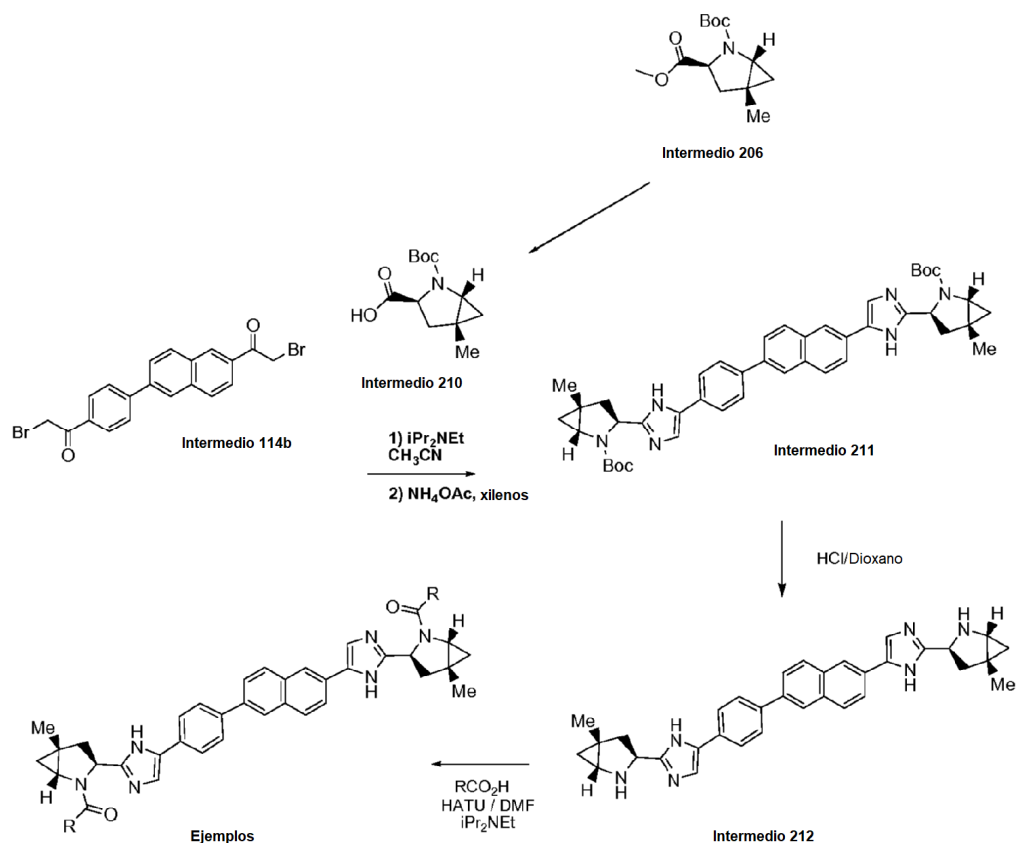


Intermedio 209

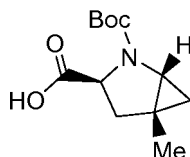
- 10 (1S,3S,5S)-5-Metil-3-(4-(4-(6-(2-((1S,3S,5S)-5-metil-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano

Una solución de HCl 4 N en dioxano (15 ml) se añadió a (1S,3S,5S)-3-(4-(4-(6-(2-((1S,3S,5S)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-5-metil-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-5-metil-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de *tert*-butilo (250 mg, 0,344 mmol) en MeOH (5 ml) y se agitó en condiciones ambientales durante 2 horas, se concentró y se secó al vacío. Sal tetra HCl (asumir teórico: 231 mg). tiempo de retención CL-EM 3,09 min; calc. para C₃₄H₃₅N₆: 527,29 m/z Encontrado 527,35 [M+H]⁺. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido equipado con una columna PHENOMENEX® 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue metanol al 5 %/agua al 95 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue metanol al 95 %/agua al 5 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización.

25 Esquema 56



El Intermedio 212 se preparó como se muestra en el Esquema 56 utilizando ácido (1R,3S,5R)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-5-metil-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico (que podría prepararse de acuerdo con el documento WO 2004/052850 como material de partida. Datos analíticos para los intermedios mostrados a continuación.



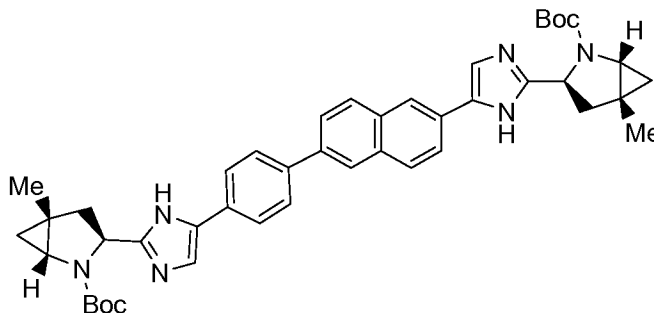
5

Intermedio 210

ácido (1R,3S,5R)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-5-metil-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico

10

El Intermedio 210 se preparó a partir de Intermedio 206 como se ha descrito anteriormente para el Intermedio 207. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): 4,13 (s a ap., 1H), 3,06 (s a ap., 1H), 2,55/2,41 (superposición s a ap., 2H), 1,51 (s, 9H), 1,27 (s, 3H), 0,76 (t ap., $J = 5,6$, 1H), 0,60 (s a ap., 1H).



15

Intermedio 211

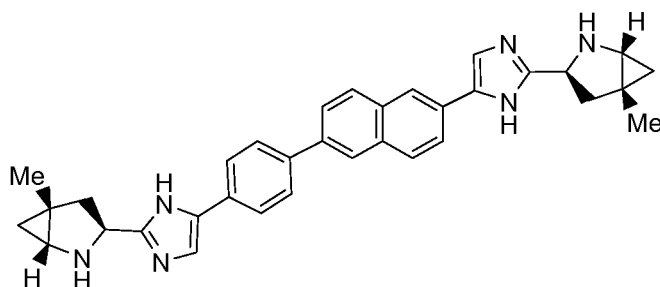
(1R,3S,5R)-3-(4-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-5-metil-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-5-metil-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de *tert*-butilo

20

Se añadió base de Hunig (0,29 ml, 1,66 mmol) una solución en agitación de 2-bromo-1-(4-(6-(2-bromoacetil)naftalen-2-il)fenil)etanona (0,37 g, 0,83 mmol) y ácido (1R,3R,5S)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-5-metil-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico (0,40 g, 1,66 mmol) en acetonitrilo seco (9 ml). La mezcla heterogénea se agitó durante 20 h a TA, el disolvente se retiró *al vacío*. El residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico, salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El lavado se repitió 2x. El producto en bruto se recogió en xileno (9 ml) y se añadió acetato de amonio (1,3 g, 16,6 mmol). El recipiente de presión se cerró herméticamente y se colocó en un baño de aceite precalentado (140 °C) y se agitó durante 2 h. El disolvente se retiró *al vacío* y el residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera.

Después de concentrarse, el producto en bruto se cargó (cloruro de metileno) hasta un cartucho de gel de sílice de 90 g de Thompson (eluyendo con B al 25 % a B al 100 % sobre 1,5 l y contenía 0,5 l de B. Disolvente B = acetato de etilo y Disolvente A = hexanos) para producir (1R,3S,5R)-3-(4-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-5-metil-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-5-metil-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de *tert*-butilo (80 mg, 10 %). tiempo de retención CL-EM 3,37 min; calc. para $\text{C}_{44}\text{H}_{51}\text{N}_6\text{O}_4$: 727,40 m/z Encontrado 727,38 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido equipado con una columna PHENOMENEX® 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue metanol al 5%/agua al 95%/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue metanol al 95%/agua al 5%/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ^1H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,19 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,92-7,91 (m, 2H), 7,85-7,77 (m, 6H), 7,47 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,67 (s a, 2H), 3,93-3,90 (m, 2H), 2,63-2,57 (m, 2H), 2,20-2,14 (m, 2H), 1,31- 1,23 (m, 24H), 0,92 (d ap., $J = 6,7$ Hz, 1H), 0,82 (s a, 1H), 0,77-0,75 (m, 2H).

40

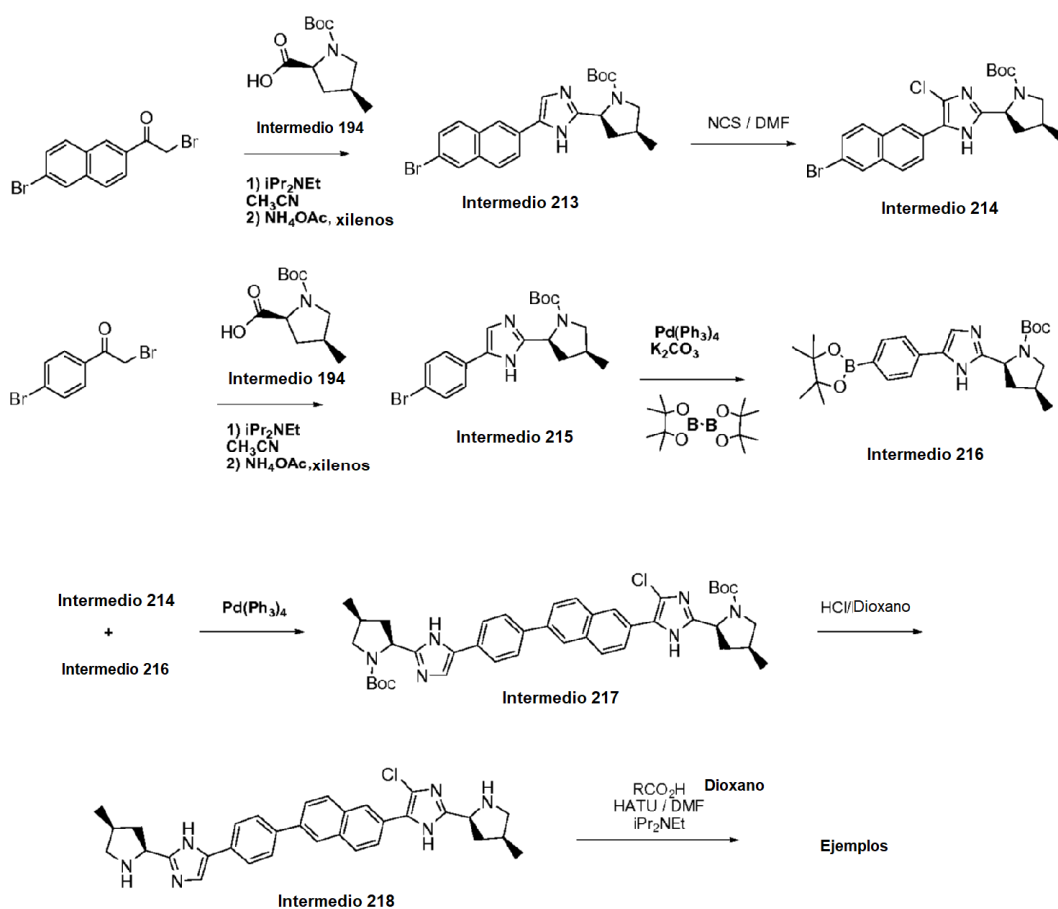


Intermedio 212

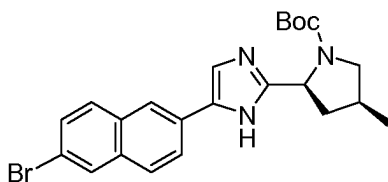
- 5 (1R,3S,5R)-5-Metil-3-(4-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-5-metil-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano

Una solución de HCl 4 N en dioxano (5 ml) se añadió a (1R,3S,5R)-3-(4-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-5-metil-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-5-metil-2-azabicyclo[3.1.0] hexano-2-carboxilato de *tert*-butilo (48 mg, 0,066 mmol) en MeOH (1 ml) y se agitó en condiciones ambientales durante 2 horas, se concentró y se secó al vacío. Sal tetra HCl (asumir teórico: 44 mg). tiempo de retención CL-EM 2,82 min; calc. para C₃₄H₃₅N₆: 527,29 m/z Encontrado 527,26 [M+H]⁺. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido equipado con una columna PHENOMENEX® 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue metanol al 5 %/agua al 95 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue metanol al 95 %/agua al 5 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización.

20 Esquema 57



El Intermedio 218 se preparó como se muestra en el Esquema 57 utilizando ácido (2S,4S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-metilpirrolidina-2-carboxílico (Intermedio 194) como material de partida. Datos analíticos para los intermedios mostrados a continuación:



5

Intermedio 213

2-(5-(6-bromonaftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de (2S,4S)-*tert*-butilo

10

Se añadió base de Hunig (1,6 ml, 9,0 mmol) a una mezcla agitada de 2-bromo-1-(6-bromonaftalen-2-il)etanona (3,0 g, 9,0 mmol) y ácido (2S,4S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-metilpirrolidina-2-carboxílico (2,062 g, 8,99 mmol) en acetonitrilo seco (100 ml) y se agitó a ta durante 16 h. Se añadieron ácido (S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-metilpirrolidina-2-carboxílico adicional (500 mg) y base de Hunig (0,4 ml) y se continuó agitando durante 15 h. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y el residuo se recogió en EtOAc y se lavó con sol. NaHCO₃ sat., salmuera y se secó (Na₂SO₄). El éster se recogió en xileno (100 ml) y se trató con NH₄OAc (10,40 g, 135 mmol) en un recipiente a presión cerrado herméticamente que se sumergió en un baño de aceite a 140 °C y se agitó durante 2 h. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria a alto vacío y el residuo se recogió en EtOAc y se lavó con sol. sat. de NaHCO₃, salmuera y se secó (Na₂SO₄).

15

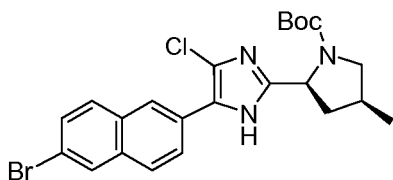
20

Este residuo se purificó con un cartucho de gel de sílice de 300 g de Thompson (elución de gradiente de B al 3 % a B al 100 % sobre 4,5 l y contenía 0,5 l de B; Disolvente B = acetato de etilo y Disolvente A = hexanos) para producir 2-(5-(6-bromonaftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de (2S,4S)-*tert*-butilo (2 g) en forma de una espuma. Para los fines de la caracterización, se disolvieron aproximadamente 25 mg en metanol (2 ml) y se sometió a HPLC prep (gradiente B al 0-100 % durante 25 min a 40 ml/min) en una columna PHENOMENEX® Luna (30 x 100 mm, 10u); Disolvente B = CH₃CN al 95 % - H₂O al 5 % - NH₄OAc 10mM y A = CH₃CN al 5 % - H₂O al 95 % - NH₄OAc 10mM. tiempo de retención CL-EM 2,61 min; calc. para C₂₃H₂₇BrN₃O₂: 456,13 m/z; encontrado 456,09 [M+H]⁺. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue metanol al 5 %/agua al 95 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue metanol al 95 %/agua al 5 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,18 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 4,91 (s a, 1H), 3,81 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 3,21 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 2,53-2,48 (m, 1H), 2,37-2,34 (m, 1H), 1,81-1,73 (m, 1H), 1,46/1,21 (s, 9H), 1,16 (d, J = 6,1 Hz, 3H).

25

30

35



40

Intermedio 214

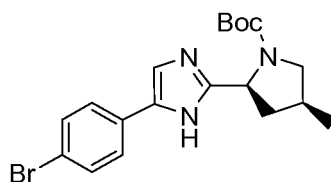
2-(4-(6-bromonaftalen-2-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il)-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de (2S,4S)-*tert*-butilo

45

Se añadió NCS (203 mg, 1,52 mmol) a una solución de 2-(5-(6-bromonaftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de (2S,4S)-*tert*-butilo (560 mg, 1,39 mmol) en DMF seca (15 ml) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 16 h. El disolvente se retiró mediante purga de nitrógeno y el residuo se purificó con un cartucho de gel de sílice de 90 g de Thompson (elución de gradiente B al 5 % - 100 % sobre 2 l; Disolvente B = acetato de etilo y Disolvente A = hexanos) para producir 2-(4-(6-bromonaftalen-2-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il)-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de (2S,4S)-*tert*-butilo (255 mg) en forma de una espuma de color castaño. Para los fines de caracterización, se disolvieron aproximadamente 20 mg en metanol (2 ml) y se sometió a HPLC prep (gradiente B al 0-100 % durante 25 min a 40 ml/min) en una columna PHENOMENEX® Luna (30 x 100 mm, 10u); Disolvente B =

50

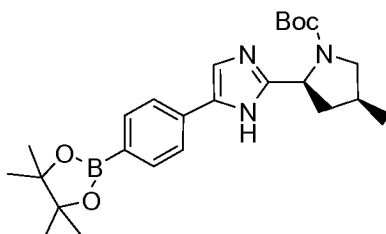
CH₃CN al 95 % - H₂O al 5 % - NH₄OAc 10mM y A = CH₃CN al 5 % - H₂O al 95 % - NH₄OAc 10mM. tiempo de retención CL-EM 2,61 min; calc. para C₂₃H₂₆BrClN₃O₂: 492,09 m/z; encontrado 492,03 [M+H]. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue metanol al 5%/agua al 95%/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue metanol al 95%/agua al 5%/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,18 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,91 (s a, 2H), 7,83 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,79-4,75 (m, 1H), 3,78 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 3,19 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 2,49 (quint., J = 6,1 Hz, 1H), 2,36-2,32 (m, 1H), 1,78 (c, J = 11,9 Hz, 1H), 1,45/1,24 (s, 9H), 1,15 (d, J = 6,1 Hz, 3H).



15 Intermedio 215

2-(5-(4-bromofenil)-1H-imidazol-2-il)-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de (2S,4S)-terc-butilo

Se añadió base de Hunig (2,3 ml, 13,1 mmol) a una mezcla agitada de 2-bromo-1-(4-bromofenil)etanona (3,64 g, 13,1 mmol) y ácido (2S,4S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-metilpirrolidina-2-carboxílico (3,0 g, 13 mmol) en acetonitrilo seco (150 ml) y se agitó a ta durante 16 h. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y el residuo se recogió en EtOAc y se lavó con agua, sol. sat. de NaHCO₃, salmuera y se secó (Na₂SO₄). El éster resultante éster se recogió en xileno (150 ml) y se trató con NH₄OAc (15,1 g, 196 mmol) en un recipiente de presión cerrado herméticamente que se sumergió en un baño de aceite a 140 °C y se agitó durante 2 h. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria a alto vacío y el residuo se recogió en EtOAc y se lavó con una sol. sat. de NaHCO₃, salmuera, y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó con un cartucho de gel de sílice de 300 g de Thompson (elución de gradiente B al 3 % a B al 100 % sobre 4,5 l que contenía 0,5 l de B; Disolvente B = acetato de etilo y Disolvente A = hexanos) para producir 2-(5-(4-bromofenil)-1H-imidazol-2-il)-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de (2S,4S)-terc-butilo (3,5 g, 59 %) en forma de una espuma. Para los fines de caracterización, se disolvieron aproximadamente 25 mg en metanol (2 ml) y se sometió a HPLC prep (gradiente B al 0-100 % durante 25 min a 40 ml/min) en una columna PHENOMENEX® Luna (30 x 100 mm, 10u); Disolvente B = CH₃CN al 95 % - H₂O al 5 % - NH₄OAc 10mM y A = CH₃CN al 5 % - H₂O al 95 % - NH₄OAc 10mM. tiempo de retención CL-EM 3,06 min; calc. para C₁₉H₂₅BrN₃O₂: 408,11 m/z; encontrado 408,16 [M+H]. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue metanol al 5%/agua al 95%/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue metanol al 95%/agua al 5%/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,62 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,38 (s, 1H), 4,84-4,81 (m, 1H), 3,79 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 3,17 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 2,50-2,45 (m, 1H), 2,36-2,31 (m, 1H), 1,76-1,69 (m, 1H), 1,45/1,20 (s, 9H), 1,14 (d, J = 6,1 Hz, 3H).



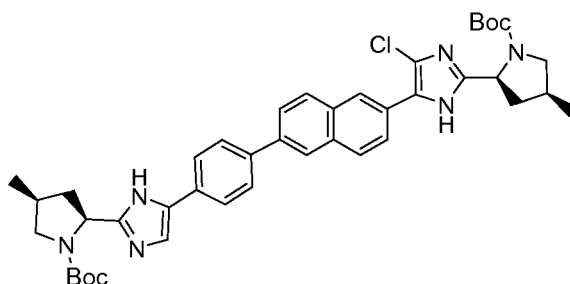
45 Intermedio 216

4-metil-2-(5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (2S,4S)-terc-butilo

Se añadió Pd(Ph₃P)₄ (213 mg, 0,185 mmol) a una suspensión purgada de nitrógeno de 2-(5-(4-bromofenil)-1H-imidazol-2-il)-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de (2S,4S)-terc-butilo, (1,5 g, 3,7 mmol), 4,4,4',4',5,5',5'-octametil-2,2'-

bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,88 g, 7,38 mmol) y acetato potásico (906 mg, 9,23 mmol) en dioxano (35 ml). El recipiente de reacción a presión se desgasificó, se cerró herméticamente y se sumergió en un baño de aceite a 85 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con sol. sat. de NaHCO₃, salmuera, y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó con un cartucho de gel de sílice de 160 g de Thompson (elución de gradiente B del 10 % al B al 100 % sobre 1 l. Disolvente B = acetato de etilo y Disolvente A = hexanos) para producir 4-metil-2-(5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (2S,4S)-*terc*-butilo (1,8 g, 97 %) en forma de una espuma. tiempo de retención CL-EM 1,78 min; calc. para C₁₉H₂₇BN₃O₄: 372,21 m/z; encontrado 372,18 [M+H]. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue metanol al 5 %/agua al 95 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue metanol al 95 %/agua al 5 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización.

15

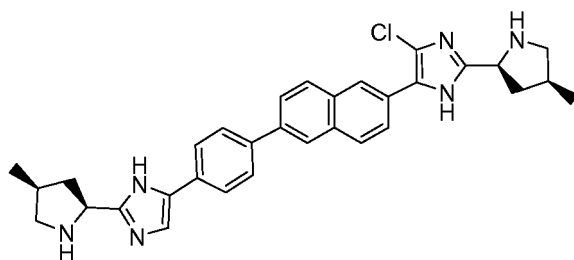


Intermedio 217

20 2-(5-(6-(4-(2-((2S,4S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-metilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)naftalen-2-il)-4-cloro-1H-imidazol-2-il)-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de (2S,4S)-*terc*-butilo

Se añadió Pd(Ph₃P)₄ (27,1 mg, 0,023 mmol) a una suspensión purgada de nitrógeno de 2-(5-(6-bromonaftalen-2-il)-4-cloro-1H-imidazol-2-il)-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de (2S,4S)-*terc*-butilo, (230 mg, 0,469 mmol), 4-metil-2-(5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (2S,4S)-*terc*-butilo (234 mg, 0,515 mmol) y NaHCO₃ (197 mg, 2,34 mmol) en solución desgasificada con argón de DME (4 ml) y agua (1 ml). El recipiente de presión se cargó con argón, se cerró herméticamente y se sumergió en un baño de aceite precalentado (85 °C) y se agitó durante 14 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (Nota: se añadieron THF y MeOH para ayudar a la disolución) y se lavó con sol. sat. de NaHCO₃, salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó utilizando una columna de SiO₂ de 90 g de Thompson (elución de gradiente B del 5 % al 100 % sobre 2 l y contenía 0,5 l Disolvente B = acetato de etilo y Disolvente A = hexanos) para producir 2-(5-(6-(4-(2-((2S,4S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-metilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)naftalen-2-il)-4-cloro-1H-imidazol-2-il)-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de (2S,4S)-*terc*-butilo (270 mg, 70 %) en forma de una espuma. Para los fines de la caracterización, se disolvieron aprox. 20 mg en MeOH (hasta 2 ml) y se sometió a HPLC prep vial (B de 0 al 100 % durante un gradiente de 30 min a 40 ml/min) usando una columna PHENOMENEX® Luna (30 x 100 mm, S10) en donde B=CH₃CN al 95 % - H₂O al 5 % - NH₄OAc 10mM y A= CH₃CN al 5 % - H₂O al 95 % - NH₄OAc 10mM. tiempo de retención CL-EM 3,90 min; calc. para C₄₂H₅₀ClN₆O₄: 737,36 m/z; encontrado 737,43 [M+H]. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue metanol al 5 %/agua al 95 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue metanol al 95 %/agua al 5 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,21 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,91-7,81 (m, 6H), 7,42 (s, 1H), 4,86 (en MeOH, 1H), 4,80-4,877 (m, 1H), 3,82-3,77 (m, 2H), 3,20 (t, J = 10,4 Hz, 2H), 2,52-2,47 (m, 2H), 2,37-2,34 (m, 2H), 1,83-1,73 (m, 2H), 1,46/1,26/1,23 (s, 18H), 1,16 (m, 6H).

45

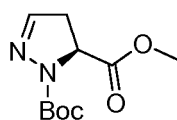
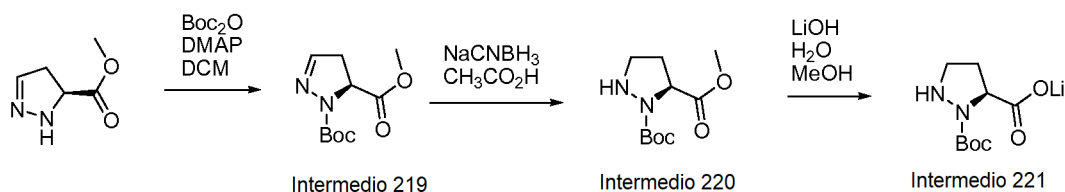


Intermedio 218

- 5 4-Cloro-2-((2S,4S)-4-metilpirrolidin-2-il)-5-(6-(4-(2-((2S,4S)-4-metilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-4-metilpirrolidina-1-carboxilato

Se añadió HCl 4 N en dioxano (5 ml) a una solución en agitación de 2-(5-(6-(4-(2-((2S,4S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-metilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)naftalen-2-il)-4-cloro-1H-imidazol-2-il)-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de (2S,4S)-*tert*-butilo (30 mg, 0,041 mmol) en MeOH (1 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 2 h, se concentró y se secó a alto vacío durante 2 h. Tiempo de retención CL-EM 3,31 min; calc. para C₃₂H₃₄ClN₆: 537,26 m/z Encontrado 537,37 [M+H]. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue metanol al 5 %/agua al 95 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue metanol al 95 %/agua al 5 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización.

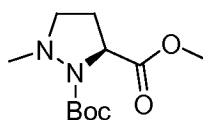
20 Esquema 58



Intermedio 219

- 25 4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de (S)-metilo

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

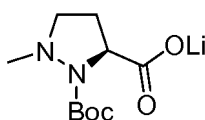


40

Intermedio 220

1H-pirazol-1,5(4H,5H)-dicarboxilato de (S)-1-*tert*-butil 5-metilo

- 5 Se añadió cianoborohidruro sódico (0,769 g, 12,2 mmol) en lotes sobre 1 min a una solución de ácido acético (7,0 ml) de 4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de (S)-metilo (1,05 g, 4,61 mmol) y se agitó en condiciones ambientales durante 20 h. Se añadió gota a gota formaldehído (1 ml de 37 % en agua) durante 4 min, y se continuó agitando durante 4,5 h. El componente volátil se retiró *al vacío* y el residuo se trató con NaHCO₃ saturado (10 ml) y CH₂Cl₂ (30 ml), la mezcla se agitó y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ adicional (10 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró *al vacío*. El material en bruto resultante se purificó con un BIOTAGE® (240 g de gel de sílice; la muestra se cargó con CH₂Cl₂; eluyó con EtOAc al 60-100 %/hexanos) para proporcionar 5-metil 1H-pirazol-1,5(4H,5H)-dicarboxilato de (S)-1-*tert*-butilo en forma de un aceite incoloro (861 mg). RMN ¹H (CDCl₃, δ = 7,24 ppm, 400 MHz): 4,39 (t a ap., J = 7,7, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,15-3,02 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,48-2,40 (m, 1H), 2,30-2,21 (m, 1H), 1,45 (s, 9H). CL-EM: Anal. Calc. para [M+Na]⁺ C₁₁H₂₀N₂NaO₄: 267,13; encontrado 267,28.

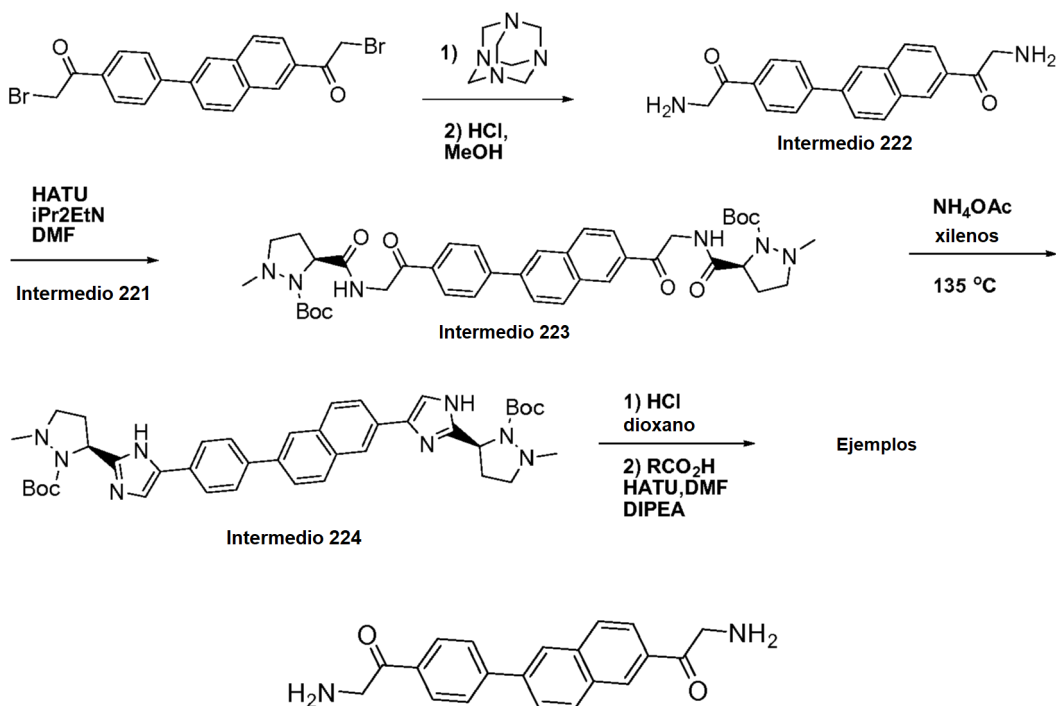


Intermedio 221

20 (S)-2-(*tert*-butoxicarbonil)pirazolidina-3-carboxilato de litio

- 25 Se añadió una solución acuosa (5 ml) de LiOH (0,146 g, 6,09 mmol) a una solución de metanol (5 ml) de 5-metil 1H-pirazol-1,5(4H,5H)-dicarboxilato de (S)-1-*tert*-butilo (0,76 g, 3,11 mmol) y se agitó en condiciones ambientales durante ~7 h. La mezcla de reacción se enfrió con un baño de hielo-agua, y se añadió gota a gota HCl/H₂O (3 ml de 1,00 N; 3,0 mmol) y se agitó durante unos minutos. Después, el componente volátil se retiró *al vacío* y el aceite viscoso resultante se expuso a alto vacío para proporcionar (S)-2-(*tert*-butoxicarbonil)pirazolidina-3-carboxilato de litio en forma de una espuma de color blanco, que se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (DMSO-d₆, δ = 2,50 ppm, 400 MHz) para muestra en bruto: 3,98 (dd, J = 8,5, 6,3, 1H), 2,86-2,74 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,25-2,17 (m, 1H), 2,10-2,02 (m, 1H), 1,35 (s, 9H). CL-EM: Anal. Calc. para [M+H]⁺C₁₀H₁₉N₂O₄: 231,13; encontrado 231,21.

Esquema 59

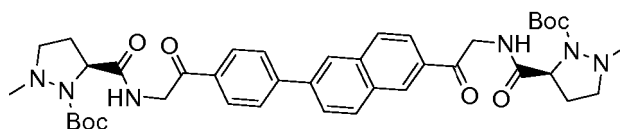


35

Intermedio 222

2-Amino-1-(4-(6-(2-aminoacetil)naftalen-2-il)fenil)etanona

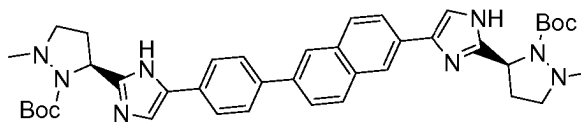
- 5 Una suspensión de 2-bromo-1-(4-(6-(2-bromoacetil)naftalen-2-il)fenil)etanona (1,0 g, 2,2 mmol) y hexametenotetramina (0,660 g, 4,71 mmol) se suspendieron en cloroformo (30 ml) y se calentaron a 50 °C durante 2 h. La reacción se enfrió a ta y los sólidos se recogieron por filtración (enjuagados con cloroformo, 3x25 ml). El sólido resultante de color amarillo brillante en MeOH (15,0 ml) y después se añadió gota a gota HCl conc. (3,0 ml, 99 mmol) y la reacción se agitó en la oscuridad durante 2 d. La reacción se concentró hasta un sólido que se suspendió
- 10 en agua y se agitó durante 1 h. Los sólidos se recogieron por filtración y la torta se secó en un horno de vacío para producir una sal HCl de 2-amino-1-(4-(6-(2-aminoacetil)naftalen-2-il)fenil)etanona (787 mg). tiempo de retención CL-EM 2,342 min; m/z 319,09 (MH+). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un
- 15 gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 5 %/H₂O al 95 %/acetato amónico 10 mM y el Disolvente B fue H₂O al 5 %/MeOH al 95 %/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización.
- 20



Intermedio 223

- 25 5-(2-(4-(6-(2-((S)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-1-metilpirazolidina-3-carboxamido)acetil)naftalen-2-il)fenil)-2-oxoetilcarbamoil)-2-metilpirazolidina-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo

- Se añadió HATU (1577 mg, 4,15 mmol) a una solución en agitación de una sal HCl de 2-amino-1-(4-(6-(2-aminoacetil)naftalen-2-il)fenil)etanona (773 mg, 1,98 mmol) y (S)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-1-metilpirazolidina-3-carboxilato de litio (980 mg, 4,15 mmol) en DMF (15 ml) y base de Hunig (2,070 ml, 11,85 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La reacción se concentró hasta un volumen de ~20 %, se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó por HPLC (MeOH/agua con un tampón de acetato amónico) para producir 5-(2-(4-(6-(2-((S)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-1-metilpirazolidina-3-carboxamido)acetil)naftalen-2-il)fenil)-2-oxoetilcarbamoil)-2-metilpirazolidina-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (537 mg) en forma de un sólido de color amarillo brillante. tiempo de retención CL-EM
- 30 3,758 min; m/z 741,55 (MH-). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 5 %/H₂O al 95 %/acetato amónico 10 mM y el Disolvente B fue H₂O al 5 %/MeOH al 95 %/acetato amónico
- 35 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización.
- 40



45

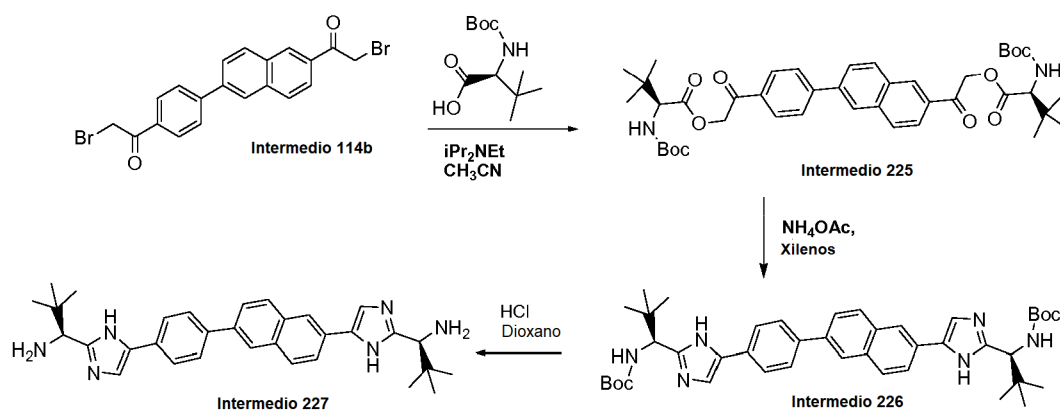
Intermedio 224

- 50 5-(5-(4-(6-(2-((S)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-1-metilpirazolidin-3-il)-1H-imidazol-4-il)naftalen-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-metilpirazolidina-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo

- En un tubo de presión de 25 ml, se suspendieron 5-(2-(4-(6-(2-((S)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-1-metilpirazolidina-3-carboxamido)acetil)naftalen-2-il)fenil)-2-oxoetilcarbamoil)-2-metilpirazolidina-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (420 mg, 0,565 mmol) y acetato amónico (872 mg, 11,3 mmol) en xilenos (7 ml). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 135 °C durante 5 h, después a ta durante una noche. La reacción en bruto se diluyó con NaHCO₃ ac. 1/2 sat. (40 ml) y se extrajo con DCM (3 X 30 ml). Los orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para producir 5-(5-(4-(6-(2-((S)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-1-metilpirazolidin-3-il)-1H-imidazol-4-il)naftalen-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-metilpirazolidina-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (95 mg, pureza de ~80 %) en forma de un vidrio de color amarillo oscuro. tiempo de retención CL-EM 4,026 min; m/z 703,63 (MH-). Los
- 55

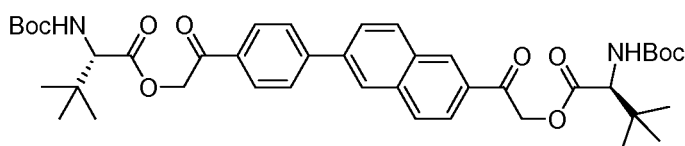
datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 5 %/TLO al 95 %/acetato amónico 10 mM y el Disolvente B fue H₂O al 5 %/MeOH al 95 %/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,32 (s, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,15 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 8,10 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,86 - 8,03 (m, 8 H), 5,31 - 5,39 (m, 2 H), 3,22 - 3,35 (m, 4 H), 2,82 - 2,93 (m, 2 H), 2,77 (s, 3 H), 2,76 (s, 3 H), 2,53 - 2,65 (m, 2 H), 1,43 (s, 18 H).

Esquema 60



Condición 1
 Columna = PHENOMENEX®, 2,0 X 50 mm, 3 µm
 % B inicio = 0
 % B final = 100
 Tiempo de gradiente = 4 min
 Tiempo de parada = 5 min
 Caudal = 0,8 ml/min
 Longitud de onda = 220 nm
 Disolvente A = TFA al 0,1 % en metanol al 10 %/agua al 90 %
 Disolvente B = TFA al 0,1 % en metanol al 90 %/agua al 10 %
 Temp. del horno = 40 °C

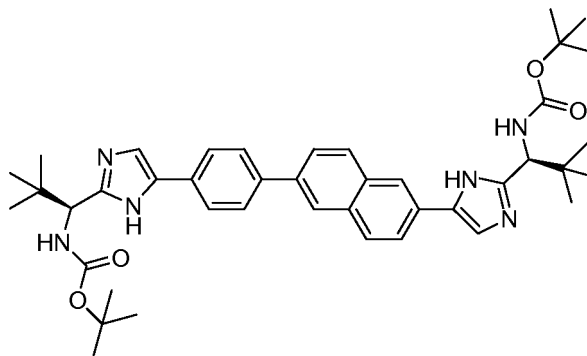
Condición 2
 Columna = Sunfire, C18, 3,0 X 150 mm, 3,5 µm
 % B inicio = 0
 % B final = 100
 Tiempo de gradiente = 15 min
 Tiempo de parada = 18 min
 Caudal = 1 ml/min
 Longitud de onda 1 = 220 nm
 Longitud de onda 2 = 254 nm
 Disolvente A = TFA al 0,1 % en MeCN al 5 %/agua al 95 %
 Disolvente B = TFA al 0,1 % en MeCN al 95 %/agua al 5 %



Intermedio 225

2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoato de (S)-2-(4-(6-(2-((S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoiloxi)acetil)naftalen-2-il)fenil)-2-oxoetil

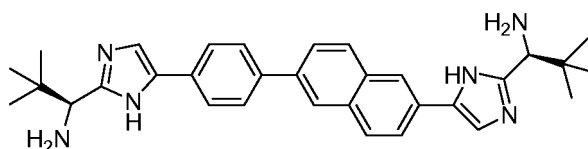
A una solución de ácido 2-bromo-1-(4-(6-(2-bromoacetil)naftalen-2-il)fenil)etanona (0,2 g, 0,448 mmol) y (S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoico (0,207 g, 0,897 mmol) en DCM se le añadió DIPEA (0,172 ml, 0,986 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h y después se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ sat., agua, NaCl sat. y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Después, se filtró y se concentró para producir 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoato de (S)-2-(4-(6-(2-((S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoiloxi)acetil)naftalen-2-il)fenil)-2-oxoetilo en forma de un sólido de color amarillo pálido. CL-EM (Cond. 1): [M+H]⁺ 747,50, T_r = 4,67 min.



10 Intermedio 226

(S)-1-(5-(4-(6-(2-((S)-2,2-dimetil-1-(*tert*-butoxicarbonilamino)propil)-1H-imidazol-5-il)naftalen-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropilcarbamato de *tert*-butilo

15 En un tubo cerrado herméticamente, una mezcla de reacción de 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoato de (S)-2-(4-(6-(2-((S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoiloxi)acetil)naftalen-2-il)fenil)-2-oxoetilo (0,35 g, 0,469 mmol) en xilenos (5 ml) y acetato amónico (0,361 g, 4,69 mmol) se calentó a 130 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ sat. y NaCl sat., se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se cargó en un cartucho de gel de sílice de 40 g que eluyó con un gradiente de 15 min de EtOAc al 0-100 %/Hex para producir (S)-1-(5-(4-(6-(2-((S)-2,2-dimetil-1-(*tert*-butoxicarbonilamino)propil)-1H-imidazol-5-il)naftalen-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropilcarbamato de *tert*-butilo (0,2 g) en forma de un sólido de color amarillo. CL-EM (Cond. 1): [M+H]⁺ 707,6, T_a = 3,44 min.

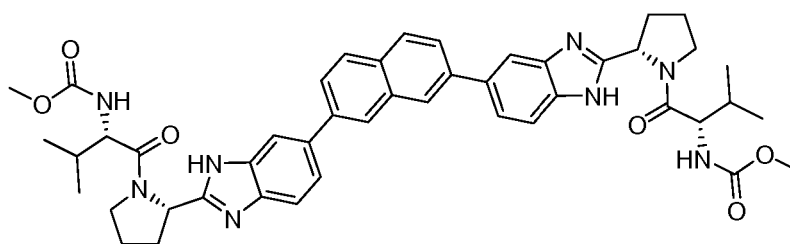


25 Intermedio 226

30 (S)-1-(5-(4-(6-(2-((S)-1-amino-2,2-dimetilpropil)-1H-imidazol-5-il)naftalen-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropan-1-amina

A una mezcla de reacción de (S)-1-(5-(4-(6-(2-((S)-2,2-dimetil-1-(*tert*-butoxicarbonilamino)propil)-1H-imidazol-5-il)naftalen-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropilcarbamato de *tert*-butilo (0,2 g, 0,283 mmol) en DCM se le añadió cloruro de hidrógeno 1 M en dioxano (2 ml, 8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 h y después se concentró a sequedad para producir una sal HCl de (S)-1-(5-(4-(6-(2-((S)-1-amino-2,2-dimetilpropil)-1H-imidazol-5-il)naftalen-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropan-1-amina en forma de un sólido de color amarillo. . CL-EM (Cond. 1): [M+H]⁺ 507,43, T_r = 3,241 min.

Ejemplos

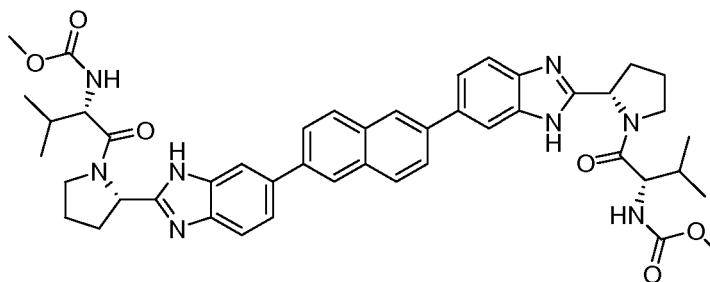


5 Ejemplo 1

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo

- 10 Se añadió HATU (59 mg, 0,15 mmol) a una mezcla de una sal TFA de 2,7-bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)naftaleno (37 mg), diisopropiletilamina (68 μ l, 0,40 mmol) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (27 mg, 0,15 mmol) en DMF (2 ml) y la mezcla resultante se agitó en condiciones ambientales durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con metanol (2 ml) y agua (2 ml) y se agitó durante 15 min. El componente volátil se retiró *al vacío* y el residuo se purificó dos veces mediante una HPLC de fase inversa (agua/acetonitrilo/TFA) y HPLC de fase inversa (agua/acetonitrilo/ NH_4OAc) para proporcionar el producto deseado que se suspendió en metanol y TFA. Los volátiles se retiraron *al vacío* para proporcionar una sal TFA de ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo (11,3 mg) en forma de un sólido de color castaño. tiempo de retención CL-EM 1,34 min; calc. para $\text{C}_{46}\text{H}_{52}\text{N}_8\text{O}_6$ 812,4; encontrado m/z 813,42 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 10 %/agua al 90 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue acetonitrilo al 90 %/ agua al 10 %/TFA al 0,1 %. RMN ^1H (sal TFA, 500 MHz, MeOD) δ ppm 8,31 (s, 2H), 8,03 - 8,10 (m, 4H), 7,96 - 8,02 (m, Hz, 2H), 7,89 (dd, $J = 8,6, 1,5$ Hz, 2H), 7,85 (m, 2H), 5,36 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,22 - 4,32 (m, 2H), 4,09 - 4,19 (m, 2H), 3,89 - 4,00 (m, 2H), 3,63 - 3,74 (m, 6H), 2,56 - 2,70 (m, 2H), 2,31 - 2,40 (m, 2H), 2,19 - 2,31 (m, 4H), 2,08 (dd, $J = 13,6, 6,9$ Hz, 2H), 0,95 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H), 0,89 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H).

30



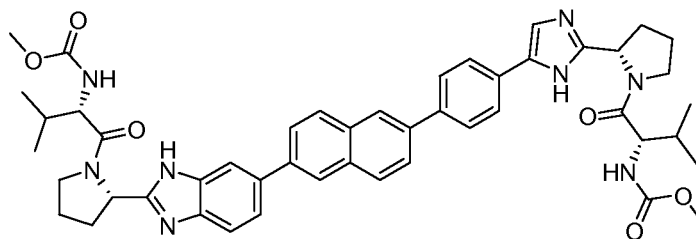
Ejemplo 2

- 35 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(6-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo

- Se añadió HATU (82 mg, 0,217 mmol) a una sal TFA de 2,6-bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)naftaleno (69 mg), diisopropiletilamina (126 μ l, 0,723 mmol) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (51 mg, 0,29 mmol) en DMF (2 ml) y la mezcla resultante se agitó en condiciones ambientales durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con metanol (2 ml) y agua (2 ml). Después, el componente volátil se retiró *al vacío* y el residuo se purificó por una HPLC de fase inversa (agua/acetonitrilo/TFA) para proporcionar una sal TFA de ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(6-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo (47 mg) en forma de un sólido de color castaño. tiempo de retención CL-EM 1,30 min; calc. para $\text{C}_{46}\text{H}_{52}\text{N}_8\text{O}_6$: 812,40; encontrado m/z 813,42 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de

45

220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 10 %/agua al 90 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue acetonitrilo al 90 %/ agua al 10 %/TFA al 0,1 %. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,25 (s, 2H), 8,07 - 8,16 (m, 4H), 8,02 (m, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,91 (m, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,87 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 5,37 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,28 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,09 - 4,18 (m, 2H), 3,90 - 4,01 (m, 2H), 3,63 - 3,73 (m, 6H), 2,57 - 2,70 (m, 2H), 2,32 - 2,45 (m, 2H), 2,19 - 2,32 (m, 4H), 2,09 (dc, *J* = 13,6, 6,9 Hz, 2H), 0,95 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H), 0,89 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H).



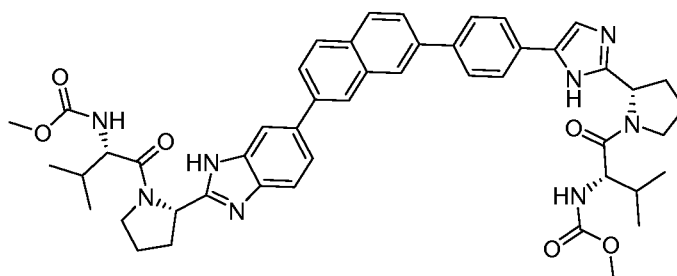
10

Ejemplo 3

15 ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4-(6-(2-(1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo

Se añadió HATU (39 mg, 0,10 mmol) a una mezcla de una sal TFA de 2-((S)-pirrolidin-2-il)-6-(6-(4-(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)naftalen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol (50 mg), diisopropiletamina (89 µl, 0,51 mmol) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (27 mg, 0,15 mmol) en DMF (2 ml) y la mezcla resultante se agitó en condiciones ambientales durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con metanol (2 ml) y agua (2 ml). El componente volátil se retiró *al vacío* y el residuo se purificó por una HPLC de fase inversa (agua/acetonitrilo/TFA) para proporcionar una sal TFA de ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4-(6-(2-(1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo (31,4 mg) en forma de un sólido de color castaño. tiempo de retención CL-EM 1,37 min; calc. para C₄₈H₅₄N₈O₆ 838,42; encontrado m/z 839,36 [M+H]⁺. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 10 %/agua al 90 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue acetonitrilo al 90 %/ agua al 10 %/TFA al 0,1 %. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,23 - 8,28 (m, 2H), 8,08 - 8,15 (m, 3H), 8,02 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,95 - 8,00 (m, 2H), 7,85 - 7,95 (m, 6H), 5,40 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,29 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,29 (dd, *J* = 19,4, 7,2 Hz, 2H), 4,10 - 4,19 (m, 2H), 3,96 - 4,03 (m, 1H), 3,87 - 3,96 (m, 1H), 3,69 (m, 6H), 2,55 - 2,73 (m, 2H), 2,04 - 2,42 (m, 8H), 0,89 - 1,05 (m, 12H).

30



35

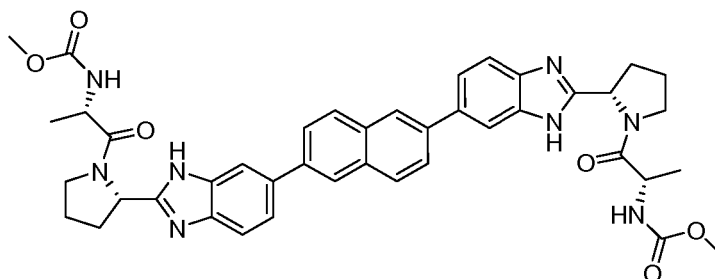
Ejemplo 4

40 ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo

Se añadió HATU (29 mg, 0,076 mmol) a una mezcla de una sal TFA de 2-((S)-pirrolidin-2-il)-6-(7-(4-(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)naftalen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol (25 mg), diisopropiletamina (45 µl, 0,26 mmol) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (13 mg, 0,76 mmol) en DMF (2 ml) y la mezcla resultante se agitó en condiciones ambientales durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con metanol (2 ml) y agua (2 ml). El componente volátil se retiró *al vacío* y el residuo se purificó por una HPLC de fase inversa (agua/acetonitrilo/TFA)

45

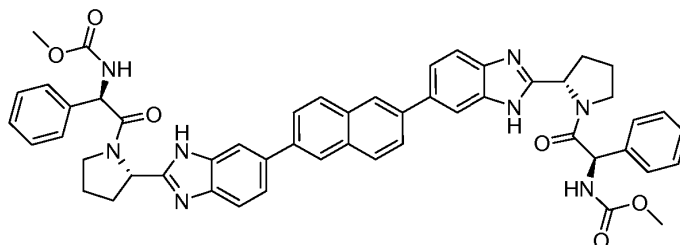
para proporcionar una sal TFA de ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4-(7-(2-((2 S)-1-((2 S)-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo (14,2 mg) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 1,40 min; calc. para C₄₈H₅₄N₈O₆ 838,42; encontrado m/z 839,36 [M+H]⁺. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 10 %/agua al 90 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue acetonitrilo al 90 %/ agua al 10 %/TFA al 0,1 %. RMN ¹H (sal TFA, 500 MHz, MeOD) δ ppm 8,33 (s a, 2H), 8,13 (s, 1H), 8,03 - 8,10 (m, 3H), 8,00 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,86 - 7,94 (m, 6H), 5,40 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 5,29 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,27 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,10 - 4,20 (m, 2H), 3,85 - 4,10 (m, 2H), 3,69 (s, 6H), 2,55 - 2,74 (m, 2H), 2,03 - 2,37 (m, 8H), 0,85 - 1,05 (m, 12H).



Ejemplo 5

((1S)-2-((2S)-2-(5-(6-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metilo

Se añadió HATU (74,5 mg, 0,196 mmol) a una solución en agitación de una sal TFA de 2,6-bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)naftaleno (40 mg), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)propanoico (28,8 mg, 0,196 mmol) y DIEA (0,114 ml, 0,653 mmol) en DMF (2 ml). La reacción se agitó 9 h a temperatura ambiente, se diluyó con MeOH (2 ml) y agua (2 ml), se concentró para retirar los volátiles y se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo/agua con TFA al 0,1 %) para proporcionar una sal TFA de ((1S)-2-((2S)-2-(5-(6-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metilo (35,9 mg) en forma de un sólido de color blanco. tiempo de retención CL-EM 1,12 min; calc. para C₄₂H₄₄N₈O₆ 756,34; encontrado m/z 757,20 [M+H]⁺. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 10 %/agua al 90 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue acetonitrilo al 90 %/ agua al 10 %/TFA al 0,1 %. RMN ¹H (sal TFA, 500 MHz, MeOD) δ ppm 8,22 - 8,30 (m, 2H), 8,08 - 8,18 (m, 4H), 7,99 - 8,07 (m, 2H), 7,83 - 7,96 (m, 4H), 5,44 (dd, J = 8,6, 5,2 Hz, 2H), 4,56 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 4,0 - 4,09 (m, 2H), 3,94 - 4,02 (m, 2H), 3,61 - 3,75 (m, 6H), 2,58 - 2,72 (m, 2H), 2,21 - 2,38 (m, 6H), 1,32 - 1,45 (m, 6H).

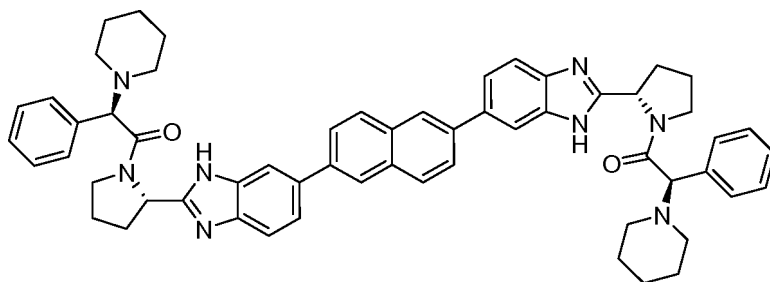


Ejemplo 6

(2,6-naftalenodiilbis(1H-benzoimidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetilo

Se añadió HATU (74,5 mg, 0,196 mmol) a una solución en agitación de una sal TFA de 2,6-bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)naftaleno (40 mg), ácido (R)-2-(metoxicarbonilamino)-2-fenilacético (41,0 mg, 0,196 mmol) y

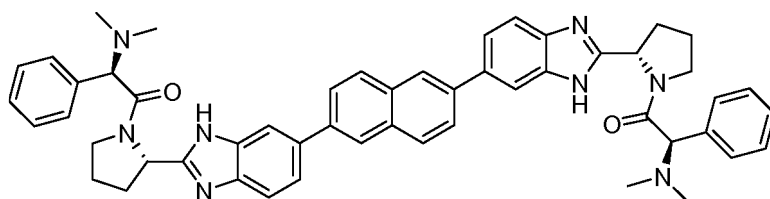
DIEA (0,114 ml, 0,653 mmol) en DMF (2 ml). La reacción se agitó 9 h a temperatura ambiente, se diluyó con MeOH (2 ml) y agua (2 ml), se concentró para retirar los volátiles y se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo/agua con TFA al 0,1 %) y después por HPLC preparativa (acetonitrilo/agua con acetato amónico 10 mM) para proporcionar (2,6-naftalenodiilbis(1H-benzoimidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetilo (32,3 mg) en forma de un sólido de color blanco. tiempo de retención CL-EM 1,43 min; calc. para $C_{52}H_{48}N_8O_6$ 880,37; encontrado m/z 881,23 $[M+H]^+$. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100%/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0%/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 10%/agua al 90%/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue acetonitrilo al 90%/ agua al 10%/TFA al 0,1 %. RMN 1H (sal TFA, 500 MHz, MeOD) δ ppm 8,25 - 8,35 (m, 2H), 8,12 - 8,21 (m, 4H), 8,05 - 8,12 (m, 2H), 7,90 - 8,00 (m, 4H), 7,38 - 7,54 (m, 10H), 5,62 (s, 2H), 5,38 - 5,53 (m, 2H), 4,04 - 4,18 (m, 2H), 3,67 (s, 6H), 2,34 - 2,41 (m, 2H), 2,46 - 2,58 (m, 2H), 2,15 - 2,35 (m, 4H), 2,02 - 2,13 (m, 2H).



Ejemplo 7

5,5'-(2,6-Naftalenediil)bis(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-benzoimidazol)

Se añadió HATU (74,5 mg, 0,196 mmol) a una solución en agitación de una sal TFA de 2,6-bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)naftaleno (40 mg), ácido (R)-2-fenil-2-(piperidin-1-il)acético (43,0 mg, 0,196 mmol) y DIEA (0,114 ml, 0,653 mmol) en DMF (2 ml). La reacción se agitó 9 h a temperatura ambiente, se diluyó con MeOH (2 ml) y agua (2 ml), se concentró para retirar los volátiles y se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo/agua con TFA al 0,1 %) y después por HPLC preparativa (acetonitrilo/agua con acetato amónico 10 mM) para proporcionar 5,5'-(2,6-naftalenediil)bis(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-benzoimidazol) (44,3 mg) en forma de un sólido de color blanco. tiempo de retención CL-EM 1,18 min; calc. para $[M+H]^+$ $C_{58}H_{50}N_8O_2$ 900,48; encontrado m/z 451,33 $[1/2 M+H]^+$. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100%/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0%/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 10%/agua al 90%/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue acetonitrilo al 90%/ agua al 10%/TFA al 0,1 %.

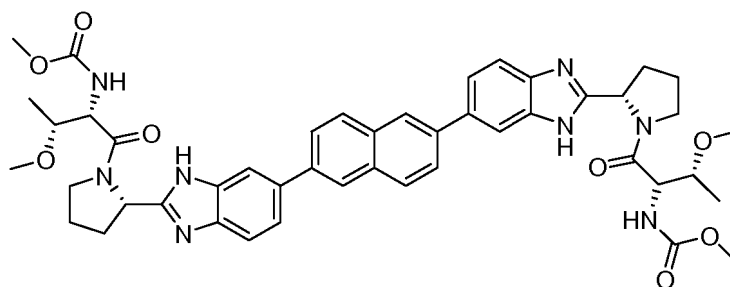


Ejemplo 8

(1R)-2-((2S)-2-(5-(6-(2-((2S)-1-((2R)-2-(Dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-benzoimidazol-6-il)-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina

Se añadió HATU (74,5 mg, 0,196 mmol) a una solución en agitación de una sal TFA de 2,6-bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)naftaleno (40 mg, 0,065 mmol), ácido (R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacético (35,1 mg) y DIEA (0,114 ml, 0,653 mmol) en DMF (2 ml). La reacción se agitó 9 h a temperatura ambiente, se diluyó con MeOH (2 ml) y agua (2 ml), se concentró para retirar los volátiles y se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo/agua con TFA al 0,1 %) y después por HPLC preparativa (acetonitrilo/agua con acetato amónico 10 mM) para proporcionar (1R)-2-((2S)-2-(5-(6-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-benzoimidazol-6-il)-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina (44,3 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. tiempo de retención CL-EM 1,07 min; calc. para $C_{52}H_{52}N_8O_2$ 820,42; encontrado m/z 821,29 $[M+H]^+$. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters

Sunfire 5u C18 de 4,6x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 10 %/agua al 90 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue acetonitrilo al 90 %/ agua al 10 %/TFA al 0,1 %. RMN ¹H (sal TFA, 500 MHz, MeOD) δ ppm 8,31 (s, 2H), 8,20 - 8,24 (m, 2H), 8,13 - 8,20 (m, 2H), 8,07 - 8,13 (m, 2H), 7,89 - 8,05 (m, 4H), 7,60 - 7,70 (m, 10H), 5,55 - 5,59 (m, 2H), 5,52 (dd, *J* = 8,7, 3,8 Hz, 2H), 4,11 - 4,19 (m, 2H), 2,42 - 3,18 (m, 13H), 2,17 - 2,36 (m, 5H), 1,98 - 2,08 (m, 4H).



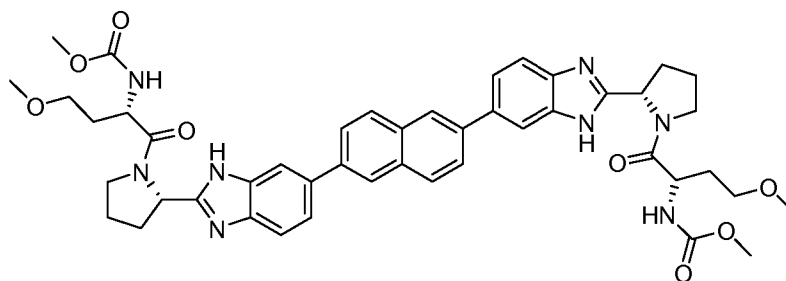
10

Ejemplo 9

15 ((1S,2R)-2-metoxi-1-(((2S)-2-(5-(6-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-treonil)-2-pirrolidinil)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metilo

Se añadió HATU (74,5 mg, 0,196 mmol) a una solución en agitación de una sal TFA de 2,6-bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)naftaleno (40 mg), ácido (2S,3R)-3-metoxi-2-(metoxicarbonilamino)butanoico (37,4 mg, 0,196 mmol) y DIEA (0,114 ml, 0,653 mmol) en DMF (2 ml). La reacción se agitó 9 h a temperatura ambiente, se diluyó con MeOH (2 ml) y agua (2 ml), se concentró para retirar los volátiles y se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo/agua con TFA al 0,1 %) y después por HPLC preparativa (acetonitrilo/agua con acetato amónico 10 mM) para proporcionar ((1S,2R)-2-metoxi-1-(((2S)-2-(5-(6-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-treonil)-2-pirrolidinil)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metilo (9,3 mg) en forma de un sólido de color blanco. tiempo de retención CL-EM 1,22 min; calc. para [M+H]⁺ C₄₆H₅₂N₈O₈ 844,39; encontrado m/z 845,25 [M+H]⁺. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 10 %/agua al 90 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue acetonitrilo al 90 %/ agua al 10 %/TFA al 0,1 %. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,10 - 8,21 (m, 2H), 7,99 - 8,08 (m, 2H), 7,83 - 7,96 (m, 4H), 7,58 - 7,77 (m, 4H), 5,70 - 5,75 (m, 0,4H), 5,35 (dd, *J* = 7,9, 4,9 Hz, 1,6H), 4,58 - 4,61 (m, 0,2H), 4,51 (d, *J* = 4,9 Hz, 1,5H), 4,37 - 4,43 (m, 0,3H), 3,89 - 4,08 (m, 3H), 3,61 - 3,78 (m, 7H), 3,38 - 3,45 (m, 2H), 3,23 - 3,31 (m, 5H), 1,93 - 2,57 (m, 9H), 1,10 - 1,28 (m, 6H).

30



35

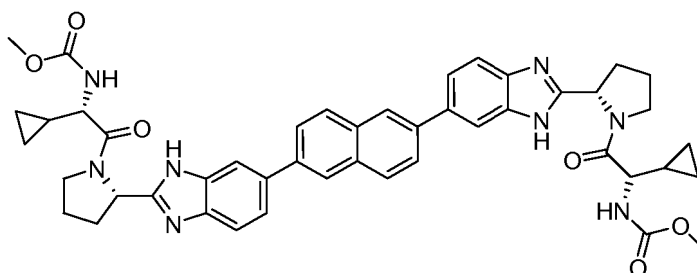
Ejemplo 10

40 ((1S)-3-metoxi-1-(((2S)-2-(5-(6-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-homoseril)-2-pirrolidinil)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metilo

Se añadió HATU (74,5 mg, 0,196 mmol) a una solución en agitación de una sal TFA de 2,6-bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)naftaleno (40 mg), ácido (S)-4-metoxi-2-(metoxicarbonilamino)butanoico (37,4 mg, 0,196 mmol) y DIEA (0,114 ml, 0,653 mmol) en DMF (2 ml). La reacción se agitó 9 h a temperatura ambiente, se diluyó con MeOH (2 ml) y agua (2 ml), se concentró para retirar los volátiles y se purificó por HPLC preparativa

45

(acetonitrilo/agua con TFA al 0,1 %) para proporcionar una sal TFA de ((1S)-3-metoxi-1-(((2S)-2-(5-(6-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-homoseril)-2-pirrolidinil)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metilo (28,6 mg) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 1,18 min; calc. para $[M+H]^+$ $C_{46}H_{52}N_8O_8$ 844,39; encontrado m/z 845,22 $[M+H]^+$. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 10 %/agua al 90 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue acetonitrilo al 90 %/ agua al 10 %/TFA al 0,1 %. RMN 1H (sal TFA, 500 MHz, MeOD) δ ppm 8,23 - 8,30 (m, 2H), 8,09 - 8,18 (m, 4H), 8,00 - 8,09 (m, 2H), 7,84 - 7,97 (m, 4H), 5,84 - 5,90 (m, 0,2H), 5,44 (dd, $J = 8,2, 4,9$ Hz, 1,8H), 4,65 (dd, $J = 9,2, 4,0$ Hz, 1,8H), 4,38 - 4,45 (m, 0,2H), 3,91 - 4,11 (m, 4H), 3,66 - 3,78 (m, 6H), 3,39 - 3,55 (m, 4H), 3,27 - 3,38 (m, 7H), 2,59 - 2,75 (m, 2H), 2,25 - 2,40 (m, 5H), 2,16 (dddd, $J = 14,3, 7,0, 6,8, 4,3$ Hz, 2H), 1,74 - 1,93 (m, 2H).



15

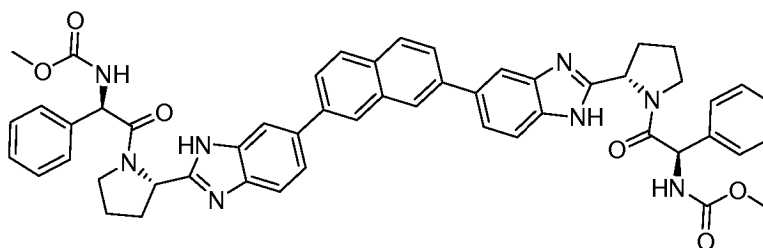
Ejemplo 11

(2,6-naftalenodiilbis(1H-benzoimidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1S)-1-ciclopropil-2-oxo-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetilo

20

Se añadió HATU (74,5 mg, 0,196 mmol) a una solución en agitación de una sal TFA de 2,6-bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)naftaleno (40 mg, 0,065 mmol), ácido (S)-2-ciclopropil-2-(metoxicarbonilamino)acético (33,9 mg, 0,196 mmol) y DIEA (0,114 ml, 0,653 mmol) en DMF (2 ml). La reacción se agitó 9 h a temperatura ambiente, se diluyó con MeOH (2 ml) y agua (2 ml), se concentró para retirar los volátiles y se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo/agua con TFA al 0,1 %) para proporcionar una sal TFA de (1S,1'S)-2,2'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(naftaleno-2,6-diil)bis(1H-benzo[d]imidazol-5,2-diil))bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(1-ciclopropil-2-oxoetano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo (34,9 mg, 0,038 mmol, rendimiento del 58 %) en forma de un sólido de color blanco. tiempo de retención CL-EM 1,23 min; calc. para $C_{46}H_{48}N_8O_6$ 808,37; encontrado m/z 809,22 $[M+H]^+$. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 10 %/agua al 90 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue acetonitrilo al 90 %/ agua al 10 %/TFA al 0,1 %. RMN 1H (sal TFA, 500 MHz, MeOD) δ ppm 8,20 - 8,29 (m, 2H), 8,07 - 8,16 (m, 4H), 7,98 - 8,07 (m, 2H), 7,84 - 7,95 (m, 4H), 5,37 - 5,48 (m, 2H), 4,03 - 4,13 (m, 2H), 3,87 - 4,03 (m, 4H), 3,64 - 3,74 (m, 6H), 2,65 - 2,74 (m, 2H), 2,20 - 2,40 (m, 6H), 1,09 - 1,22 (m, 2H), 0,47 - 0,67 (m, 6H), 0,30 - 0,46 (m, 2H).

35



40

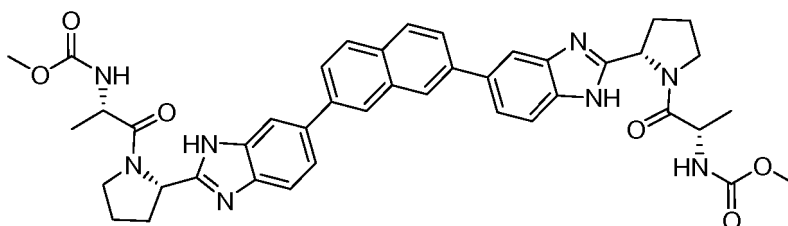
Ejemplo 12

(2,7-naftalenodiilbis(1H-benzoimidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetilo

45

Se añadió HATU (56,2 mg, 0,148 mmol) a una solución en agitación de una sal TFA de 2-(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-7-(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)naftaleno (47 mg), ácido (R)-2-

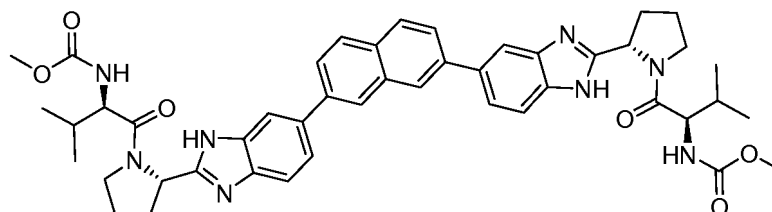
(metoxicarbonilamino)-2-fenilacético (30,9 mg, 0,148 mmol) y DIEA (0,086 ml, 0,49 mmol) en DMF (2 ml). La reacción se agitó 4 h a temperatura ambiente, se diluyó con MeOH (2 ml) y agua (2 ml) se concentró para retirar los volátiles y se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo/agua con TFA al 0,1 %) para proporcionar una sal TFA de (1R,1'R)-2,2'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(naftaleno-2,7-diil)bis(1H-benzo[d]imidazol-5,2-diil))bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(2-oxo-1-feniletano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo (38 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. tiempo de retención CL-EM 1,45 min; calc. para C₅₂H₄₈N₈O₆ 880,37; encontrado m/z 881,26 [M+H]⁺. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 10 %/agua al 90 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue acetonitrilo al 90 %/ agua al 10 %/TFA al 0,1 %. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,31 - 8,39 (m, 2H), 8,03 - 8,17 (m, 6H), 7,84 - 8,00 (m, 4H), 7,33 - 7,53 (m, 10H), 5,55 - 5,63 (m, 2H), 5,40 - 5,54 (m, 2H), 4,01 - 4,17 (m, 2H), 3,67 (s, 6H), 3,27 - 4,41 (m, 2H), 2,44 - 2,75 (m, 2H), 2,01 - 2,33 (m, 6H).



Ejemplo 13

((1S)-2-((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanyl)-2-pirrolidinil)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metilo

Se añadió HATU (56,2 mg, 0,148 mmol) a una solución en agitación de una sal TFA de 2-(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-7-(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)naftaleno (47 mg), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)propanoico (21,7mg, 0,148 mmol) y DIEA (0,086 ml, 0,49 mmol) en DMF (2 ml). La reacción se agitó 5 h a temperatura ambiente, se diluyó con MeOH (2 ml) y agua (2 ml) se concentró para retirar los volátiles y se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo/agua con TFA al 0,1 %) y después por HPLC preparativa (acetonitrilo/agua con acetato amónico 10 mM) para proporcionar ((1S)-2-((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanyl)-2-pirrolidinil)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metilo (20,9 mg) en forma de un sólido de color blanco. tiempo de retención CL-EM 1,16 min; calc. para C₄₂H₄₄N₈O₆ 756,34; encontrado m/z 757,27 [M+H]⁺. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 10 %/agua al 90 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue acetonitrilo al 90 %/ agua al 10 %/TFA al 0,1 %. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,16 - 8,24 (m, 2H), 7,87 - 8,02 (m, 4H), 7,80 - 7,87 (m, 2H), 7,60 - 7,75 (m, 4H), 5,42 - 5,46 (m, 0,3H), 5,34 (dd, J = 7,9, 4,0 Hz, 1,7H), 4,55 (c, J = 7,0 Hz, 1,7H), 4,31 - 4,37 (m, 0,3H), 3,80 - 3,98 (m, 4H), 3,67 (s, 5H), 3,47 (s, 1H), 2,39 - 2,55 (m, 2H), 2,04 - 2,36 (m, 4H), 1,92 - 2,01 (m, 2H), 1,31 - 1,42 (m, 6H).

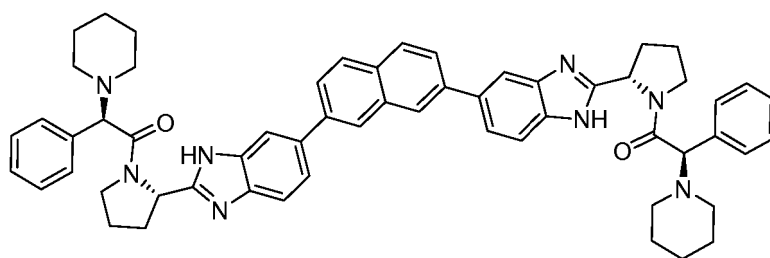


Ejemplo 14

((1R)-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo

Se añadió HATU (56,2 mg, 0,148 mmol) a una solución en agitación de una sal TFA de 2-(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-7-(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)naftaleno (47 mg), ácido (R)-2-

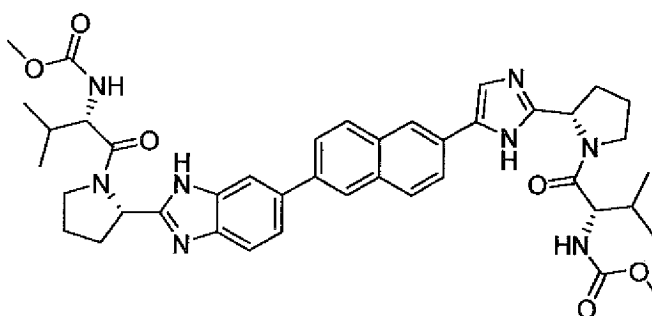
(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (25,9 mg, 0,148 mmol) y DIEA (0,086 ml, 0,49 mmol) en DMF (2 ml). La reacción se agitó 5 h a temperatura ambiente, se diluyó con MeOH (2 ml) y agua (2 ml) se concentró para retirar los volátiles y se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo/agua con TFA al 0,1 %) y después por HPLC preparativa (acetonitrilo/agua con acetato amónico 10 mM) para proporcionar una sal TFA de ((1R)-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo (25 mg) en forma de un sólido de color beis. tiempo de retención CL-EM 1,36 min; calc. para $C_{46}H_{52}N_8O_6$ 812,40; encontrado m/z 813,36 $[M+H]^+$. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100%/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0%/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 10%/agua al 90%/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue acetonitrilo al 90%/agua al 10%/TFA al 0,1 %. RMN 1H (sal TFA, 500 MHz, MeOD) δ ppm 8,33 (s, 2H), 8,07 - 8,13 (m, 4H), 8,05 (dd, $J = 8,5, 1,2$ Hz, 2H), 7,84 - 7,96 (m, 4H), 5,49 (dd, $J = 8,6, 3,7$ Hz, 2H), 4,36 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 4,15 - 4,23 (m, 2H), 3,83 - 3,97 (m, 2H), 3,72 (s, 6H), 2,58 - 2,71 (m, 2H), 2,21 - 2,38 (m, 6H), 2,05 - 2,18 (m, 2H), 1,07 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H), 1,04 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H).



20 Ejemplo 15

5,5'-(2,7-Naftalenediil)bis(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-benzoimidazol)

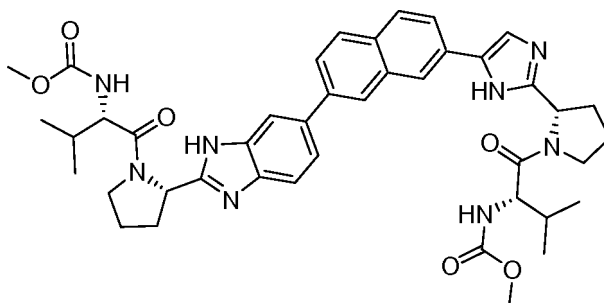
Se añadió HATU (56,2 mg, 0,148 mmol) a una solución en agitación de una sal TFA de 2-(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-7-(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)naftaleno (47 mg), ácido (R)-2-fenil-2-(piperidin-1-il)acético (32,4 mg, 0,148 mmol) y DIEA (0,086 ml, 0,49 mmol) en DMF (2 ml). La reacción se agitó 5 h a temperatura ambiente, se diluyó con MeOH (2 ml) y agua (2 ml) se concentró para retirar los volátiles y se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo/agua con TFA al 0,1 %) y después por HPLC preparativa (acetonitrilo/agua con acetato amónico 10 mM) para proporcionar 5,5'-(2,7-naftalenediil)bis(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-benzoimidazol) (16,4 mg) en forma de un sólido de color blanco. tiempo de retención CL-EM 1,21 min; calc. para $[M+H]^+$ $C_{58}H_{60}N_8O_6$ 900,48; encontrado m/z 451,43 $1/2[M+H]^+$. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100%/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0%/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 10%/agua al 90%/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue acetonitrilo al 90%/agua al 10%/TFA al 0,1 %. RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,18 - 8,28 (m, 2H), 7,96 - 8,05 (m, 2,2H), 7,92 (d, $J = 1,0$ Hz, 1,5H), 7,80 - 7,90 (m, 2,2H), 7,65 - 7,76 (m, 3,8H), 7,55 - 7,64 (m, 3,2H), 7,46 - 7,55 (m, 4,5H), 6,85 - 6,97 (m, 1,6H), 6,76-6,83 (m, 1H), 5,65 - 5,70 (m, 0,5H), 5,28 (dd, $J = 7,5, 3,3$ Hz, 1,5H), 4,48 (s a, 0,5H), 4,02 - 4,12 (m, 1,5H), 3,90 - 3,98 (m, 0,5H), 3,74 - 3,84 (m, 0,5H), 3,25 - 3,40 (m, 3H), 2,51 - 2,93 (m, 8H), 1,89 - 2,33 (m, 8H), 1,62 - 1,75 (m, 8H), 1,47 - 1,59 (m 4H).



45 Ejemplo de referencia 16

((1S)-1-(((2S)-2-(4-(6-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo

Se añadió HATU (40 mg, 0,11 mmol) a una mezcla de una sal TFA de 2-((S)-pirrolidin-2-il)-6-(6-(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)naftalen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol (32 mg), diisopropiletilamina (62 µl, 0,35 mmol) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (19 mg, 0,106 mmol) en DMF (2 ml) y la mezcla resultante se agitó en condiciones ambientales durante 9 horas. La mezcla de reacción se diluyó con metanol (2 ml) y agua (2 ml). El componente volátil se retiró *al vacío* y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (una vez con agua/acetonitrilo acetato amónico 10 mM y dos veces con agua/acetonitrilo TFA al 0,1 %) para proporcionar una sal TFA de ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(6-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo (21 mg) en forma de un sólido de color blanco. tiempo de retención CL-EM 1,17 min; calc. para C₄₂H₅₀N₈O₆ 762,39; encontrado m/z 763,34 [M+H]⁺. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100%/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0%/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 10 %/agua al 90 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue acetonitrilo al 90 %/ agua al 10 %/TFA al 0,1 %. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,30 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,94 - 8,01 (m, 3H), 7,82 - 7,89 (m, 2H), 5,38 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 5,31 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,28 (dd, J = 14,5, 7,2 Hz, 2H), 4,15 (s a, 2H), 3,86 - 4,01 (m, 2H), 3,69 (s, 6H), 2,55 - 2,69 (m, 2H), 2,19 - 2,39 (m, 6H), 2,04 - 2,15 (m, 2H), 0,86 - 1,05 (m, 12H).



20

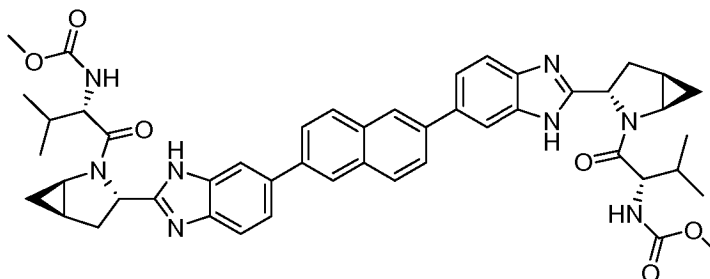
Ejemplo 17

((1S)-1-(((2S)-2-(4-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo

25

Se añadió HATU (20 mg, 0,053 mmol) a una mezcla de una sal TFA de 2-((S)-pirrolidin-2-il)-6-(7-(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-4-il)naftalen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol (16 mg), diisopropiletilamina (31 µl, 0,18 mmol) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (9,3 mg, 0,053 mmol) en DMF (2 ml) y la mezcla resultante se agitó en condiciones ambientales durante 9 horas. La mezcla de reacción se diluyó con metanol (2 ml) y agua (2 ml). El componente volátil se retiró *al vacío* y el residuo se purificó por una HPLC de fase inversa (agua/acetonitrilo TFA al 0,1 %) para proporcionar una sal TFA de ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo (7,9 mg) en forma de un sólido de color blanco. tiempo de retención CL-EM 1,20 min; calc. para C₄₂H₅₀N₈O₆ 762,39; encontrado m/z 763,35 [M+H]⁺. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100%/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0%/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 10 %/agua al 90 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue acetonitrilo al 90 %/ agua al 10 %/TFA al 0,1 %. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,35 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,09 (dd, J = 8,4, 3,2 Hz, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,89 - 8,00 (m, 3H), 7,77 - 7,87 (m, 2H), 5,37 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 5,30 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 4,28 (dd, J = 15,4, 7,2 Hz, 2H), 4,08 - 4,20 (m, 2H), 3,86 - 4,01 (m, 2H), 3,69 (s, 6H), 2,56-2,68 (m, 3H), 2,39 - 2,02 (m, 7H), 0,87 - 1,04 (m, 12H).

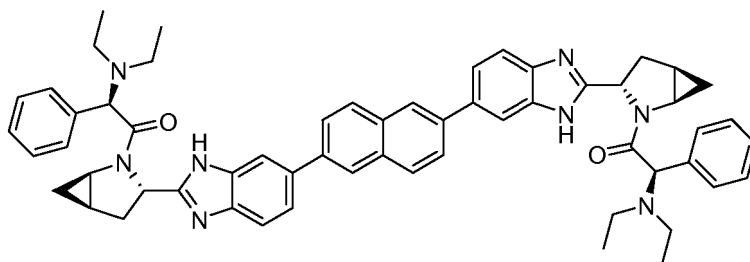
45



Ejemplo 18

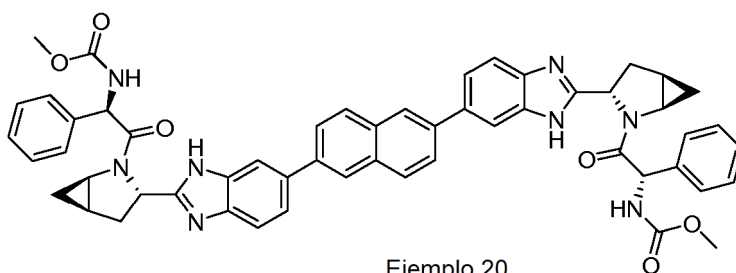
5 ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(5-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-(metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo

10 Se añadió HATU (218 mg, 0,574 mmol) a una mezcla de 2,6-bis(2-((1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)naftaleno (100 mg), diisopropiletilamina (334 µl, 1,91 mmol) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (101 mg, 0,574 mmol) en DMF (2 ml) y la mezcla resultante se agitó en condiciones ambientales durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con metanol (2 ml) y agua (2 ml). Después, el componente volátil se retiró *al vacío* y el residuo se purificó por una HPLC de fase inversa (agua/acetonitrilo TFA al 0,1 %) para proporcionar una sal TFA de ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(5-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-(metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo (85 mg) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 1,33 min; calc. para C₄₈H₅₂N₈O₆: 836,4; encontrado m/z 837,32 [M+H]⁺. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 10 %/agua al 90 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue acetonitrilo al 90 %/ agua al 10 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,22 (s, 2H), 8,05 - 8,13 (m, 4H), 7,96 - 8,02 (m, 2H), 7,82 - 7,92 (m, 4H), 5,22 - 5,32 (m, 2H), 4,59 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,86 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,60 - 3,75 (m, 6H), 2,66 - 2,79 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,16 - 2,26 (m, 2H), 2,02 - 2,16 (m, 2H), 1,10-1,16 (m, 2H), 0,98 - 1,05 (m, 6H), 0,94 - 0,97 (m, 2H), 0,91 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

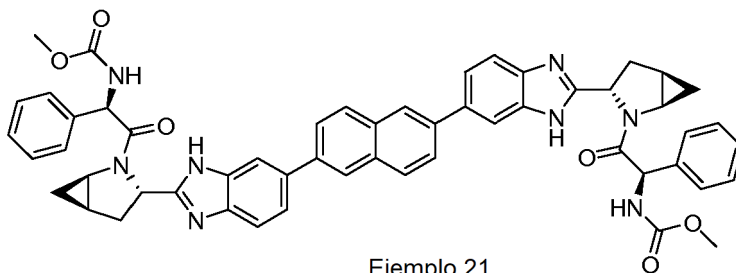
**Ejemplo 19**

35 (1R)-2-((1R,3S,5R)-3-(5-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2R)-2-(Dietilamino)-2-fenilacetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-benzoimidazol-6-il)-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-N,N-dietil-2-oxo-1-feniletanamina

40 Se añadió HATU (109 mg, 0,287 mmol) a una mezcla de 2,6-bis(2-((1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)naftaleno (50 mg), diisopropiletilamina (0,167 ml, 0,957 mmol) y ácido (R)-2-(dietilamino)-2-fenilacético, HCl (70,0 mg, 0,287 mmol) en DMF (2 ml) y la mezcla resultante se agitó en condiciones ambientales durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con metanol (2 ml) y agua (2 ml). Después, el componente volátil se retiró *al vacío* y el residuo se purificó por una HPLC de fase inversa (agua/acetonitrilo TFA al 0,1 %) después por HPLC de fase inversa (agua/acetonitrilo acetato amónico 10 mM) y finalmente por HPLC de fase inversa (agua/acetonitrilo TFA al 0,1 %) para proporcionar una sal TFA de (1R)-2-((1R,3S,5R)-3-(5-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-benzoimidazol-6-il)-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-N,N-dietil-2-oxo-1-feniletanamina (25,2 mg) en forma de un polvo de color blanco. tiempo de retención CL-EM 1,15 min; calc. para [M+H]⁺ C₅₈H₆₀N₈O₂: 900,48; encontrado m/z 451,46 [1/2 M+H]⁺. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 10 %/agua al 90 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue acetonitrilo al 90 %/ agua al 10 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (sal TFA, 500 MHz, MeOD) δ ppm 8,27 (s, 2H), 8,08 - 8,17 (m, 4H), 7,96 (td, J = 8,7, 1,5 Hz, 4H), 7,87 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,68 - 7,72 (m, 4H), 7,57 - 7,68 (m, 6H), 5,79 (s, 2H), 5,23 (dd, J = 9,0, 6,3 Hz, 2H), 3,95 - 4,05 (m, 2H), 3,25 - 3,48 (m, 4H), 3,06 (s a, 4H), 2,43 - 2,61 (m, 4H), 2,01 - 2,11 (m, 2H), 1,31 (t, J = 6,9 Hz, 12H), 0,62 (ddd, J = 8,7, 6,0, 5,8 Hz, 2H), -0,21 (td, J = 5,7, 2,4 Hz, 2H).



Ejemplo 20



Ejemplo 21

Ejemplo 20

5 ((1R)-2-((1R,3S,5R)-3-(5-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-benzimidazol-5-il)-2-naftil)-1H-benzimidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo y

Ejemplo 21

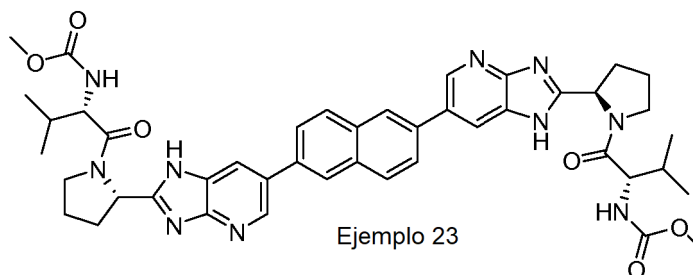
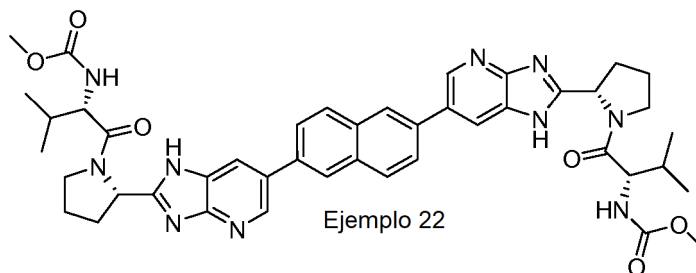
10 (2,6-naftalenodiilbis(1H-benzimidazol-5,2-diil(1R,3S,5R)-2-azabicyclo [3.1.0]hexano-3,2-diil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetilo

15 Se añadió HATU (109 mg, 0,287 mmol) a una mezcla de 2,6-bis(2-((1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)naftaleno (50 mg), diisopropiltilamina (0,167 ml, 0,957 mmol) y ácido (R)-2-(metoxicarbonilamino)-2-fenilacético (60,0 mg, 0,287 mmol) en DMF (2 ml) y la mezcla resultante se agitó en condiciones ambientales durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con metanol (2 ml) y agua (2 ml). Después, el componente volátil se retiró *al vacío* y el residuo se purificó por una HPLC de fase inversa (agua/acetonitrilo TFA al 0,1 %) después por HPLC de fase inversa (agua/acetonitrilo acetato amónico 10 mM) y finalmente por HPLC de fase inversa (agua/acetonitrilo TFA al 0,1 %) para proporcionar una sal TFA de ((1R)-2-((1R,3S,5R)-3-(5-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-benzimidazol-5-il)-2-naftil)-1H-benzimidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo (6,9 mg) en forma de un sólido de color blanco y una sal TFA de (2,6-naftalenodiilbis(1H-benzimidazol-5,2-diil(1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3,2-diil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetilo (12,5 mg) en forma de un sólido de color blanco.

25 Datos analíticos para el Ejemplo 20: tiempo de retención CL-EM 1,46 min; calc. para $C_{54}H_{48}N_8O_6$: 904,37; encontrado m/z 453,35 $[1/2 M+H]^+$. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100%/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0%/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 10 %/agua al 90 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue acetonitrilo al 90 %/ agua al 10 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN 1H (sal TFA, 500 MHz, MeOD) δ ppm 8,28 (d, $J = 4,6$ Hz, 2H), 8,15 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,03 (t, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,92 - 7,98 (m, 2H), 7,90 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,48 - 7,54 (m, 2H), 7,37 - 7,48 (m, 8H), 5,85 (s, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,39 (dd, $J = 9,0, 6,3$ Hz, 1H), 5,29 (dd, $J = 9,2, 5,8$ Hz, 1H), 3,91 - 3,97 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,52 - 3,61 (m, 1H), 2,73 (dd, $J = 13,7, 9,2$ Hz, 1H), 2,46 - 2,65 (m, 3H), 2,06 - 2,14 (m, 1H), 1,98 - 2,06 (m, 1H), 1,23 - 1,30 (m, 1H), 1,10 (s a, 1H), 0,66 - 0,72 (m, 1H), 0,01 - 0,10 (m, 1H).

40 Datos analíticos para el Ejemplo 21: tiempo de retención CL-EM 1,48 min; calc. para $[M+H]^+ C_{54}H_{48}N_8O_6$: 904,37; encontrado m/z 453,35 $[1/2 M+H]^+$. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100%/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0%/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente

de 3 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 10 %/agua al 90 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue acetonitrilo al 90 %/ agua al 10 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (sal TFA, 500 MHz, MeOD) δ ppm 8,29 (s, 2H), 8,16 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,11 (s, 2H), 8,01 - 8,06 (m, 2H), 7,95 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,90 (m, J = 8,6 Hz, 2H), 7,48 - 7,55 (m, 4H), 7,36 - 7,48 (m, 6H), 5,85 (s, 2H), 5,29 (dd, J = 9,2, 5,8 Hz, 2H), 3,92 - 3,97 (m, 2H), 3,66 (s, 6H), 2,55 - 2,66 (m, 2H), 2,51 (ddd, J = 13,3, 6,6, 6,4 Hz, 2H), 1,97 - 2,07 (m, 2H), 0,63 - 0,74 (m, 2H), -0,02 - 0,10 (m, 2H).



Ejemplo 22

((1S)-1-(((2S)-2-(6-(6-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-2-naftil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo y

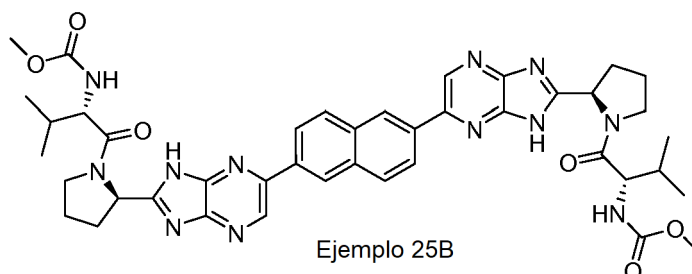
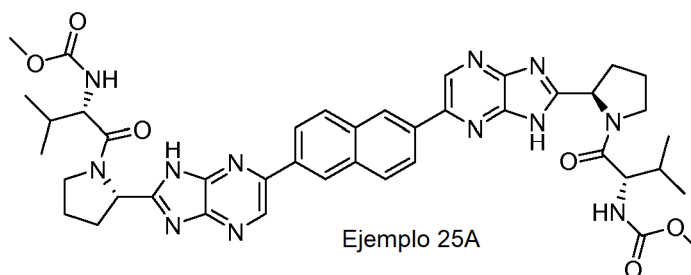
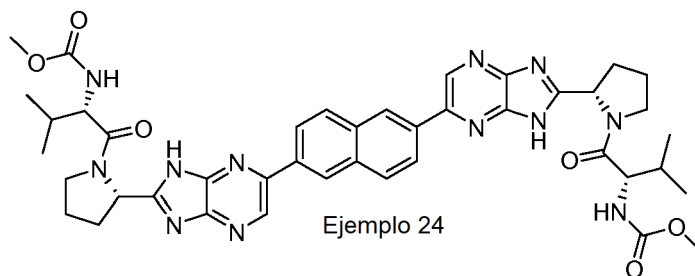
Ejemplo 23

((1S)-1-(((2R)-2-(6-(6-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-2-naftil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo

Se añadió HATU (63,5 mg, 0,167 mmol) a una suspensión en agitación de una sal clorhidrato de 2,6-bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)naftaleno (45 mg) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (29,3 mg, 0,167 mmol) en DMF (1 ml) y DIPEA (0,122 ml, 0,696 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo/agua con acetato amónico 10 mM) para proporcionar ((1S)-1-(((2S)-2-(6-(6-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-2-naftil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo (19,2 mg) en forma de un sólido de color blanco y ((1S)-1-(((2R)-2-(6-(6-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-2-naftil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo (16,5 mg) en forma de un sólido de color blanco (no está claro si el estereocentro de pirrolidina se racemizó durante esta etapa o en una etapa anterior). La resolución de 2,6-bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)naftaleno mediante HPLC quiral mostró un pico amplio, pero los diastereómeros individuales no pudieron resolverse en las condiciones intentadas.

Datos analíticos para el Ejemplo 22: tiempo de retención CL-EM 1,407 min; m/z 815,60 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna a PHENOMENEX® Luna 10u C18 3,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 5 %/agua al 95 %/acetato amónico 10 mM y el Disolvente B fue agua al 5 %/acetonitrilo al 95 %/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,82 - 8,71 (m, 2H), 8,32 - 8,18 (m, 4H), 8,14 - 8,07 (m, 2H), 7,92 - 7,84 (m, 2H), 5,37 - 5,29 (m, 2H), 4,30 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 4,13 - 4,04 (m, 2H), 4,02 - 3,92 (m, 2H), 3,68 (s, 6H), 2,54 - 1,98 (m, 10H), 1,03 - 0,89 (m, 12H).

Datos analíticos para el Ejemplo 23: tiempo de retención CL-EM 1,442 min; m/z 815,59 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna a PHENOMENEX® Luna 10u C18 3,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 5 %/agua al 95 %/acetato amónico 10 mM y el Disolvente B fue agua al 5 %/acetonitrilo al 95 %/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,89 - 8,66 (m, 2H), 8,36 - 8,20 (m, 4H), 8,15-8,10 (m, 2H), 7,94 - 7,86 (m, 2H), 5,44 - 5,29 (m, 2H), 4,34 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,21 - 3,80 (m, 4H), 3,74 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 2,69 - 1,95 (m, 10H), 1,09 - 0,41 (m, 12H).



15 Ejemplo 24

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(6-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)-2-naftil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo y

20 Ejemplo 25A

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(6-(2-((2R)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)-2-naftil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo y

25 Ejemplo 25B

((1S)-1-(((2R)-2-(5-(6-(2-((2R)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)-2-naftil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo

30 Se añadió HATU (63 mg, 0,17 mmol) a una suspensión en agitación de una sal HCl de 2,6-bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)naftaleno (45 mg) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (29 mg, 0,17 mmol) en DMF (1 ml) y DIPEA (0,12 ml, 0,69 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo/agua con acetato amónico 10 mM) para producir ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(6-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)-2-naftil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de

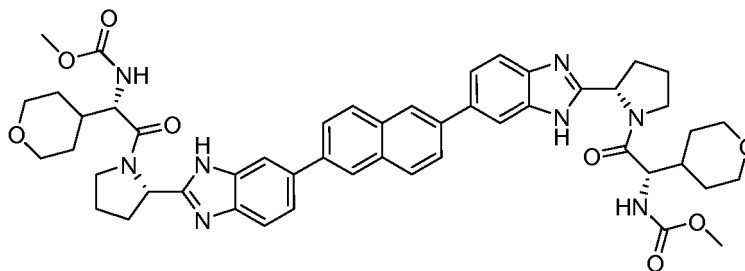
35

metilo (11,2 mg) en forma de un sólido de color amarillo, ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(6-(2-((2R)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)-2-naftil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo (17,3 mg) en forma de un sólido de color amarillo y ((1S)-1-(((2R)-2-(5-(6-(2-((2R)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)-2-naftil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo (6,7 mg) en forma de un sólido de color amarillo (no está claro si el estereocentro de pirrolidina se racemizó durante esta etapa o en una etapa anterior). La resolución de 2,6-bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)naftaleno mediante HPLC quiral mostró un pico amplio, pero los diastereómeros individuales no pudieron resolverse en las condiciones intentadas.

Datos analíticos para el Ejemplo 24: tiempo de retención CL-EM 1,420 min; m/z 817,59 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna a PHENOMENEX® Luna 10u C18 3,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 5 %/agua al 95 %/acetato amónico 10 mM y el Disolvente B fue agua al 5 %/acetonitrilo al 95 %/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 9,14 - 9,06 (m, 2H), 8,71 - 8,64 (m, 2H), 8,37 - 8,29 (m, 2H), 8,18 - 8,11 (m, 2H), 5,59 - 5,30 (m, 2H), 4,30 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 4,13-3,96 (m, 4H), 3,78 - 3,64 (m, 6H), 2,57 - 2,01 (m, 10H), 1,07 - 0,92 (m, 12H).

Datos analíticos para el Ejemplo 25A: tiempo de retención CL-EM 1,507 min; m/z 817,56 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna a PHENOMENEX® Luna 10u C18 3,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 5 %/agua al 95 %/acetato amónico 10 mM y el Disolvente B fue agua al 5 %/acetonitrilo al 95 %/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 9,14 - 9,02 (m, 2H), 8,69 - 8,60 (m, 2H), 8,36 - 8,27 (m, 2H), 8,15 - 8,08 (m, 2H), 5,41 - 5,36 (m, 1H), 5,34 - 5,29 (m, 1H), 4,35 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,24 - 3,81 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 2,62 - 1,97 (m, 10H), 1,09-0,46 (m, 12H).

Datos analíticos para el Ejemplo 25B: tiempo de retención CL-EM 1,562 min; m/z 817,58 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna a PHENOMENEX® Luna 10u C18 3,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 5 %/agua al 95 %/acetato amónico 10 mM y el Disolvente B fue agua al 5 %/acetonitrilo al 95 %/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización.

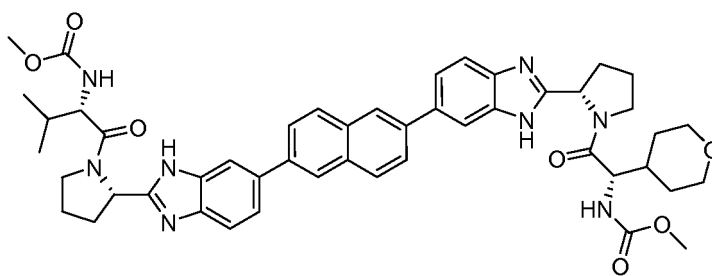


45 Ejemplo 26

(2,6-naftalenodiilbis(1H-benzoimidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1S)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetilo

Se añadió HATU (114 mg, 0,301 mmol) a una solución en agitación de 2,6-bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)naftaleno (50 mg), diisopropiletilamina (175 µl, 1,0 mmol) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acético (65 mg, 0,30 mmol) en DMF (5 ml) y la mezcla resultante se agitó en condiciones ambientales durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con metanol (2 ml) y agua (2 ml). Después, el componente volátil se retiró *al vacío* y el residuo se purificó por una HPLC de fase inversa (agua/acetonitrilo/TFA) para proporcionar una sal TFA de (2,6-naftalenodiilbis(1H-benzoimidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1S)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetilo (51,5 mg) en forma de un sólido de color amarillo

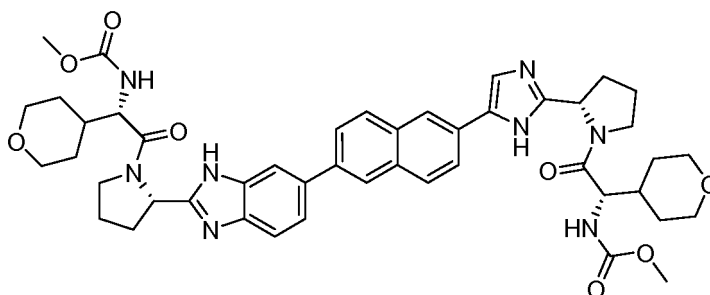
pálido. tiempo de retención CL-EM 1,117 min; m/z 897,31 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 10 %/agua al 90 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue acetonitrilo al 90 %/ agua al 10 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (sal TFA 500 MHz, MeOD) δ ppm 8,27 (s a, 2H), 8,10-8,18 (m, 4H), 8,01 - 8,07 (m, 2H), 7,86 - 7,96 (m, 4H), 5,88 - 5,93 (m, 0,2H), 5,39 (t, J = 7,0 Hz, 1,8H), 4,33 - 4,38 (m, 2H), 4,12 - 4,22 (m, 2H), 3,89 - 4,05 (m, 7H), 3,70 (s, 6H), 3,35 - 3,45 (m, 2H), 2,60 - 2,75 (m, 2H), 2,14 - 2,47 (m, 6,5H), 1,94 - 2,12 (m, 2,5H), 1,32 - 1,69 (m, 8H).



15 Ejemplo 27

((1S)-2-((2S)-2-(5-(6-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo

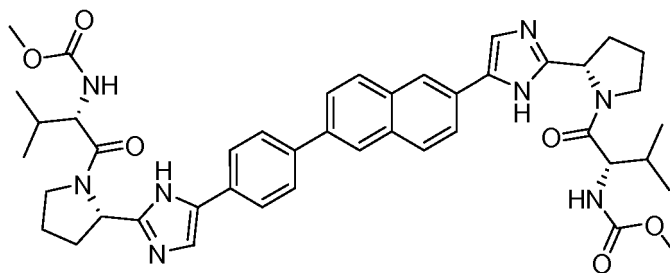
20 Se añadió HATU (87 mg, 0,23 mmol) a una solución en agitación de ((1S)-2-metil-1-(((2S)-2-(5-(6-(2-((2S)-2-pirrolidinil)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metilo (50 mg), diisopropiletilamina (133 µl, 0,76 mmol) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acético (50 mg, 0,23 mmol) en DMF (3 ml) y la mezcla resultante se agitó en condiciones ambientales durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con metanol (2 ml) y agua (2 ml). Después, el componente volátil se retiró *al vacío* y el residuo se purificó por una HPLC de fase inversa (agua/acetonitrilo/TFA) para proporcionar una sal TFA de ((1S)-2-((2S)-2-(5-(6-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo (36 mg) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 1,177 min; m/z 855,30 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 10 %/agua al 90 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue acetonitrilo al 90 %/ agua al 10 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (sal TFA, 500 MHz, MeOD) δ ppm 8,22 - 8,30 (m, 1,8H), 8,20 (s a, 0,2H), 8,07 - 8,17 (m, 4H), 8,00 - 8,06 (m, 1,8H), 7,98 (s a, 0,2H), 7,85 - 7,95 (m, 4H), 5,86 (m, 0,1H), 5,35 - 5,44 (m, 1,8H), 5,25 - 5,31 (m, 0,1H), 4,36 (d, J = 7,6 Hz, 0,5H), 4,31 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,15 (s a, 1,5H), 3,87 - 4,05 (m, 4H), 3,69 (s a, 6H), 3,34 - 3,47 (m, 1H), 2,96 - 3,23 (m, 2H), 2,61 - 2,77 (m, 2,5H), 2,21 - 2,47 (m, 6H), 1,95-2,16 (m, 2H), 1,33 - 1,69 (m, 3,5H), 1,00 - 1,05 (m, 0,3H), 0,94 - 0,99 (m, 3H), 0,91 (d, J = 6,7 Hz, 2,7H).



Ejemplo 28

45 ((1S)-2-((2S)-2-(4-(6-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo

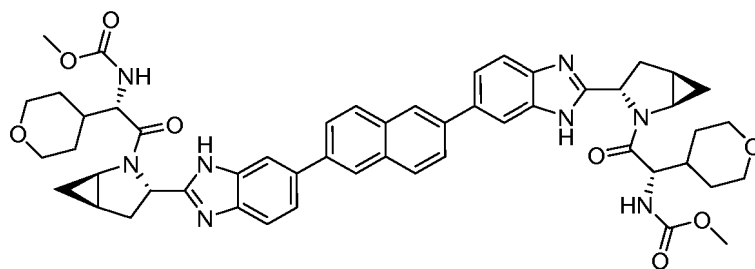
Se añadió HATU (36,6 mg, 0,096 mmol) a una solución en agitación de una sal TFA de 2-((S)-pirrolidin-2-il)-6-(6-(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)naftalen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol (29 mg), diisopropiletilamina (56 µl, 0,32 mmol) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acético (21 mg, 0,10 mmol) en DMF (2 ml) y la mezcla resultante se agitó en condiciones ambientales durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con metanol (2 ml) y agua (2 ml). Después, el componente volátil se retiró *al vacío* y el residuo se purificó por una HPLC de fase inversa (agua/acetonitrilo/TFA) para proporcionar una sal TFA de ((1S)-2-((2S)-2-(4-(6-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo (16,3 mg) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 1,023 min; m/z 847,31 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 10 %/agua al 90 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue acetonitrilo al 90 %/ agua al 10 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (sal TFA, 500 MHz, MeOD) δ ppm 8,29 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 8,15 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,92 - 8,01 (m, 3H), 7,81 - 7,90 (m, 2H), 5,37 (dd, J = 7,9, 6,1 Hz, 1H), 5,30 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,28 - 4,39 (m, 2H), 4,12 - 4,22 (m, 2H), 3,88 - 4,04 (m, 7H), 3,65 - 3,77 (m, 6H), 3,38 - 3,45 (m, 1H), 2,56 - 2,69 (m, 2H), 2,20 - 2,40 (m, 6,5H), 2,01 (s a, 2,5H), 1,57 - 1,69 (m, 2,5H), 1,35 - 1,53 (m, 6,5H).



Ejemplo 29

((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4-(6-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo

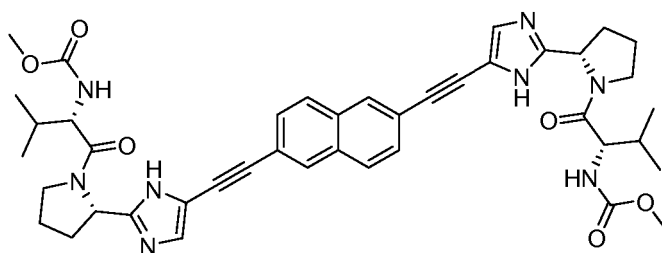
Se añadió HATU (57,6 mg, 0,152 mmol) a una solución en agitación de una sal TFA de 2-((S)-pirrolidin-2-il)-5-(4-(6-(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)naftalen-2-il)fenil)-1H-imidazol (47 mg), diisopropiletilamina (88 µl, 0,51 mmol) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (26,5 mg, 0,152 mmol) en DMF (4 ml) y la mezcla resultante se agitó en condiciones ambientales durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con metanol (2 ml) y agua (2 ml). El componente volátil se retiró *al vacío* y el residuo se purificó por una HPLC de fase inversa (agua/metanol/TFA), se volvió a purificar por una HPLC de fase inversa (agua/metanol/TFA) para proporcionar una sal TFA de ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4-(6-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo (33,3 mg) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 1,237 min; m/z 789,29 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 10 %/agua al 90 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue acetonitrilo al 90 %/ agua al 10 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (sal TFA, 500 MHz, MeOD) δ ppm 8,29 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 8,15 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,95 - 8,03 (m, 4H), 7,93 (s, 1H), 7,84 - 7,91 (m, 3H), 5,69 - 5,72 (m, 0,2H), 5,24 - 5,35 (m, 1,8H), 4,27 (dd, J = 7,2, 2,6 Hz, 2H), 4,09 - 4,19 (m, 2H), 3,85 - 3,97 (m, 2H), 3,67 - 3,76 (m, 6H), 2,55 - 2,68 (m, 2H), 2,27 - 2,38 (m, 2H), 2,14 - 2,27 (m, 4H), 2,02 - 2,14 (m, 2H), 0,86 - 1,06 (m, 12H).



Ejemplo 30

- 5 (2,6-naftalenodiilbis(1H-benzoimidazol-5,2-diil(1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3,2-diil((1S)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2,1-etanodiil))biscarbamato de dimetilo

Se añadió HATU (54,6 mg, 0,144 mmol) a una solución en agitación de 2,6-bis(2-((1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)naftaleno (25 mg), diisopropiltilamina (84 μ l, 0,48 mmol) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acético (31,2 mg, 0,144 mmol) en DMF (5 ml) y la mezcla resultante se agitó en condiciones ambientales durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con metanol (2 ml) y agua (2 ml). El componente volátil se retiró *al vacío* y el residuo se purificó por una HPLC de fase inversa (agua/metanol/TFA), se volvió a purificar por una HPLC de fase inversa (agua/acetonitrilo/acetato amónico) y finalmente se volvió a purificar por una HPLC de fase inversa (agua/metanol/TFA) para proporcionar una sal TFA de (2,6-naftalenodiilbis(1H-benzoimidazol-5,2-diil(1R,3S,5R)-2-azabicyclo [3.1.0]hexano-3,2-diil((1S)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2,1-etanodiil))biscarbamato de dimetilo (8,2 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. tiempo de retención CL-EM 1,220 min; m/z 461,3 [1/2 M+H⁺]. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100%/Disolvente B al 0% a Disolvente A al 0%/Disolvente B al 100%, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 10%/agua al 90%/TFA al 0,1% y el Disolvente B fue acetonitrilo al 90%/agua al 10%/TFA al 0,1%. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (sal TFA, 500 MHz, MeOD) δ ppm 8,28 (s a, 2H), 8,07 - 8,18 (m, 4H), 8,00 - 8,07 (m, 2H), 7,84 - 7,96 (m, 4H), 5,23 - 5,31 (m, 2H), 4,59 - 4,67 (m, 2H), 3,85 - 4,01 (m, 6H), 3,70 (s, 6H), 3,28 - 3,44 (m, 4H), 2,71 - 2,80 (m, 2H), 2,58 (ddd, J = 13,2, 6,5, 6,3 Hz, 2H), 2,03 - 2,20 (m, 4H), 1,41 - 1,65 (m, 8H), 1,13 (s a, 2H), 0,97 (s a, 2H).

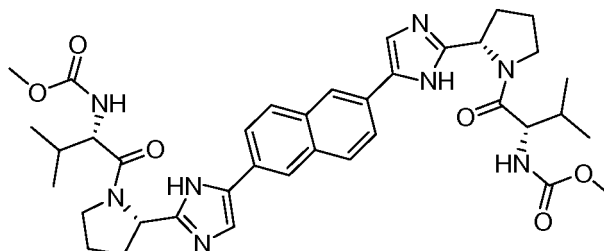


Ejemplo 31

30 ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)etinil)-2-naftil)etinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo

Se añadió HATU (47,6 mg, 0,125 mmol) a una sal TFA de 2,6-bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)etinil)naftaleno (38 mg) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (22 mg, 0,13 mmol) en DMF (0,7 ml) y TEA (0,047 ml, 0,33 mmol) y la solución de color amarillo transparente estaba a ta ON. La reacción se diluyó con MeOH (1 ml), se filtró y se purificó por HPLC prep tampón MeOH al 15-100%/agua/TFA para producir una sal TFA de ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)etinil)-2-naftil)etinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo (37,1 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. tiempo de retención CL-EM 2,530 min; m/z 759,61 (MH⁻). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna a PHENOMENEX® Luna 10u C18 3,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100%/Disolvente B al 0% a Disolvente A al 0%/Disolvente B al 100%, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min, y un

tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 5 %/H₂O al 95 %/acetato amónico 10 mM y el Disolvente B fue H₂O al 5 %/MeOH al 95 %/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización.



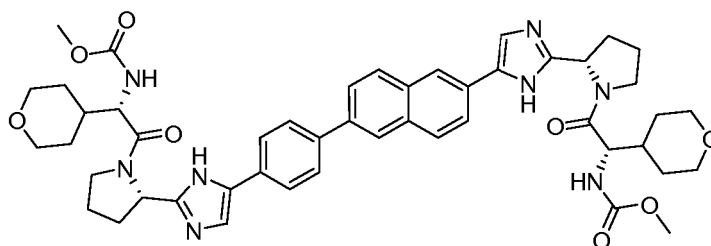
5

Ejemplo 32

10 ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(((6-(((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)etil)etil)-2-naftil)etil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo

Se disolvieron una sal TFA de 4,4'-(2,6-naftalenodil)bis(2-((2S)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol) (21 mg, 0,025 mmol) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (12,9 mg) en DMF (3 ml) y DIEA (0,043 ml, 0,246 mmol). Después, se añadió HATU (28,0 mg, 0,074 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los volátiles se retiraron al vacío y el producto en bruto se purificó por HPEC prep (columna Waters Sunfire C18 30 X 100 mm 5u eluyendo con un gradiente de MeOH al 0 a 90 % -agua + TFA al 0,1 %) para producir una sal TFA de ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(((6-(((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)etil)etil)-2-naftil)etil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo (10,4 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. tiempo de retención CL-EM 1,158 min; m/z 713,60 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/ 90 % H₂O /TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue 10 % H₂O /MeOH al 90 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (sal TFA, 500 MHz, MeOD) δ ppm 8,31 (s, 2H), 8,11 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,94 - 8,03 (m, 2H), 7,84 - 7,94 (m, 2H), 5,29 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 4,26 (d, J = 7,02 Hz, 2H), 4,14 (t, J = 10,2 Hz, 2H), 3,85 - 3,96 (m, 2H), 3,68 (s, 6H), 2,53 - 2,67 (m, 2H), 2,31 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 2,16 - 2,28 (m, 4H), 2,03 - 2,15 (m, 2H), 0,88 - 1,08 (m, 12H).

30



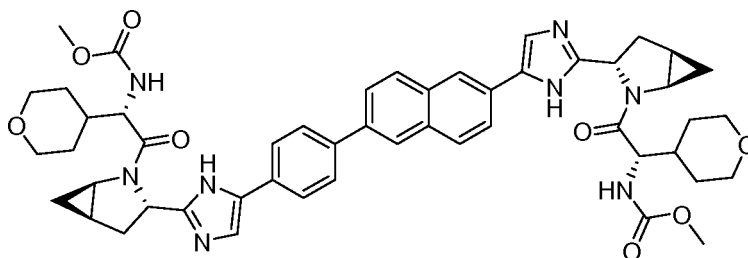
Ejemplo 33

35 ((1S)-2-((2S)-2-(4-(4-(6-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo

Se añadió HATU (120 mg, 0,316 mmol) a una solución en agitación de una sal TFA de 2-((2S)-2-pirrolidinil)-4-(4-(6-(2-((2S)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol (50 mg) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acético (68,7 mg, 0,316 mmol) en DMF (5 ml) y DIEA (0,18 ml, 1,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH (2 ml) y agua (2 ml) y los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep (columna Waters Sunfire C18 30 X 100 mm 5u eluyendo con un gradiente de MeOH del 10 al 90 % -Agua + TFA al 0,1 %) y después se volvió a purificar por HPLC prep (columna Waters Sunfire C18 30 X 150 mm 5u eluyendo con un gradiente de ACN -Agua + TFA al 0,1 %) para producir una sal TFA de ((1S)-2-((2S)-2-(4-(4-(6-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo (96 mg) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 1,207 min; m/z 873,63 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con

45

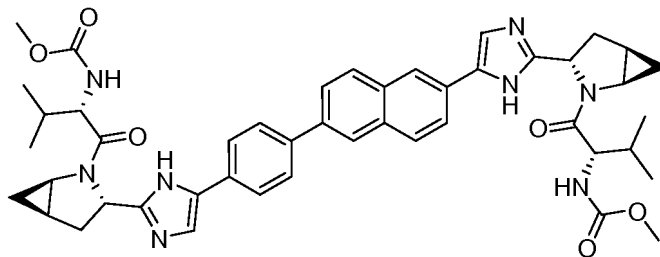
una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/ 90 % H₂O /TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue 10 % H₂O /MeOH al 90 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (sal TFA, 500 MHz, MeOD) δ ppm 8,29 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 8,14 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,06 - 8,11 (m, 1H), 7,94 - 8,03 (m, 4H), 7,90 - 7,94 (m, 1H), 7,80 - 7,90 (m, 3H), 5,74 (s a, 0,2H), 5,23 - 5,35 (m, 1,8H), 4,32 (dd, *J* = 8,1, 4,7 Hz, 2H), 4,16 (d, *J* = 2,8 Hz, 2H), 3,94 (dd, *J* = 9,5, 7,3 Hz, 6H), 3,69 (s, 6H), 3,31 - 3,48 (m, 4H), 2,55 - 2,68 (m, 2H), 2,16 - 2,35 (m, 6H), 1,92 - 2,10 (m, 2H), 1,63 (d, *J* = 12,8 Hz, 2H), 1,34 - 1,54 (m, 6H).



Ejemplo 34

15 ((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo [3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo

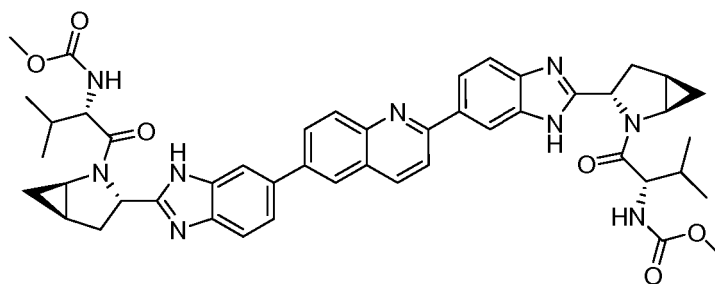
20 Se añadió HATU (57 mg, 0,150 mmol) a una solución en agitación de (1R,3S,5R)-3-(5-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-imidazol-5-il)naftalen-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano (25 mg, 0,050 mmol) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acético (33 mg) en DMF (3 ml) y DIEA (0,078 ml, 0,50 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH (2 ml) y agua (2 ml) y los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep
25 (columna Waters Sunfire C18 30 X 100 mm 5u eluyendo con un gradiente de MeOH del 10 al 100 % -Agua + TFA al 0,1 %) para producir una sal TFA de ((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo (27 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido. tiempo de retención CL-EM 1,280 min; m/z 897,65 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x30 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/ 90 % H₂O /TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue 10 % H₂O /MeOH al 90 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (sal TFA, 500 MHz, MeOD) δ ppm 8,28 - 8,32 (m, 2H), 8,14 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,07 - 8,11 (m, 1H), 7,95 - 8,02 (m, 4H), 7,84 - 7,93 (m, 4H), 5,12 - 5,23 (m, 2H), 4,62 (dd, *J* = 7,6, 4,0 Hz, 2H), 3,92 - 4,00 (m, 4H), 3,83 - 3,89 (m, 2H), 3,72 - 3,78 (m, 2H), 3,70 (s, 6H), 3,35 - 3,46 (enmascarado con metanol, m, 4H), 2,68 - 2,77 (m, 2H), 2,47 - 2,57 (m, 2H), 2,00 - 2,15 (m, 4H), 1,42 - 1,65 (m, 6H),
40 1,06 - 1,17 (m, 2H), 0,84 - 0,93 (m, 2H).



Ejemplo 35

45 ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo

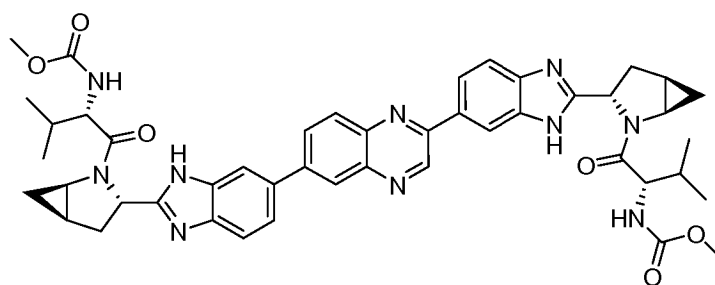
Se añadió HATU (57 mg, 0,150 mmol) a una solución en agitación de (1R,3S,5R)-3-(5-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-imidazol-5-il)naftalen-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano (25 mg) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (26 mg, 0,15 mmol) en DMF (3 ml) y DIEA (0,070 ml, 0,40 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH (2 ml) y agua (2 ml) y los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep (columna Waters Sunfire C18 30 X 100 mm 5u eluyendo con un gradiente de MeOH del 10 al 100 % - Agua Water + TFA al 0,1 %) para producir una sal TFA de ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo (34,8 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido. tiempo de retención CL-EM 1,402 min; m/z 813,69 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x30 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/ 90 % H₂O /TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue 10 % H₂O /MeOH al 90 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (sal TFA, 500 MHz, MeOD) δ ppm 8,29 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 8,14 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,95 - 8,01 (m, 4H), 7,92 (s, 1H), 7,84 - 7,90 (m, 3H), 5,16 (ddd, J = 11,6, 9,2, 7,0 Hz, 2H), 4,58 (dd, J = 6,4, 2,1 Hz, 2H), 3,81 - 3,88 (m, 2H), 3,66 - 3,75 (m, 6H), 2,67 - 2,77 (m, 2H), 2,46 - 2,57 (m, 2H), 2,21 (dc, J = 12,9, 6,5 Hz, 2H), 2,06 - 2,14 (m, 2H), 1,08 - 1,18 (m, 2H), 1,04 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,95 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,91 (s a, 2H).



Ejemplo 36

((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(5-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-quinolinil)-1H-benzoimidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo

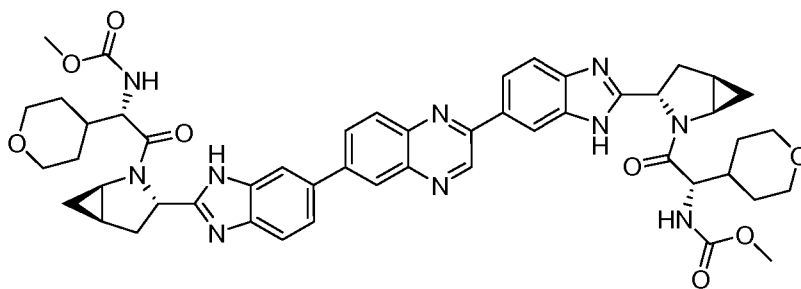
Se añadió HATU (32,7 mg, 0,086 mmol) a una solución de una sal clorhidrato de 2,6-bis(2-((1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)quinolina (25 mg) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (15 mg, 0,086 mmol) en DMF (1 ml) y DIPEA (0,059 ml, 0,34 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 16 h. La reacción se diluyó con MeOH, y se purificó por HPLC prep (H₂O-MeOH con tampón TFA al 0,1 %) para producir una sal TFA de (2S,2'S)-1,1'-(((1R,1'R,3S,3'S,5R,5'R)-3,3'-(6,6'-(quinolin-2,6-diil)bis(1H-benzo[d]imidazol-6,2-diil))bis(2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3,2-diil))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo (8,3 mg) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 1,88 min; m/z 838 [M+H]⁺. (Columna PHENOMENEX® Luna 3,0 x 50mm S10. Disolvente A = agua al 90 %: metanol al 10 %: TFA al 0,1 %. Disolvente B = agua al 10 %:metanol al 90 %: TFA al 0,1 %. Caudal = 4 ml/min. % B inicio = 0. % B final = 100. Tiempo de gradiente = 3 min. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,64 - 8,80 (1H, m), 8,49 - 8,62 (1H, m), 7,45 - 8,48 (9H, m), 5,21 - 5,52 (2H, m), 4,50 - 4,68 (2H, m), 3,82 - 4,13 (2H, m), 3,70 - 3,79 (2H, m), 3,68, 3,66 (6H, s, s), 2,48 - 2,83 (3H, m), 2,02 - 2,28 (3H, m), 1,09 - 1,30 (2H, m), 0,83 - 1,08 (14H, m).



Ejemplo 37

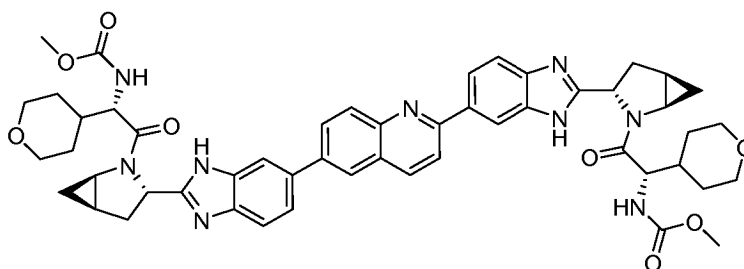
((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(5-(6-(2-(((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-(metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-quinoxalinil)-1H-benzoimidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo

Se añadió HATU (25 mg, 0,066 mmol) a una solución de una sal TFA de 2,6-bis(2-((1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)quinoxalina (28 mg) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (11,5 mg, 0,066 mmol) en DMF (0,5 ml) y DIPEA (0,045 ml, 0,26 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 2 h. La reacción se diluyó con MeOH, y se purificó por HPEC prep (H₂O-MeOH con tampón TFA al 0,1 %) para producir una sal TFA de (2S,2'S)-1,1'-'-(((1R,1'R,3S,3'S,5R,5'R)-3,3'-(6,6'-(quinoxalina-2,6-diil)bis(1H-benzo[d]imidazol-6,2-diil))bis(2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3,2-diil))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbonato de dimetilo (27 mg) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 1,94 min; m/z 839 [M+H]⁺. (Columna PHENOMENEX® Euna 3,0 x 50mm S10. Disolvente A = agua al 90 %: metanol al 10 %: TFA al 0,1 %. Disolvente B = agua al 10 %:metanol al 90 %: TFA al 0,1 %. Caudal = 4 ml/min. % B inicio = 0. % B final = 100. Tiempo de gradiente = 3 min. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (sal TFA, 400 MHz, MeOD) δ ppm 9,56 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,52 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,26 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,30 (dd ap., J = 9,0, 6,8 Hz, 2H), 4,60 (d ap., J = 6,0 Hz, 2H), 3,93 - 3,84 (m, 2H), 3,68 (s, 6H), 2,80 - 2,70 (m, 2H), 2,63 - 2,51 (m, 2H), 2,29 - 2,09 (m, 4H), 1,21 - 1,11 (m, 2H), 1,03 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,00 - 0,90 (m, 2H), 0,93 (d, J = 6,5 Hz, 6H).

**Ejemplo 38**

(2,6-quinoxalinadiilbis(1H-benzoimidazol-5,2-diil(1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3,2-diil((1S)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2,1-etanodiiil)))biscarbamato de dimetilo

Se añadió HATU (25,9 mg, 0,068 mmol) a una solución de una sal TFA de 2,6-bis(2-((1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)quinoxalina (29 mg) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acético (14,8 mg, 0,068 mmol) en DMF (0,5 ml) y DIPEA (0,046 ml, 0,27 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 16 h. La reacción se diluyó con MeOH, y se purificó por HPLC prep (H₂O-MeOH con tampón TFA al 0,1 %) para producir una sal TFA de (1S,1'S)-2,2'-'-(((1R,1'R,3S,3'S,5R,5'R)-3,3'-(6,6'-(quinoxalina-2,6-diil)bis(1H-benzo[d]imidazol-6,2-diil))bis(2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3,2-diil))bis(2-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etano-2,1-diil)dicarbonato de dimetilo (32,5 mg) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 1,74 min; m/z 462 [1/2M+H]⁺. (Columna PHENOMENEX® Luna 3,0 x 50mm S10. Disolvente A = agua al 90 %: metanol al 10 %: TFA al 0,1 %. Disolvente B = agua al 10 %:metanol al 90 %: TFA al 0,1 %. Caudal = 4 ml/min. % B inicio = 0. % B final = 100. Tiempo de gradiente = 3 min. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (sal TFA, 400 MHz, MeOD) δ ppm 9,53 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,55 (dd, J = 8,8, 1,5 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 8,8, 1,8 Hz, 1H), 8,19 (s a, 1H), 8,08 (dd, J = 8,8, 1,5 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,28 (dd ap., J = 8,8, 6,8 Hz, 2H), 4,63 (d ap., J = 7,3 Hz, 2H), 3,99 - 3,86 (m, 6H), 3,69 (s, 6H), 3,44 - 3,29 (m, 4H), 2,81 - 2,71 (m, 2H), 2,63 - 2,52 (m, 2H), 2,20 - 2,03 (m, 4H), 1,68 - 1,37 (m, 8H), 1,17 - 1,08 (m, 2H), 0,99 - 0,92 (m, 2H).



45

Ejemplo 39

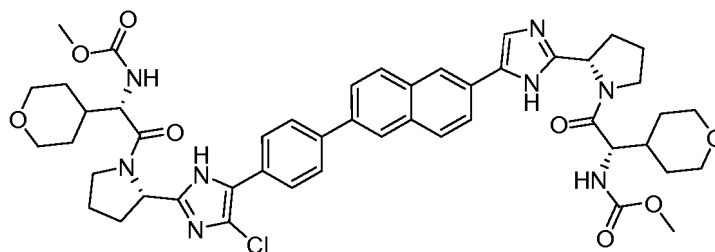
(2,6-quinolinadiilbis(1H-benzoimidazol-5,2-diil(1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3,2-diil((1S)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetilo

5

Se añadió HATU (34,0 mg, 0,089 mmol) a una solución de una sal clorhidrato de 2,6-bis(2-((1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)quinolina (26 mg) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acético (19,4 mg, 0,089 mmol) en DMF (0,5 ml) y DIPEA (0,061 ml, 0,350 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 16 h. La reacción se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC prep (H₂O-MeOH con tampón TFA al 0,1 %) para producir una sal TFA de (1S,1'S)-2,2'-((1R,1'R,3S,3'S,5R,5'R)-3,3'-(6,6'-(quinolin-2,6-diil)bis(1H-benzo[d]imidazol-6,2-diil))bis(2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3,2-diil))bis(2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etano-2,1-diil)dicarbonato de dimetilo (6,0 mg) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 1,65 min; m/z 462 [1/2 M+H]⁺. (Columna PHENOMENEX® Luna 3,0 x 50mm S10. Disolvente A = agua al 90 %:metanol al 10 %: TFA al 0,1 %. Disolvente B = agua al 10 %:metanol al 90 %: TFA al 0,1 %. Caudal = 4 ml/min. % B inicio = 0. % B final = 100. Tiempo de gradiente = 3 min. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,70 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,57 (1H, s), 8,23 - 8,45 (5H, m), 8,17 (1H, s), 8,01 - 8,12 (1H, m), 7,88 - 7,97 (2H, m), 5,27 (2H, t, J = 7,8 Hz), 4,33 - 4,68 (2H, m), 3,84 - 4,02 (6H, m), 3,69 (6H, s), 3,35 - 3,47 (4H, m), 2,67 - 2,81 (2H, m), 2,49 - 2,64 (2H, m), 1,91 - 2,21 (4H, m), 1,35 - 1,71 (8H, m), 1,07 - 1,17 (2H, m), 0,85 - 1,00 (2H, m).

10

15



20

Ejemplo 40

((1S)-2-((2S)-2-(4-cloro-5-(4-(6-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbarnato de metilo

25

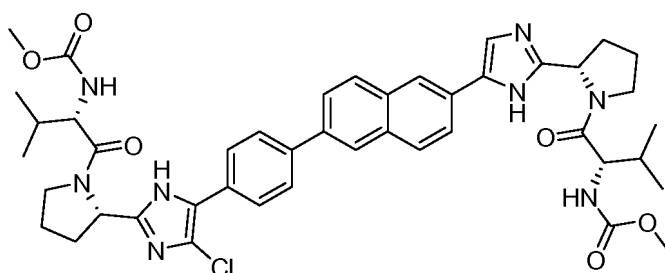
Se añadió HATU (45 mg, 0,118 mmol) a una solución de 4-cloro-2-((S)-pirrolidin-2-il)-5-(4-(6-(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)naftalen-2-il)fenil)-1H-imidazol (20 mg) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acético (25,6 mg, 0,118 mmol) en DMF (3 ml) y DIEA (0,070 ml, 0,40 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH (2 ml) y agua (2 ml) y los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep (columna Waters Sunfire C18 30 X 100 mm 5u eluyendo con un gradiente de MeOH del 10 al 100 % -Agua + TFA al 0,1 %) y después se volvió a purificar por HPLC (columna Waters Sunfire C18 30 X 150 mm 5u eluyendo con un gradiente de ACN del 10 al 100 % -Agua + TFA al 0,1 %) para producir una sal TFA de ((1S)-2-((2S)-2-(4-cloro-5-(4-(6-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbarnato de metilo (12,9 mg) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 1,595 min; m/z 907,39 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x30 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/ 90 % H₂O /TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue 10 % H₂O /MeOH al 90 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (sal TFA, 500 MHz, MeOD) δ ppm 8,20 - 8,28 (m, 2H), 8,09 - 8,12 (m, 1H), 8,02 - 8,08 (m, 1H), 7,91 - 8,00 (m, 3H), 7,87 - 7,91 (m, 2H), 7,80 - 7,87 (m, 2H), 5,28 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 5,06 - 5,14 (m, 1H), 4,25 - 4,35 (m, 2H), 4,11-4,19 (m, 1H), 4,00 - 4,07 (m, 1H), 3,85 - 4,00 (m, 6H), 3,63 - 3,69 (m, 6H), 3,32 - 3,43 (m, 4H), 2,57- 2,64 (m, 1H), 2,34 - 2,40 (m, 1H), 2,26 - 2,32 (m, 2H), 2,12 - 2,25 (m, 4H), 1,95 - 2,09 (m, 2H), 1,34 - 1,64 (m, 8H).

30

35

40

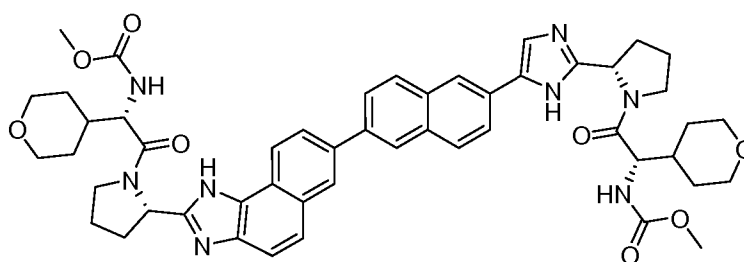
45



Ejemplo 41

- 5 ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(6-(4-(4-cloro-2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxycarbonyl)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo

Se añadió HATU (45 mg, 0,118 mmol) a una solución de 4-cloro-2-((S)-pirrolidin-2-il)-5-(4-(6-(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)naftalen-2-il)fenil)-1H-imidazol (20 mg) y ácido (S)-2-(metoxycarbonylamino)-3-metilbutanoico (20,7 mg, 0,118 mmol) en DMF (3 ml) y DIEA (0,070 ml, 0,40 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH (2 ml) y agua (2 ml) y los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep (columna Waters Sunfire C18 30 X 100 mm 5u eluyendo con un gradiente de MeOH del 10 al 100 % -Agua + TFA al 0,1 %) y después se volvió a purificar por HPLC (columna Waters Sunfire C18 30 X 150 mm 5u eluyendo con un gradiente de ACN del 10 al 100 % -Agua + TFA al 0,1 %) para producir una sal TFA de ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(6-(4-(4-cloro-2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxycarbonyl)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo (3,6 mg) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 1,715 min; m/z 823,49 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x30 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue H₂O al 10 %/MeOH al 90 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (sal TFA, 500 MHz, MeOD) δ ppm 8,24 - 8,29 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,08 - 8,15 (m, 1H), 8,03 - 8,08 (m, 1H), 7,81 - 8,01 (m, 7H), 5,31 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 5,12 (t ap., J = 7,5 Hz, 1H), 4,21 - 4,32 (m, 2H), 4,08 - 4,19 (m, 1H), 3,99 - 4,08 (m, 1H), 3,85 - 3,96 (m, 2H), 3,57 - 3,74 (m, 6H), 2,56 - 2,67 (m, 1H), 2,35 - 2,46 (m, 1H), 2,28 - 2,35 (m, 2H), 2,20 - 2,26 (m, 2H), 2,05 - 2,19 (m, 4H), 0,90 - 1,09 (m, 12H).

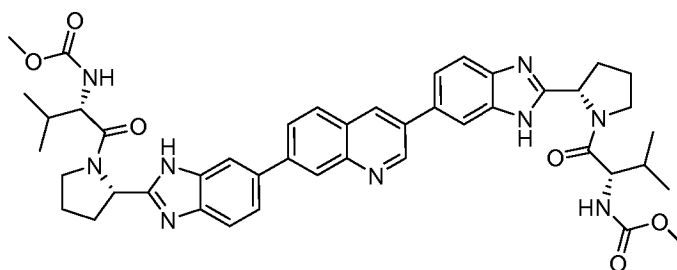


Ejemplo 42

- 35 ((1S)-2-(((1R,3S,5R)-3-(7-(6-(2-(((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxycarbonyl)amino)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)-1H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo

Se añadió HATU (103 mg, 0,271 mmol) a una solución de 2-((S)-pirrolidin-2-il)-7-(6-(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)naftalen-2-il)-1H-nafto[1,2-d]imidazol (45 mg) y ácido (S)-2-(metoxycarbonylamino)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acético (58,8 mg, 0,271 mmol) en DMF (3 ml) y DIEA (0,16 ml, 0,90 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH (2 ml) y agua (2 ml) y los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep (columna Waters Sunfire C18 30 X 100 mm 5u eluyendo con un gradiente de MeOH del 10 al 100 % -Agua + TFA al 0,1 %) y después se volvió a purificar por HPLC (columna Waters Sunfire C18 30 X 150 mm 5u eluyendo con un gradiente de ACN del 0 a 90 % -Agua + TFA al 0,1 %) para producir una sal TFA de ((1S)-2-(((1R,3S,5R)-3-(7-(6-(2-(((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxycarbonyl)amino)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)-1H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-2-

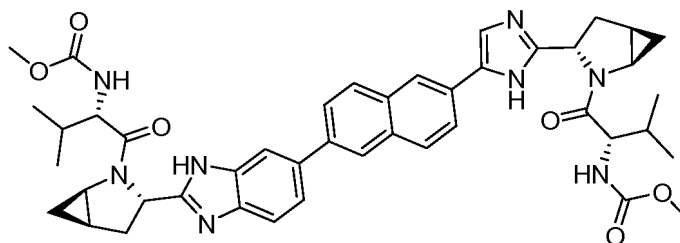
azabiciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo (8,7 mg) en forma de un sólido de color blanco. tiempo de retención CL-EM 1,307 min; m/z 897,67 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x30 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue H₂O al 10 %/MeOH al 90 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (sal TFA, 500 MHz, MeOD) δ ppm 8,51 - 8,57 (m, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,23 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,05 - 8,15 (m, 3H), 8,00 (s, 1H), 7,87 (dd, J = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 7,79 - 7,85 (m, 1H), 5,43 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,30 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 4,28 - 4,40 (m, 2H), 4,19 (s a, 2H), 3,88 - 4,07 (m, 6H), 3,70 (d, J = 1,5 Hz, 6H), 3,26 - 3,45 (superpuesto con metanol, m, 4H), 2,57 - 2,71 (m, 2H), 2,30 - 2,42 (m, 3H), 2,20 - 2,29 (m, 3H), 1,93 - 2,10 (m, 2H), 1,58 - 1,68 (m, 2H), 1,34 - 1,58 (m, 6H).



Ejemplo 43

((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(7-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)-1H-nafto [1,2-d] imidazol-2-il)-2-azabiciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo

Se añadió HATU (24,5 mg, 0,065 mmol) a una solución de una sal TFA de 2,6-bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)quinolina (30 mg) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (11,3 mg, 0,065 mmol) en DMF (1 ml) y DIPEA (0,044 ml, 0,252 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 2 h. La reacción se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC prep (H₂O-MeOH con tampón TFA al 0,1 %) para producir una sal TFA de (2S,2'S)-1,1'-(2S,2'S)-2,2'-(6,6'-(quinolin-2,6-diil)bis(1H-benzo[d]imidazol-6,2-diil)bis(pirrolidina-2,1-diil)bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo (34 mg) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 1,82 min; m/z 814 [M+H]⁺. (Columna PHENOMENEX® Luna 3,0 x 50mm S10. Disolvente A = agua al 90 %: metanol al 10 %: TFA al 0,1 %. Disolvente B = agua al 10 %:metanol al 90 %: TFA al 0,1 %. Caudal = 4 ml/min. % B inicio = 0. % B final = 100. Tiempo de gradiente = 3 min. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,71 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,57 (1H, s), 8,21 - 8,43 (5H, m), 8,18 (1H, s), 8,04 (1H, dd, J = 8,5, 1,5 Hz), 7,88 - 7,96 (2H, m), 5,40 (2H, t, J = 7,03 Hz), 4,31 (2H, d, J = 6,8 Hz), 4,09 - 4,21 (2H, m), 3,91 - 4,06 (2H, m), 3,68 (6H, s), 2,58 - 2,73 (2H, m), 2,20 - 2,49 (6H, m), 2,02 - 2,19 (2H, m), 0,96 (6H, dd, J = 6,8, 1,8 Hz), 0,90 (6H, dd, J = 6,7, 1,6 Hz).

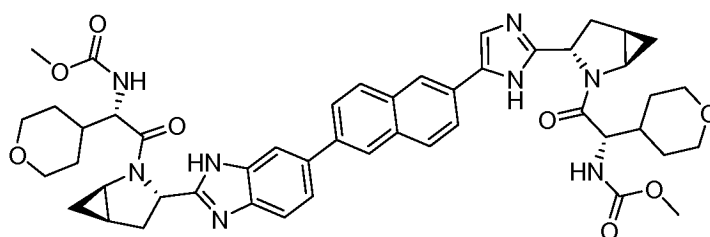


Ejemplo 44

((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(5-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-il)-2-azabiciclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo

Se añadió HATU (82 mg, 0,22 mmol) a una solución de 6-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-imidazol-4-il)naftalen-2-il)-2-((1R,3S,5R)-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol (34 mg), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (37,8 mg, 0,216 mmol) y DIEA (0,13 ml, 0,72 mmol) en DMF (3 ml) y la reacción se agitó 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH (2 ml) y agua (2 ml). Los

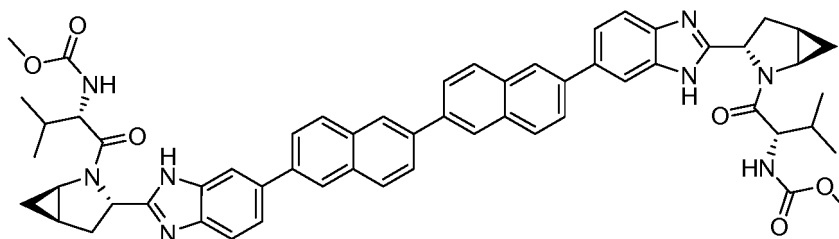
volátiles se retiraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep (columna Waters Sunfire C18 30 X 150 mm 5u eluyendo con un gradiente de ACN del 10 al 80 %-Agua + TFA al 0,1 %) para proporcionar una sal TFA de ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(5-(6-(2-(((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo (49,8 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido. tiempo de retención CL-EM 1,357 min; m/z 787,65 (MH+). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x30 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue H₂O al 10 %/MeOH al 90 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (sal TFA, 500 MHz, MeOD) δ ppm 8,29 (d, J = 10,7 Hz, 2H), 8,07 - 8,19 (m, 3H), 7,94 - 8,05 (m, 3H), 7,84 - 7,92 (m, 2H), 5,29 (dd, J = 9,2, 6,7 Hz, 1H), 5,18 (dd, J = 9,2, 7,0 Hz, 1H), 4,59 (dd, J = 12,4, 6,6 Hz, 2H), 3,81 - 3,91 (m, 2H), 3,69 (s, 6H), 2,67 - 2,80 (m, 2H), 2,48 - 2,61 (m, 2H), 2,07 - 2,27 (m, 4H), 1,09 - 1,19 (m, 2H), 0,99 - 1,06 (m, 6H), 0,88 - 1,00 (m, 8H).



Ejemplo 45

((1S)-2-(((1R,3S,5R)-3-(4-(6-(2-(((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo

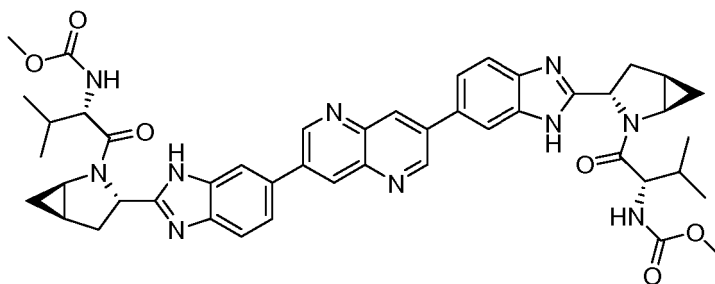
Se añadió HATU (82 mg, 0,216 mmol) a una solución de 6-(6-(2-(((1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-imidazol-4-il)naftalen-2-il)-2-(((1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol (34 mg), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acético (46,9 mg, 0,216 mmol) y DIEA (0,13 ml, 0,72 mmol) en DMF (3 ml) y la reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH (2 ml) y agua (2 ml). Los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep (columna Waters Sunfire C18 30 X 150 mm 5u eluyendo con un gradiente de ACN del 10 al 80 % ACN-Agua + TFA al 0,1 %) para proporcionar una sal TFA de ((1S)-2-(((1R,3S,5R)-3-(4-(6-(2-(((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabicyclo [3.1.0]hex-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo (38 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido. tiempo de retención CL-EM 1,240 min; m/z 871,66 (MH+). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x30 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/ 90 % H₂O /TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue 10 % H₂O /MeOH al 90 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (sal TFA, 500 MHz, MeOD) δ ppm 8,30 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,08 - 8,18 (m, 3H), 8,04 (dd, J = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 7,95 - 8,01 (m, 2H), 7,85 - 7,92 (m, 2H), 5,27 (dd, J = 9,2, 6,7 Hz, 1H), 5,16 (dd, J = 9,2, 7,0 Hz, 1H), 4,59 - 4,66 (m, 2H), 3,84 - 4,01 (m, 6H), 3,70 (s, 6H), 3,35 - 3,45 (m, 4H), 2,69 - 2,80 (m, 2H), 2,48 - 2,61 (m, 2H), 2,03 - 2,20 (m, 4H), 1,57 - 1,65 (m, 2H), 1,40 - 1,56 (m, 6H), 1,07 - 1,17 (m, 2H), 0,97 (s a, 1H), 0,91 (s a, 1H).



Ejemplo 46

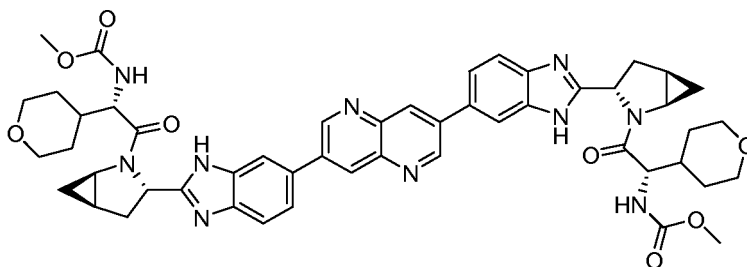
((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(5-(6'-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il)-2,2'-binaftalen-6-il)-1H-benzoimidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo

Se añadió HATU (22,7 mg, 0,060 mmol) a una solución de una sal TFA de 6,6'-bis(2-((1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-2,2'-binaftilo (22 mg), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (10,5 mg, 0,060 mmol) y DIEA (0,035 ml, 0,20 mmol) en DMF (3 ml) y la reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH (2 ml) y agua (2 ml) y los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep (columna Waters Sunfire C18 30 X 100 mm 5u eluyendo con un gradiente de MeOH del 10 al 80 % -Agua + TFA al 0,1 %) para proporcionar una sal TFA de ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(5-(6'-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo [3.1.0]hex-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il)-2,2'-binaftalen-6-il)-1H-benzoimidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo (15,6 mg) en forma de un sólido de color castaño. tiempo de retención CL-EM 1,765 min; m/z 482,68 (1/2 M+H⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x30 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue H₂O al 10 %/MeOH al 90 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (sal TFA, 500 MHz, MeOD) δ ppm 8,36 (s, 2H), 8,27 (s, 2H), 8,12-8,18 (m, 4H), 8,11 (s, 2H), 8,05 (t ap., J = 8,6 Hz, 4H), 7,91 - 7,96 (m, 2H), 7,86 - 7,91 (m, 2H), 5,29 (dd, J = 9,2, 6,7 Hz, 2H), 4,61 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,85 - 3,91 (m, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,72 - 2,80 (m, 2H), 2,53 - 2,62 (m, 2H), 2,12 - 2,26 (m, 4H), 1,13 - 1,21 (m, 2H), 1,04 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,99 (s a, 2H), 0,95 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

**Ejemplo 47**

((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(5-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il)-1,5-naftiridin-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo

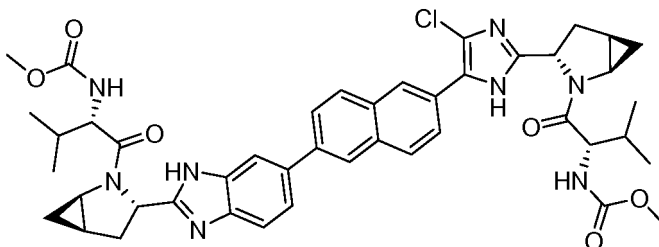
Se añadió HATU (8,7 mg, 0,023 mmol) a una solución de una sal TFA de 2,6-bis(2-((1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-1,5-naftiridina (12 mg, 9,93 μmol) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (4,2 mg) en DMF (0,5 ml) y DIPEA (0,017 ml, 0,099 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 16 h. La reacción se diluyó con MeOH, y se purificó por HPEC prep (EFO-MeOH con tampón TFA al 0,1 %) para producir una sal TFA de (2S,2'S)-1,1'-((1R,1'R,3S,3'S,5R,5'R)-3,3'-(6,6'-(1,5-naftiridin-2,6-diil)bis(1H-benzo[d]imidazol-6,2-diil))bis(2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3,2-diil))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo (5,6 mg) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 1,91 min; m/z 420 [1/2M+H]⁺. (Columna PHENOMENEX® Funa 3,0 x 50 mm S10. Disolvente A = agua al 90 %: metanol al 10 %: TFA al 0,1 %. Disolvente B = agua al 10 %: metanol al 90 %: TFA al 0,1 %. Caudal = 4 ml/min. % B inicio = 0. % B final = 100. Tiempo de gradiente = 3 min. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,59 - 8,67 (4H, m), 8,48 (2H, dd, J = 8,8, 1,3 Hz), 8,44 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,92 (2H, d, J = 8,5 Hz), 5,29 (2H, dd, J = 9,2, 6,7 Hz), 4,60 (2H, d, J = 6,5 Hz), 3,84 - 3,92 (2H, m), 3,68 (6H, s), 2,69 - 2,80 (2H, m), 2,51 - 2,62 (2H, m), 2,07 - 2,27 (4H, m), 1,10 - 1,21 (2H, m), 1,02 (6H, d, J = 6,8 Hz), 0,95 - 1,00 (2H, m), 0,93 (6H, d, J = 6,8 Hz).



Ejemplo 48

- 5 (1,5-naftiridin-2,6-diilbis(1H-benzoimidazol-5,2-diil(1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3,2-diil((1S)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2,1-etanodil)))biscarbamato de dimetilo

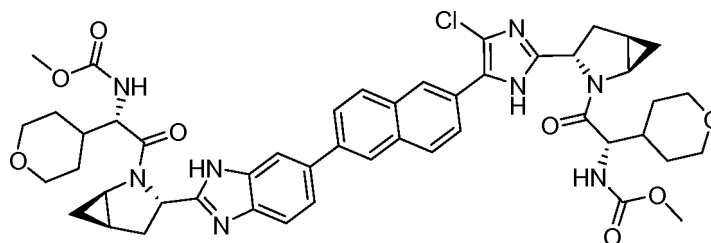
Se añadió HATU (8,68 mg, 0,023 mmol) a una solución de una sal TFA de 2,6-bis(2-((1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-1,5-naftiridina (12 mg) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-2-
 10 (tetrahydro-2H-piran-4-il)acético (5,0 mg, 0,023 mmol) en DMF (0,5 ml) y DIPEA (0,016 ml, 0,089 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 3 h. La reacción se diluyó con MeOH y se purificó por HPEC prep (H₂O-MeOH con tampón TFA al 0,1 %) para producir una sal TFA de (1S,1'S)-2,2'-((1R,1'R,3S,3'S,5R,5'R)-3,3'-(6,6'-(1,5-naftiridin-2,6-diil)bis(1H-benzo[d]imidazol-6,2-diil))bis(2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3,2-diil))bis(2-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etano-2,1-
 15 diil)dicarbamato de dimetilo (11 mg) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención EC-EM 1,73 min; m/z 462 [1/2 M+H]⁺. (Columna PHENOMENEX® Luna 3,0 x 50mm S10. Disolvente A = agua al 90 %: metanol al 10 %: TFA al 0,1 %. Disolvente B = agua al 10 %:metanol al 90 %: TFA al 0,1 %. Caudal = 4 ml/min. % B inicio = 0. % B final = 100. Tiempo de gradiente = 3 min. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,61 - 8,68 (4H, m), 8,50 (2H, dd, J = 8,8, 1,51 Hz), 8,45 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,93 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,28 (2H, dd, J = 9,3, 6,8 Hz), 4,64 (2H, d, J = 7,5 Hz), 3,84 - 4,02 (6H, m), 3,69 (6H, s), 3,35 - 3,46 (4H, m), 2,75 (2H, dd, J = 13,7, 9,2
 20 Hz), 2,58 (2H, d, J = 6,8 Hz), 1,99 - 2,22 (4H, m), 1,36 - 1,69 (8H, m), 1,07 - 1,19 (2H, m), 0,96 (2H, m).



Ejemplo 49

- 25 ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(5-(6-(4-cloro-2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-(metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-5-il)-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo
- 30 Se añadió HATU (76 mg, 0,20 mmol) a una solución de 2-((1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-5-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-4-cloro-1H-imidazol-5-il)-2-naftil)-1H-benzoimidazol (34 mg), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (35,2 mg, 0,201 mmol) y DIEA (0,12 ml, 0,67 mmol) en DMF (3 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con metanol (2 ml) y agua (2 ml) y el componente volátil se retiró *al vacío*. El residuo se purificó por una HPLC preparativa de fase
 35 inversa (agua/metanol, TFA al 0,1 %) para producir una sal TFA de ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(5-(6-(4-cloro-2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-(metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-5-il)-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo (41,3 mg) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 1,717 min; m/z 821,58 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire C18 4,6 x30mm 5 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100%/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min en donde el Disolvente A fue metanol al 10 %/agua al 90%/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue agua al 10 %/metanol al 90%/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para
 45 LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,24 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 8,01 - 8,13 (m, 4H), 7,84 - 7,98 (m, 3H), 5,29 (dd, J = 9,2, 6,7 Hz, 1H), 5,09 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,60 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,86 - 3,91 (m, 1H), 3,71 - 3,76 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,68 (m, 3H), 2,77 (dd, J = 13,6, 9,3 Hz, 1H), 2,57 (ddd, J = 13,6, 6,7, 6,6 Hz,

1H), 2,44-2,53 (m, 2H), 2,11 - 2,26 (m, 3H), 1,99-2,10 (m, 1H), 1,10- 1,22 (m, 2H), 0,89 - 1,09 (m, 13H), 0,80 - 0,84 (m, 1H).



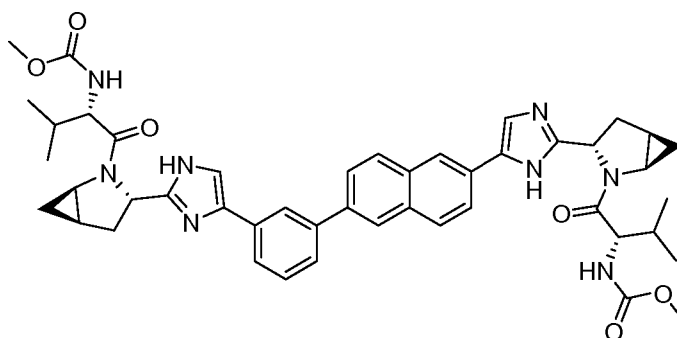
5

Ejemplo 50

10 ((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-cloro-5-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxycarbonil)amino)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo

Se añadió HATU (45,0 mg, 0,118 mmol) se añadió a una solución de 2-((1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-5-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-4-cloro-1H-imidazol-5-il)-2-naftil)-1H-benzoimidazol (20 mg, 0,039 mmol), ácido (S)-2-(metoxycarbonilamino)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acético (25,7 mg) y DIEA (0,069 ml, 0,39 mmol) en DMF
15 (3 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con metanol (2 ml) y agua (2 ml) y el componente volátil se retiró *al vacío*. El residuo se purificó por una HPLC preparativa de fase inversa (agua/metanol, TFA al 0,1 %) para producir una sal TFA de ((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-cloro-5-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxycarbonil)amino)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo (28,1 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido. tiempo de retención CL-EM 1,597
20 min; m/z 905,67 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire C18 4,6 x30mm 5 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100%/Disolvente B al 0% a Disolvente A al 0%/Disolvente B al 100%, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min en donde el Disolvente A fue metanol al 10%/agua al 90%/TFA al 0,1% y el Disolvente B fue agua al 10%/metanol al 90%/TFA al 0,1%. Los datos de EM se
25 determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,24 (s, 2H), 8,02 - 8,13 (m, 4H), 7,86 - 7,97 (m, 3H), 5,27 (dd, J = 9,2, 7,0 Hz, 1H), 5,08 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,65 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,88 - 4,02 (m, 5H), 3,75 - 3,83 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,36 - 3,49 (m, 4H), 2,77 (dd, J = 13,7, 9,5 Hz, 1H), 2,57 (ddd, J = 13,7, 6,7, 6,4 Hz, 1H), 2,46 - 2,53 (m, 2H), 2,00 - 2,20 (m, 4H), 1,55 - 1,69 (m, 4H), 1,40 - 1,70 (m, 4H), 1,08 - 1,20 (m, 2H), 0,94 - 1,00 (m, 1H), 0,80 - 0,84 (m, 1H).

30

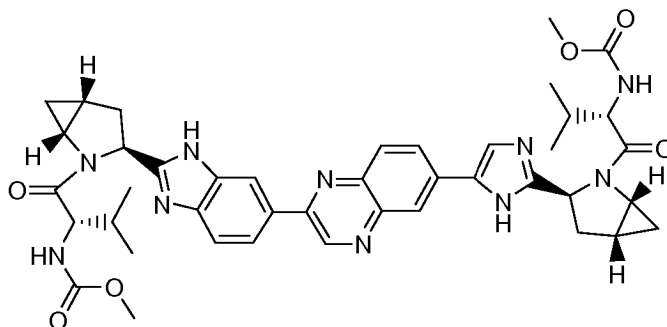


35 Ejemplo 51

40 ((1S)-1-(((1S,3R,5S)-3-(4-(6-(3-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxycarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo

Se añadió HATU (47,8 mg, 0,126 mmol) a una mezcla de una sal TFA de (1R,3S,5R)-3-(4-(6-(3-(2-((1S,3R,5S)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano (40 mg), ácido (S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoico (22 mg, 0,13 mmol) y DIEA (0,073 ml, 0,42 mmol) en DMF (3 ml) y la
45 mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con metanol (2 ml) y agua (2 ml) y el componente volátil se retiró *al vacío*. El residuo se purificó parcialmente por una HPLC de fase inversa (agua/metanol, TFA al 0,1 %) y después se volvió a purificar por HPLC de fase inversa (agua/acetonitrilo, TFA al 0,1 %) para producir una sal TFA de ((1S)-1-(((1S,3R,5S)-3-(4-(6-(3-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-

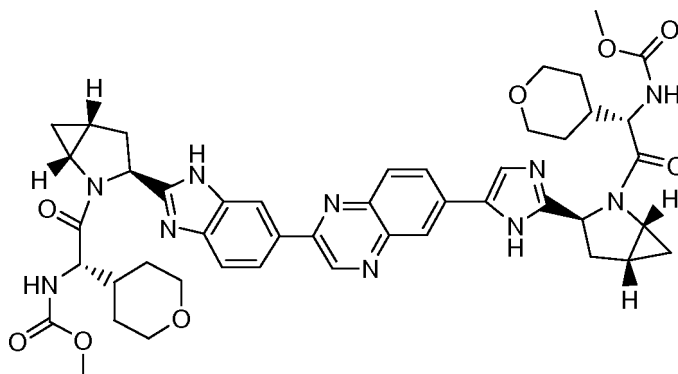
((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo (45 mg) en forma de un sólido de color blanco. tiempo de retención CL-EM 1,458 min; m/z 813,30 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire C18 4,6 x30mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min en donde el Disolvente A fue metanol al 10 %/agua al 90 %/acetato amónico 10 mM y el Disolvente B fue agua al 10 %/metanol al 90 %/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,30 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,98 - 8,02 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 8,7, 1,7 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,69 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,13 - 5,20 (m, 2H), 4,57 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,80 - 3,88 (m, 2H), 3,69 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 2,67 - 2,77 (m, 2H), 2,51 (dc, J = 13,7, 6,8 Hz, 2H), 2,15 - 2,25 (m, 2H), 2,10 (dc, J = 13,8, 6,8 Hz, 2H), 1,08-1,18 (m, 2H), 1,03 (dd, J = 6,7, 4,6 Hz, 6H), 0,95 (dd, J = 6,7, 3,4 Hz, 6H), 0,92 (dd, J = 5,3, 2,0 Hz, 2H).



Ejemplo 52

((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il)-6-quinoxalinil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo

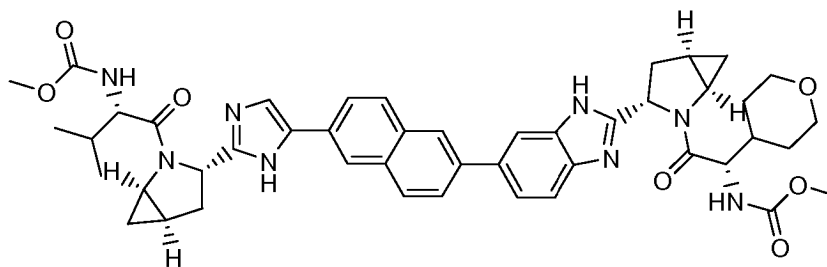
Se añadió HATU (13,16 mg, 0,035 mmol) a una solución de una sal TFA de 2-(2-((1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-6-(2-((1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-imidazol-5-il)quinoxalina (14 mg, 0,015 mmol) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (6,1 mg) en DMF (0,5 ml) y DIPEA (0,024 ml, 0,135 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 16 h. La reacción se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC prep (H₂O-MeOH con tampón TFA al 0,1 %) para producir una sal TFA de ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il)-6-quinoxalinil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo (11,8 mg,) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 1,77 min; m/z 789 [M+H]⁺. (Columna PHENOMENEX® Luna 3,0 x 50mm S10. Disolvente A = agua al 90 %: metanol al 10 %: TFA al 0,1 %. Disolvente B = agua al 10 %:metanol al 90 %: TFA al 0,1 %. Caudal = 4 ml/min. % B inicio = 0. % B final = 100. Tiempo de gradiente = 3 min. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 9,59 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,51 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,29 (dd, J = 9,2, 6,7 Hz, 1H), 5,17 (dd, J = 9,2, 7,2 Hz, 1H), 4,58 (dd, J = 13,2, 6,7 Hz, 2H), 3,78 - 3,92 (m, 2H), 3,68 (s, 6H), 2,67 - 2,79 (m, 2H), 2,45 - 2,62 (m, 2H), 2,03 - 2,27 (m, 4H), 1,07-1,21 (m, 2H), 1,03 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 0,93 - 1,00 (m, 2H), 0,93 (dd, J = 6,3, 5,8 Hz, 6H).



Ejemplo 53

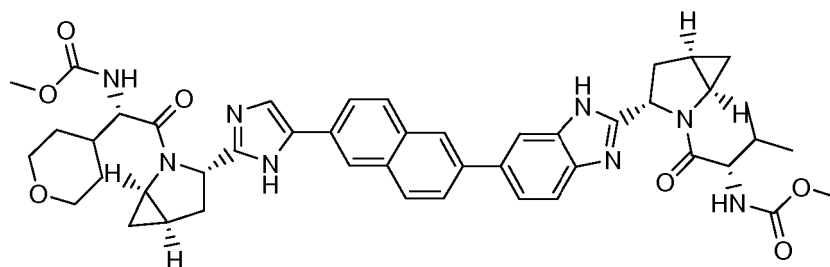
((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-(2-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il)-6-quinoxalinil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo

Se añadió HATU (15,0 mg, 0,040 mmol) a una solución de una sal TFA de 2-(2-((1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-6-(2-((1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-imidazol-5-il)quinoxalina (16 mg) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acético (8,6 mg, 0,040 mmol) en DMF (0,5 ml) y DIPEA (0,027 ml, 0,16 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 16 h. La reacción se diluyó con MeOH, y se purificó por HPLC prep (H₂O- MeOH con tampón NH₄OAc 10mM) para producir ((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-(2-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabicyclo [3.1.0]hex-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il)-6-quinoxalinil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo (14,5 mg) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 1,58 min; m/z 873 [M+H]⁺. (Columna PHENOMENEX® Luna 3,0 x 50mm S10. Disolvente A = agua al 90 %: metanol al 10 %: TFA al 0,1 %. Disolvente B = agua al 10 %:metanol al 90 %: TFA al 0,1 %. Caudal = 4 ml/min. % B inicio = 0. % B final = 100. Tiempo de gradiente = 3 min. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 9,34 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,28 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,08 - 8,19 (m, 2H), 8,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 5,27 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 5,18 (dd, J = 8,9, 4,9 Hz, 1H), 4,69 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,87 - 4,03 (m, 4H), 3,73 - 3,85 (m, 2H), 3,68 (s, 6H), 3,32 - 3,47 (m, 4H), 2,50 - 2,61 (m, 3H), 2,40 - 2,49 (m, 1H), 1,99 - 2,16 (m, 4H), 1,51 - 1,72 (m, 6H), 1,38 - 1,51 (m, 2H), 1,09 - 1,22 (m, 2H), 0,76 - 0,92 (m, 2H).

**Ejemplo 54**

((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(5-(6-(2-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo

Se añadió HATU (157 mg, 0,413 mmol) a una solución de (S)-1-((1R,3S,5R)-3-(5-(6-(2-(2-((1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamato de metilo (130 mg), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acético (90 mg, 0,41 mmol) y DIEA (0,36 ml, 2,1 mmol) en DMF (4 ml) y la reacción se agitó 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH (2 ml) y agua (2 ml). Los volátiles se retiraron al vacío. El material se purificó en HPLC de fase inversa (agua/metanol, TFA al 0,1 %) para proporcionar una sal TFA de ((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(5-(6-(2-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo (194 mg) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 1,307 min; m/z 829,27 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire C18 4,6 x30mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min en donde el Disolvente A fue metanol al 10 %/agua al 90 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue agua al 10 %/metanol al 90 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (sal TFA, 500 MHz, MeOD) δ ppm 8,31 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,98 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 5,27 (dd, J = 9,2, 6,7 Hz, 1H), 5,18 (dd, J = 9,2, 7,0 Hz, 1H), 4,62 - 4,67 (m, 1H), 4,58 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 3,87 - 4,01 (m, 3H), 3,82 - 3,87 (m, 1H), 3,70 (m, 6H), 3,36 - 3,44 (m, 2H), 2,74 (td, J = 13,3, 9,5 Hz, 2H), 2,48 - 2,62 (m, 2H), 2,04 - 2,24 (m, 4H), 1,40 - 1,60 (m, 4H), 1,09 - 1,19 (m, 2H), 1,04 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,89 - 0,99 (m, 5H).

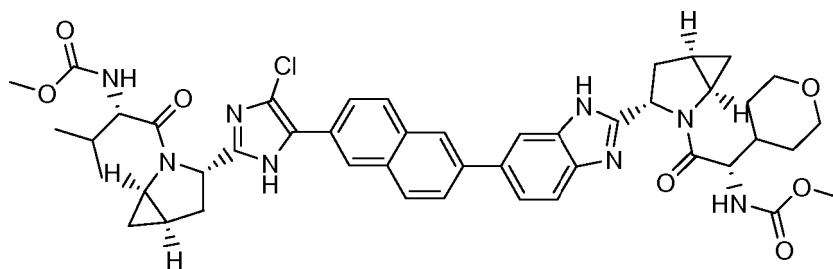


Ejemplo 55

- 5 ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(5-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo

Se añadió HATU (100 mg, 0,263 mmol) a una solución de (S)-2-((1R,3S,5R)-3-(5-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilcarbamato de metilo (118 mg), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (46,2 mg, 0,263 mmol) y DIEA (0,31 ml, 1,8 mmol) en DMF (4 ml) y la reacción se agitó 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH (2 ml) y agua (2 ml). Los volátiles se retiraron al vacío usando un rotavap y el residuo se purificó en HPLC de fase inversa (agua/metanol, TFA al 0,1 %) para proporcionar una sal TFA de ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(5-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo (55,3 mg). tiempo de retención CL-EM 1,320 min; m/z 829,42 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire C18 4,6 x30mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min en donde el Disolvente A fue metanol al 10 %/agua al 90 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue agua al 10 %/metanol al 90 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (sal TFA, 500 MHz, MeOD) δ ppm 8,31 (s, 1H) 8,29 (s, 1H), 8,08 - 8,18 (m, 3H), 8,04 (dd, J = 8,9, 1,5 Hz, 1H), 7,95 - 8,00 (m, 2H), 7,90 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 5,29 (dd, J = 9,3, 6,9 Hz, 1H), 5,17 (dd, J = 9,2, 7,0 Hz, 1H), 4,62 (dd, J = 9,2, 7,3 Hz, 2H), 3,96 (td, J = 10,8, 2,9 Hz, 2H), 3,83 - 3,92 (m, 2H), 3,64 - 3,77 (m, 6H), 3,35 - 3,46 (m, 2H), 2,74 (ddd, J = 19,3, 13,5, 9,3 Hz, 2H), 2,48 - 2,62 (m, 2H), 2,06 - 2,26 (m, 4H), 1,45 - 1,63 (m, 4H), 1,06 - 1,22 (m, 2H), 1,03 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,96 - 1,01 (m, 1H), 0,93 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,88 - 0,91 (m, 1H).

30



Ejemplo 56

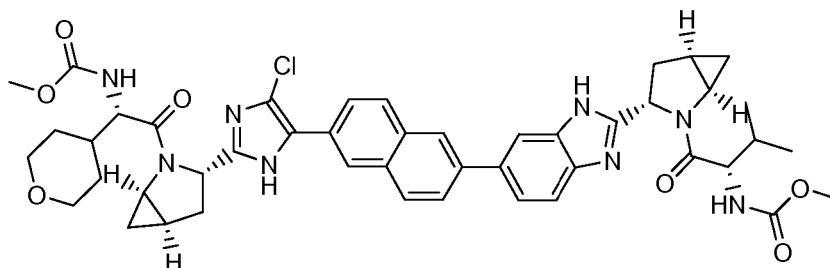
- 35 ((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(5-(6-(4-cloro-2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-5-il)-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo

Se añadió NCS (14,98 mg, 0,112 mmol) a una solución de ((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(5-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo (93 mg) en DMF y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C (temp. del baño de aceite) durante 2 h. La mezcla de reacción en bruto se purificó en HPLC de fase inversa (agua/metanol, TFA al 0,1 %) para proporcionar una sal TFA de ((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(5-(6-(4-cloro-2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-5-il)-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo (102,8 mg). tiempo de retención CL-EM 1,648 min; m/z 863,32 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire C18 4,6 x30mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon

45

un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min en donde el Disolvente A fue metanol al 10 %/agua al 90 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue agua al 10 %/metanol al 90 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (sal TFA, 500 MHz, MeOD) δ ppm 8,22 (s a, 2H), 8,10 (s, 1H), 8,00 - 8,06 (m, 3H), 7,85 - 7,94 (m, 3H), 5,28 (dd, *J* = 9,2, 7,0 Hz, 1H), 5,09 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,65 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,59 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,89 - 3,99 (m, 3H), 3,66 - 3,77 (m, 7H), 3,35 - 3,44 (m, 2H), 2,77 (dd, *J* = 13,6, 9,3 Hz, 1H), 2,57 (ddd, *J* = 13,8, 6,8, 6,6 Hz, 1H), 2,47 - 2,52 (m, 2H), 2,02 - 2,22 (m, 4H), 1,44 - 1,63 (m, 4H), 1,13 (dt, *J* = 8,6, 5,8 Hz, 2H), 1,05 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,92 - 1,02 (m, 4H), 0,83 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H).

10

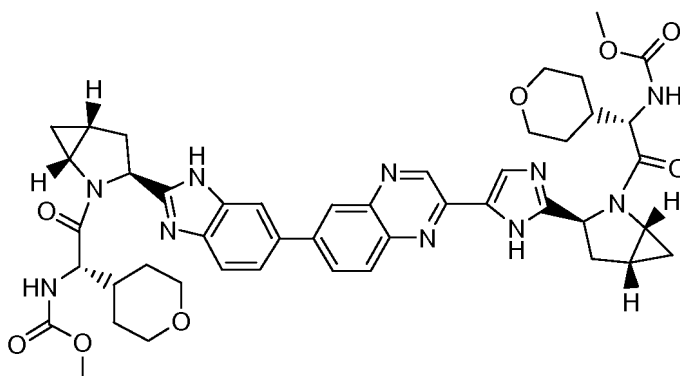


Ejemplo 57

15 ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(5-(6-(4-cloro-2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-5-il)-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo

Se añadió NCS (10,31 mg, 0,077 mmol) a una solución de ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(5-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo (64 mg) en DMF (2 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción en bruto se purificó en HPLC de fase inversa (agua/metanol, TFA al 0,1 %) y se volvió a purificar en HPLC de fase inversa (agua/ACN, TFA al 0,1 %) para proporcionar la sal TFA de ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(5-(6-(4-cloro-2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-5-il)-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo (44,7 mg) en forma de un sólido de color castaño. tiempo de retención CL-EM 1,63 min; m/z 863,39 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire C18 4,6 x30mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min en donde el Disolvente A fue metanol al 10 %/agua al 90 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue agua al 10 %/metanol al 90 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (sal TFA, 500 MHz, MeOD) δ ppm 8,24 (s a, 2H), 8,02 - 8,12 (m, 4H), 7,86 - 7,95 (m, 3H), 5,28 (dd, *J* = 9,2, 6,7 Hz, 1H), 5,08 (t aparente, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,65 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,60 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 3,93 - 4,01 (m, 2H), 3,86 - 3,91 (m, 1H), 3,75 - 3,81 (m, 1H), 3,65 - 3,74 (m, 6H), 3,36 - 3,46 (m, 2H), 2,77 (dd, *J* = 13,7, 9,2 Hz, 1H), 2,57 (ddd, *J* = 13,7, 6,7, 6,4 Hz, 1H), 2,49 (dd, *J* = 7,8, 3,2 Hz, 2H), 2,12 - 2,25 (m, 2H), 2,00 - 2,12 (m, 2H), 1,54 - 1,67 (m, 3H), 1,41 - 1,51 (m, 1H), 1,09 - 1,19 (m, 2H), 0,97 - 1,06 (m, 4H), 0,94 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,82 (s a, 1H).

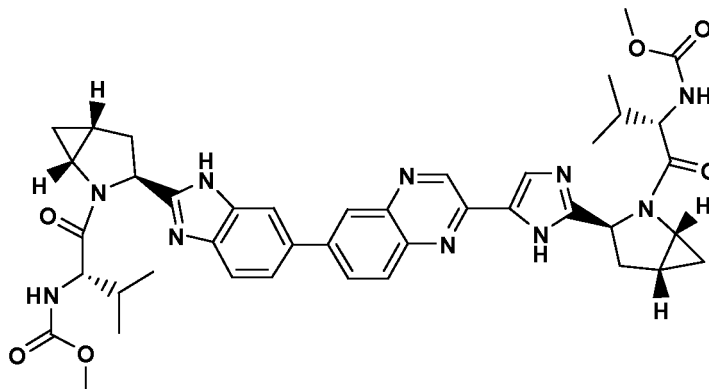
40



Ejemplo 58

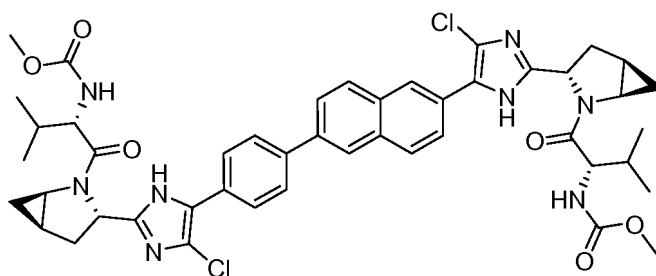
((1S)-2-(((1R,3S,5R)-3-(4-(6-(2-(((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-quinoxalinil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo

Se añadió HATU (5,64 mg, 0,015 mmol) a una solución de una sal TFA de 6-(2-(((1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-2-(((1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-imidazol-5-il)quinoxalina (6,0 mg) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acético (3,2 mg) en DMF (0,5 ml) y DIPEA (10,13 µE, 0,058 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 16 h. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por HPLC prep (H₂O-MeOH con tampón TFA al 0,1 %) para producir una sal TFA de ((1S)-2-(((1R,3S,5R)-3-(4-(6-(2-(((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabicyclo [3.1.0]hex-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-quinoxalinil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo (5,5 mg) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 1,60 min; m/z 873 [M+H]⁺. (Columna PHENOMENEX® Luna 3,0 x 50mm S10. Disolvente A = agua al 95 %/metanol al 5 %/acetato amónico 10 mM. Disolvente B = agua al 5 %/metanol al 95 %/acetato amónico 10 mM. Caudal = 4 ml/min. % B inicio = 0. % B final = 100. Tiempo de gradiente = 2 min. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 9,42 (s, 1H), 8,41 - 8,50 (m, 2H), 8,30 (d, J = 1,3 Hz, 2H), 8,19 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,13 - 5,33 (m, 3H), 4,57 - 4,70 (m, 1H), 3,81 - 4,04 (m, 6H), 3,62 - 3,77 (m, 6H), 3,34 - 3,46 (m, 4H), 2,65 - 2,82 (m, 2H), 2,45 - 2,61 (m, 2H), 2,01 - 2,22 (m, 4H), 1,40 - 1,65 (m, 8H), 1,03 - 1,17 (m, 2H), 0,83 - 0,98 (m, 2H).

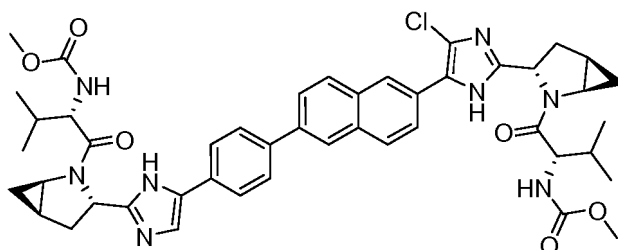
**Ejemplo 59**

((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(6-(2-(((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-quinoxalinil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo

Se añadió HATU (5,64 mg, 0,015 mmol) a una solución de una sal TFA de 6-(2-(((1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-2-(((1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-imidazol-5-il)quinoxalina (6,0 mg) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (2,60 mg, 0,015 mmol) en DMF (0,5 ml) y DIPEA (10,13 µl, 0,058 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 16 h. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por HPLC prep (H₂O-MeOH con tampón TFA al 0,1 %) para producir una sal TFA de ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(6-(2-(((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo [3.1.0]hex-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-quinoxalinil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo (3,6 mg) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 1,75 min; m/z 789 [M+H]⁺. (Columna PHENOMENEX® Luna 3,0 x 50mm S10. Disolvente A = agua al 90 %:metanol al 10 %: TFA al 0,1 %. Disolvente B = agua al 10 %:metanol al 90 %: TFA al 0,1 %. Caudal = 4 ml/min. % B inicio = 0. % B final = 100. Tiempo de gradiente = 3 min. Longitud de onda = 220). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 9,42 (s, 1H), 8,41 - 8,48 (m, 2H), 8,30 (d, J = 1,3 Hz, 2H), 8,18 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 8,7, 1,6 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,24 - 5,33 (m, 1H), 5,16 - 5,24 (m, 1H), 4,52 - 4,63 (m, 2H), 3,78 - 3,91 (m, 2H), 3,68 (d, J = 1,0 Hz, 6H), 2,65 - 2,79 (m, 2H), 2,46 - 2,61 (m, 2H), 2,05 - 2,26 (m, 4H), 1,07 - 1,20 (m, 2H), 0,99 - 1,06 (m, 6H), 0,94 - 1,01 (m, 2H), 0,92 (dd, J = 6,8, 3,3 Hz, 6H).

**Ejemplo 60**

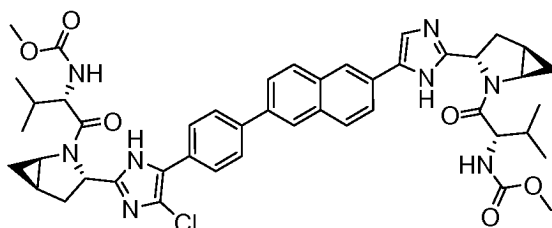
- 5 ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-cloro-5-(6-(4-(4-cloro-2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo



10

Ejemplo 62

- 15 ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-cloro-5-(6-(4-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo

**Ejemplo 63**

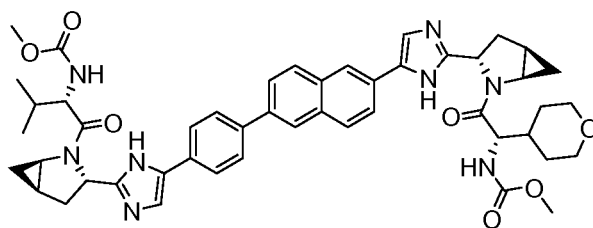
- 20 ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(6-(4-(4-cloro-2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo
- 25 Se añadió NCS (13,0 mg, 0,097 mmol) a una solución de ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo (79 mg) en DMF (2 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a 50 °C durante 16 h. El producto en bruto se purificó por HPLC prep (TFA) usando una columna Waters Sunfire C18 30 X 150 mm 5u eluyendo con un gradiente de MeOH del 30 al 90 %-Agua + TFA al
- 30 0,1 % para producir una sal TFA de ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-cloro-5-(6-(4-(4-cloro-2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo (20,2 mg) en forma de un sólido de color amarillo y una mezcla de los dos productos monocloruros que se separaron por SFC en una columna CHIRAFPAK® IB y después se volvieron a purificar individualmente por HPLC prep (TFA) usando una columna Waters Sunfire C18 30 X
- 35 150 mm 5u eluyendo con un gradiente de MeOH del 25 al 100 %-Agua + TFA al 0,1 % para producir una TFA de ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-cloro-5-(6-(4-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo (11,1 mg) en forma de un sólido de color amarillo y una sal TFA de ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-cloro-5-(6-(4-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-

azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo (11,4 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

Para el Ejemplo 60: tiempo de retención CL-EM 2,133 min; m/z 883,35 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x30 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100%/Disolvente B al 0% a Disolvente A al 0%/Disolvente B al 100%, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10%/H₂O al 90%/TFA al 0,1% y el Disolvente B fue H₂O al 10%/MeOH al 90%/TFA al 0,1%. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,22 (s, 2H), 8,07 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,83 - 7,95 (m, 6H), 5,08 (td, J = 9,1, 6,0 Hz, 2H), 4,59 (dd, J = 6,7, 1,8 Hz, 2H), 3,71 - 3,79 (m, 2H), 3,68 (s, 6H), 2,44 - 2,57 (m, 4H), 2,13 - 2,25 (m, 2H), 2,00 - 2,10 (m, 2H), 1,09 - 1,16 (m, 2H), 1,05 (dd, J = 6,7, 1,5 Hz, 6H), 0,91 - 1,02 (m, 6H), 0,79 - 0,87 (m, 2H).

Para el Ejemplo 62: tiempo de retención CL-EM 1,745 min; m/z 847,33 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x30 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100%/Disolvente B al 0% a Disolvente A al 0%/Disolvente B al 100%, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10%/H₂O al 90%/TFA al 0,1% y el Disolvente B fue H₂O al 10%/MeOH al 90%/TFA al 0,1%. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,23 (s, 2H), 8,02 - 8,09 (m, 2H), 7,98 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,89 - 7,94 (m, 3H), 7,86 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,15 (dd, J = 9,2, 7,0 Hz, 1H), 5,09 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 4,58 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,84 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 3,71 - 3,77 (m, 1H), 3,69 (d, J = 3,1 Hz, 6H), 2,72 (dd, J = 13,7, 9,5 Hz, 1H), 2,45 - 2,54 (m, 3H), 2,14 - 2,24 (m, 2H), 2,00 - 2,14 (m, 2H), 1,09 - 1,18 (m, 2H), 1,00 - 1,08 (m, 6H), 0,96 (t, J = 7,6 Hz, 6H), 0,92 (s a, 1H), 0,83 (s a, 1H).

Para el Ejemplo 63: tiempo de retención CL-EM 1,753 min; m/z 847,32 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x30 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100%/Disolvente B al 0% a Disolvente A al 0%/Disolvente B al 100%, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10%/H₂O al 90%/TFA al 0,1% y el Disolvente B fue H₂O al 10%/MeOH al 90%/TFA al 0,1%. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,26 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 8,13 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,04 - 8,10 (m, 1H), 7,95 - 8,01 (m, 2H), 7,89 - 7,95 (m, 2H), 7,82 - 7,89 (m, 3H), 5,17 (dd, J = 9,2, 7,0 Hz, 1H), 5,07 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,81 - 3,88 (m, 1H), 3,71 - 3,76 (m, 1H), 3,69 (d, J = 4,6 Hz, 6H), 2,73 (dd, J = 13,4, 9,5 Hz, 1H), 2,44 - 2,56 (m, 3H), 2,14 - 2,25 (m, 2H), 2,08 - 2,14 (m, 1H), 1,09 - 1,18 (m, 2H), 1,00 - 1,08 (m, 6H), 0,96 (t, J = 6,4 Hz, 6H), 0,92 (s a, 1H), 0,78 - 0,85 (m, 1H).

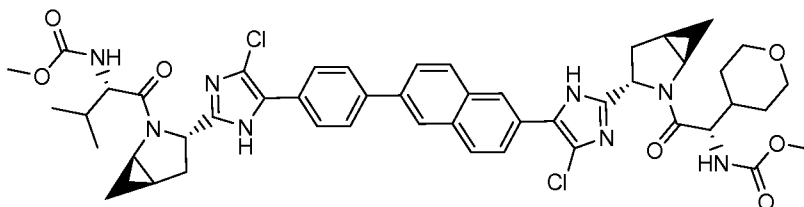


Ejemplo 61

((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-(6-(4-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo

La reacción del Intermedio 105 y del ácido borónico apropiado (preparado de una manera similar como el Intermedio 66 usando los materiales de partida apropiados) a través de una reacción de acoplamiento similar a la preparación del Intermedio 106 produciendo una sal TFA de ((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-(6-(4-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo (91 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido. tiempo de retención CL-EM 1,362 min; m/z 855,31 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters Sunfire 5u C18 de 4,6x30 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100%/Disolvente B al 0% a Disolvente A al 0%/Disolvente B al 100%, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis

de 3 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/ 90 % H₂O /TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue 10 % H₂O /MeOH al 90 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,29 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,01 - 7,94 (m, 4H), 7,93 - 7,91 (m, 1H), 7,90 - 7,83 (m, 3H), 5,19 - 5,12 (m, 2H), 4,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 3,99 - 3,91 (m, 2H), 3,89 - 3,80 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,46 - 3,35 (m, 2H), 2,76 - 2,67 (m, 2H), 2,57 - 2,46 (m, 2H), 2,25 - 2,16 (m, 1H), 2,15 - 2,05 (m, 3H), 1,65 - 1,40 (m, 4H), 1,16 - 1,07 (m, 2H), 1,04 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,95 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,93 - 0,87 (m, 2H).



10

Ejemplo 64

((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-cloro-5-(6-(4-(4-cloro-2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxycarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo

15

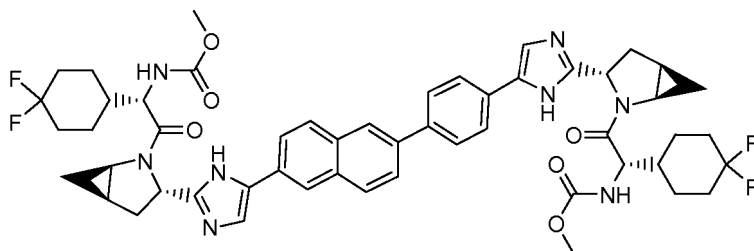
Se añadió N-clorosuccinimida (10,4 mg, 0,078 mmol) a una solución en agitación de ((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-(6-(4-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxycarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo (Ejemplo 61) (60 mg, 0,071 mmol) en DMF (1,5 ml) y el recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 50 °C durante 16 h. La reacción se enfrió, se concentró parcialmente y después se diluyó con MeOH. La solución se filtró y se purificó por HPLC preparativa (MeOH/H₂O, p TFA al 0,1 %) para producir una sal TFA de ((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-cloro-5-(6-(4-(4-cloro-2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxycarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo (21,4 mg) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 2,798 min; m/z 462,34 (1/2 MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 10u C18 3,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 5 %/H₂O al 95 %/acetato amónico 10 mM y el Disolvente B fue H₂O al 5 %/MeOH al 95 %/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,18 (s, 2 H), 8,03 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,99 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,80 - 7,92 (m, 6 H), 5,06 (ddd, J = 9,0, 5,8, 3,5 Hz, 2 H), 4,63 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 4,57 (d, J = 6,5 Hz, 1 H), 3,92 - 3,98 (m, 2 H), 3,71 - 3,81 (m, 2 H), 3,67 (s, 6 H), 3,35 - 3,44 (m, 2 H), 2,42 - 2,57 (m, 4 H), 1,99 - 2,24 (m, 4 H), 1,40-1,66 (m, 4 H), 1,06 - 1,14 (m, 2 H), 1,03 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 0,95 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 0,82 (d, J = 2,8 Hz, 2 H).

20

25

30

35



40

Ejemplo 65

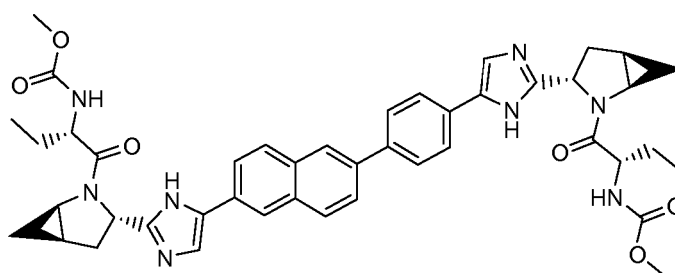
((1S)-1-(4,4-difluorociclohexil)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-(4,4-difluorociclohexil)-2-((metoxycarbonil)amino)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxoetil)carbamato de metilo

45

Se añadió HATU (67,3 mg, 0,177 mmol) a una solución en agitación de una sal HCl de (1R,3S,5R)-3-(5-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-imidazol-5-il)naftalen-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano (Intermedio 69) (38,0 mg, 0,059 mmol) y ácido (S)-2-(4,4-difluorociclohexil)-2-(metoxycarbonilamino)acético (44,5 mg, 0,177 mmol) en DMF (0,7 ml) y DIPEA (0,103 ml, 0,590 mmol). La reacción

se diluyó con MeOH, se filtró, se purificó por HPLC preparativa (agua/MeOH p/TFA al 0,1 %) y se volvió a purificar por HPLC preparativa (agua/MeOH p/ acetato amónico 10 mM) para producir ((1S)-1-(4,4-difluorociclohexil)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-(4,4-difluorociclohexil)-2-((metoxicarbonil)amino)acetil)-2-

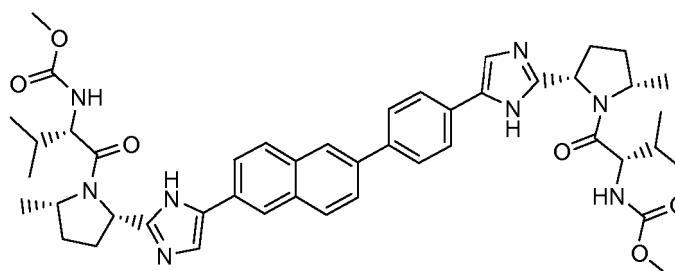
5 oxoetil)carbamato de metilo (22,1 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. tiempo de retención CL-EM 2,713 min; m/z 483,13 (1/2 MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 10u C18 3,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 5 %/H₂O al 95 %/acetato amónico 10 mM y el Disolvente B fue H₂O al 5 %/MeOH al 95 %/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,16 (s, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,94 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,77 - 7,85 (m, 5 H), 7,47 (s, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,08 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 5,15 (ddd, J = 8,2, 6,3, 6,1 Hz, 2 H), 4,68 (s a, 2 H), 3,69 - 3,76 (m, 2 H), 3,68 (s, 6 H), 2,41 - 2,57 (m, 4 H), 1,65 - 2,12 (m, 16 H), 1,33 - 1,59 (m, 4 H), 1,06 - 1,17 (m, 2 H), 0,78 (s a, 2 H).



20 Ejemplo 66

((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)butanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)propil)carbamato de metilo

25 Se añadió HATU (89 mg, 0,24 mmol) a una solución en agitación de una sal TFA de (1R,3S,5R)-3-(5-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-imidazol-5-il)naftalen-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano (Intermedio 69) (80 mg, 0,084 mmol) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)butanoico (37,8 mg, 0,235 mmol) en DMF (0,8 ml) y DIPEA (0,15 ml, 0,84 mmol). La reacción se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (agua/MeOH p/TFA al 0,1 %) para producir una sal TFA de ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)butanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)propil)carbamato de metilo (70,1 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. tiempo de retención CL-EM 1,688 min; m/z 785,55 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 10u C18 3,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el Disolvente B fue H₂O al 10 %/MeOH al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,28 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,12 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 8,07 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,93 - 8,00 (m, 4 H), 7,82 - 7,90 (m, 4 H), 5,12 - 5,21 (m, 2 H), 4,58 - 4,65 (m, 2 H), 3,74 - 3,81 (m, 2 H), 3,67 (s, 6 H), 2,70 (ddd, J = 13,7, 9,0, 4,9 Hz, 2 H), 2,49 (dc, J = 14,2, 7,1 Hz, 2 H), 2,09 (s a, 2 H), 1,86 - 1,99 (m, 2 H), 1,64 - 1,77 (m, 2 H), 1,09 - 1,17 (m, 2 H), 1,02 (t, J = 7,4 Hz, 6 H), 0,92 (s a, 2 H).

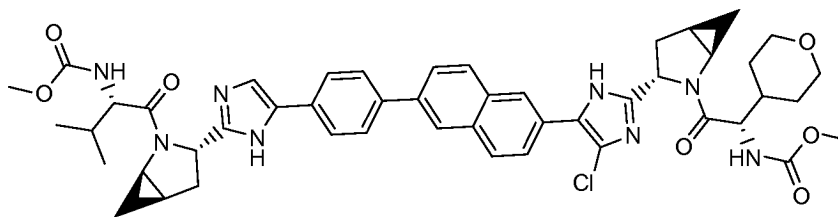


45

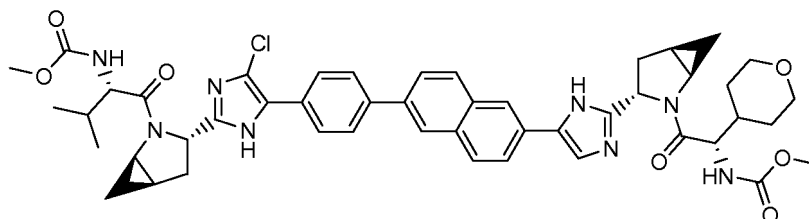
Ejemplo 67

((1S)-1-(((2S,5S)-2-(4-(4-(6-(2-((2S,5S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-5-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-5-metil-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo

5 Se añadió HATU (101 mg, 0,266 mmol) a una solución en agitación de una sal TFA de 2-((2S,5S)-5-metil-2-pirrolidinil)-4-(4-(6-(2-((2S,5S)-5-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol (Intermedio 117) (102 mg, 0,106 mmol) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (46,6 mg, 0,266 mmol) en DMF (1,0 ml) y DIPEA (0,189 ml, 1,1 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparativa (MeOH/H₂O p/TFA al 0,1 %) y después se volvió a purificar por HPLC preparativa (acetronitrilo/agua con TFA al 0,1 %) para producir una sal TFA de ((1S)-1-(((2S,5S)-2-(4-(4-(6-(2-((2S,5S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-5-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-5-metil-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo (63,8 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. tiempo de retención CL-EM 1,900 min; m/z 817,59 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 10u C18 3,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100%/Disolvente B al 0% a Disolvente A al 0%/Disolvente B al 100%, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10%/H₂O al 90%/ácido trifluoroacético al 0,1% y el Disolvente B fue H₂O al 10%/MeOH al 90%/ácido trifluoroacético al 0,1%. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. La RMN ¹H se presenta como una mezcla ~4:1 de regioisómeros. RMN ¹H (para el regioisómero principal) (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,31 (s, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 8,13 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 8,09 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,94 - 8,02 (m, 5 H), 7,84 - 7,92 (m, 3 H), 5,15 - 5,24 (m, 2 H), 4,13 (dd J = 8,7, 1,4 Hz, 2 H), 3,74 (d, J = 2,8 Hz, 2 H), 3,67 (s, 6 H), 2,50 - 2,60 (m, 2 H), 2,26-2,45 (m, 4 H), 1,95 - 2,10 (m, 4 H), 1,57 (dd J = 6,5, 3,0 Hz, 6 H), 1,32 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 0,99 (d, J = 6,8 Hz, 6 H), 0,89 (d, J = 6,8 Hz, 6 H).

**Ejemplo 68**

30 ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(4-(6-(4-cloro-2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-5-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo y



35

Ejemplo 69

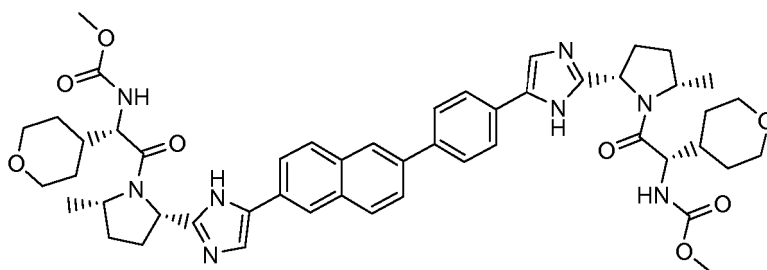
40 ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-cloro-5-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo [3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo

Una mezcla de dos regioisómeros de cloroimidazol como sales TFA (Ejemplos 68 y 69) (21,4 mg) se aisló de la misma reacción que preparó una sal TFA de ((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-cloro-5-(6-(4-(4-cloro-2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo (Ejemplo 64). Los dos compuestos regioisoméricos se separaron en inyecciones múltiples usando cromatografía SCF (2-etilpiridina columna SCF (4,6 x 250mm, 5µm) y CO₂ al 80% - EtOH al 20%/DEA al 0,1%). La regioquímica absoluta de los materiales separados se determinó mediante correlación HMBC. La reacción produjo ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(4-(6-(4-cloro-2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-

50

imidazol-5-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo (7,4 mg) y ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-cloro-5-(4-(6-(2-(((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo (4,5 mg), cada uno en forma de un sólido de color blanquecino. Para el

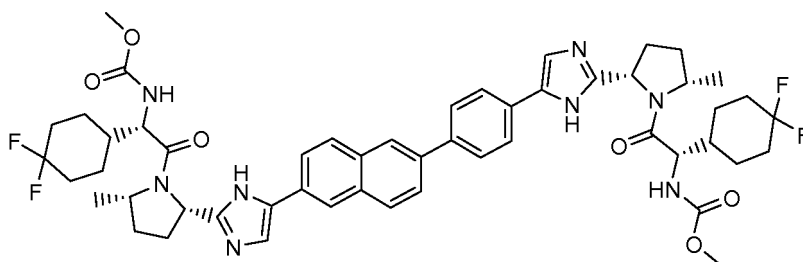
5 Ejemplo 68: tiempo de retención EC-EM 2,683 min; m/z 889,17 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 10u C18 3,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 5 %/H₂O al 95 %/acetato amónico 10 mM y el Disolvente B fue H₂O al 5 %/MeOH al 95 %/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. Para el Ejemplo 69: tiempo de retención CL-EM 2,695 min; m/z 889,22 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 10u C18 3,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 5 %/H₂O al 95 %/acetato amónico 10 mM y el Disolvente B fue H₂O al 5 %/MeOH al 95 %/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización.



Ejemplo 70

25 ((1S)-2-((2S,5S)-2-(4-(4-(6-(2-((2S,5S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-5-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-5-metil-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo

Se añadió HATU (73,3 mg, 0,193 mmol) a una solución en agitación de una sal TFA de 2-((2S,5S)-5-metil-2-pirrolidinil)-4-(4-(6-(2-((2S,5S)-5-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol (Intermedio 117) (73,9 mg, 0,077 mmol) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acético (41,9 mg, 0,193 mmol) en DMF (1,0 ml) y DIPEA (0,14 ml, 0,77 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (MeOH/H₂O p/TFA al 0,1 %) para producir una sal TFA de ((1S)-2-((2S,5S)-2-(4-(4-(6-(2-((2S,5S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-5-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-5-metil-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo (51,2 mg) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 1,897 min; m/z 901,39 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 10u C18 3,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 5 %/H₂O al 95 %/acetato amónico 10 mM y el Disolvente B fue H₂O al 5 %/MeOH al 95 %/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización.

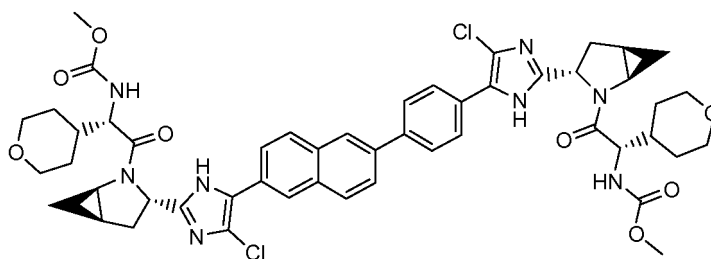


45

Ejemplo 71

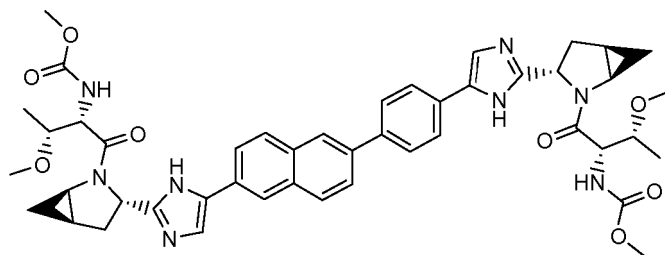
((1S)-1-(4,4-difluorociclohexil)-2-((2S,5S)-2-(4-(4-(6-(2-((2S,5S)-1-((2S)-2-(4,4-difluorociclohexil)-2-
 5 ((metoxicarbonil)amino)acetil)-5-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-5-metil-1-
 pirrolidinil)-2-oxoetil)carbamato de metilo

Se añadió HATU (70,8 mg, 0,186 mmol) a una solución en agitación de una sal TFA de 2-((2S,5S)-5-metil-2-
 10 pirrolidinil)-4-(4-(6-(2-((2S,5S)-5-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol (Intermedio 117) (71,4
 mg, 0,074 mmol) y ácido (S)-2-(4,4-difluorociclohexil)-2-(metoxicarbonilamino)acético (46,8 mg, 0,186 mmol) en DMF
 (1,0 ml) y DIPEA (0,13 ml, 0,75 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 1,5 h. La reacción se diluyó con MeOH, se
 filtró y se purificó por HPLC preparativa (MeOH/H₂O p/TFA al 0,1 %) para producir el producto deseado una sal TFA
 de ((1S)-1-(4,4-difluorociclohexil)-2-((2S,5S)-2-(4-(4-(6-(2-((2S,5S)-1-((2S)-2-(4,4-difluorociclohexil)-2-
 ((metoxicarbonil)amino)acetil)-5-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-5-metil-1-
 15 pirrolidinil)-2-oxoetil)carbamato de metilo (43,3 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. tiempo de retención
 CL-EM 2,828 min; m/z 485,22 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-
 10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 10u C18 3,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-
 Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un
 gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de
 20 gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue
 MeOH al 5 %/H₂O al 95 %/acetato amónico 10 mM y el Disolvente B fue H₂O al 5 %/MeOH al 95 %/acetato amónico
 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de
 electronebulización.

**Ejemplo 72**

((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-cloro-5-(4-(6-(4-cloro-2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahydro-2H-
 30 piran-4-il)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-5-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-
 il)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo

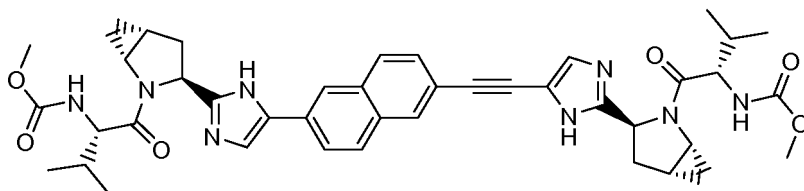
Se añadió N-clorosuccinimida (7,1 mg, 0,053 mmol) a una solución en agitación de ((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-(4-(6-(2-
 ((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-
 35 imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-
 il)etil)carbamato de metilo (Ejemplo 34) (22,7 mg, 0,025 mmol) en DMF (0,5 ml) y el recipiente de reacción se cerró
 herméticamente y la reacción se calentó a 50 °C durante 12 h. La reacción se enfrió a ta, se añadió N-
 clorosuccinimida adicional (~3 mg) y el recipiente de reacción se cerró herméticamente y se agitó a 50 °C durante
 2 h. La reacción se enfrió a ta, se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Metanol/Agua p/TFA
 al 0,1 %) para producir ((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-cloro-5-(4-(6-(4-cloro-2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-
 40 ((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-5-il)-2-naftil)fenil)-
 1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo (12 mg) en
 forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 2,708 min; m/z 483,25 (1/2 MH⁺). Los datos de LC
 se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX®
 45 Luna 10u C18 3,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las
 condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 %
 a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min, y un
 tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 5 %/H₂O al 95 %/acetato amónico 10 mM y el
 50 Disolvente B fue H₂O al 5 %/MeOH al 95 %/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una
 plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,18 (s, 2
 H), 8,04 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,99 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,80 - 7,92 (m, 6 H), 5,02 - 5,09 (m, 2 H), 4,63 (d, J = 6,0 Hz, 2
 H), 3,91 - 3,99 (m, 4 H), 3,73 - 3,80 (m, 2 H), 3,67 (s, 6 H), 3,34 - 3,45 (m, 4 H), 2,43 - 2,54 (m, 4 H), 1,98 - 2,13 (m, 4
 H), 1,38 - 1,67 (m, 8 H), 1,06 - 1,15 (m, 2 H), 0,81 (s a, 2 H).



Ejemplo 73

- 5 ((1S,2R)-2-metoxi-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(6-(4-(2-((1R,3S,5R)-2-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-treonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)propil)carbamato de metilo

Se añadió HATU (65,7 mg, 0,173 mmol) a una solución en agitación de una sal TFA de 2-((2S,5S)-5-metil-2-pirrolidinil)-4-(4-(6-(2-((2S,5S)-5-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol (Intermedio 133) (66 mg, 0,069 mmol) y ácido (2S,3R)-3-metoxi-2-(metoxicarbonilamino)butanoico (33,0 mg, 0,173 mmol) en DMF (0,8 ml) y DIPEA (0,121 ml, 0,691 mmol) y la reacción se agitó a ta durante una noche. La reacción se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Metanol/agua p/acetato amónico 10 nM) para producir una sal TFA de ((1S,2R)-2-metoxi-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(6-(4-(2-((1R,3S,5R)-2-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-treonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)propil)carbamato de metilo (51,9 mg, 0,048 mmol, rendimiento del 98 %) en forma de un sólido de color blanquecino. tiempo de retención CL-EM 2,383 min; m/z 845,42 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 10u C18 3,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 4 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 5 %/H₂O al 95 %/acetato amónico 10 mM y el Disolvente B fue H₂O al 5 %/MeOH al 95 %/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (MeOD, 400 MHz) δ 8,29 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,12 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,00 - 7,93 (m, 4H), 7,91 - 7,82 (m, 4H), 5,18 (td, J = 9,0, 7,0 Hz, 2H), 4,78 (dd, J = 3,9, 1,7 Hz, 2H), 3,92 - 3,79 (m, 4H), 3,68 (s, 6H), 3,35 (s, 3H), 3,35 (m, 3H), 2,76 - 2,65 (m, 2H), 2,59 - 2,47 (m, 2H), 2,15 - 2,05 (m, 2H), 1,19 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 1,16-1,07 (m, 2H), 0,94 - 0,84 (m, 2H).



30

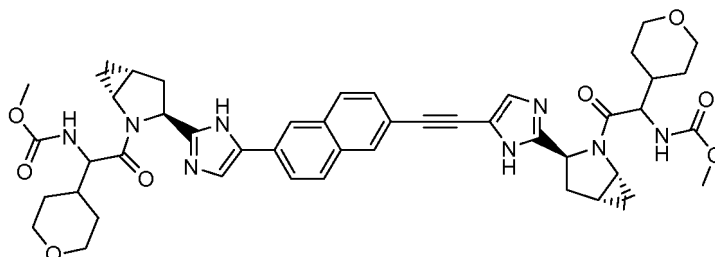
Ejemplo 74

- 35 ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)etinil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo

Se añadió HATU (193 mg, 0,506 mmol) a una solución en agitación de una sal HCl de (1R,3S,5R)-3-(5-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-imidazol-4-il)etinil)naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano (Intermedio 124) (100 mg, 0,169 mmol) y ácido (R)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (89 mg, 0,51 mmol) en DMF (1,5 ml) y DIPEA (0,24 ml, 1,4 mmol) y la solución de color naranja transparente se agitó a ta durante 3 h. La reacción se diluyó con metanol, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (MeOH/agua con un tampón acetato amónico) para producir ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)etinil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo (71 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. tiempo de retención CL-EM 3,706 min; m/z 761,22 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 5 %/H₂O al 95 %/acetato amónico 10 mM y el Disolvente B fue H₂O al

50

5 %/MeOH al 95 %/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,15 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,80-7,88 (m, 3 H), 7,51 (dd *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 5,18 (dd *J* = 9,0, 4,8 Hz, 1 H), 5,13 (dd *J* = 8,8, 4,3 Hz, 1 H), 4,59 (dd *J* = 11,8, 6,8 Hz, 2 H), 3,68 - 3,72 (m, 1 H), 3,67 (s, 3 H), 3,67 (s, 3 H), 3,59 - 3,64 (m, 1 H), 2,31 - 2,60 (m, 4 H), 2,08 - 2,22 (m, 2 H), 1,99 - 2,08 (m, 2 H), 1,13 (ddd, *J* = 8,6, 5,8, 5,5 Hz, 2 H), 1,00 (dd *J* = 12,9, 6,9 Hz, 6 H), 0,93 (dd *J* = 6,7, 2,9 Hz, 6 H), 0,79 (s a, 2 H).

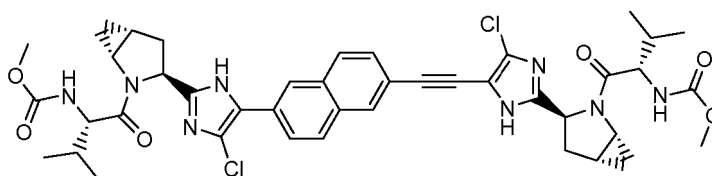


10 Ejemplo 75

(mezcla de diastereómeros)

15 (2-((1R,3S,5R)-3-(4-(6-((2-((1R,3S,5R)-2-((metoxicarbonil)amino)(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)etinil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo

Se añadió HATU (110 mg, 0,289 mmol) a una solución en agitación de una sal HCl de (1R,3S,5R)-3-(5-(6-((2-((1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-imidazol-4-il)etinil)naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano (Intermedio 124) (57 mg, 0,096 mmol) y ácido 2-(metoxicarbonilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acético racémico (62,7 mg, 0,289 mmol) en DMF (1,0 ml) y DIPEA (0,134 ml, 0,770 mmol) y la solución de color naranja transparente se agitó a ta durante 3 h. La reacción se diluyó con metanol, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (MeOH/agua con un tampón acetato amónico) para producir (2-((1R,3S,5R)-3-(4-(6-((2-((1R,3S,5R)-2-((metoxicarbonil)amino)(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)etinil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo (37,3 mg) en forma de un sólido de color amarillo y como una mezcla de diastereómeros. tiempo de retención CL-EM 20 1,522 min; m/z 845,36 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x30 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 1 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el Disolvente B fue H₂O al 10 %/MeOH al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. Mezcla de diastereómeros. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,15 (d, *J* = 12,8 Hz, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,80 - 7,90 (m, 3 H), 7,51 (dd *J* = 8,5, 1,5 Hz, 1 H), 7,46 (d, *J* = 5,5 Hz, 1 H), 7,27 (d, *J* = 5,3 Hz, 1 H), 5,08-5,24 (m, 2 H), 4,61 - 4,69 (m, 1 H), 4,57 (dd *J* = 8,3, 4,5 Hz, 1 H), 3,85 - 4,03 (m, 5 H), 3,63 - 3,79 (m, 8 H), 3,34 - 3,49 (m, 5 H), 2,30 - 2,63 (m, 4 H), 1,99 - 2,16 (m, 3 H), 1,70 - 1,80 (m, 1 H), 1,35 - 1,66 (m, 6 H), 1,16 - 1,26 (m, 1 H), 1,07 - 1,16 (m, 1 H), 0,70 - 0,83 (m, 2 H).



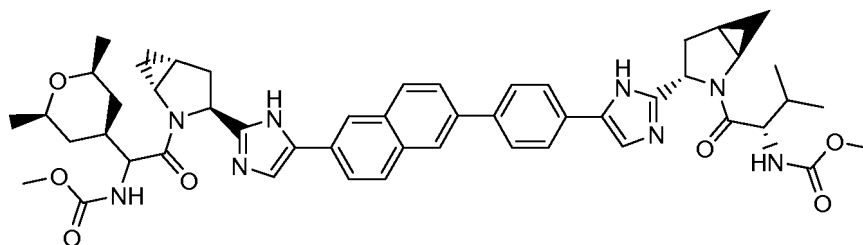
40

Ejemplo 76

45 ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-cloro-5-(6-((4-cloro-2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-5-il)etinil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo

Se añadió N-clorosuccinimida (13,3 mg, 0,100 mmol) a una solución en agitación de ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(6-((2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)etinil)-2-

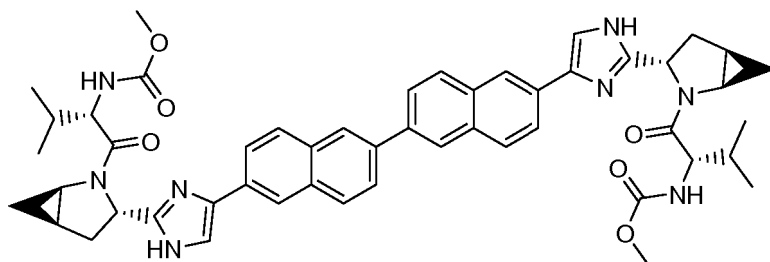
naftil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato (38 mg, 0,050 mmol) en DMF (1 ml) y después el recipiente de reacción se lavó abundantemente con nitrógeno, se cerró herméticamente y se calentó a 50 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a ta y se añadió un adicional de N-clorosuccinimida (7,4 mg). La reacción se recalentó a 50 °C durante 3 h, se enfrió a ta, se diluyó con MeOH (~ 0,5 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa (MeOH/agua, tampón TFA) para producir una sal TFA de ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-cloro-5-(6-((4-cloro-2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-(metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-5-il)etnil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo (5,0 mg) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 4,153 min; m/z 831,02 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 1 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el Disolvente B fue H₂O al 10 %/MeOH al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,19 (s, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,87 - 7,99 (m, 3 H), 7,58 (dd J = 8,5, 1,3 Hz, 1 H), 5,07 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 4,98 - 5,03 (m, 1 H), 4,54 - 4,59 (m, 2 H), 3,67 (s, 6 H), 3,62 - 3,75 (m, 2 H), 2,45 - 2,50 (m, 2 H), 2,41 (dd J = 7,3, 3,5 Hz, 2 H), 2,09 - 2,21 (m, 2 H), 1,96 - 2,08 (m, 2 H), 1,08 - 1,16 (m, 2 H), 1,02 (t, J = 6,1 Hz, 6 H), 0,92 - 0,97 (m, 6 H), 0,75 - 0,85 (m, 2 H).



Ejemplo 77

((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-(((2R,4r,6S)-2,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il))((metoxicarbonil)amino)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo

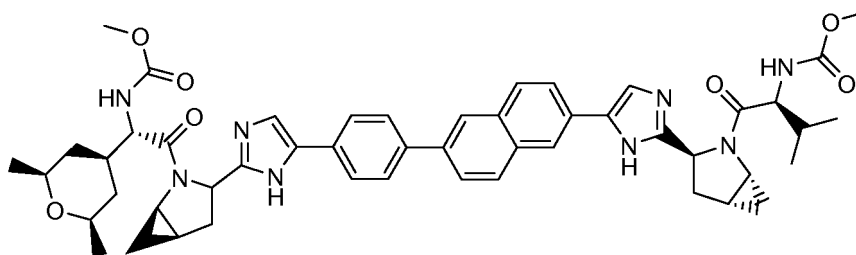
Se añadió HATU (25,4 mg, 0,067 mmol) a una solución en agitación de una sal HCl de (S)-1-((1R,3S,5R)-3-(5-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-imidazol-5-il)naftalen-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamato de metilo (Intermedio 128) (42 mg, 0,061 mmol), ácido 2-((2R,4r,6S)-2,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)-2-(metoxicarbonilamino)acético (Cap-179 estereoisómero 2) (14,9 mg, 0,061 mmol) y DIEA (0,053 ml, 0,30 mmol) en DMF (2 ml) y la solución de color amarillento resultante se agitó a ta durante 2 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió de nuevo en metanol y se purificó por HPLC preparativa. (Disolvente A: MeCN al 05 %/agua al 95 %/NH₄Ac 10 mM; Disolvente B: MeCN al 95 %/agua al 5 %/NH₄AC 10 mM; Columna: Sunfire Prep MS C18 30 X 100mm S10; Longitud de onda: 220 nM; Caudal: 40 ml/min; Gradiente: B del 0 % a B al 80 % durante 30 min con un tiempo de espera de 5 min) para producir ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-(((2R,4r,6S)-2,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il))((metoxicarbonil)amino)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo (26 mg) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM [M+H]⁺=883; Tr = 2,99min es producto. Columna Luna 3u C18 2x50mm; % B inicio: 0, % B final: 100 Disolvente A: ACN al 5 %/H₂O al 95 % + acetato de amonio 10 mM; Disolvente B: ACN al 95%/H₂O al 5% + acetato de amonio 10 mM; caudal 4 ml/min. Tiempo de ejecución: 5 min. Pureza = 97 %. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,85 (1 H, s a), 11,73 (1 H, s a), 8,14 - 8,27 (2 H, m), 7,90 - 7,98 (3 H, m), 7,82 - 7,89 (3 H, m), 7,79 (2 H, d, J = 8,24 Hz), 7,64 (1 H, s), 7,57 (1 H, s), 7,19 (2 H, t, J = 9,31 Hz), 5,03 - 5,13 (2 H, m), 4,51 (1 H, t, J = 7,93 Hz), 4,44 (1 H, t, J = 7,78 Hz), 3,65 (1 H, s a), 3,51 - 3,60 (7 H, m), 3,29 - 3,42 (7 H, m), 2,35 - 2,47 (2 H, m), 2,20 - 2,33 (2 H, m), 2,01 - 2,11 (2 H, m), 1,83 - 1,92 (3 H, m), 1,63 (1 H, d, J = 12,21 Hz), 1,57 (1 H, d, J = 11,60 Hz), 0,96 - 1,09 (12 H, m), 0,89 (4 H, d, J = 6,71 Hz), 0,72 (2 H, s a).



Ejemplo 78

5 ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(6'-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2,2'-binaftalen-6-il)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo

10 Se añadió HATU (91 mg, 0,240 mmol) a una solución en agitación de 6,6'-bis(2-((1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2,2'-binaftil (Intermedio 133) (43,9 mg, 0,080 mmol) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (42,0 mg, 0,240 mmol) en DMF (1 ml) y DIPEA (0,14 ml, 0,80 mmol) y la solución de color pardo transparente se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparativa (MeOH/agua con TFA al 0,1 %) se purificó para producir una sal TFA de ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(6'-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2,2'-binaftalen-6-il)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo (28,9 mg) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 1,788 min; m/z 863,46 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 1 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100%/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0%/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10%/H₂O al 90%/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el Disolvente B fue H₂O al 10%/MeOH al 90%/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,37 (s, 2 H), 8,29 (d, J = 1,0 Hz, 2 H), 8,15 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 8,06 - 8,13 (m, 4 H), 7,97 (s, 2 H), 7,86 (dd J = 8,7, 1,6 Hz, 2 H), 5,17 (dd J = 9,3, 7,0 Hz, 2 H), 4,57 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,80 - 3,86 (m, 2 H), 3,68 (s, 6 H), 2,71 (dd J = 13,7, 9,4 Hz, 2 H), 2,46 - 2,56 (m, 2 H), 2,15 - 2,25 (m, 2 H), 2,09 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 1,08-1,16 (m, 2 H), 1,03 (d, J = 6,8 Hz, 6 H), 0,92 - 0,96 (m, 6 H), 0,88 - 0,96 (m, 2 H).

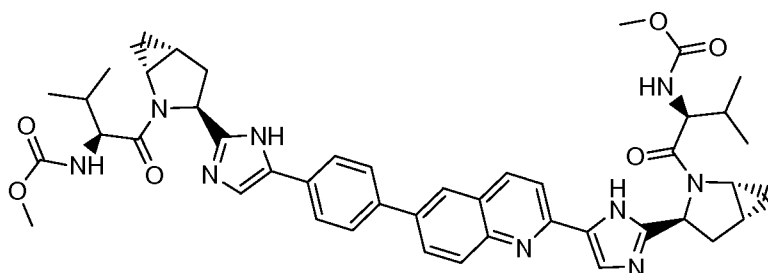


Ejemplo 79

35 ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(6-(4-(2-((1R,5R)-2-((2S)-2-((2R,4r,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-2-((metoxicarbonil)amino)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo

40 Se añadió HATU (35,4 mg, 0,093 mmol) a una solución en agitación de una sal TFA de (2S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(5-(6-(4-(2-((1R,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamato de metilo (47 mg, 0,072 mmol) y ácido (S)-2-((2R,4r,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-2-(metoxicarbonilamino)acético (23 mg, 0,093 mmol) en DMF (1 ml) y DIPEA (0,050 ml, 0,29 mmol) y la reacción se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se purificó por HPEC preparativa (MeOH/agua con TFA al 0,1 %) para producir una sal TFA de ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(6-(4-(2-((1R,5R)-2-((2S)-2-((2R,4r,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-2-((metoxicarbonil)amino)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo (31,3 mg) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 1,670 min; m/z 883,43 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x30 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del

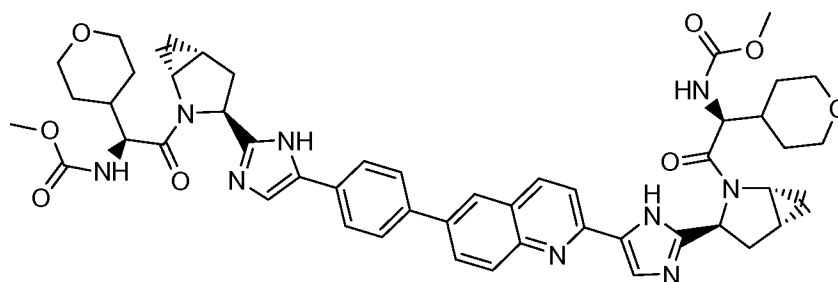
detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 1 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el Disolvente B fue H₂O al 10 %/MeOH al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,28 (d, J = 1,0 Hz, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,12 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 8,07 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,93 - 7,99 (m, 4 H), 7,82 - 7,92 (m, 4 H), 5,15 (td, J = 9,6, 6,9 Hz, 2 H), 4,58 (t, J = 7,4 Hz, 2 H), 3,79 - 3,86 (m, 2 H), 3,68 (s, 6 H), 3,43-3,53 (m, 2 H), 2,65 - 2,75 (m, 2 H), 2,50 (ddd, J = 13,6, 6,7, 6,5 Hz, 2 H), 2,04 - 2,24 (m, 4 H), 1,54 - 1,62 (m, 1 H), 1,45 - 1,53 (m, 1 H), 0,84 - 1,21 (m, 18 H).



Ejemplo 80

15 ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(6-(4-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-2-quinolinil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo

se añadió HATU (64,1 mg, 0,169 mmol) a una solución de una sal HCl de 2-(2-((1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-6-(4-(2-((1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)quinolina (Intermedio 139) (50 mg, 0,073 mmol) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (29,5 mg, 0,169 mmol) en DMF (1 ml) y DIPEA (0,115 ml, 0,660 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La reacción se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (H₂O-MeOH con tampón TFA al 0,1 %) para producir una sal TFA de ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(6-(4-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-2-quinolinil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo (55,3 mg) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 2,883 min; m/z 814,65 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x30 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 1 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el Disolvente B fue H₂O al 10 %/MeOH al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización.

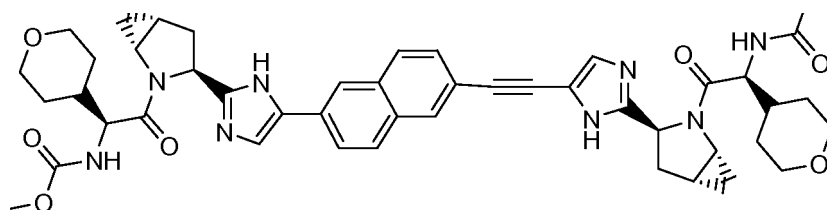


Ejemplo 81

40 ((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-(6-(4-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-2-quinolinil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo

Se añadió HATU (64,1 mg, 0,169 mmol) a una solución de una sal HCl de 2-(2-((1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-6-(4-(2-((1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)quinolina (Intermedio 139) (50 mg, 0,073 mmol) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acético (36,6 mg, 0,169 mmol) en DMF (1 ml) y DIPEA (0,12 ml, 0,66 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La reacción se diluyó

con MeOH, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (H₂O-MeOH con tampón TFA al 0,1 %) para producir una sal TFA de ((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-(6-(4-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-2-quinolinil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo (64,8 mg) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 2,553 min; m/z 898,70 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x30 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 1 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el Disolvente B fue H₂O al 10 %/MeOH al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización.



15

Ejemplo 82

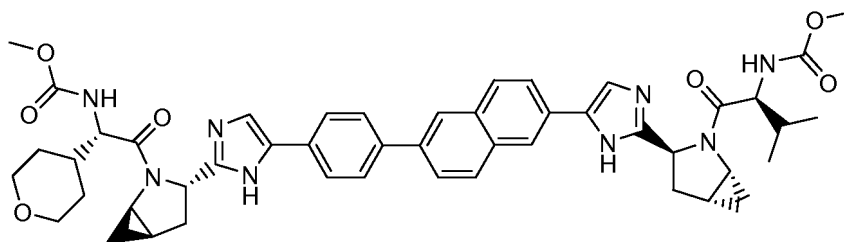
((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)etinil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo

20

Se añadió HATU (102 mg, 0,269 mmol) a una solución en agitación de una sal HCl de (1R,3S,5R)-3-(5-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-imidazol-4-il)etinil)naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano (60 mg, 0,134 mmol) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acético (58,4 mg, 0,269 mmol) en DMF (1,2 ml) y DIPEA (0,19 ml, 1,1 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 2 h. La reacción se diluyó con metanol y se purificó por HPLC preparativa (MeOH/agua, con un tampón acetato amónico) para producir ((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)etinil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo (48,9 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. tiempo de retención CL-EM 2,572 min; m/z 845,65 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el Disolvente B fue H₂O al 10 %/MeOH al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,14 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,80 - 7,87 (m, 3 H), 7,51 (dd J = 8,5, 1,5 Hz, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 5,16 (dd J = 8,8, 5,0 Hz, 1 H), 5,11 (dd J = 8,8, 4,5 Hz, 1 H), 4,66 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 4,63 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 3,90 - 3,98 (m, 4 H), 3,67 (s, 6 H), 3,63 - 3,76 (m, 2 H), 3,33 - 3,44 (m, 4 H), 2,32 - 2,56 (m, 4 H), 1,98-2,10 (m, 4 H), 1,35 - 1,67 (m, 8 H), 1,08 - 1,16 (m, 2 H), 0,78 (s a, 2 H).

35

40



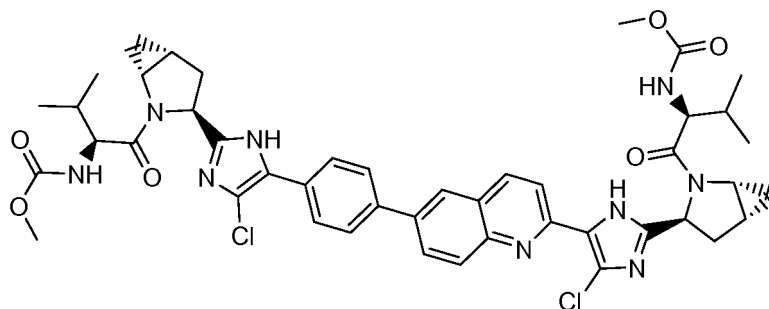
45

Ejemplo 83

((1S)-2-((1R,5R)-3-(4-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo

50

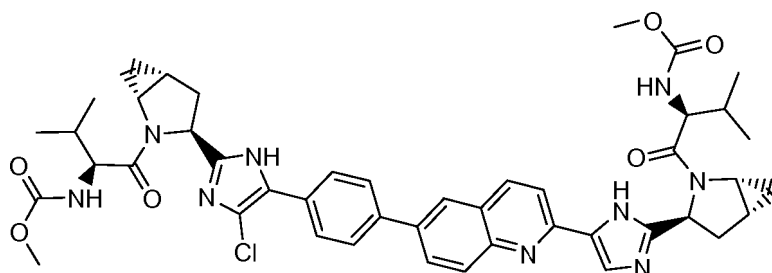
Se añadió HATU (27,8 mg, 0,073 mmol) a una solución de (2S)-1-((1R,3S,5R)-3-(5-(6-(4-(2-((1R,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo (Intermedio 131) (40 mg, 0,061 mmol) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acético (15,90 mg, 0,073 mmol), se disolvieron en DMF (0,5 ml) y DIPEA (0,053 ml, 0,31 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 2 h. La reacción se diluyó con metanol y se purificó por HPLC preparativa (MeOH/agua con un tampón acetato amónico) para producir ((1S)-2-((1R,5R)-3-(4-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo (3,5 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. tiempo de retención CL-EM 2,785 min; m/z 855,74 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el Disolvente B fue H₂O al 10 %/MeOH al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,17 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,93 (dd J = 8,5, 3,0 Hz, 2 H), 7,77 - 7,86 (m, 6 H), 7,44 (s, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 5,20 (dd J = 8,9, 4,6 Hz, 1 H), 5,15 (dd J = 8,8, 5,0 Hz, 1 H), 4,66 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 4,61 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 3,90 - 3,99 (m, 2 H), 3,68 (s, 6 H), 3,64 - 3,76 (m, 3 H), 3,34 - 3,43 (m, 3 H), 2,39 - 2,61 (m, 4 H), 2,12 - 2,23 (m, 1 H), 1,99 - 2,10 (m, 2 H), 1,52 - 1,67 (m, 2 H), 1,41 - 1,51 (m, 1 H), 1,08 - 1,18 (m, 2 H), 1,02 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 0,94 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 0,76 - 0,84 (m, 2 H).



25 Ejemplo 84

((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-cloro-5-(6-(4-(4-cloro-2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)-2-quinolinil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo y

30



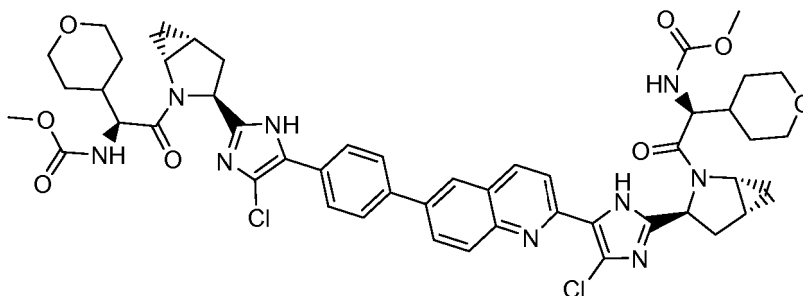
Ejemplo 85

35 ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(6-(4-(4-cloro-2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)-2-quinolinil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo

40 Se añadió N-clorosuccinimida (6,01 mg, 0,045 mmol) a una solución en agitación de una sal TFA de ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(6-(4-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-2-quinolinil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo (Ejemplo 80) (26 mg, 0,022 mmol) en DMF (0,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 16 h. La reacción se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (EtO-MeOH con tampón TFA al 0,1 %) para producir dos productos: 1) Una sal TFA de ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-cloro-5-(6-(4-(4-cloro-2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)-2-quinolinil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo (12,4 mg) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 3,871 min; m/z 882,55 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un

45

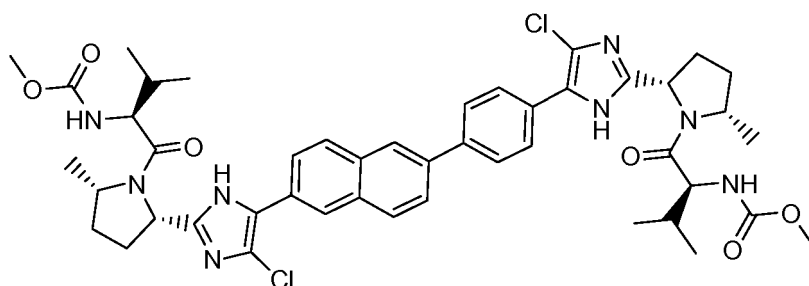
cromatógrafo líquido equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el Disolvente B fue H₂O al 10 %/MeOH al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,53 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 8,26 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,17 (s, 2 H), 7,82 - 7,93 (m, 4 H), 5,16 (dd *J* = 8,8, 5,3 Hz, 1 H), 5,06 (t, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 4,53 - 4,63 (m, 2 H), 3,68 - 3,76 (m, 2 H), 3,67 (s, 6 H), 2,44 - 2,60 (m, 4 H), 2,11 - 2,24 (m, 2 H), 1,97 - 2,09 (m, 2 H), 1,09 - 1,18 (m, 2 H), 1,03 (dd *J* = 6,8, 3,3 Hz, 6 H), 0,95 (dd *J* = 6,8, 2,4 Hz, 6 H), 0,75 - 0,87 (m, 2 H). 2) Una sal TFA de ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(6-(4-(4-cloro-2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)-2-quinolinil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo (4,8 mg) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 2,98 min; m/z 848,60 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el Disolvente B fue H₂O al 10 %/MeOH al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,64 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,25 - 8,29 (m, 2 H), 8,09 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,86 - 7,96 (m, 4 H), 5,18 - 5,25 (m, 1 H), 5,03 - 5,09 (m, 1 H), 4,53 - 4,62 (m, 2 H), 3,64 - 3,83 (m, 2 H), 3,64 - 3,69 (m, 6 H), 2,42 - 2,70 (m, 4 H), 1,97 - 2,24 (m, 4 H), 1,08 - 1,17 (m, 2 H), 1,02 (dd *J* = 6,8, 2,4 Hz, 6 H), 0,94 (t, *J* = 6,8 Hz, 6 H), 0,76 - 0,91 (m, 2 H).



Ejemplo 86

30 ((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-cloro-5-(6-(4-(4-cloro-2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)-2-quinolinil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo

Se añadió N-clorosuccinimida (6,68 mg, 0,050 mmol) a una solución de una sal TFA de ((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-(6-(4-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-2-quinolinil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo (Ejemplo 81) (31 mg, 0,025 mmol) en DMF (0,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 16 h. La reacción se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (H₂O-MeOH con tampón TFA al 0,1 %) para producir ((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-cloro-5-(6-(4-(4-cloro-2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)-2-quinolinil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo (12,1 mg) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 3,511 min; m/z 484,17 (1/2 MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el Disolvente B fue H₂O al 10 %/MeOH al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,60 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 8,27 - 8,33 (m, 2 H), 8,21 (s, 2 H), 7,89 - 7,95 (m, 2 H), 7,83 - 7,88 (m, 2 H), 5,15 (dd *J* = 8,7, 5,6 Hz, 1 H), 5,05 (dd *J* = 8,3, 6,3 Hz, 1 H), 4,64 (dd *J* = 11,3, 7,8 Hz, 2 H), 3,87 - 4,00 (m, 4 H), 3,73 - 3,81 (m, 2 H), 3,68 (s, 6 H), 3,33 - 3,48 (m, 4 H), 2,41 - 2,61 (m, 4 H), 1,95 - 2,16 (m, 4 H), 1,39 - 1,70 (m, 8 H), 1,06 - 1,18 (m, 2 H), 0,81 (m, 2 H).



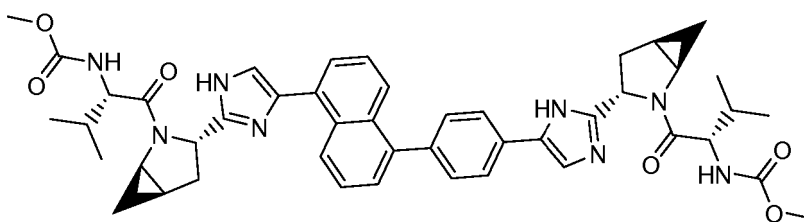
Ejemplo 87

- 5 ((1S)-1-(((2S,5S)-2-(4-cloro-5-(4-(6-(4-cloro-2-((2S,5S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-5-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-5-metil-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo

10 Se añadió N-clorosuccinimida (18,88 mg, 0,141 mmol) a una solución en agitación de una sal TFA de ((1S)-1-(((2S,5S)-2-(4-(4-(6-(2-((2S,5S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-5-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-5-metil-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo (105 mg, 0,129 mmol) en DMF (3,0 ml) y después la reacción se lavó abundantemente con nitrógeno, se cerró herméticamente, se calentó a 50 °C durante una noche. Mediante CL-EM a 1,3:1,6:1 de material de partida: mono-Cl (presumiblemente ambos regioisómeros: dicloro). La reacción se concentró, se disolvió en MeOH, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (MeOH/agua con un tampón TFA) para producir material de partida recuperado (36,2 mg), una mezcla de los dos regioisómeros mono-cloroimidazol (56,6 mg) (Ejemplo 94 y Ejemplo 95) y una sal TFA de ((1S)-1-(((2S,5S)-2-(4-cloro-5-(4-(6-(4-cloro-2-((2S,5S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-5-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-5-metil-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo (20,4 mg) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 2,482 min; m/z 885,84 (MH+).

20 Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 1 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el Disolvente B fue H₂O al 10 %/MeOH al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización.

25



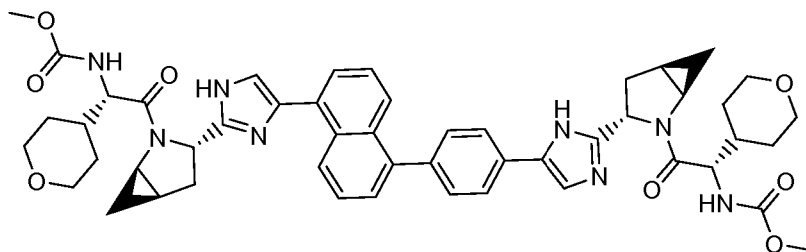
30 Ejemplo 88

- 35 ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(4-(5-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-1-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo

40 Se añadió HATU (62,8 mg, 0,165 mmol) a una solución en agitación de una sal HCl de (1R,3S,5R)-3-(5-(4-(5-(2-((1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-imidazol-4-il)naftalen-1-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano (Intermedio 144) (42,6 mg, 0,066 mmol) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (28,9 mg, 0,165 mmol) en DMF (0,8 ml) y DIPEA (0,092 ml, 0,53 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 2 h. La reacción se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (MeOH/agua con tampón TFA) para producir una sal TFA de ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(4-(5-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-1-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo (53,7 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. tiempo de retención CL-EM 2,821 min; m/z 813,88 (MH+). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min en donde el

45

Disolvente A fue MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el Disolvente B fue H₂O al 10 %/MeOH al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,06 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,98 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,91 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H), 7,78 (s, 1 H), 7,65 - 7,73 (m, 4 H), 7,59 - 7,64 (m, 2 H), 5,18 (ddd, *J* = 12,5, 9,2, 7,0 Hz, 2 H), 4,59 (dd *J* = 6,4, 3,4 Hz, 2 H), 3,80 - 3,87 (m, 2 H), 3,69 (s, 6 H), 2,73 (dt, *J* = 13,4, 9,2 Hz, 2 H), 2,48 - 2,59 (m, 2 H), 2,18 - 2,28 (m, 2 H), 2,10 (s a, 2 H), 1,08 - 1,15 (m, 2 H), 1,06 (d, *J* = 7,0 Hz, 3 H), 1,04 (d, *J* = 7,0 Hz, 3 H), 0,99 (d, *J* = 6,7 Hz, 3 H), 0,95 (d, *J* = 6,7 Hz, 3 H), 0,89 - 0,94 (m, 2 H).



10

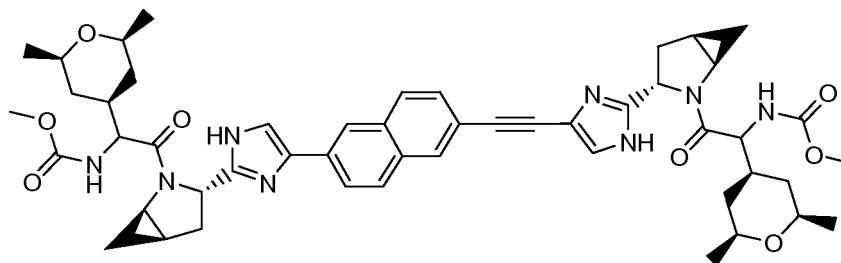
Ejemplo 89

((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-(4-(5-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-1-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo

15

Se añadió HATU (62,8 mg, 0,165 mmol) a una solución en agitación de una sal HCl de (1R,3S,5R)-3-(5-(4-(5-(2-((1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-imidazol-4-il)naftalen-1-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano (Intermedio 144) (42,6 mg, 0,066 mmol) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acético (35,9 mg, 0,165 mmol) en DMF (0,8 ml) y DIPEA (0,092 ml, 0,53 mmol) y la reacción se agitó durante 4 h. La reacción se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (MeOH/agua con tampón acetato amónico) para producir ((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-(4-(5-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-1-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo (42,6 mg, 0,066 mmol) en forma de un sólido de color blanquecino. tiempo de retención CL-EM 1,965 min; *m/z* 897,59 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x30 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 1 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 5 %/H₂O al 95 %/acetato amónico 10 mM y el Disolvente B fue H₂O al 5 %/MeOH al 95 %/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,23 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 7,91 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,82 (d, *J* = 8,2 Hz, 2 H), 7,52 - 7,59 (m, 2 H), 7,44 - 7,51 (m, 4 H), 7,41 (s, 1 H), 7,21 (s, 1 H), 5,23 (dd *J* = 8,9, 4,6 Hz, 1 H), 5,18 (dd *J* = 8,9, 4,9 Hz, 1 H), 4,68 (dd *J* = 7,5, 2,6 Hz, 2 H), 3,89 - 4,01 (m, 4 H), 3,70 - 3,77 (m, 2 H), 3,69 (s, 6 H), 3,35 - 3,45 (m, 4 H), 2,43 - 2,63 (m, 4 H), 2,00 - 2,14 (m, 4 H), 1,52 - 1,71 (m, 6 H), 1,41 - 1,52 (m, 2 H), 1,10 - 1,18 (m, 2 H), 0,79 - 0,86 (m, 2 H).

35



40

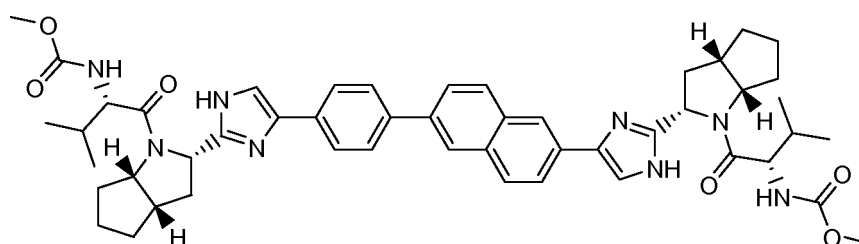
Ejemplo 90

((1S)-1-((2R,4r,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-((6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((2R,4r,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-2-((metoxicarbonil)amino)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)etil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxoetil)carbamato de metilo

45

Una sal HCl de (1R,3S,5R)-3-(5-(6-((2-((1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-imidazol-4-il)etil)naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano (Intermedio 124) (50 mg, 0,073 mmol), ácido 2-((2R,4r,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-2-(metoxicarbonilamino)acético (Cap-179 estereoisómero 2) (36,9 mg, 0,151 mmol),

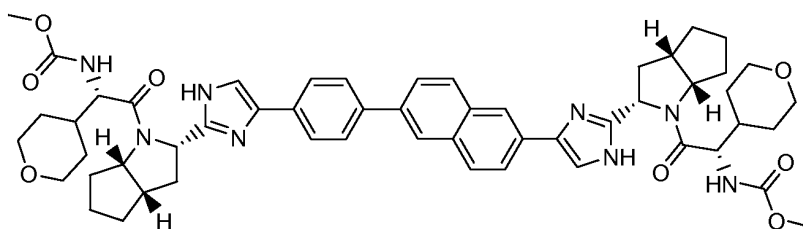
Se combinaron HATU (58,6 mg, 0,154 mmol) y DIEA (0,077 ml, 0,441 mmol) en DMF (3 ml) y la solución de color amarillo resultante se agitó a ta durante 15 h. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se disolvió de nuevo en metanol y se purificó por HPLC preparativa (Disolvente A: MeOH al 10 %/agua al 90 %/TFA al 0,1 %; Disolvente B: MeOH al 90 %/agua al 10 %/TFA al 0,1 %; Columna: Sunfire Prep MS C18 30 x 100mm 5u; Longitud de onda: 220 nM; Caudal: 40 ml/min; Gradiente: B al 10 % a B al 80 % durante 30 min con un tiempo de espera de 5 min) para producir una sal TFA de ((1S)-1-((2R,4r,6S)-2,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-((6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((2R,4r,6S)-2,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)-2-((metoxicarbonil)amino)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)etinin)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxoetil)carbamato de metilo (43 mg) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM [M+H]⁺ = 902; Tr = 1,93 min es producto. Columna PHENOMENEX® 10u C18 3,0x50mm; % B inicio: 0, % B final: 100 Disolvente A: MeOH al 10 %/H₂O al 90 % + TFA al 1 %; Disolvente B: MeOH al 90%/H₂O al 10% + TFA al 1 %; caudal 4 ml/min. Tiempo de ejecución: 5 min. Pureza = 98 %. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,38 (1 H, s a), 8,14 - 8,22 (1 H, m), 8,09 (1 H, d, J = 8,85 Hz), 7,93 - 8,00 (2 H, m), 7,62 (1 H, d, J = 8,85 Hz), 7,25 (2 H, t, J = 7,48 Hz), 5,02 (2 H, t, J = 6,87 Hz), 4,51 (1 H, dd, J = 7,78, 6,56 Hz), 4,45 (1 H, t, J = 7,93 Hz), 3,82 (1 H, s a), 3,67 (1 H, d, J = 13,73 Hz), 3,54 (6 H, s), 3,31-3,42 (3 H, m), 2,33 (2 H, s a), 1,85 - 1,97 (2 H, m), 1,43 - 1,52 (1 H, m), 1,22 - 1,31 (1 H, m), 1,03 - 1,12 (10 H, m), 0,89 - 1,01 (9 H, m), 0,82 (1 H, s a), 0,75 (1 H, s a).



20 Ejemplo 91

((1S)-1-(((2S,3aS,6aS)-2-(4-(6-(4-(2-((2S,3aS,6aS)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)octahidrociclopenta[b]pirrol-2-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)hexahidrociclopenta[b]pirrol-1(2H)-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo

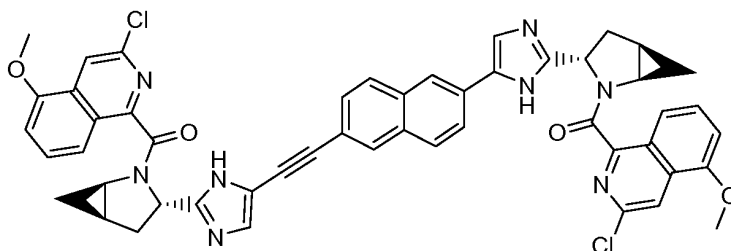
Se añadió HATU (60,9 mg, 0,160 mmol) a una solución en agitación de una sal HCl de (2S,3aS,6aS)-2-(4-(6-(2-((2S,3aS,6aS)-octahidrociclopenta[b]pirrol-2-il)-1H-imidazol-4-il)naftalen-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)octahidrociclopenta[b]pirrol (51 mg, 0,073 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (Intermedio 147) (28,1 mg, 0,160 mmol) y DIPEA (0,076 ml, 0,44 mmol) en DCM (1,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción en bruto se concentró a sequedad y se purificó por HPLC preparativa (tampón TFA) para producir una sal TFA de ((1S)-1-(((2S,3aS,6aS)-2-(4-(6-(4-(2-((2S,3aS,6aS)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)octahidrociclopenta[b]pirrol-2-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)hexahidrociclopenta[b]pirrol-1(2H)-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo (23,7 mg) en forma de un sólido de color blanco. tiempo de retención CL-EM 2,462 min; m/z 867,8 (MH⁻). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x30 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 1 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 5 %/H₂O al 95 %/acetato amónico 10 mM y el Disolvente B fue H₂O al 5 %/acetonitrilo al 95 %/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización.



45 Ejemplo 92

((1S)-2-((2S,3aS,6aS)-2-(4-(6-(2-((2S,3aS,6aS)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetil)hexahidrociclopenta[b]pirrol-2(2H)-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)hexahidrociclopenta[b]pirrol-1(2H)-il)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo

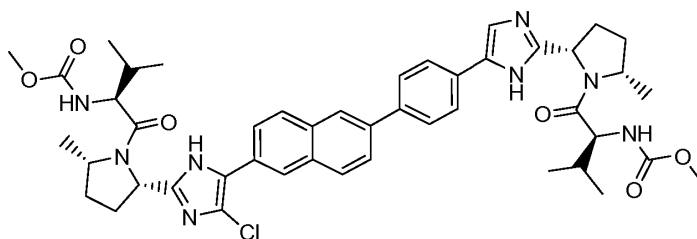
Se añadió HATU (62,1 mg, 0,163 mmol) a una solución en agitación de una sal HCl de (2S,3aS,6aS)-2-(4-(4-(6-(2-((2S,3aS,6aS)-octahidrociclopenta[b]pirrol-2-il)-1H-imidazol-4-il)naftalen-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)octahidrociclopenta[b]pirrol (51 mg, 0,073 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (Intermedio 147) (52 mg, 0,074 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acético (35,5 mg, 0,163 mmol) y DIPEA (0,078 ml, 0,45 mmol) en DCM (1,5 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción en bruto se concentró a sequedad y se purificó por HPLC preparativa 9 tampón TFA) para producir una sal TFA de ((1S)-2-((2S,3aS,6aS)-2-(4-(4-(6-(2-((2S,3aS,6aS)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)hexahidrociclopenta[b]pirrol-2(2H)-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)hexahidrociclopenta[b]pirrol-1 (2H)-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo (25,8 mg) en forma de un sólido de color blanco. tiempo de retención CL-EM 2,350 min; m/z 477,5 (1/2 MH+). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x30 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 1 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 5 %/H₂O al 95 %/acetato amónico 10 mM y el Disolvente B fue H₂O al 5 %/acetonitrilo al 95 %/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización.



20 Ejemplo 93

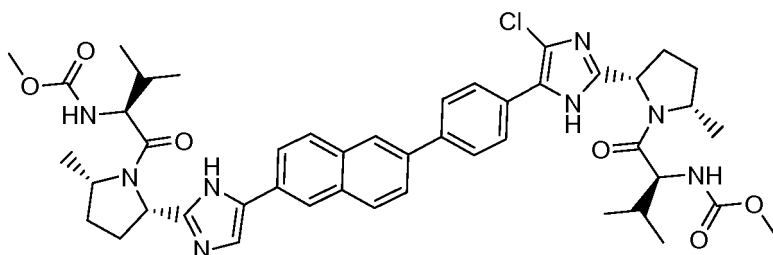
3-Cloro-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(6-((2-((1R,3S,5R)-2-((3-cloro-5-metoxi-1-isoquinolinil)carbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)etilil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-5-metoxiisoquinolina

Se añadió HATU (48,1 mg, 0,127 mmol) a una solución de una sal HCl de (1R,3S,5R)-3-(5-(6-((2-((1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-imidazol-4-il)etilil)naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano (Intermedio 124) (30 mg, 0,051 mmol) y ácido 3-cloro-5-metoxiisoquinolin-1-carboxílico (30,1 mg, 0,127 mmol) en DMF (0,8 ml) y DIPEA (0,071 ml, 0,45 mmol) y se agitó a ta durante una noche. La reacción se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (MeOH/agua con un tampón NH₄OAc) y se volvió a purificar por HPLC preparativa (MeOH/agua con un tampón TFA) para producir una sal TFA de 3-cloro-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(6-((2-((1R,3S,5R)-2-((3-cloro-5-metoxi-1-isoquinolinil)carbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)etilil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-5-metoxiisoquinolina (40,9 mg) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 3,621 min; m/z 887,34 (MH+). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el Disolvente B fue H₂O al 10 %/MeOH al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización.



45 Ejemplo 94

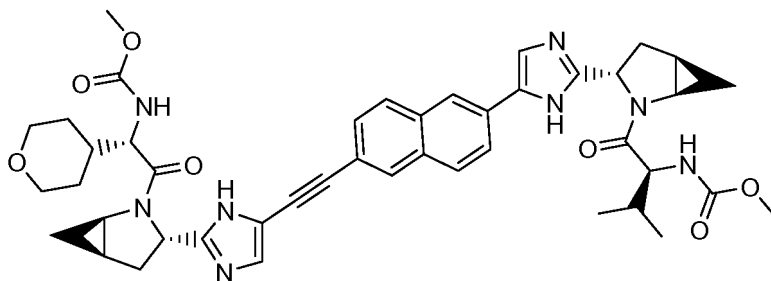
((1S)-1-(((2S,5S)-2-(4-(4-(6-(4-cloro-2-((2S,5S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-5-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-5-metil-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo y



Ejemplo 95

- 5 ((1S)-1-(((2S,5S)-2-(4-cloro-5-(4-(6-(2-((2S,5S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-5-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-5-metil-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo

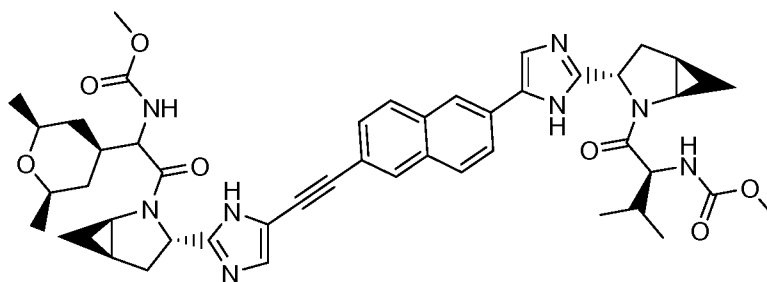
Estos dos compuestos se prepararon en la reacción que preparó ((1S)-1-(((2S,5S)-2-(4-cloro-5-(4-(6-(4-cloro-2-
 10 ((2S,5S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-5-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-5-metil-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo (Ejemplo 87) y se aislaron como una mezcla de regioisómeros mono-cloroimidazol. Los dos regioisómeros se separaron por SCFC en una columna CHIRALCEL® OJ-H (30 x 250mm, 5µm) usando disolventes: CO₂ al 75 % - EtOH al 25 %/DEA al 0,1 %. La regioquímica absoluta de los dos regioisómeros de monocloroimidazol no se determinó, por lo que cada uno se asignó arbitrariamente. Ejemplo 94: Se aisló ((1S)-1-(((2S,5S)-2-(4-(4-(6-(4-cloro-2-((2S,5S)-1-((2S)-2-
 15 ((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-5-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-5-metil-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo (18,6 mg) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 3,756 min; m/z 851,62 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el Disolvente B fue H₂O al 10 %/MeOH al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. Ejemplo 95: Se aisló ((1S)-1-(((2S,5S)-2-(4-cloro-5-(4-(6-(2-((2S,5S)-1-
 20 ((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-5-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-5-metil-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo (24,1 mg) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 3,770 min; m/z 851,64 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el Disolvente B fue H₂O al 10 %/MeOH al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización.



Ejemplo 96

- 40 ((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-((6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)etnil)-1H-imidazol-2-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo
- 45 Se añadió HCl 4 M (0,370 ml, 1,48 mmol) en dioxano a una solución de 3-(5-((6-(2-((1R,3S,5R)-2-((S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-imidazol-5-il)naftalen-2-il)etnil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*terc*-butilo (Intermedio 150) (69 mg, 0,074 mmol) en

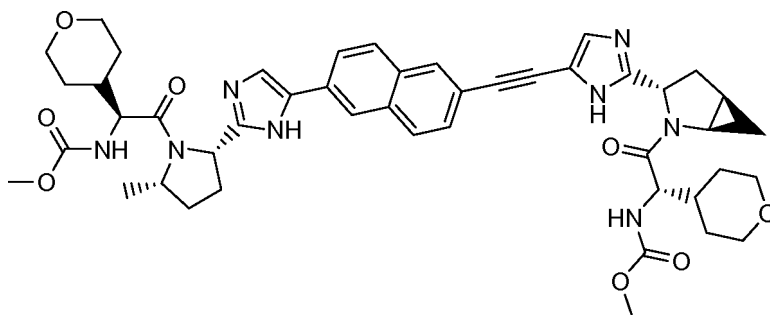
dioxano (2 ml) y la suspensión se agitó durante 1,5 h. Después, la mezcla de reacción se concentró en una corriente de nitrógeno y el producto intermedio se trató con ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acético (20,9 mg, 0,096 mmol), DMF (1,5 ml), DIPEA (0,078 ml, 0,44 mmol) y finalmente HATU (36,6 mg, 0,096 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche, se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (MeOH/agua con TFA al 0,1 %) para producir una sal TFA de ((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-((6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)etil)etil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo (35,3 mg) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 2,726 min; m/z 803,74 (MH+). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el Disolvente B fue H₂O al 10 %/MeOH al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,27 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 8,06 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,98 - 8,02 (m, 2 H), 7,88 (dd J = 8,7, 1,6 Hz, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,67 (dd J = 8,5, 1,5 Hz, 1 H), 5,15 (dd J = 9,3, 7,0 Hz, 1 H), 5,09 (dd J = 9,0, 6,3 Hz, 1 H), 4,59 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 4,56 (d, J = 6,5 Hz, 1 H), 3,91 - 4,00 (m, 2 H), 3,74 - 3,84 (m, 2 H), 3,67 (s, 6 H), 3,34-3,45 (m, 2 H), 2,70 (dd J = 13,6, 9,5 Hz, 1 H), 2,61 (dd J = 13,8, 8,8 Hz, 1 H), 2,40 - 2,54 (m, 2 H), 2,14 - 2,23 (m, 1 H), 2,01 - 2,13 (m, 3 H), 1,56 - 1,64 (m, 1 H), 1,38 - 1,55 (m, 3 H), 1,05 - 1,14 (m, 2 H), 1,01 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 0,92 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 0,82 - 0,92 (m, 2 H).



25 Ejemplo 97

((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(6-((2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((2R,4r,6S)-2,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)-2-((metoxicarbonil)amino)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)etil)etil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo

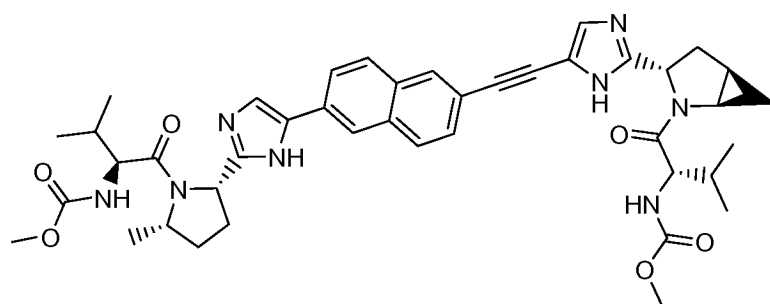
Se añadió HCl 4 M (0,34 ml, 1,3 mmol) en dioxano a una solución de 3-(5-((6-(2-((1R,3S,5R)-2-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-imidazol-5-il)naftalen-2-il)etil)etil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato (1R,3S,5R)-*terc*-butilo (Intermedio 150) (62,7 mg, 0,067 mmol) en dioxano (2 ml), la suspensión se agitó durante 1,5 h. Después, la reacción se concentró en una corriente de nitrógeno a sequedad y después se trató con ácido 2-((2R,4r,6S)-2,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)-2-(metoxicarbonilamino)acético (Cap-179 estereoisómero 2) (21,45 mg, 0,087 mmol), DMF (1,5 ml), DIPEA (0,071 ml, 0,40 mmol) y finalmente HATU (33,3 mg, 0,087 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche, se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (MeOH/agua con TFA al 0,1 %) para producir una sal TFA de ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(6-((2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((2R,4r,6S)-2,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)-2-((metoxicarbonil)amino)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)etil)etil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo (28 mg) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 2,898 min; m/z 831,80 (MH+). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el Disolvente B fue H₂O al 10 %/MeOH al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,27 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,05 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,98 - 8,02 (m, 2 H), 7,88 (dd J = 8,5, 1,8 Hz, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,66 (dd J = 8,5, 1,5 Hz, 1 H), 5,15 (dd J = 9,2, 6,9 Hz, 1 H), 5,10 (dd J = 9,0, 6,3 Hz, 1 H), 4,56 (t, J = 6,0 Hz, 2 H), 3,73 - 3,85 (m, 2 H), 3,67 (s, 6 H), 3,43 - 3,54 (m, 2 H), 2,70 (dd J = 13,7, 9,4 Hz, 1 H), 2,61 (dd J = 13,6, 9,0 Hz, 1 H), 2,40 - 2,54 (m, 2 H), 2,01 - 2,23 (m, 4 H), 1,55 - 1,64 (m, 1 H), 1,46 (d, J = 12,0 Hz, 1 H), 1,17 (dd J = 6,0, 4,3 Hz, 6 H), 1,04 - 1,13 (m, 3 H), 1,01 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 0,96 - 1,03 (m, 1 H), 0,92 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 0,88 - 0,93 (m, 1 H), 0,82 - 0,87 (m, 1 H).



Ejemplo 98

5 ((1S)-2-((2S,5S)-2-(4-(6-((2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabiclo [3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)etiril)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-5-metil-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo

se añadió HATU (43,2 mg, 0,114 mmol) a una sal HCl de (1R,3S,5R)-3-(4-((6-(2-((2S,5S)-5-metilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-4-il)naftalen-2-il)etiril)-1H-imidazol-2-il)-2-azabiclo[3.1.0]hexano (Intermedio 154) (27 mg, 0,045 mmol) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acético (24,7 mg, 0,114 mmol) en DMF (1 ml) y DIPEA (0,056 ml, 0,32 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La reacción se concentró en una corriente de nitrógeno, se disolvió en MeOH, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (MeOH/agua con tampón TFA al 0,1 %) para producir una sal TFA de ((1S)-2-((2S,5S)-2-(4-(6-((2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabiclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)etiril)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-5-metil-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo (31,4 mg) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 2,658 min; m/z 847,80 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100%/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0%/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el Disolvente B fue H₂O al 10 %/MeOH al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. La RMN ¹H se presenta como una mezcla ~ 1:3,5 de rotámeros. La RMN ¹H para el rotámero principal es: RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,29 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 8,06 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 8,01 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,89 (dd J = 8,7, 1,6 Hz, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,67 (dd J = 8,4, 1,4 Hz, 1 H), 5,19 (dd J = 10,5, 7,0 Hz, 1 H), 5,09 (dd J = 8,9, 6,4 Hz, 1 H), 4,59 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 4,22 (d, J = 9,3 Hz, 1 H), 3,86 - 4,00 (m, 4 H), 3,72 - 3,82 (m, 2 H), 3,67 (s, 6 H), 3,23 - 3,45 (m, 4 H), 2,50 - 2,70 (m, 2 H), 2,24 - 2,50 (m, 3 H), 1,90 - 2,13 (m, 4 H), 1,70 - 1,85 (m, 1 H), 1,57 (d, J = 6,5 Hz, 3 H), 1,30 - 1,64 (m, 6 H), 1,23 (d, J = 11,5 Hz, 1 H), 1,04 - 1,12 (m, 1 H), 0,85 (s a, 1 H).

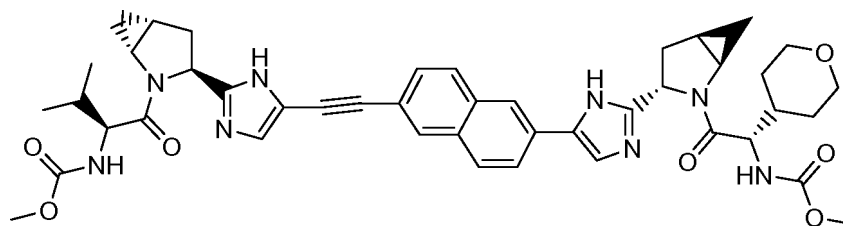


Ejemplo 99

35 ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-((6-(2-((2S,5S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-5-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)etiril)-1H-imidazol-2-il)-2-azabiclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo

Se añadió HATU (43,2 mg, 0,114 mmol) a una solución en agitación de una sal HCl de (1R,3S,5R)-3-(4-((6-(2-((2S,5S)-5-metilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-4-il)naftalen-2-il)etiril)-1H-imidazol-2-il)-2-azabiclo[3.1.0]hexano (Intermedio 154) (10,1 mg, 0,017 mmol) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (7,44 mg, 0,042 mmol) en DMF (0,5 ml) y DIPEA (0,021 ml, 0,119 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La reacción se concentró, se disolvió en MeOH, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (MeOH/agua con tapón TFA al 0,1 %) para producir una sal TFA de ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-((6-(2-((2S,5S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-5-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)etiril)-1H-imidazol-2-il)-2-azabiclo[3.1.0]hex-2-

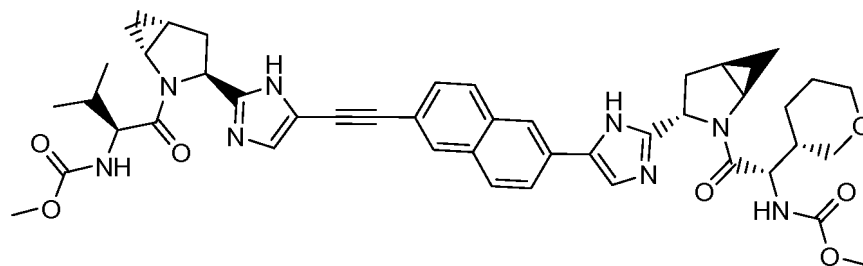
il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo (9,3 mg) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 2,930 min; m/z 763,75 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100%/Disolvente B al 0% a Disolvente A al 0%/Disolvente B al 100%, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10%/H₂O al 90%/ácido trifluoroacético al 0,1% y el Disolvente B fue H₂O al 10%/MeOH al 90%/ácido trifluoroacético al 0,1%. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. La RMN ¹H se presenta como una mezcla ~1:3 de rotámeros, los datos para el rotámero principal es: RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,30 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,07 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,99 - 8,03 (m, 2 H), 7,90 (dd J = 8,5, 1,5 Hz, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,65 - 7,71 (m, 1 H), 5,19 (dd J = 10,2, 6,9 Hz, 1 H), 5,10 (dd J = 9,2, 6,4 Hz, 1 H), 4,55 (d, J = 6,5 Hz, 1 H), 4,13 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 3,67 (s, 6 H), 3,65 - 3,79 (m, 2 H), 1,95 - 2,68 (m, 8 H), 1,57 (d, J = 6,5 Hz, 3 H), 1,31 (d, J = 6,3 Hz, 1 H), 1,01 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), 0,98 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), 0,93 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 0,88 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 0,84 - 1,14 (m, 2 H).



Ejemplo 100

((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-(6-((2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)etil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo

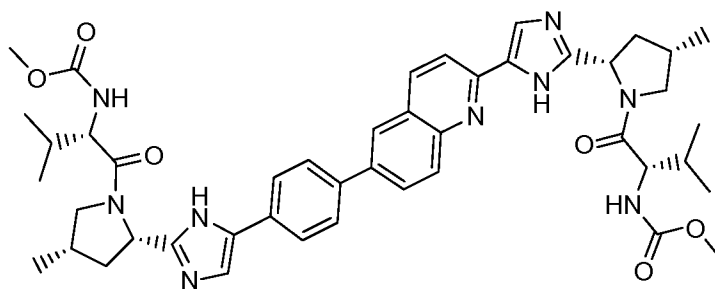
Se añadió HCl 4 M (0,32 ml, 1,3 mmol) en dioxano a una mezcla de una sal TFA de 3-(5-(6-((2-((1R,3S,5R)-2-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-imidazol-5-il)etil)naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*terc*-butilo (Intermedio 158) (60 mg, 0,064 mmol) en dioxano (0,5 ml) y la reacción se agitó vigorosamente durante 4 h. La reacción se concentró a sequedad. Después, se añadieron ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acético (18,2 mg, 0,084 mmol), DMF (0,5 ml), DIPEA (0,067 ml, 0,39 mmol) y finalmente HATU (31,8 mg) al material en bruto y la reacción se agitó a ta durante 1 h. La reacción se concentró parcialmente con una corriente de nitrógeno, se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó HPLC preparativa (MeOH/agua con un tampón TFA) y después se volvió a purificar por HPLC preparativa (MeOH/agua con un tampón acetato amónico). El material se purificó una tercera vez por HPLC preparativa (MeOH/agua con un tampón TFA) para producir una sal TFA de ((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-(6-((2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)etil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo (27,7 mg) en forma de un sólido de color blanco. tiempo de retención CL-EM 3,291 min; m/z 803,67 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100%/Disolvente B al 0% a Disolvente A al 0%/Disolvente B al 100%, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10%/H₂O al 90%/ácido trifluoroacético al 0,1% y el Disolvente B fue H₂O al 10%/MeOH al 90%/ácido trifluoroacético al 0,1%. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,27 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,06 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,99 - 8,03 (m, 2 H), 7,88 (dd J = 8,5, 1,8 Hz, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,68 (dd J = 8,5, 1,5 Hz, 1 H), 5,15 (dd J = 9,0, 7,0 Hz, 1 H), 5,09 (dd J = 9,3, 6,5 Hz, 1 H), 4,80 (d, 2 H), 4,54 (d, J = 6,5 Hz, 1 H), 3,87 - 3,93 (m, 1 H), 3,70 - 3,79 (m, 3 H), 3,68 (s, 3 H), 3,67 (s, 3 H), 3,54 - 3,63 (m, 1 H), 3,34 - 3,40 (m, 1 H), 2,59 - 2,74 (m, 2 H), 2,40 - 2,55 (m, 2 H), 2,00 - 2,22 (m, 4 H), 1,71 - 1,81 (m, 2 H), 1,51 - 1,63 (m, 2 H), 1,05 - 1,14 (m, 2 H), 1,01 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 0,93 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 0,88 (s a, 2 H).



Ejemplo 101

5 ((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-(6-((2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-(metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)etil)naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-((3S)-tetrahydro-2H-piran-3-il)etil)carbamato de metilo

Se añadió HCl 4 M (0,3 ml, 1,3 mmol) en dioxano a una mezcla de una sal TFA de 3-(5-(6-((2-((1R,3S,5R)-2-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-imidazol-5-il)etil)naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*terc*-butilo (Intermedio 158) (60 mg, 0,064 mmol) en dioxano (0,5 ml) y la reacción se agitó vigorosamente durante 4 h. La reacción se concentró a sequedad. Después, se añadieron ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-2-((S)-tetrahydro-2H-piran-3-il)acético (Cap-177a) (18,2 mg, 0,084 mmol), DMF (0,5 ml), DIPEA (0,067 ml, 0,39 mmol) y finalmente HATU (32 mg, 0,084 mmol) al material en bruto y la reacción se agitó a ta durante 1 h. La reacción se concentró parcialmente, se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (MeOH/agua con un tampón TFA) y se volvió a purificar en una inyección por HPLC prep (MeOH/agua con un tampón acetato amónico) para producir ((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-(6-((2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-(metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)etil)naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-((3S)-tetrahydro-2H-piran-3-il)etil)carbamato de metilo (30,5 mg) en forma de un sólido de color blanco. tiempo de retención CL-EM 3,376 min; m/z 803,66 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100%/Disolvente B al 0% a Disolvente A al 0%/Disolvente B al 100%, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10%/H₂O al 90%/ácido trifluoroacético al 0,1% y el Disolvente B fue H₂O al 10%/MeOH al 90%/ácido trifluoroacético al 0,1%. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,14 (s, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,78 - 7,86 (m, 3 H), 7,49 (dd J = 8,5, 1,5 Hz, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 5,15 (ddd, J = 12,9, 8,7, 4,5 Hz, 2 H), 4,57 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 3,70-3,86 (m, 3 H), 3,67 (s a, 3 H), 3,66 (s a, 3 H), 3,58 - 3,64 (m, 1 H), 3,53 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 3,45 (dd, J = 11,4, 8,2 Hz, 1H), 2,31 - 2,57 (m, 4 H), 1,93 - 2,17 (m, 5 H), 1,67-1,84 (m, 2 H), 1,50 - 1,63 (m, 2 H), 1,08 - 1,17 (m, 2 H), 0,98 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 0,92 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 0,78 (s a, 2 H).

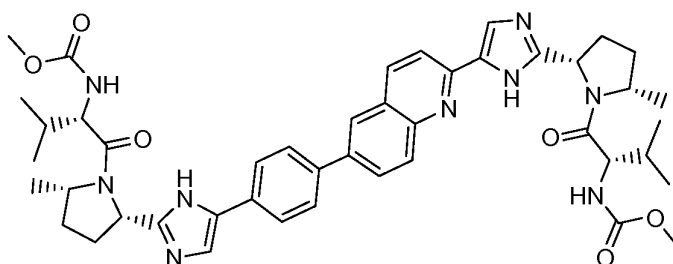


35 Ejemplo 102

((1S)-1-(((2S,4S)-2-(4-(6-(4-(2-((2S,4S)-1-((2S)-2-(metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-4-metil-2-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo

40 Se añadió HATU (20,99 mg, 0,055 mmol) a una solución de una sal HCl de 2-(2-((2S,4S)-4-metilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)-6-(4-(2-((2S,4S)-4-metilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)quinolina (Intermedio 164) (16,5 mg, 0,024 mmol) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (9,7 mg, 0,055 mmol) en DMF (0,5 ml) y DIPEA (0,038 ml, 0,22 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La reacción se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (H₂O-MeOH con tampón TFA al 0,1%) para producir una sal TFA de ((1S)-1-(((2S,4S)-2-(4-(6-(4-(2-((2S,4S)-1-((2S)-2-(metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-4-metil-2-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo (8,3 mg, 6,94

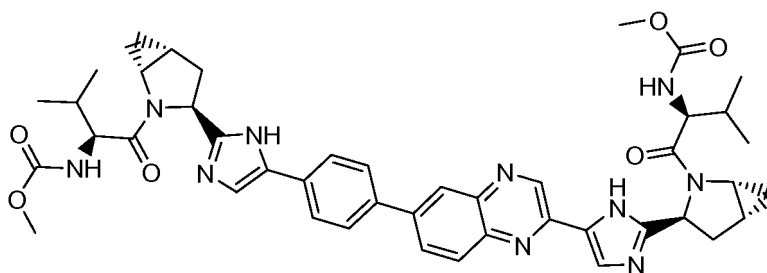
μmol, rendimiento del 28,9 %) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 3,555 min; m/z 818,78 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100%/Disolvente B al 0% a Disolvente A al 0%/Disolvente B al 100%, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10%/H₂O al 90%/ácido trifluoroacético al 0,1% y el Disolvente B fue H₂O al 10%/MeOH al 90%/ácido trifluoroacético al 0,1%. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,60 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 8,34 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,26 - 8,31 (m, 1 H), 8,21 - 8,26 (m, 1 H), 8,06 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,97 - 8,03 (m, 1 H), 8,00 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,87 - 7,92 (m, 2 H), 5,19 - 5,36 (m, 2 H), 4,29 - 4,41 (m, 2 H), 4,24 (t, J = 6,9 Hz, 2 H), 3,67 (s, 6 H), 3,44 (c, J = 11,0 Hz, 2 H), 2,62 - 2,74 (m, 2 H), 2,46 - 2,61 (m, 2 H), 1,97 - 2,12 (m, 2 H), 1,82 - 1,97 (m, 2 H), 1,26 (dd J = 6,3, 3,3 Hz, 6 H), 0,91 - 0,96 (m, 6 H), 0,89 (dd, J = 6,7, 5,1 Hz, 6 H).



Ejemplo 103

((1S)-1-(((2S,5S)-2-(4-(6-(4-(2-((2S,5S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-5-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)fenil)-2-quinolinil)-1H-imidazol-2-il)-5-metil-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo

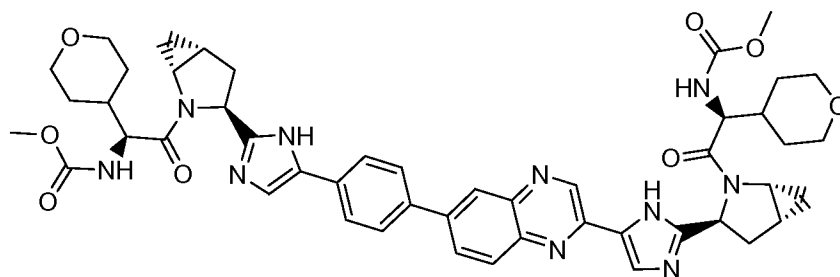
Se añadió HATU (15,74 mg, 0,041 mmol) a una solución de una sal HCl de 2-(2-((2 S, 5 S)-5-metilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)-6-(4-(2-((2 S, 5 S)-5-metilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)quinolina en bruto (Intermedio 167) (12,35 mg, 0,018 mmol) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (7,25 mg, 0,041 mmol) en DMF (0,5 ml) y DIPEA (0,028 ml, 0,16 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La reacción se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (H₂O-MeOH con tampón TFA al 0,1%) para producir una sal TFA de ((1S)-1-(((2S,5S)-2-(4-(6-(4-(2-((2S,5S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-5-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)fenil)-2-quinolinil)-1H-imidazol-2-il)-5-metil-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo (3,9 mg) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 3,616 min; m/z 818,73 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100%/Disolvente B al 0% a Disolvente A al 0%/Disolvente B al 100%, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10%/H₂O al 90%/ácido trifluoroacético al 0,1% y el Disolvente B fue H₂O al 10%/MeOH al 90%/ácido trifluoroacético al 0,1%. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,68 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 8,39 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 8,30 - 8,35 (m, 2 H), 8,26 - 8,31 (m, 1 H), 8,16 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,99 - 8,06 (m, 3 H), 7,89 - 7,94 (m, 2 H), 5,14 - 5,31 (m, 2 H), 4,14 (dd J = 8,8, 5,0 Hz, 2 H), 3,68 (s, 6 H), 2,47 - 2,59 (m, 2 H), 2,23 - 2,43 (m, 4 H), 1,95 - 2,10 (m, 4 H), 1,56 (dd J = 6,7, 3,6 Hz, 6 H), 1,01 - 1,07 (m, 2 H), 0,99 (dd J = 6,7, 3,4 Hz, 6 H), 0,89 (dd, J = 6,8, 1,8 Hz, 6 H).



Ejemplo 104

((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(6-(4-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-2-quinoxalinil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo

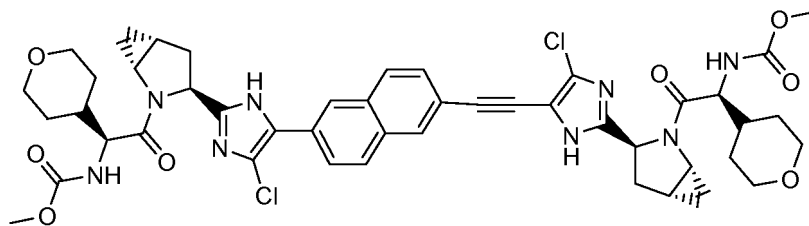
Se añadió HATU (50,7 mg, 0,133 mmol) a una solución de una sal HCl de ((1S)-1-(((2S,4S)-2-(4-(6-(4-(2-((2S,4S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-4-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)fenil)-2-quinolinil)-1H-imidazol-2-il)-4-metil-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo (Intermedio 173) (41,7 mg, 0,058 mmol) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (23,4 mg, 0,133 mmol) en DMF (1 ml) y DIPEA (0,09 ml, 0,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La reacción se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (H₂O-MeOH con tampón TFA al 0,1 %) para producir una sal TFA de ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(6-(4-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-2-quinoxalinil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo (22,3 mg) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 3,451 min; m/z 815,72 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el Disolvente B fue H₂O al 10 %/MeOH al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 9,41 (s, 1 H), 8,43 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 8,41 - 8,47 (m, 1 H), 8,28 (d, J = 1,3 Hz, 2 H), 8,03 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 8,00 - 8,07 (m, 1 H), 7,87 - 7,95 (m, 3 H), 5,10 - 5,26 (m, 2 H), 4,57 (t, J = 6,7 Hz, 2 H), 3,76 - 3,89 (m, 2 H), 3,68 (s, 6 H), 2,70 (dd J = 13,7, 9,2 Hz, 2 H), 2,44 - 2,56 (m, 2 H), 2,14 - 2,26 (m, 2 H), 2,04 - 2,14 (m, 2 H), 1,07 - 1,16 (m, 2 H), 1,02 (dd J = 6,8, 2,0 Hz, 6 H), 0,93 (dd J = 6,8, 2,0 Hz, 6 H), 0,83 - 0,99 (m, 2 H).



Ejemplo 105

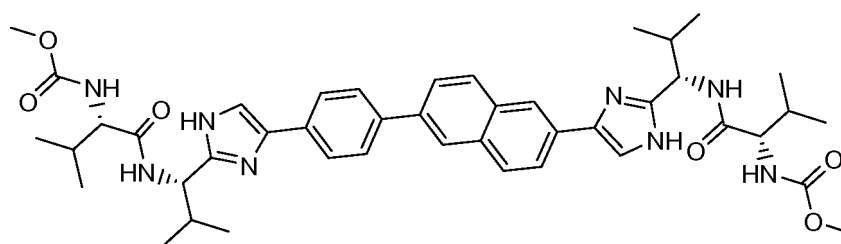
((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-(6-(4-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-2-quinoxalinil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo

Se añadió HATU (12,24 mg, 0,032 mmol) a una solución de una sal HCl de ((1S)-1-(((2S,4S)-2-(4-(6-(4-(2-((2S,4S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-4-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)fenil)-2-quinolinil)-1H-imidazol-2-il)-4-metil-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo (Intermedio 173) (10,1 mg, 0,014 mmol) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acético (7,0 mg, 0,032 mmol) en DMF (0,5 ml) y DIPEA (0,022 ml, 0,13 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La reacción se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (H₂O-MeOH con tapón TFA al 0,1 %) para producir una sal TFA de ((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-(6-(4-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-2-quinoxalinil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo (7,3 mg) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 3,251 min; m/z 899,79 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el Disolvente B fue H₂O al 10 %/MeOH al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 9,41 (s, 1 H), 8,41 - 8,47 (m, 2 H), 8,27 - 8,31 (m, 2 H), 8,03 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 8,01 - 8,06 (m, 1 H), 7,87 - 7,95 (m, 3 H), 5,09 - 5,26 (m, 2 H), 4,61 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,90 - 4,01 (m, 4 H), 3,80 - 3,90 (m, 2 H), 3,68 (s, 6 H), 3,34 - 3,47 (m, 4 H), 2,70 (dd J = 13,6, 9,3 Hz, 2 H), 2,45 - 2,57 (m, 2 H), 1,99 - 2,19 (m, 4 H), 1,36 - 1,68 (m, 8 H), 1,02 - 1,16 (m, 2 H), 0,79 - 0,96 (m, 2 H).

**Ejemplo 106**

- 5 ((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-cloro-5-(6-((4-cloro-2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-(metoxycarbonyl)amino)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-1H-imidazol-5-yl)etil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)etil)carbamato de metilo

10 Se añadió N-clorosuccinimida (6,97 mg, 0,052 mmol) a una solución en agitación de ((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-(6-((2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-(metoxycarbonyl)amino)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-1H-imidazol-4-yl)etil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)etil)carbamato de metilo (Ejemplo 82) (21,0 mg, 0,025 mmol) en DMF y después el recipiente de reacción se lavó abundantemente con una corriente de nitrógeno, se cerró herméticamente y se calentó a 50 °C durante 3 h. Se añadió N-clorosuccinimida adicional (5,0 mg) y el recipiente de reacción se lavó abundantemente con nitrógeno, se cerró herméticamente y se calentó a 50 °C durante 3 h, después la reacción se enfrió y se concentró en una corriente de nitrógeno. Los restos se disolvieron en MeOH, se filtraron y se purificaron por HPLC preparativa (MeOH/agua con tampón TFA) para producir una sal TFA de ((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-cloro-5-(6-((4-cloro-2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-(metoxycarbonyl)amino)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-1H-imidazol-5-yl)etil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-yl)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)etil)carbamato de metilo (8,1 mg) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 4,276 min; m/z 457,47 (1/2 MH+). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el Disolvente B fue H₂O al 10 %/MeOH al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,18 (s, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,98 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,93 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,88 (dd J = 8,8, 1,8 Hz, 1 H), 7,59 (dd J = 8,5, 1,5 Hz, 1 H), 5,05 (dd J = 8,5, 6,3 Hz, 1 H), 4,99 (t, J = 6,9 Hz, 1 H), 4,62 (d, J = 7,5 Hz, 2 H), 3,91 - 3,98 (m, 4 H), 3,74 - 3,81 (m, 1 H), 3,68 - 3,72 (m, 1 H), 3,67 (s, 6 H), 3,34 - 3,45 (m, 4 H), 2,45 - 2,56 (m, 2 H), 2,39 - 2,44 (m, 2 H), 1,96-2,11 (m, 4 H), 1,37 - 1,66 (m, 8 H), 1,05 - 1,14 (m, 2 H), 0,74-0,84 (m, 2 H).

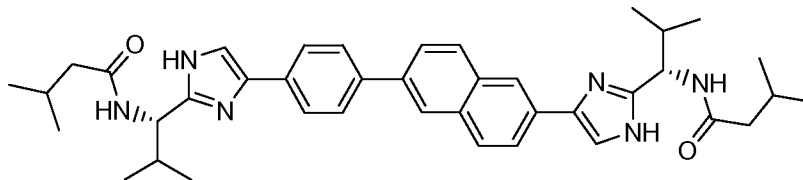
**Ejemplo 107**

35 ((1S)-1-(((1S)-1-(4-(4-(6-(2-((1S)-1-((2S)-2-(metoxycarbonyl)amino)-3-metilbutanoil)amino)-2-metilpropil)-1H-imidazol-4-yl)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-yl)-2-metilpropil)carbamato de metilo

40 Se añadió HATU (77 mg, 0,20 mmol) a una solución en agitación de una sal HCl de (S)-1-(5-(4-(6-(2-((S)-1-amino-2-metilpropil)-1H-imidazol-4-yl)naftalen-2-yl)fenil)-1H-imidazol-2-yl)-2-metilpropan-1-amina (Intermedio 178) (57,4 mg, 0,092 mmol), ácido (S)-2-(metoxycarbonylamino)-3-metilbutanoico (35,4 mg, 0,202 mmol) y DIPEA (0,096 ml, 0,55 mmol) en DCM (1,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción en bruto se concentró a sequedad y se purificó por HPLC preparativa (tampón TFA) para producir una sal TFA de ((1S)-1-(((1S)-1-(4-(4-(6-(2-((1S)-1-((2S)-2-(metoxycarbonyl)amino)-3-metilbutanoil)amino)-2-metilpropil)-1H-imidazol-4-yl)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-yl)-2-metilpropil)carbamato de metilo (60,4 mg) en forma de un sólido de color blanco. tiempo de retención CL-EM 2,253 min; m/z 759,6 (MH-). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x30 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 1 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, 50

un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 5 %/H₂O al 95 %/acetato amónico 10 mM y el Disolvente B fue H₂O al 5 %/acetonitrilo al 95 %/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización.

5

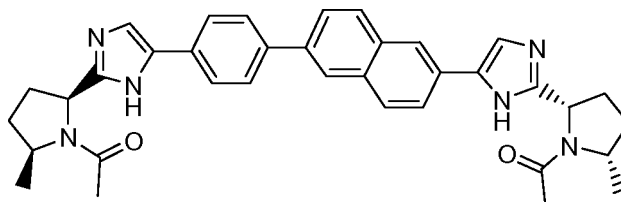


Ejemplo 108

10 3-Metil-N-((1S)-2-metil-1-(4-(4-(6-(2-((1S)-2-metil-1-((3-metilbutanoil)amino)propil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)propil)butanamida

Se añadió HATU (119 mg, 0,313 mmol) a una solución en agitación de una sal HCl de (S)-1-(5-(4-(6-(2-((S)-1-amino-2-metilpropil)-1H-imidazol-4-il)naftalen-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropan-1-amina (Intermedio 178) (89 mg, 0,142 mmol), ácido 3-metilbutanoico (32 mg, 0,31 mmol) y DIPEA (0,149 ml, 0,855 mmol) en DCM (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción en bruto se concentró a sequedad y se purificó dos veces por HPLC preparativa (tampón TFA) para producir una sal TFA de 3-metil-N-((1S)-2-metil-1-(4-(4-(6-(2-((1S)-2-metil-1-((3-metilbutanoil)amino)propil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)propil)butanamida (54,6 mg) en forma de un sólido de color beis. tiempo de retención CL-EM 2,375 min; m/z 645,6 (MH⁻). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x30 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 1 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min en donde el Disolvente A fue acetonitrilo al 5 %/H₂O al 95 %/acetato amónico 10 mM y el Disolvente B fue H₂O al 5 %/acetonitrilo al 95 %/acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización.

25

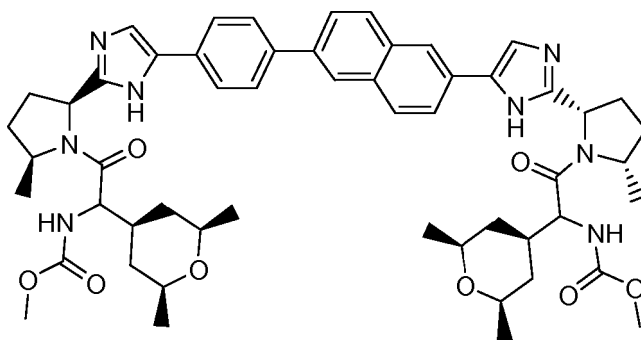


30 Ejemplo 109

2-((2S,5S)-1-Acetil-5-metil-2-pirrolidinil)-4-(4-(6-(2-((2S,5S)-1-acetil-5-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol

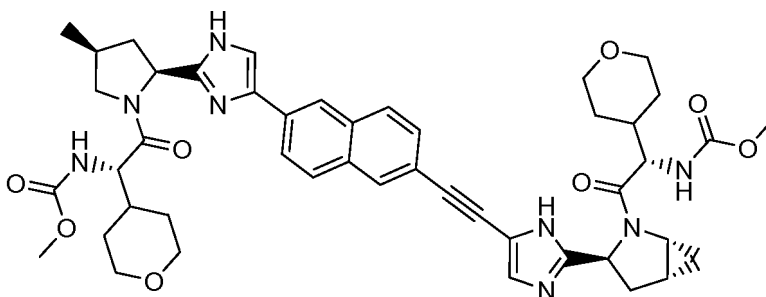
35 Se añadió HATU (63,2 mg, 0,166 mmol) a una solución de 2-((2S,5S)-5-metil-2-pirrolidinil)-4-(4-(6-(2-((2S,5S)-5-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol (Intermedio 117) (contaminado con acetato amónico) (38 mg, 0,076 mmol) y ácido (S)-2-((2R,4r,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-2-(metoxicarbonilamino)acético (40,8 mg, 0,166 mmol) en DMF (1,0 ml) y DIPEA (0,053 ml, 0,30 mmol) y la reacción fue a ta durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (MeOH/agua con un tampón TFA) para producir una sal TFA de 2-((2S,5S)-1-acetil-5-metil-2-pirrolidinil)-4-(4-(6-(2-((2S,5S)-1-acetil-5-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol (20 mg) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 3,123 min; m/z 587,62 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el Disolvente B fue H₂O al 10 %/MeOH al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,30 (s, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 8,13 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 8,09 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,93 - 8,01 (m, 4 H), 7,84 - 7,91 (m, 4 H), 5,25 (c, J = 8,4 Hz, 2 H), 4,31 - 4,40 (m, 2 H), 2,53-2,66 (m, 2 H), 2,28 - 2,40 (m, 4 H), 2,25 (s, 3 H), 2,25 (s, 3 H), 1,88 - 1,97 (m, 2 H), 1,47 (dd J = 6,5, 3,5 Hz, 6 H), 1,14 - 1,19 (m, 1 H).

50

**Ejemplo 110**

5 (1-((2R,4r,6S)-2,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)-2-((2S,5S)-2-(4-(4-(6-(2-((2S,5S)-1-(((2R,4r,6S)-2,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)((metoxicarbonil)amino)acetil)-5-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-5-metil-1-pirrolidinil)-2-oxoetil)carbamato de metilo

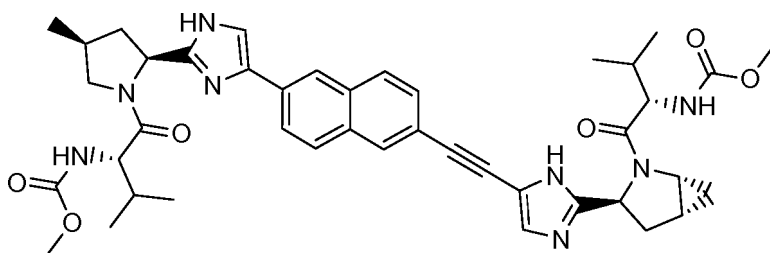
Se añadió HATU (61,9 mg, 0,163 mmol) a una solución de una sal HCl de 2-((2S,5S)-5-metil-2-pirrolidinil)-4-(4-(6-(2-((2S,5S)-5-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol (Intermedio 117) (48 mg, 0,074 mmol) y ácido 2-((2R,4r,6S)-2,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)-2-(metoxicarbonilamino)acético (Cap-179 estereoisómero 2) (39,9 mg, 0,163 mmol) en DMF (0,8 ml) y DIPEA (0,09 ml, 0,52 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 2 h. La reacción se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó en dos inyecciones por HPLC prep (MeOH/agua con tampón TFA) para producir una sal TFA de (1-((2R,4r,6S)-2,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)-2-((2S,5S)-2-(4-(4-(6-(2-((2S,5S)-1-(((2R,4r,6S)-2,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)((metoxicarbonil)amino)acetil)-5-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-5 -metil-1-pirrolidinil)-2-oxoetil)carbamato de metilo (55,5 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. tiempo de retención CL-EM 3,506 min; m/z 479,54 (1/2 MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el Disolvente B fue H₂O al 10 %/MeOH al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. La RMN ¹H se presentó como una mezcla compleja de rotámeros.

**Ejemplo 111**

30 ((1S)-2-((2S,4S)-2-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabicyclo [3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)etnil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-4-metil-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo

35 Se añadió HATU (23,99 mg, 0,063 mmol) a una solución de una sal HCl de (1R,3S,5R)-3-(4-((6-(2-((2S,4S)-4-metilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-4-il)naftalen-2-il)etnil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano (Intermedio 175) (15 mg, 0,025 mmol) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acético (13,70 mg, 0,063 mmol) en DMF (0,4 ml) y DIPEA (0,03 ml, 0,2 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 1,5 h. La reacción se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó en dos inyecciones por HPLC preparativa (MeOH/agua con tampón TFA) a una sal TFA de ((1S)-2-((2S,4S)-2-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)etnil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-4-metil-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo (12,0 mg) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 3,040 min; m/z 847,76 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un

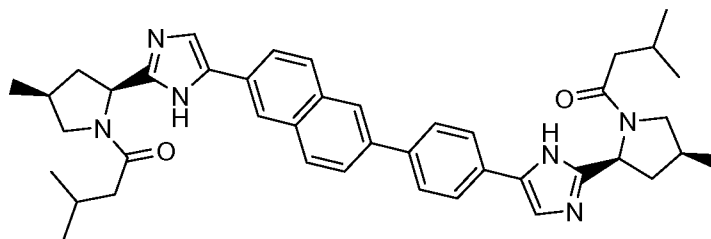
gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el Disolvente B fue H₂O al 10 %/MeOH al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,28 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 8,05 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,97 - 8,02 (m, 2 H), 7,88 (dd *J* = 8,8, 1,8 Hz, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,67 (dd *J* = 8,4, 1,4 Hz, 1 H), 5,23 (dd *J* = 10,9, 6,9 Hz, 1 H), 5,09 (dd *J* = 9,0, 6,5 Hz, 1 H), 4,59 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 4,34 - 4,41 (m, 1 H), 4,28 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 3,86 - 4,00 (m, 4 H), 3,75 - 3,81 (m, 1 H), 3,67 (s, 3 H), 3,67 (s, 3 H), 3,32 - 3,50 (m, 5 H), 2,39 - 2,74 (m, 4 H), 1,87-2,13 (m, 4 H), 1,27 - 1,65 (m, 8 H), 1,25 (d, *J* = 6,3 Hz, 3 H), 1,04- 1,14 (m, 1 H), 0,86 (s a, 1 H).



Ejemplo 112

15 ((1S)-1-(((2S,4S)-2-(4-(6-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)etnil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-4-metil-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo

Se añadió HATU (60,8 mg, 0,160 mmol) a una solución de una sal HCl de (1R,3S,5R)-3-(4-(((6-(2-((2S,4S)-4-metilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-4-il)naftalen-2-il)etnil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano (Intermedio 175) (38 mg, 0,064 mmol) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (28,0 mg, 0,160 mmol) en DMF (0,7 ml) y DIPEA (0,08 ml, 0,4 mmol) y se agitó a ta durante 1,5 h. La reacción se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó dos veces por HPLC preparativa (MeOH/agua con tampón TFA) para producir una sal TFA de ((1S)-1-(((2S,4S)-2-(4-(6-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)etnil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-4-metil-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo (19,1 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. tiempo de retención CL-EM 3,288 min; m/z 763,74 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el Disolvente B fue H₂O al 10 %/MeOH al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,28 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 8,05 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,98 - 8,03 (m, 2 H), 7,88 (dd *J* = 8,7, 1,6 Hz, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,67 (dd *J* = 8,5, 1,5 Hz, 1 H), 5,24 (dd *J* = 10,9, 7,2 Hz, 1 H), 5,10 (dd *J* = 9,0, 6,5 Hz, 1 H), 4,55 (d, *J* = 6,5 Hz, 1 H), 4,30 - 4,37 (m, 1 H), 4,23 (d, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 3,72 - 3,79 (m, 1 H), 3,67 (s, 3 H), 3,66 (s, 3 H), 3,43 (t, *J* = 10,4 Hz, 1 H), 2,49 - 2,74 (m, 3 H), 2,44 (ddd, *J* = 13,6, 6,7, 6,4 Hz, 1 H), 2,11 - 2,22 (m, 1 H), 1,98-2,11 (m, 2 H), 1,89 (c, *J* = 12,0 Hz, 1 H), 1,25 (d, *J* = 6,3 Hz, 3 H), 1,06 - 1,15 (m, 1 H), 1,00 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 0,95 - 0,98 (m, 1 H), 0,94 (d, *J* = 4,0 Hz, 3 H), 0,92 (d, *J* = 3,8 Hz, 3 H), 0,88 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H).

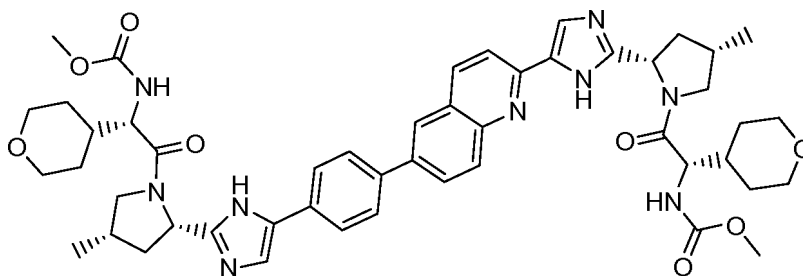


Ejemplo 113

45 2-((2S,4S)-4-Metil-1-(3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-4-(4-(6-(2-((2S,4S)-4-metil-1-(3 -metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol

Se añadió HATU (76 mg, 0,200 mmol) a una solución de una sal HCl de 2-((2S,4S)-4-metilpirrolidin-2-il)-5-(4-(6-(2-((2S,4S)-4-metilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)naftalen-2-il)fenil)-1H-imidazol (Intermedio 196) (64,8 mg, 0,1 mmol), ácido 3-metilbutanoico (22,5 mg, 0,220 mmol) y DIPEA (0,122 ml, 0,700 mmol) en DCM (2 ml) y la mezcla se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y después se purificó por HPLC preparativa

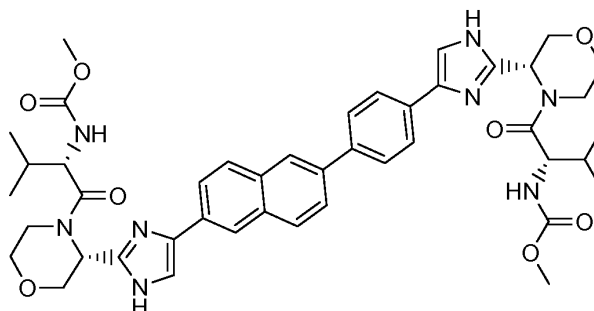
para proporcionar una sal TFA de 2-((2S,4S)-4-metil-1-(3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-4-(4-(6-(2-((2S,4S)-4-metil-1-(3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol (61,7 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. tiempo de retención CL-EM 1,853 min; m/z 671,64 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x30 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 1 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el Disolvente B fue H₂O al 10 %/MeOH al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización.



Ejemplo 114

((1S)-2-((2S,4S)-2-(4-(6-(4-(2-((2S,4S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-4-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)fenil)-2-quinolinil)-1H-imidazol-2-il)-4-metil-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo

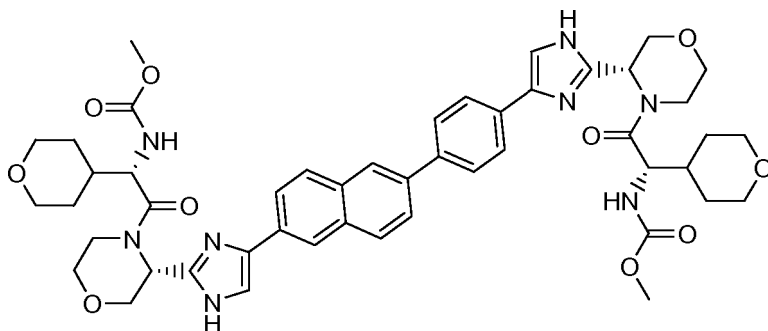
Se añadió HATU (12,75 mg, 0,034 mmol) a una solución de 2-(2-((2S,4S)-4-metilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-4-il)-6-(4-(2-((2S,4S)-4-metilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)quinolina (Intermedio 164) (10 mg, 0,015 mmol) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acético (7,28 mg, 0,034 mmol) en DMF (0,5 ml) y DIPEA (0,023 ml, 0,13 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 16 h. La reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (H₂O-MeOH con tampón TFA al 0,1 %) para producir una sal TFA de ((1S)-2-((2S,4S)-2-(4-(6-(4-(2-((2S,4S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-4-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)fenil)-2-quinolinil)-1H-imidazol-2-il)-4-metil-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo (8,6 mg) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 3,243 min; m/z 902,90 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el Disolvente B fue H₂O al 10 %/MeOH al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,61 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 8,35 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,22 - 8,33 (m, 3 H), 8,07 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 8,00 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,97 - 8,04 (m, 1 H), 7,89 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,85 - 7,95 (m, 2 H), 5,17 - 5,33 (m, 2 H), 4,32 - 4,45 (m, 2 H), 4,28 (dd J = 8,2, 5,4 Hz, 2 H), 3,83 - 3,98 (m, 4 H), 3,67 (s, 6 H), 3,22 - 3,54 (m, 6 H), 2,63 - 2,75 (m, 2 H), 2,46 - 2,61 (m, 2 H), 1,83 - 2,04 (m, 4 H), 1,52 - 1,64 (m, 2 H), 1,30 - 1,53 (m, 6 H), 1,26 (dd, J = 6,3, 4,0 Hz, 6 H).



Ejemplo 115

((1S)-1-(((3R)-3-(4-(4-(6-(2-((3R)-4-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-3-morfolinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-4-morfolinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo

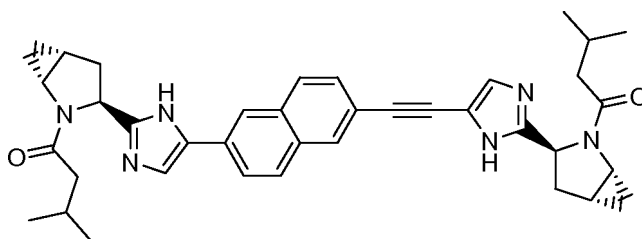
Se añadió HATU (96 mg, 0,252 mmol) a una solución de una sal HCl de (R)-3-(5-(4-(6-(2-((R)-morfolin-3-il)-1H-imidazol-4-il)naftalen-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)morfolina (Intermedio 181) (71,6 mg, 0,110 mmol) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (44,2 mg, 0,252 mmol) en DMF (1,0 ml) y DIPEA (0,13 ml, 0,77 mmol) y la mezcla de reacción se lavó abundantemente con nitrógeno, se cerró herméticamente y se agitó a ta durante 3 h. La reacción se concentró en una corriente de nitrógeno durante una noche, se diluyó con MeOH (~ 5 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa (MeOH/agua con un tampón TFA) para producir una sal TFA de ((1S)-1-(((3R)-3-(4-(4-(6-(2-((3 R)-4-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-3-morfolinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-4-morfolinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo (75,5 mg) en forma de un sólido de color blanquecino, tiempo de retención CL-EM 3,351 min; m/z 822,07 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el Disolvente B fue H₂O al 10 %/MeOH al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. La RMN ¹H se presenta como una mezcla de rotámeros. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,47 (s, 0,5 H), 8,33 (s, 0,5 H), 8,27 (s, 1 H), 7,85 - 8,17 (m, 10 H), 5,95 (d, J = 4,5 Hz, 2 H), 4,71 (dd J = 12,5, 7,8 Hz, 1 H), 4,35 - 4,58 (m, 4 H), 3,94 - 4,20 (m, 5 H), 3,79 (s, 3 H), 3,68 (s, 3 H), 3,53 - 3,78 (m, 3 H), 2,76 - 2,91 (m, 1 H), 2,12 (s a, 2 H), 1,05 - 1,19 (m, 6 H), 0,81 - 1,00 (m, 6 H).



Ejemplo 116

25 ((1S)-2-(((3R)-3-(4-(4-(6-(2-((3R)-4-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetil)-3-morfolinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-4-morfolinil)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo

Se añadió HATU (88 mg, 0,231 mmol) a una solución de una sal HCl de (R)-3-(5-(4-(6-(2-((R)-morfolin-3-il)-1H-imidazol-4-il)naftalen-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)morfolina (Intermedio 181) (65,5 mg, 0,100 mmol) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acético (50,2 mg, 0,231 mmol) en DMF (1,0 ml) y DIPEA (0,12 ml, 0,70 mmol) y la mezcla de reacción se lavó abundantemente con nitrógeno, se cerró herméticamente y se agitó a ta durante 3 h. La reacción se concentró en una corriente de nitrógeno durante una noche, se diluyó con MeOH (~ 5 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa (MeOH/agua con un tampón TFA) para producir una sal TFA de ((1S)-2-(((3 R)-3-(4-(4-(6-(2-((3R)-4-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetil)-3-morfolinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-4-morfolinil)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo (75 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. tiempo de retención CL-EM 3,120 min; m/z 906,15 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el Disolvente B fue H₂O al 10 %/MeOH al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización.

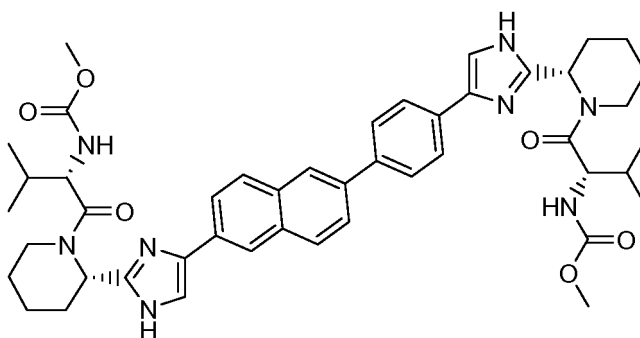


Ejemplo 117

(1R,3S,5R)-2-(3-Metilbutanoil)-3-(4-(6-((2-((1R,3S,5R)-2-(3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)etinil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano

- 5 Se añadió HATU (74,8 mg, 0,197 mmol) a una solución en agitación de una sal HCl de (1R,3S,5R)-3-(5-(6-((2-((1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-imidazol-4-il)etinil)naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano (Intermedio 124) (64,7 mg, 0,098 mmol), ácido 3-metilbutanoico (22,09 mg, 0,216 mmol) y DIPEA (0,103 ml, 0,590 mmol) en DCM (1,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2-3 h. La reacción se concentró a sequedad y se purificó por HPLC preparativa (tampón TFA) para producir una sal TFA de (1R,3S,5R)-2-(3-metilbutanoil)-3-(4-(6-((2-((1R,3S,5R)-2-(3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)etinil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano (51,5 mg) en forma de una espuma solidificada de color beis. tiempo de retención CL-EM 1,775 min; m/z 615,41 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x30 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 1 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el Disolvente B fue H₂O al 10 %/MeOH al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización.

20

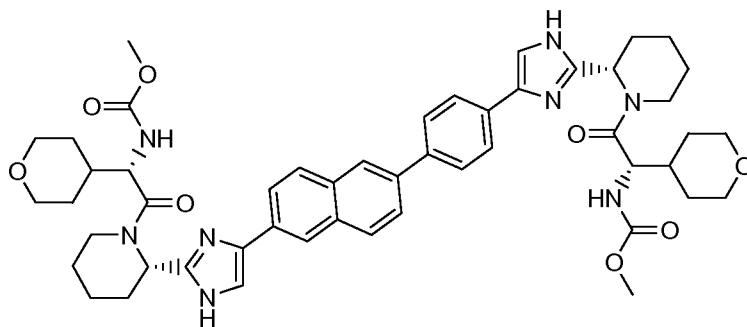


Ejemplo 118

- 25 ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4-(6-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-piperidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-piperidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo

- 30 Se añadió HATU (93 mg, 0,245 mmol) a una solución de una sal HCl de (S)-2-(5-(4-(6-(2-((S)-piperidin-2-il)-1H-imidazol-4-il)naftalen-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidina (Intermedio 184) (69,0 mg, 0,106 mmol) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (42,9 mg, 0,245 mmol) en DMF (1,0 ml) y DIPEA (0,13 ml, 0,75 mmol) y la reacción se lavó abundantemente con nitrógeno, se cerró herméticamente y se agitó a ta durante 1 h. La reacción se concentró en una corriente de nitrógeno durante una noche, se diluyó con MeOH (~ 5 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa (MeOH/agua con un tampón TFA) para producir una sal TFA de ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4-(6-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-piperidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-piperidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo (88,9 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. tiempo de retención CL-EM 3,530 min; m/z 818,08 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el Disolvente B fue H₂O al 10 %/MeOH al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. La RMN ¹H se presenta como una mezcla de rotámeros. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,46 (s, 0,65 H), 8,33 (s a, 0,35 H), 8,27 (s, 1 H), 7,84 - 8,15 (m, 10 H), 6,05 (s a, 1,3 H), 5,80 - 5,90 (m, 0,7 H), 4,67 - 4,78 (m, 1,3 H), 4,42 - 4,50 (m, 2 H), 3,99 - 4,10 (m, 0,7 H), 3,78 (s a, 3,5 H), 3,69 (s a, 2,5 H), 3,40 - 3,52 (m, 0,7 H), 2,61 - 2,73 (m, 1,3 H), 2,46 - 2,59 (m, 1,3 H), 2,37 (s a, 0,7 H), 2,03 - 2,24 (m, 4 H), 1,91 - 2,02 (m, 1,3 H), 1,63 - 1,88 (m, 5,4 H), 1,45 - 1,62 (m, 1,4 H), 1,11 (t, J = 6,8 Hz, 7,3 H), 0,93 - 1,03 (m, 4,7 H).

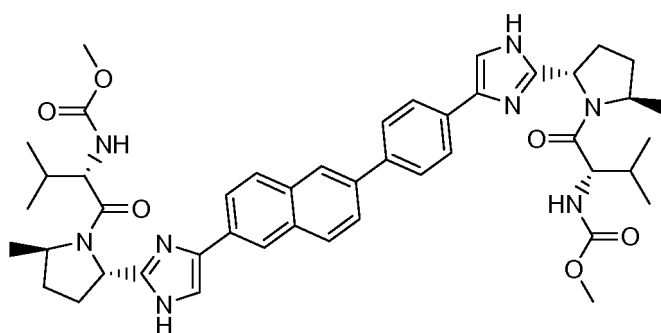
45



Ejemplo 119

- 5 ((1S)-2-((2S)-2-(4-(4-(6-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-piperidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-piperidinil)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo

Se añadió HATU (84 mg, 0,222 mmol) a una solución de una sal HCl de (S)-2-(5-(4-(6-(2-((S)-piperidin-2-il)-1H-imidazol-4-il)naftalen-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidina (Intermedio 184) (62,5 mg, 0,096 mmol) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acético (48,2 mg, 0,222 mmol) en DMF (1,0 ml) y DIPEA (0,12 ml, 0,68 mmol) y la reacción se lavó abundantemente con nitrógeno, se cerró herméticamente y se agitó a ta durante 1 h. La reacción se concentró en una corriente de nitrógeno durante una noche, se diluyó con MeOH (~ 5 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa (MeOH/agua con un tampón TFA) para producir una sal TFA de ((1S)-2-((2S)-2-(4-(4-(6-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-piperidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-piperidinil)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo (71,2 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. tiempo de retención CL-EM 3,348 min; m/z 902,10 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el Disolvente B fue H₂O al 10 %/MeOH al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. La RMN ¹H se presenta como una mezcla de rotámeros. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,45 (s, 0,6 H), 8,32 (s a, 0,4 H), 8,27 (s, 1 H), 8,02 - 8,15 (m, 4,4 H), 7,85 - 8,02 (m, 5,6 H), 6,08 (s a, 1,2 H), 5,90 (s a, 0,8 H), 4,70 (s a, 1,2 H), 4,45 - 4,59 (m, 2 H), 3,90 - 4,10 (m, 4,8 H), 3,77 (s, 3,6 H), 3,69 (s a, 2,4 H), 3,36 - 3,50 (m, 5 H), 2,35 - 2,73 (m, 3 H), 1,36 - 2,22 (m, 20 H).

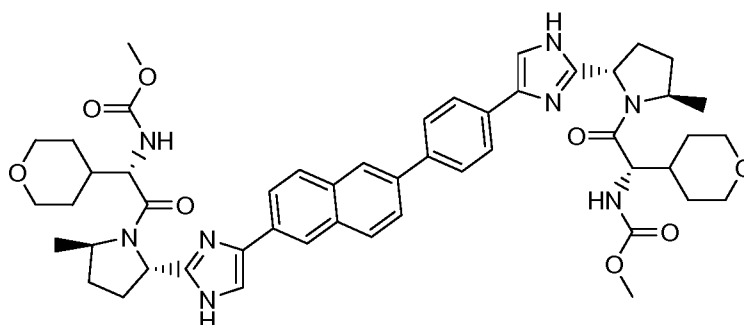


Ejemplo 120

- 35 ((1S)-1-(((2S,5R)-2-(4-(4-(6-(2-((2S,5R)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-5-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-5-metil-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo

Se añadió HATU (62,0 mg, 0,163 mmol) a una solución de una sal HCl de 2-((2S,5R)-5-metilpirrolidin-2-il)-5-(4-(6-(2-((2S,5R)-5-metilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-4-il)naftalen-2-il)fenil)-1H-imidazol (Intermedio 187) (46 mg, 0,071 mmol) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (28,6 mg, 0,163 mmol) DMF (0,7 ml) y DIPEA (0,09 ml, 0,5 mmol) y el recipiente de reacción se lavó abundantemente con nitrógeno, se cerró herméticamente y se agitó a ta durante 1 h. La reacción se concentró en una corriente de nitrógeno durante una noche, se diluyó con MeOH (~ 3 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa (MeOH/agua con un tampón TFA) para producir una sal TFA de ((1S)-1-(((2S,5R)-2-(4-(4-(6-(2-((2S,5R)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-5-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-5-metil-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo (53,3 mg)

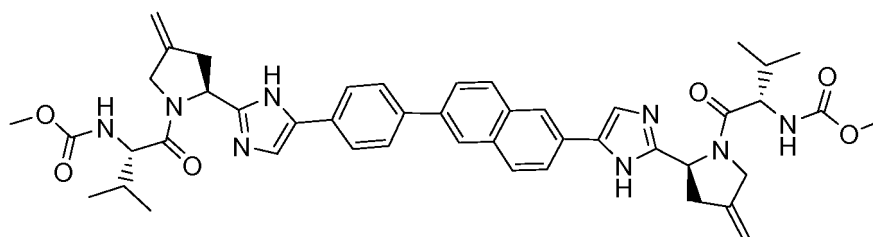
en forma de un sólido de color amarillo claro. tiempo de retención CL-EM 3,255 min; m/z 818,08 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el Disolvente B fue H₂O al 10 %/MeOH al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. La RMN ¹H se presenta como un complejo mezcla de rotámeros. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,31 (s, 0,5 H), 8,26 - 8,30 (m, 1,5 H), 8,13 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 8,08 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,93 - 8,00 (m, 4 H), 7,83 - 7,93 (m, 4 H), 5,67 (t, J = 7,8 Hz, 0,7 H), 5,38 - 5,45 (m, 1,3 H), 4,44 - 4,68 (m, 3,3 H), 3,92 (dd J = 8,2, 4,4 Hz, 0,7 H), 3,66 (s, 3,5 H), 3,41 (s, 1 H), 3,35 (s, 1,5 H), 2,53 - 2,92 (m, 3,3 H), 1,96 - 2,30 (m, 6 H), 1,78 - 1,87 (m, 0,7 H), 1,43 - 1,53 (m, 3,5 H), 1,33 (dd J = 6,3, 2,5 Hz, 2,5 H), 0,98 - 1,06 (m, 6 H), 0,96 (d, J = 6,8 Hz, 2,4 H), 0,84 (d, J = 6,8 Hz, 3,6 H).



Ejemplo 121

((1S)-2-((2S,5R)-2-(4-(4-(6-(2-((2S,5R)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-5-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-5-metil-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo

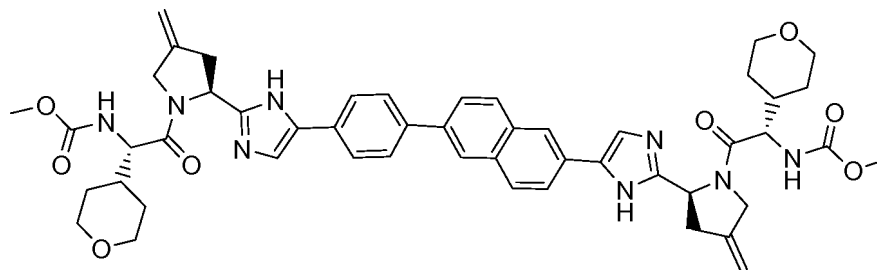
Se añadió HATU (55,8 mg, 0,147 mmol) a una solución de vial una sal HCl de 2-((2S,5R)-5-metilpirrolidin-2-il)-5-(4-(6-(2-((2S,5R)-5-metilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-4-il)naftalen-2-il)fenil)-1H-imidazol (Intermedio 187) (41,4 mg, 0,064 mmol) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acético (31,9 mg, 0,147 mmol) en DMF (0,7 ml) y DIPEA (0,08 ml, 0,4 mmol) y el recipiente de reacción se lavó abundantemente con nitrógeno, se cerró herméticamente y se agitó a ta durante 1 h. La reacción se concentró en una corriente de nitrógeno durante una noche, se diluyó con MeOH (~ 3 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa (MeOH/agua con un tampón TFA) para producir una sal TFA de ((1S)-2-((2S,5R)-2-(4-(4-(6-(2-((2S,5R)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-5-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-5-metil-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo (27,6 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro, tiempo de retención CL-EM 3,135 min; m/z 902,15 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el Disolvente B fue H₂O al 10 %/MeOH al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. Mezcla de rotámeros por RMN ¹H. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,31 (s, 0,5 H), 8,25 - 8,29 (m, 1,5 H), 8,13 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 8,08 (dd J = 8,8, 2,5 Hz, 1 H), 7,93 - 8,00 (m, 4 H), 7,82 - 7,92 (m, 4 H), 5,71 (t, J = 7,9 Hz, 0,8 H), 5,37 - 5,45 (m, 1,2 H), 4,47 - 4,69 (m, 3 H), 3,89 - 4,07 (m, 5 H), 3,67 (s, 3 H), 3,24 - 3,43 (m, 7 H), 2,57 - 2,92 (m, 3 H), 1,96-2,29 (m, 6 H), 1,79 - 1,87 (m, 1 H), 1,35 - 1,67 (m, 11 H), 1,33 (dd, J = 6,5, 2,5 Hz, 3 H).



Ejemplo 122

((1S)-1-(((2S)-2-(4-(6-(4-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-4-metileno-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)fenil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-4-metileno-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo

5 Se añadió HATU (102 mg, 0,269 mmol) a una solución en agitación de la sal tetra HCl de 2-((S)-4-metilenopirrolidin-2-il)-4-(4-(6-(2-((S)-4-metilenopirrolidin-2-il)-1H-imidazol-4-il)naftalen-2-il)fenil)-1H-imidazol (Intermedio 189) (86 mg, 0,148 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (47,1 mg, 0,269 mmol) y base de Hunig (0,234 ml, 1,34 mmol) en DMF (6 ml). La reacción se agitó 4 h a temperatura ambiente y se purificó por HPLC preparativa (MeOH/agua con TFA al 0,1 %) para proporcionar una sal bis TFA de ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(6-(4-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-4-metileno-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)fenil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-4-metileno-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo (65 mg, 46 %). tiempo de retención CL-EM 3,22 min; calc. para C₄₆H₅₃N₈O₆: 813,40 Encontrado m/z 813,7 [M+H]⁺. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido equipado una columna PHENOMENEX® Luna C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeCN al 5 %/agua al 95 %/NH₄OAC 10mM y el Disolvente B fue MeCN al 95 %/agua al 5 %/NH₄OAC 10mM. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (sal TFA, 500 MHz, MeOD) δ ppm 8,29 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,0-7,85 (m, 8H), 5,50-5,45 (m, 2H), 5,32 (s, 2H), 5,28 (s, 2H), 4,72 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 4,60 (dd, J = 11,3, 3,4 Hz, 2H), 4,21 (dd, J = 7,6, 2,8 Hz, 2H), 3,68 (s, 6H), 2,98 - 2,92 (m, 2H), 2,10 - 2,06 (m, 2H), 1,06-1,02 (m, 2H), 0,97 -0,94 (m, 12H).



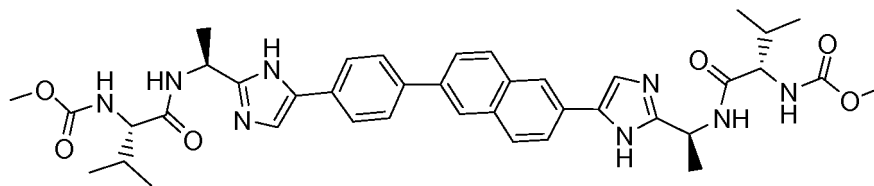
25

Ejemplo 123

((1S)-2-((2S)-2-(4-(4-(6-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetil)-4-metileno-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-4-metileno-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo

30 Se añadió HATU (102 mg, 0,269 mmol) a una solución en agitación de la sal tetra HCl de 2-((S)-4-metilenopirrolidin-2-il)-4-(4-(6-(2-((S)-4-metilenopirrolidin-2-il)-1H-imidazol-4-il)naftalen-2-il)fenil)-1H-imidazol (Intermedio 189) (86 mg, 0,148 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acético (58,4 mg, 0,269 mmol) y base de Hunig (0,234 ml, 1,34 mmol) en DMF (6 ml). La reacción se agitó 5 h a temperatura ambiente y se purificó por HPLC preparativa (MeCN/agua con TFA al 0,1 %) para proporcionar una sal bis TFA de ((1S)-2-((2S)-2-(4-(4-(6-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetil)-4-metileno-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-4-metileno-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo. tiempo de retención CL-EM 2,81 min; calc. para C₅₀H₅₇N₈O₈: 897,43 Encontrado m/z 897,41 [M+H]⁺. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido equipado una columna PHENOMENEX® Luna C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 5 %/agua al 95 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue MeOH al 95 %/agua al 5 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (sal TFA, 500 MHz, MeOD) δ ppm 8,29 (s, 2H), 8,4 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,01-7,85 (m, 8H), 5,50-5,44 (m, 2H), 5,32 (s, 2H), 5,28 (s, 2H), 4,75 (d, J = 14,6 Hz, 2H), 4,63 (dd, J = 13,3, 4,5 Hz, 2H), 4,27 (dd, J = 8,3, 3,5 Hz, 2H), 3,99-3,91 (m, 4H) 3,69 (s, 6H), 3,41-3,37 (m, 4H), 3,0 - 2,94 (m, 2H), 2,02 - 1,98 (m, 2H), 1,68-1,65 (m, 2H), 1,59-1,32 (m, 8H).

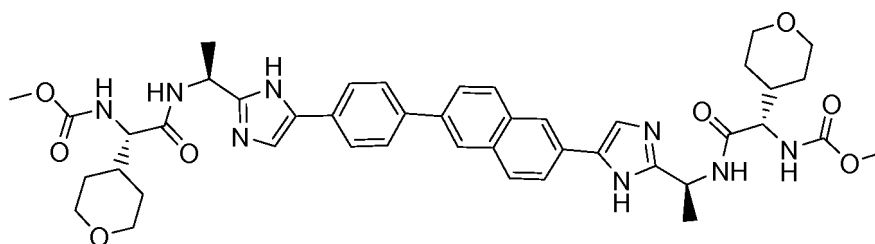
50



Ejemplo 124

- 5 ((1S)-1-(((1S)-1-(4-(4-(6-(2-((1S)-1-(((2S)-2-((metoxycarbonil)amino)-3-metilbutanoil)amino)etil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)etil)carbamoil)-2-metilpropil)carbamato de metilo

Se añadió HATU (149 mg, 0,393 mmol) a una solución en agitación de la sal tetra HCl de (S)-1-(4-(4-(6-(2-((S)-1-aminoetil)-1H-imidazol-4-il)naftalen-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)etanamina (Intermedio 191) (111 mg, 0,148 mmol),
 10 ácido (S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoico (47,1 mg, 0,196 mmol) y base de Hunig (0,343 ml, 1,96 mmol) en DMF (8 ml). La reacción se agitó 4 h a temperatura ambiente y se purificó por HPLC preparativa (MeCN/agua con TFA al 0,1 %) para proporcionar una sal bis TFA de ((1S)-1-(((1S)-1-(4-(4-(6-(2-((1S)-1-(((2S)-2-((metoxycarbonil)amino)-3-metilbutanoil)amino)etil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)etil)carbamoil)-2-metilpropil)carbamato de metilo (91 mg, 47 %). tiempo de retención CL-EM 2,96 min; calc. para C₄₀H₄₉N₈O₆: 737,38
 15 Encontrado m/z 737,45 [M+H]⁺. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido equipado una columna PHENOMENEX® Luna C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 5 %/agua al 95 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue MeOH al 95 %/agua al 5 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (sal TFA, 500 MHz, MeOD) δ ppm 8,35 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,99-7,88 (m, 8H), 5,30-5,27 (m, 2H), 3,99-3,97 (m, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,14 (s a, 2H), 1,78-1,75 (m, 6H), 0,99-0,95 (m, 12H).



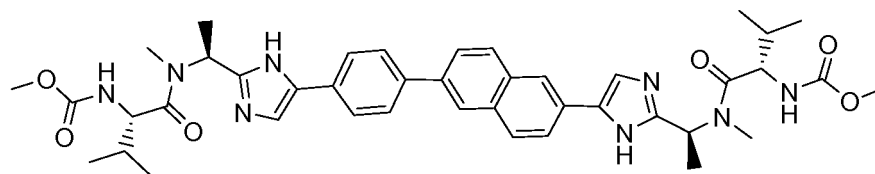
25

Ejemplo 125

- 30 ((1S)-2-(((1S)-1-(4-(4-(6-(2-((1S)-1-(((2S)-2-((metoxycarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)amino)etil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)etil)amino)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo

Se añadió HATU (149 mg, 0,393 mmol) a una solución en agitación de la sal tetra HCl de (S)-1-(4-(4-(6-(2-((S)-1-Aminoetil)-1H-imidazol-4-il)naftalen-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)etanamina (Intermedio 191) (83 mg, 0,196 mmol),
 35 ácido (S)-2-(metoxycarbonilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acético (85 mg, 0,393 mmol) y base de Hunig (0,343 ml, 1,96 mmol) en DMF (8 ml). La reacción se agitó 5 h a temperatura ambiente y se purificó por HPLC preparativa (MeCN/agua con TFA al 0,1 %) para proporcionar una sal bis TFA ((1S)-2-(((1S)-1-(4-(4-(6-(2-((1S)-1-(((2S)-2-((metoxycarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)amino)etil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)etil)amino)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo (89 mg, 42 %). tiempo de retención CL-EM 2,64 min; calc. para C₄₄H₅₃N₈O₈: 821,40 Encontrado m/z 821,80 [M+H]⁺. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido equipado una columna PHENOMENEX® Luna C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue AcCN al 5 %/agua al 95 %/NH₄OAc 10mM y el Disolvente B fue AcCN al 95 %/agua al 5 %/NH₄OAc al 10mM. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (sal TFA, 500 MHz, MeOD) δ ppm 8,34 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,99-7,87 (m, 8H), 5,29-5,26 (m, 2H), 4,02-4,00 (m, 2H), 3,98-3,93 (m, 4H) 3,71 (s, 6H), 3,41-3,37 (m, 4H), 2,02 (s a, 2H), 1,79-1,76 (m, 6H), 1,62 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 1,49-1,39 (m, 6H).

45

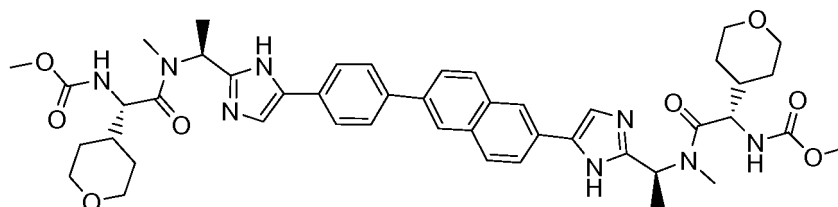


Ejemplo 126

- 5 ((1S)-1-(((1S)-1-(4-(4-(6-(2-((1S)-1-(((2S)-2-(metoxycarbonylamino)-3-metilbutanoil)(metil)amino)etil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)etil)(metil)carbamoil)-2-metilpropil)carbamato de metilo

Se añadió HATU (84 mg, 0,222 mmol) a una solución en agitación de la sal tetra HCl de (S)-N-Metil-1-(4-(4-(6-(2-((S)-1-(metilamino)etil)-1H-imidazol-4-il)naftalen-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)etanamina (Intermedio 193) (66 mg, 0,111 mmol), ácido (S)-2-(metoxycarbonylamino)-3-metilbutanoico (38,9 mg, 0,222 mmol) y base de Hunig (0,194 ml, 1,11 mmol) en DMF (5 ml). La reacción se agitó 5 h a temperatura ambiente y se purificó por HPLC preparativa (MeCN/agua con TFA al 0,1 %) para proporcionar una sal bis TFA de ((1S)-1-(((1S)-1-(4-(4-(6-(2-((1S)-1-(((2S)-2-(metoxycarbonylamino)-3-metilbutanoil)(metil)amino)etil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)etil)(metil)carbamoil)-2-metilpropil)carbamato de metilo. tiempo de retención CL-EM 1,78 min; calc. para C₄₂H₅₃N₈O₆: 765,41 Encontrado m/z 765,41 [M+H]⁺. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido equipado una columna PHENOMENEX® Luna C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 1 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 3 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 5 %/agua al 95 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue MeOH al 95 %/agua al 5 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (sal TFA; rotámeros, 500 MHz, MeOD) δ ppm 8,44/8,34 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,10-7,88 (m, 9H), 6,17-6,14/5,33-5,30 (m, 2H), 4,64-4,6/4,41-4,39 (m, 2H), 3,84/3,66 (s, 3H), 3,83/3,59 (s, 3H), 3,37 (s, 6H), 2,10-2,05 (m, 2H), 1,90-1,87/1,85-1,82 (m, 6H), 1,15 - 0,90 (m, 12H).

25

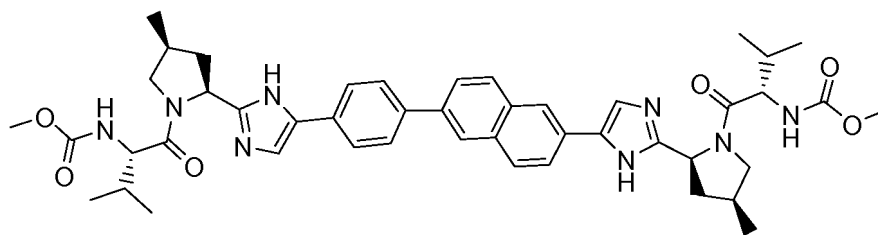


Ejemplo 127

- 30 ((1S)-2-(((1S)-1-(4-(4-(6-(2-((1S)-1-(((2S)-2-(metoxycarbonylamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)(metil)amino)etil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)etil)(metil)amino)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo

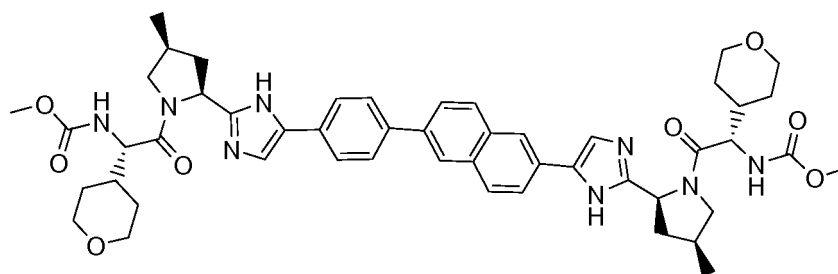
Se añadió HATU (84 mg, 0,222 mmol) a una solución en agitación de la sal tetra HCl de (S)-N-Metil-1-(4-(4-(6-(2-((S)-1-(metilamino)etil)-1H-imidazol-4-il)naftalen-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)etanamina (Intermedio 193) (66 mg, 0,111 mmol), ácido (S)-2-(metoxycarbonylamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acético (48 mg, 0,222 mmol) y base de Hunig (0,194 ml, 1,11 mmol) en DMF (5 ml). La reacción se agitó 5 h a temperatura ambiente y se purificó por HPLC preparativa (MeCN/agua con TFA al 0,1 %) para proporcionar una sal bis TFA de metil ((1S)-2-(((1S)-1-(4-(4-(6-(2-((1S)-1-(((2S)-2-(metoxycarbonylamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)(metil)amino)etil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)etil)(metil)amino)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo. tiempo de retención CL-EM 1,58 min; calc. para C₄₆H₅₇N₈O₈: 849,43 Encontrado m/z 849,46 [M+H]⁺. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido equipado una columna PHENOMENEX® Luna C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 1 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 3 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 5 %/agua al 95 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue MeOH al 95 %/agua al 5 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (sal TFA, rotámeros 500 MHz, MeOD) δ ppm 8,45/8,34 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,06-7,88 (m, 8H), 6,21-6,18/5,38-5,34 (m, 2H), 4,73-4,70/4,47-4,45 (m, 2H), 4,02-3,94 (m, 4H) 3,84/3,63 (s, 3H), 3,83/3,60 (s, 3H), 3,46-3,38 (m, 4H), 3,37/3,35 (s, 6H), 2,02 (s a, 2H), 1,91-1,88/1,84-1,81 (m, 6H), 1,68 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 1,53-1,42 (m, 6H).

50

**Ejemplo 128**

- 5 ((1S)-1-(((2S,4S)-2-(4-(4-(6-(2-((2S,4S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-4-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-4-metil-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo

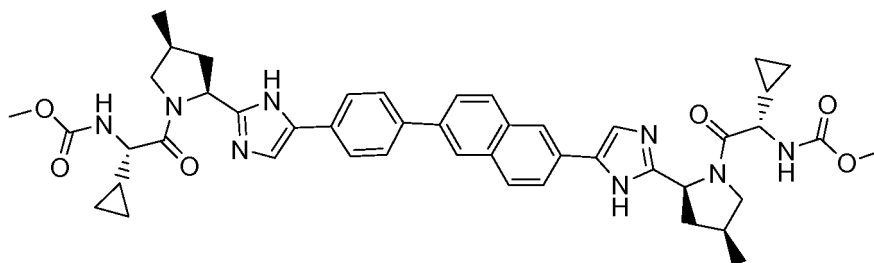
Se añadió HATU (32 mg, 0,085 mmol) a una solución en agitación de la sal tetra HCl de 2-((2S,4S)-4-metil-2-pirrolidinil)-4-(4-(6-(2-((2S,4S)-4-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol (Intermedio 196) (25 mg, 0,039 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (14,9 mg, 0,085 mmol) y base de Hunig (0,054 ml, 0,308 mmol) en DMF (1 ml). La reacción se agitó 1 h a temperatura ambiente y se concentró parcialmente mediante la purga de gas nitrógeno. El residuo se recogió en MeOH y se purificó por HPLC preparativa (MeCN/agua con TFA al 0,1 %) para proporcionar una sal bis TFA de ((1S)-1-(((2S,4S)-2-(4-(4-(6-(2-((2S,4S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-4-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-4-metil-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo (24,5 mg, 57,8 %). tiempo de retención CL-EM 3,05 min; calc. para C₄₆H₅₇N₈O₆: 817,44 Encontrado m/z 817,36 [M+H]⁺. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido equipado una columna PHENOMENEX® Luna C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 5 %/agua al 95 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue MeOH al 95 %/agua al 5 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (sal TFA, 500 MHz, MeOD) δ ppm 8,29 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,99-7,85 (m, 8H), 5,27-5,22 (m, 2H), 4,37-4,33 (m, 2H), 4,25-4,23 (m, 2H), 3,68 (s, 6H), 3,47-3,41 (m, 2H), 2,72-2,68 (m, 2H), 2,55 (s a, 2H), 2,07-2,03 (m, 2H), 1,92-1,87 (m, 2H), 1,27-1,26 (m, 6H), 0,95-0,9 (m, 12H).

**Ejemplo 129**

- 30 (2-((2S,4S)-2-(4-(4-(6-(2-((2S,4S)-1-(((metoxicarbonil)amino)(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-4-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-4-metil-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo
- 35 Se añadió HATU (64,5 mg, 0,170 mmol) a una solución en agitación de la sal tetra HCl de 2-((2S,4S)-4-metil-2-pirrolidinil)-4-(4-(6-(2-((2S,4S)-4-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol (Intermedio 196) (50 mg, 0,077 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acético (36,8 mg, 0,170 mmol) y base de Hunig (0,11 ml, 0,617 mmol) en DMF (1 ml). La reacción se agitó 1 h a temperatura ambiente y se concentró parcialmente mediante la purga de gas nitrógeno. El residuo se recogió en MeOH y se purificó por HPLC preparativa (MeCN/agua con TFA al 0,1 %) para proporcionar una sal bis TFA de (2-((2S,4S)-2-(4-(4-(6-(2-((2S,4S)-1-(((metoxicarbonil)amino)(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-4-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-4-metil-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo. tiempo de retención CL-EM 2,84 min; calc. para C₅₀H₆₁N₈O₈: 901,46 Encontrado m/z 901,42 [M+H]⁺. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido equipado una columna PHENOMENEX® Luna C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 5 %/agua al 95 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue MeOH al 95 %/agua al 5 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de

electronebulización. RMN ¹H (sal TFA, 500 MHz, MeOD) δ ppm 8,29 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,00-7,85 (m, 8H), 5,25-5,21 (m, 2H), 4,42-4,39 (m, 2H), 4,30-4,27 (m, 2H), 3,96-3,92 (m, 4H), 3,68 (s, 6H), 3,49-3,35 (m, 6H), 2,71-2,38 (m, 2H), 2,58-2,54 (m, 2H), 1,97 - 1,89 (m, 4H), 1,60 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 1,48-1,26 (m, 12H).

5

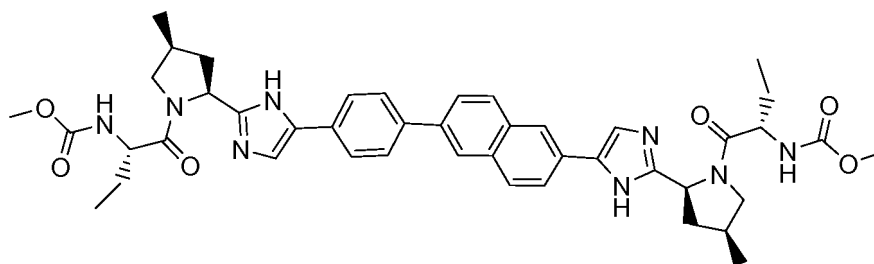


Ejemplo 130

- 10 (1-ciclopropil-2-((2S,4S)-2-(4-(4-(6-(2-((2S,4S)-1-(ciclopropil((metoxycarbonyl)amino)acetil)-4-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-4-metil-1-pirrolidinil)-2-oxoetil)carbamato de metilo

Se añadió HATU (39 mg, 0,102 mmol) a una solución en agitación de la sal tetra HCl de 2-((2S,4S)-4-metil-2-pirrolidinil)-4-(4-(6-(2-((2S,4S)-4-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol (Intermedio 196) (30 mg, 0,085 mmol), ácido (S)-2-ciclopropil-2-(metoxycarbonylamino)acético (17,62 mg, 0,102 mmol) y base de Hunig (0,065 ml, 0,37 mmol) en DMF (1 ml). La reacción se agitó 1 h a temperatura ambiente y se concentró parcialmente mediante la purga de gas nitrógeno. El residuo se recogió en MeOH y se purificó por HPLC preparativa (MeCN/agua con TFA al 0,1 %) para proporcionar una sal bis TFA de (1-ciclopropil-2-((2S,4S)-2-(4-(4-(6-(2-((2S,4S)-1-(ciclopropil((metoxycarbonyl)amino)acetil)-4-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-4-metil-1-pirrolidinil)-2-oxoetil)carbamato de metilo (24,5 mg, 57,8 %). tiempo de retención CL-EM 3,08 min; calc. para C₄₆H₅₃N₈O₆: 813,41 Encontrado m/z 813,45 [M+H]⁺. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido equipado una columna PHENOMENEX® Luna C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 5 %/agua al 95 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue MeOH al 95 %/agua al 5 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (sal TFA, 500 MHz, MeOD) δ ppm 8,32 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,99-7,87 (m, 8H), 5,29-5,24 (m, 2H), 4,30 (s a, 2H), 3,82-3,80 (m, 2H), 3,68 (s, 6H), 3,43-3,37 (m, 2H), 2,72-2,68 (m, 2H), 2,55 (s a, 2H), 1,91-1,86 (m, 2H), 1,25-1,24 (m, 6H), 1,11 (s a, 2H), 0,60-0,58 (m, 4H), 0,53-0,51 (m, 2H), 0,04-0,38 (m, 2H).

30



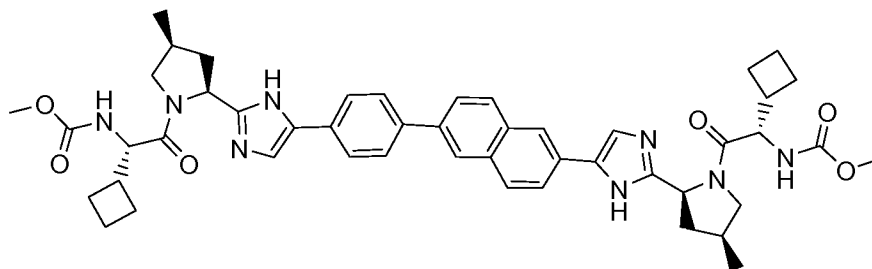
35 Ejemplo 131

- ((1S)-1-(((2S,4S)-2-(4-(4-(6-(2-((2S,4S)-1-((2S)-2-((metoxycarbonyl)amino)butanoil)-4-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-4-metil-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metilo

40 Se añadió HATU (45 mg, 0,119 mmol) a una solución en agitación de la sal tetra HCl de 2-((2S,4S)-4-metil-2-pirrolidinil)-4-(4-(6-(2-((2S,4S)-4-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol (Intermedio 196) (35 mg, 0,054 mmol), ácido (S)-2-(metoxycarbonylamino)butanoico (19,14 mg, 0,119 mmol) y base de Hunig (0,075 ml, 0,432 mmol) en DMF (1 ml). La reacción se agitó 1 h a temperatura ambiente y se concentró parcialmente mediante la purga de gas nitrógeno. El residuo se recogió en MeOH y se purificó por HPLC preparativa (MeCN/agua con TFA al 0,1 %) para proporcionar una sal bis TFA de ((1S)-1-(((2S,4S)-2-(4-(4-(6-(2-((2S,4S)-1-((2S)-2-((metoxycarbonyl)amino)butanoil)-4-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-4-metil-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metilo (36,4 mg, 61,7 %). tiempo de retención CL-EM 2,91 min; calc. para

45

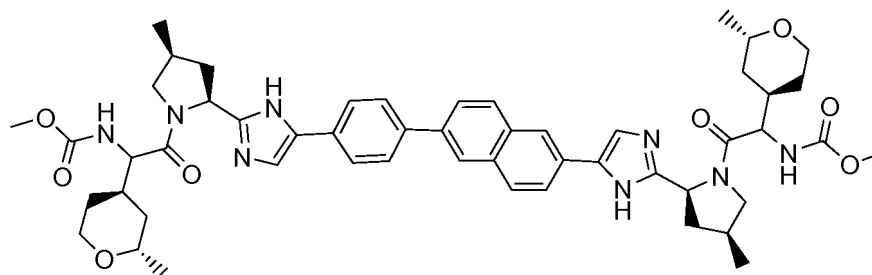
C₄₄H₅₃N₈O₆: 789,41 Encontrado m/z 789,41 [M+H]⁺. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido equipado una columna PHENOMENEX® Luna C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 5 %/agua al 95 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue MeOH al 95 %/agua al 5 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (sal TFA, 500 MHz, MeOD) δ ppm 8,30 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,00-7,86 (m, 8H), 5,27-5,22 (m, 2H), 4,37 (s a, 2H), 4,24-4,23 (m, 2H), 3,67 (s, 6H), 3,44-3,39 (m, 2H), 2,72-2,68 (m, 2H), 2,58 (s a, 2H), 1,88-1,84 (m, 2H), 1,47-1,25 (m, 6H), 0,98-0,92 (m, 10H).



Ejemplo 132

((1S)-1-ciclobutil-2-((2S,4S)-2-(4-(4-(6-(2-((2S,4S)-1-((2S)-2-ciclobutil-2-((metoxycarbonyl)amino)acetil)-4-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-4-metil-1-pirrolidinil)-2-oxoetil)carbamato de metilo

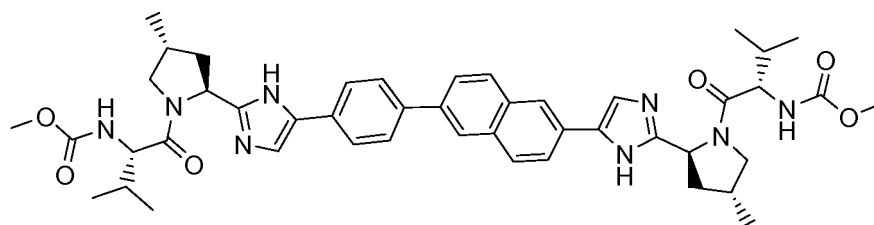
Se añadió HATU (45 mg, 0,119 mmol) a una solución en agitación de la sal tetra HCl de 2-((2S,4S)-4-metil-2-pirrolidinil)-4-(4-(6-(2-((2S,4S)-4-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol (Intermedio 196) (35 mg, 0,054 mmol), ácido (S)-2-ciclobutil-2-(metoxycarbonylamino)acético (22,23 mg, 0,119 mmol) (preparado de una manera similar como Cap-51 usando ácido (S)-2-(*tert*-butoxicarbonylamino)-2-ciclobutilacético disponible en el mercado como material de partida) y base de Hunig (0,075 ml, 0,432 mmol) en DMF (1 ml). La reacción se agitó 1 h a temperatura ambiente y se concentró parcialmente mediante la purga de gas nitrógeno. El residuo se recogió en MeOH y se purificó por HPLC preparativa (MeCN/agua con TFA al 0,1 %) para proporcionar una sal bis TFA de ((1S)-1-ciclobutil-2-((2S,4S)-2-(4-(4-(6-(2-((2S,4S)-1-((2S)-2-ciclobutil-2-((metoxycarbonyl)amino)acetil)-4-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-4-metil-1-pirrolidinil)-2-oxoetil)carbamato de metilo (25,6 mg, 43,6 %). tiempo de retención CL-EM 3,13 min; calc. para C₄₈H₅₇N₈O₆: 841,44 Encontrado m/z 841,48 [M+H]⁺. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido equipado una columna PHENOMENEX® Luna C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 5 %/agua al 95 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue MeOH al 95 %/agua al 5 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (sal TFA, 500 MHz, MeOD) δ ppm 8,30 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,00-7,86 (m, 8H), 5,26-5,21 (m, 2H), 4,41-4,37 (m, 4H), 3,68 (s, 6H), 3,48-3,43 (m, 2H), 2,71-2,66 (m, 4H), 2,56 (s a, 2H), 1,96-1,87 (m, 14H), 1,27-1,26 (m, 6H).



Ejemplo 133

((1S)-2-((2S,4S)-2-(4-(4-(6-(2-((2S,4S)-1-((2S)-2-((metoxycarbonyl)amino)-2-((2R,4S)-2-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)acetil)-4-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-4-metil-1-pirrolidinil)-1-((2S,4R)-2-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-2-oxoetil)carbamato de metilo

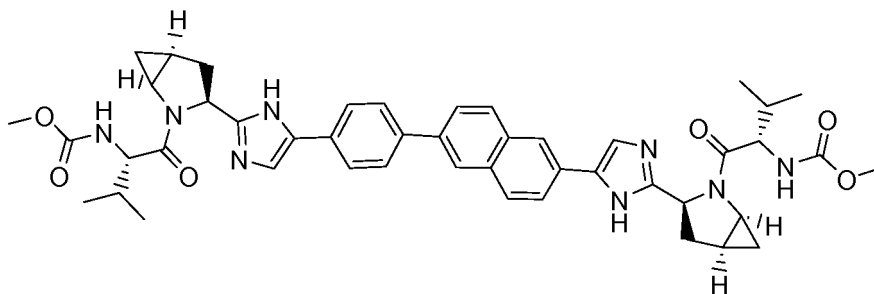
Se añadió HATU (32 mg, 0,085 mmol) a una solución en agitación de la sal tetra HCl de 2-((2S,4S)-4-metil-2-pirrolidinil)-4-(4-(6-(2-((2S,4S)-4-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol (Intermedio 196) (25 mg, 0,039 mmol), ácido 2-(metoxicarbonilamino)-2-((2R,4S)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)acético (Cap-178, estereoisómero 1) (19,61 mg, 0,085 mmol) y base de Hunig (0,054 ml, 0,308 mmol) en DMF (1 ml). La reacción se agitó 1 h a temperatura ambiente y se concentró parcialmente mediante la purga de gas nitrógeno. El residuo se recogió en MeOH y se purificó por HPLC preparativa (MeCN/agua con TFA al 0,1 %) para proporcionar una sal bis TFA de ((1S)-2-((2S,4S)-2-(4-(4-(6-(2-((2S,4S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-((2R,4S)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-4-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-4-metil-1-pirrolidinil)-1-((2S,4R)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-2-oxoetil)carbamato de metilo (21,3 mg, 45,2 %). tiempo de retención CL-EM 2,94 min; calc. para C₅₂H₆₄N₈O₈: 929,49 Encontrado m/z 929,64 [M+H]⁺. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido equipado una columna PHENOMENEX® Luna C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 5 %/agua al 95 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue MeOH al 95 %/agua al 5 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (sal TFA, 500 MHz, MeOD) δ ppm 8,32 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,15 - 8,12 (m, 1H), 8,09-8,06 (m, 1H), 8,02-7,94 (m, 5H), 7,90-7,86 (m, 3H), 5,28- 5,23 (m, 2H), 4,50-4,48 (m, 2H), 4,44 (s a, 2H), 3,95-3,91 (m, 2H), 3,71-3,68 (s, 10H), 3,46-3,41 (m, 2H), 2,72-2,67 (m, 2H), 2,55-2,52 (m, 2H), 2,19 (s a, 2H), 1,97 - 1,92 (m, 2H), 1,60 (s a, 2H), 1,48-1,46 (m, 2H), 1,39 (s a, 2H), 1,30-1,26 (m, 8H), 1,14-1,10 (m, 6H).



Ejemplo 134

((1S)-1-(((2S,4R)-2-(4-(4-(6-(2-((2S,4R)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-4-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-4-metil-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo

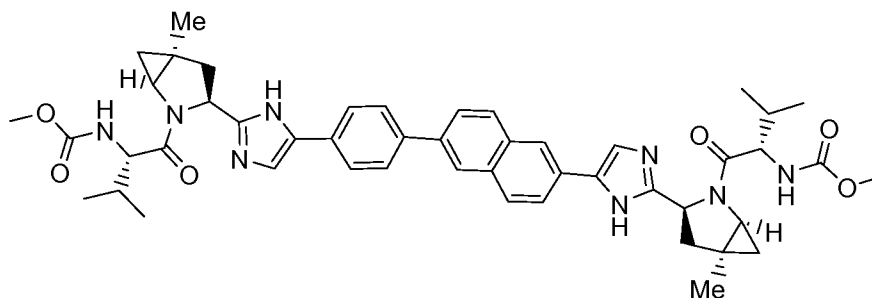
Se añadió HATU (65 mg, 0,171 mmol) a una solución en agitación de la sal tetra HCl de 2-((2S,4R)-4-metil-2-pirrolidinil)-4-(4-(6-(2-((2S,4R)-4-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol (Intermedio 201) (50 mg, 0,077 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (30 mg, 0,170 mmol) y base de Hunig (0,108 ml, 0,308 mmol) en DMF (1 ml). La reacción se agitó 1 h a temperatura ambiente y se concentró parcialmente mediante la purga de gas nitrógeno. El residuo se recogió en MeOH y se purificó por HPLC preparativa (MeCN/agua con TFA al 0,1 %) para proporcionar una sal bis TFA de ((1S)-1-(((2S,4R)-2-(4-(4-(6-(2-((2S,4R)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-4-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-4-metil-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo (60,7 mg, 71 %). tiempo de retención CL-EM 3,12 min; calc. para C₄₆H₅₇N₈O₆: 817,44 Encontrado m/z 817,46 [M+H]⁺. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido equipado una columna PHENOMENEX® Luna C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 5 %/agua al 95 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue MeOH al 95 %/agua al 5 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (sal TFA, 500 MHz, MeOD) δ ppm 8,30 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,00-7,86 (m, 8H), 5,43-5,38 (m, 2H), 4,26-4,24 (m, 2H), 4,09-4,05 (m, 2H), 3,69 (s, 6H), 3,64 (s a, 2H), 2,76-2,73 (m, 2H), 2,35-2,32 (m, 2H), 2,25-2,22 (m, 2H), 2,11-2,09 (m, 2H), 1,22-1,20 (m, 6H), 0,98-0,93 (m, 12H).



Ejemplo 135

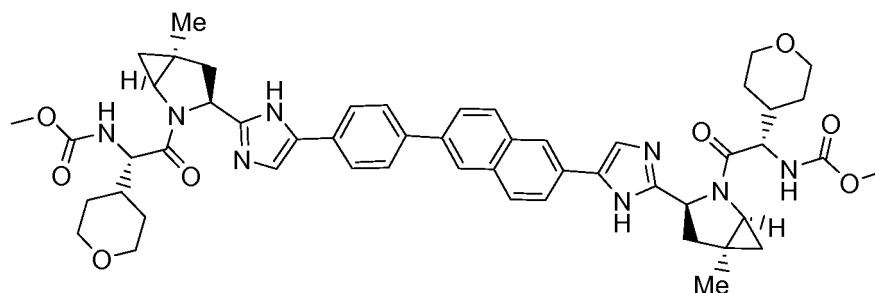
5 ((1S)-1-(((1S,3S,5S)-3-(4-(4-(6-(2-((1S,3S,5S)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo

Se añadió HATU (65 mg, 0,171 mmol) a una solución en agitación de la sal tetra HCl de (1S,3S,5S)-3-(4-(4-(6-(2-((1S,3S,5S)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano (Intermedio 203) (50 mg, 0,078 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (30 mg, 0,111 mmol) y base de Hunig (0,108 ml, 0,621 mmol) en DMF (1 ml). La reacción se agitó 1 h a temperatura ambiente y se concentró parcialmente mediante la purga de gas nitrógeno. El residuo se recogió en MeOH y se purificó por HPLC preparativa (MeCN/agua con TFA al 0,1 %) para proporcionar una sal bis TFA de ((1S)-1-(((1S,3S,5S)-3-(4-(4-(6-(2-((1S,3S,5S)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo (54 mg, 63 %). tiempo de retención CL-EM 3,15 min; calc. para C₄₆H₅₃N₈O₆: 813,41 Encontrado m/z 813,45 [M+H]⁺. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido equipado una columna PHENOMENEX® Luna C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 5 %/agua al 95 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue MeOH al 95 %/agua al 5 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (sal TFA, 500 MHz, MeOD) δ ppm 8,33 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,12 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,98-7,86 (m, 8H), 5,80-5,74 (m, 2H), 4,36-4,34 (m, 2H), 4,02-3,99 (m, 2H), 3,73 (s, 6H), 2,99-2,95 (m, 2H), 2,28-2,25 (m, 2H), 2,16 (s a, 2H), 2,04 (s a, 2H), 1,24-1,20 (m, 2H), 1,08 (s a, 2H), 1,02-1,00 (m, 12H).

**Ejemplo 136**

30 ((1S)-1-(((1S,3S,5S)-3-(4-(4-(6-(2-((1S,3S,5S)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-5-metil-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-5-metil-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo

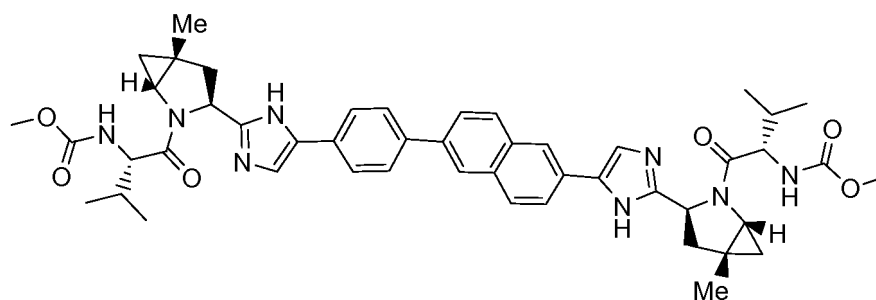
35 Se añadió HATU (62 mg, 0,164 mmol) a una solución en agitación de la sal tetra HCl de (1S,3S,5S)-5-metil-3-(4-(4-(6-(2-((1S,3S,5S)-5-metil-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano (Intermedio 209) (50 mg, 0,074 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (28,7 mg, 0,164 mmol) y base de Hunig (0,104 ml, 0,595 mmol) en DMF (1 ml). La reacción se agitó 1 h a temperatura ambiente y se concentró parcialmente mediante la purga de gas nitrógeno. El residuo se recogió en MeOH y se purificó por HPLC preparativa (MeCN/agua con TFA al 0,1 %) para proporcionar una sal bis TFA de ((1S)-1-(((1S,3S,5S)-3-(4-(4-(6-(2-((1S,3S,5S)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-5-metil-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-5-metil-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo (45 mg, 54 %). tiempo de retención CL-EM 3,15 min; calc. para C₄₈H₅₇N₈O₆: 841,44 Encontrado m/z 841,50 [M+H]⁺. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 5 %/agua al 95 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue MeOH al 95 %/agua al 5 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (sal TFA, 500 MHz, MeOD) δ ppm 8,33 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,11 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,97-7,85 (m, 8H), 5,82-5,75 (m, 2H), 4,31-4,28 (m, 2H), 3,73-3,71 (m, 8H), 2,75-2,69 (m, 2H), 2,44-2,37 (m, 2H), 2,17-2,12 (m, 2H), 1,40 (s, 6H), 1,1-1,11 (m, 4H), 1,01-0,99 (m, 12H).



Ejemplo 137

- 5 ((1S)-2-((1S,3S,5S)-3-(4-(4-(6-(2-((1S,3S,5S)-2-((2S)-2-((metoxycarbonyl)amino)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetil)-5-metil-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-5-metil-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo

Se añadió HATU (62 mg, 0,164 mmol) a una solución en agitación de la sal tetra HCl de (1S,3S,5S)-5-metil-3-(4-(4-(6-(2-((1S,3S,5S)-5-metil-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano (Intermedio 209) (50 mg, 0,074 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonylamino)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acético (35,5 mg, 0,164 mmol) y base de Hunig (0,104 ml, 0,595 mmol) en DMF (1 ml). La reacción se agitó 1 h a temperatura ambiente y se concentró parcialmente mediante la purga de gas nitrógeno. El residuo se recogió en MeOH y se purificó por HPLC preparativa (MeCN/agua con TFA al 0,1 %) para proporcionar una sal bis TFA de ((1S)-2-((1S,3S,5S)-3-(4-(4-(6-(2-((1S,3S,5S)-2-((2S)-2-((metoxycarbonyl)amino)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetil)-5-metil-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-5-metil-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo (46,3 mg, 51 %). tiempo de retención CL-EM 3,15 min; calc. para C₅₂H₆₁N₈O₆: 925,46 Encontrado m/z 463,36 [M/2+H]⁺. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 5 %/agua al 95 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue MeOH al 95 %/agua al 5 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (sal TFA, 500 MHz, MeOD) δ ppm 8,31 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,97-7,85 (m, 8H), 5,80-5,74 (m, 2H), 4,36-4,35 (m, 2H), 3,99-3,95 (m, 4H), 3,76-3,74 (m, 8H), 3,43-3,35 (m, 4 H), 2,75-2,68 (m, 2H), 2,44-2,37 (m, 2H), 2,06-2,04 (m, 2H), 1,74 (d ap., J = 13 Hz, 2H), 1,52-1,35 (m, 12H), 1,22-1,19 (m, 2H), 1,14-1,12 (m, 2H).

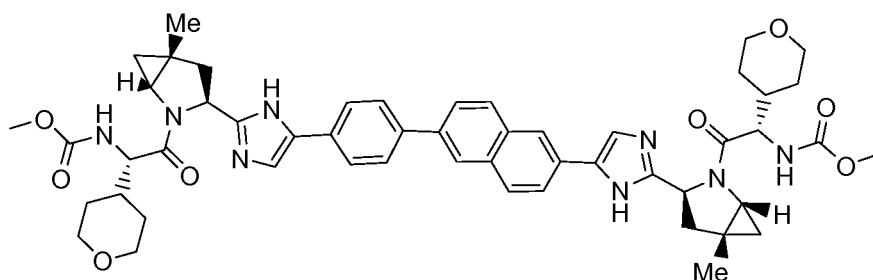


Ejemplo 138

- 35 ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxycarbonyl)amino)-3-metilbutanoil)-5-metil-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-5-metil-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo

Se añadió HATU (31 mg, 0,082 mmol) a una solución en agitación de la sal tetra HCl de (1R,3S,5R)-3-(4-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxycarbonyl)amino)-3-metilbutanoil)-5-metil-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-5-metil-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato (Intermedio 211) (25 mg, 0,037 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonylamino)-3-metilbutanoico (14 mg, 0,082 mmol) y base de Hunig (0,052 ml, 0,297 mmol) en DMF (1 ml). La reacción se agitó 1 h a temperatura ambiente y se concentró parcialmente mediante la purga de gas nitrógeno. El residuo se recogió en MeOH y se purificó por HPLC preparativa (MeCN/agua con TFA al 0,1 %) para proporcionar una sal bis TFA de ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxycarbonyl)amino)-3-metilbutanoil)-5-metil-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-5-metil-2-

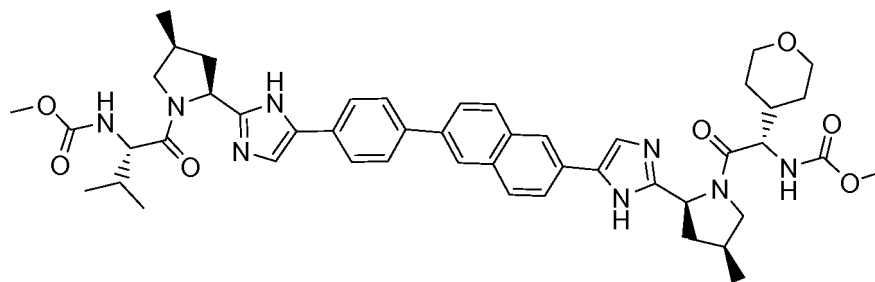
azabiciclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo (17 mg, 41 %). tiempo de retención CL-EM 3,10 min; calc. para $C_{48}H_{57}N_8O_6$: 841,44 Encontrado m/z 841,542 $[M+H]^+$. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 5 %/agua al 95 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue MeOH al 95 %/agua al 5 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN 1H (sal TFA, 500 MHz, MeOD) δ ppm 8,27 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,12 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,98-7,93 (m, 4H), 7,88-7,85 (m, 4H), 5,09-5,04 (m, 2H), 4,55-4,53 (m, 2H), 3,38 (s, 6H), 3,57 (s a, 2H), 2,81-2,75 (m, 2H), 2,33-2,27 (m, 2H), 2,22-2,16 (m, 2H), 1,44 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,05-0,93 (m, 16H).



15 Ejemplo 139

20 ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-5-metil-2-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-5-metil-2-azabiciclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo

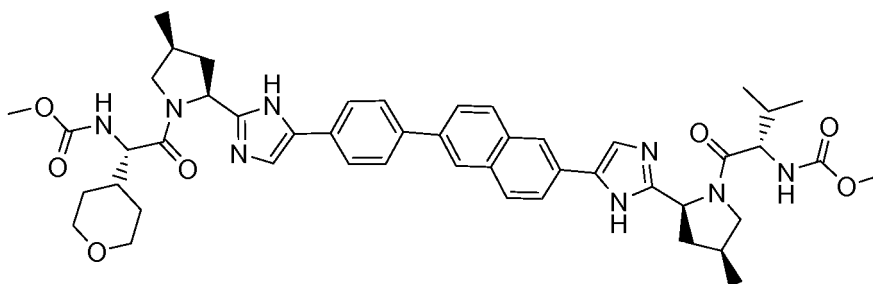
Se añadió HATU (34,8 mg, 0,092 mmol) a una solución en agitación de la sal tetra HCl de (1R,3S,5R)-3-(4-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((*tert*-butoxicarbonil)-5-metil-2-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-5-metil-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato (Intermedio 211) (28 mg, 0,042 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acético (20 mg, 0,092 mmol) y base de Hunig (0,085 ml, 0,333 mmol) en DMF (2 ml). La reacción se agitó 1 h a temperatura ambiente y se concentró parcialmente mediante la purga de gas nitrógeno. El residuo se recogió en MeOH y se purificó por HPLC preparativa (MeCN/agua con TFA al 0,1 %) para proporcionar una sal bis TFA de ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-5-metil-2-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-5-metil-2-azabiciclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo (13 mg, 25 %). tiempo de retención CL-EM 2,92 min; calc. para $C_{52}H_{61}N_8O_6$: 925,46 Encontrado m/z 92,53 $[M+H]^+$. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 5 %/agua al 95 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue MeOH al 95 %/agua al 5 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN 1H (sal TFA, 500 MHz, MeOD) δ ppm 8,28 (s, 2H), 8,14 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,00-7,96 (m, 4H), 7,91-7,84 (m, 4H), 5,08-5,02 (m, 2H), 4,59-4,56 (m, 2H), 4,00-3,94 (m, 4H), 3,69 (s, 6H), 3,62 (s a, 2H), 3,44-3,38 (m, 4H), 2,81-2,78 (m, 2H), 2,31-2,29 (m, 2H), 2,09 (s a, 2H), 1,60-1,47 (m, 8H), 1,43 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,04 (s a, 2H), 0,98-0,97 (m, 2H).



45 Ejemplo 140

((1S)-1-(((2S,4S)-2-(4-(4-(6-(2-((2S,4S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetil)-4-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-4-metil-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo

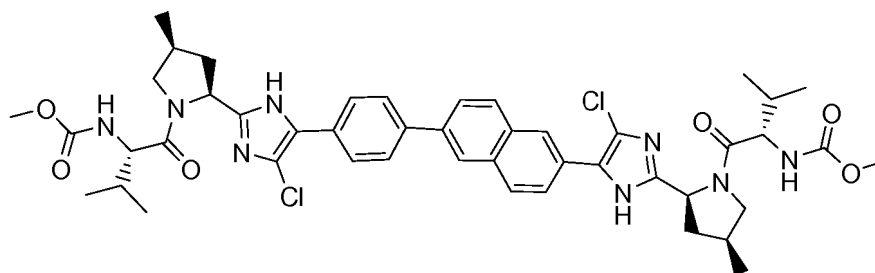
- 5 Se añadió HATU (97 mg, 0,254 mmol) a una solución en agitación de la sal tetra HCl de 2-((2S,4S)-4-metil-2-pirrolidinil)-4-(4-(6-(2-((2S,4S)-4-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol (Intermedio 196) (150 mg, 0,231 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acético (50 mg, 0,231 mmol) y base de Hunig (0,162 ml, 0,925 mmol) en DMF (1 ml). La reacción se agitó 1 h a temperatura ambiente antes de la adición de ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (40,5 mg, 0,231 mmol) y la adición de la base de Hunig
- 10 (0,162 ml, 0,925 mmol) y HATU (97 mg, 0,254 mmol). La mezcla se agitó además a ta durante 1 h y se concentró parcialmente mediante la purga de gas nitrógeno. El residuo se recogió en MeOH y se purificó por HPLC preparativa (MeCN/agua con TFA al 0,1 %). Un segundo método de cromatografía se aplicó para separar los isómeros: columna SFC Diol-HL, metanol al 20 % con DEA al 0,1 %; 4,6 x 250 mm, Fase móvil 5µm; CO₂ al 80 %- metanol al 20 % con DEA al 0,1 %; Temp.: 35 °C; Presión: 15 MPa (150 bar); Caudal: 2 ml/min; UV controlada por monitor a 328 nm.
- 15 La muestra aislada se recogió en metanol (3 ml) y se añadió TFA puro (50 ml) a ta. La mezcla se concentró hasta sequedad y se colocó a alto vacío para proporcionar una sal bis TFA de ((1S)-1-(((2S,4S)-2-(4-(4-(6-(2-((2S,4S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetil)-4-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-4-metil-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo (78,2 mg, rendimiento del 29,5 %). tiempo de retención CL-EM 2,95 min; calc. para C₄₈H₅₉N₈O₇: 859,45 Encontrado m/z 859,50 [M+H]⁺. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido equipado una columna PHENOMENEX® Luna C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 5 %/agua al 95 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue MeOH al 95 %/agua al 5 %/TFA al 0,1 %.
- 20 Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (sal TFA, 500 MHz, MeOD) δ ppm 8,30 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,01-7,85 (m, 8H), 5,26-5,22 (m, 2H), 4,42-4,36 (m, 2H), 4,30-4,27 (m, 1H), 4,24-4,23 (m, 1H), 3,95-3,91 (m, 2H), 3,68 (s, 6H), 3,47-3,36 (m, 2H), 3,08-3,04 (m, 1H), 2,70 (s a, 2H), 2,55 (s a, 2H), 2,08-2,03 (m, 1H), 1,97 - 1,87 (m, 3H), 1,59 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 1,48-1,26 (m, 10H) 0,95-0,90 (m, 6H).
- 25
- 30



Ejemplo 141

- 35 ((1S)-2-((2S,4S)-2-(4-(4-(6-(2-((2S,4S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-4-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-4-metil-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo

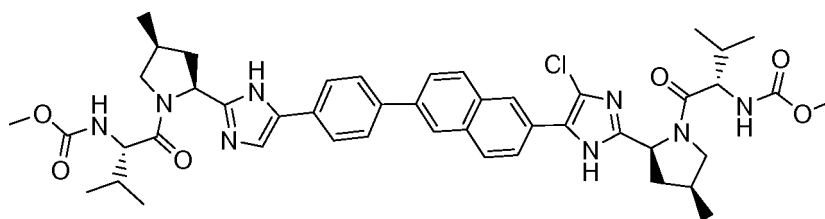
- El otro isómero como se indica en el Ejemplo 140. tiempo de retención CL-EM 2,98 min; calc. para C₄₈H₅₉N₈O₇: 859,45 Encontrado m/z 859,58 [M+H]⁺. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido equipado una columna PHENOMENEX® Luna C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 5 %/agua al 95 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue MeOH al 95 %/agua al 5 %/TFA al 0,1 %.
- 40 Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (sal TFA, 500 MHz, MeOD) δ ppm 8,29 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,99-7,86 (m, 4H), 7,91-7,85 (m, 4H), 5,26-5,21 (m, 2H), 4,41- 4,36 (m, 4H), 4,28 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 4,24 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 3,95-3,91 (m, 2H), 3,68 (s, 6H), 3,47-3,36 (m, 2H), 2,73-2,66 (m, 2H), 2,59-2,53 (m, 2H), 2,07-2,03 (m, 1H), 1,97 - 1,87 (m, 3H), 1,59 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 1,51-1,25 (m, 11H) 0,95-0,90 (m, 6H).
- 45
- 50



Ejemplo 142

5 ((1S)-1-(((2S,4S)-2-(4-cloro-5-(6-(4-(4-cloro-2-((2S,4S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-4-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-4-metil-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo

10 El NCS (18,0 mg, 0,135 mmol) se añadió a una solución purgada de nitrógeno del Ejemplo 128 (55 mg, 0,067 mmol) en DMF (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h a 50 °C. El disolvente se retiró por concentración, y el producto en bruto se recogió en CH₂Cl₂ y se cargó a un cartucho de gel de sílice Thompson de 4 g. Se realizó la elución de gradiente de B 5-100 % B sobre 1 l. A/B (A = CH₂Cl₂; B = MeOH al 10 %/ EtOAc). Una muestra del producto purificado se recogió en MeOH y se sometió a HPLC preparativa (MeCN/agua con TFA al 0,1 %) para proporcionar una sal bis TFA de ((1S)-1-(((2S,4S)-2-(4-cloro-5-(6-(4-(4-cloro-2-((2S,4S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil) amino)-3-metilbutanoil)-4-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-4-metil-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil) carbamato de metilo. tiempo de retención CL-EM 4,48 min; calc. para C₄₆H₅₅Cl₂N₈O₆: 885,36 Encontrado m/z 885,34 [M+H]⁺. Los datos de EC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu EC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® C18 2,0x50mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 5 %/agua al 95 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue MeOH al 95 %/agua al 5 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (sal TFA, 500 MHz, MeOD) δ ppm 8,20 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,90-7,83 (m, 6H), 5,09-5,04 (m, 2H), 4,30-4,7 (m, 2H), 4,24-4,23 (m, 2H), 3,68 (s, 6H), 3,43-3,99 (m, 2H), 2,58-2,56 (m, 2H), 2,43 (s a, 2H), 2,05-2,04 (m, 2H), 1,93-1,87 (m, 2H), 1,24-1,22 (m, 6H), 0,97-0,91 (m, 12H).



30

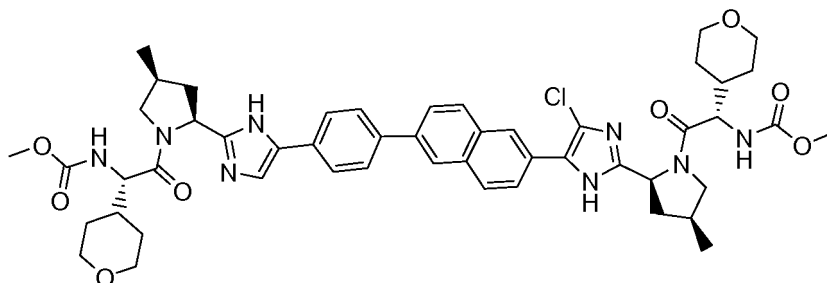
Ejemplo 143

35 ((1S)-1-(((2S,4S)-2-(4-(4-(6-(4-cloro-2-((2S,4S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-4-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-4-metil-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo

40 Se añadió HATU (34 mg, 0,090 mmol) a una solución en agitación de una sal HCl de 4-cloro-2-((2S,4S)-4-metilpirrolidin-2-il)-5-(6-(4-(2-((2S,4S)-4-metilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)naftalen-2-il)-1H-imidazol (30,0 mg, 0,041 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (15,7 mg, 0,090 mmol) y base de Hunig (0,057 ml, 0,33 mmol) en DMF (1 ml). La reacción se agitó 1 h a temperatura ambiente y se concentró parcialmente mediante la purga de gas nitrógeno. El residuo se recogió en MeOH y se purificó por HPLC preparativa (MeCN/agua con TFA al 0,1 %) para proporcionar una sal TFA de ((1S)-1-(((2S,4S)-2-(4-(4-(6-(4-cloro-2-((2S,4S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-4-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-4-metil-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo (24,5 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. tiempo de retención CL-EM 3,77 min; calc. para C₄₆H₅₆ClN₈O₆: 851,40 Encontrado m/z 851,42 [M+H]. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 5 %/agua al 95 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B

50

fue MeOH al 95 %/agua al 5 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (sal TFA, 500 MHz, MeOD) δ ppm 8,23 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,93-7,89 (m, 3H), 7,85 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 5,26-5,22 (m, 1H), 5,07-5,04 (m, 1H), 4,36 (t, *J* = 9,1 Hz 1H), 4,29-4,23 (m, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,41 (dt, *J* = 10,7, 4,3 Hz, 2H), 2,72-2,67 (m, 1H), 2,58-2,53 (m, 2H), 2,45-2,40 (m, 1H), 2,06-2,02 (m, 2H), 1,91-1,83 (m, 2H), 1,26 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H), 1,22 (d, *J* = 8,9 Hz, 3H), 0,97-0,91 (m, 12H).



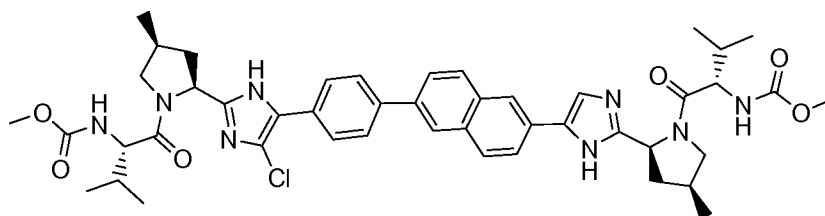
10 Ejemplo 144

((1S)-2-((2S,4S)-2-(4-(4-(6-(4-cloro-2-((2S,4S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetil)-4-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-4-metil-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo

15 Se añadió HATU (51 mg, 0,134 mmol) a una solución en agitación de una sal HCl de 4-cloro-2-((2S,4S)-4-metilpirrolidin-2-il)-5-(6-(4-(2-((2S,4S)-4-metilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)naftalen-2-il)-1H-imidazol (32,7 mg, 0,061 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acético (29,2 mg, 0,134 mmol) y base de Hunig (0,085 ml, 0,49 mmol) en DMF (1 ml). La reacción se agitó 1 h a temperatura ambiente y se concentró parcialmente mediante la purga de gas nitrógeno. El residuo se recogió en MeOH y se purificó por HPLC preparativa (MeCN/agua con TFA al 0,1 %) para proporcionar una sal TFA de ((1S)-2-((2S,4S)-2-(4-(4-(6-(4-cloro-2-((2 S,4S)-1-((2 S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-y l)acetil)-4-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-4-metil-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo (22 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. tiempo de retención CL-EM 3,55 min; calc. para C₅₀H₆₀ClN₈O₈: 935,42

20 Encontrado m/z 935,52 [M+H]. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 5 %/agua al 95 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue MeOH al 95 %/agua al 5 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (sal TFA, 500 MHz, MeOD) δ ppm 8,21 (s, 2H), 8,05 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,93-7,89 (m, 3H), 7,85 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 5,25-5,22 (m, 1H), 5,06-5,02 (m, 1H), 4,40 (t, *J* = 8,9 Hz 1H), 4,31-4,27 (m, 3H), 3,95-3,92 (m, 4H), 3,68 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,46-3,36 (m, 6H), 2,72-2,67 (m, 1H), 2,57-2,52 (m, 2H), 2,45-2,40 (m, 1H), 1,98-1,86 (m, 4H), 1,61-1,59 (m, 2H), 1,56-1,31. (m, 6H), 1,27 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,22 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

35

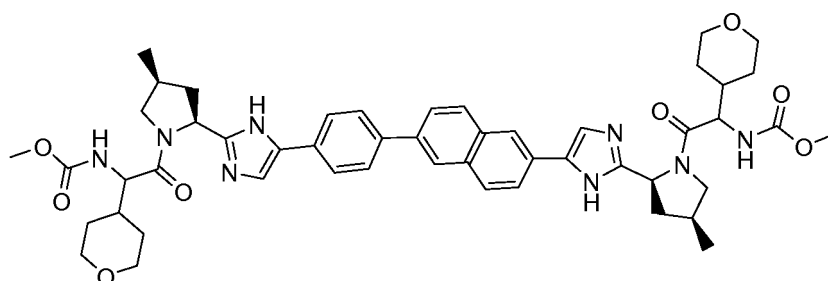


40 Ejemplo 145

((1S)-1-(((2S,4S)-2-(4-(6-(4-(4-cloro-2-((2S,4S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-4-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-4-metil-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo

45 Se añadió NCS (108 mg, 0,808 mmol) a una solución de una sal TFA de ((1S)-1-(((2S,4S)-2-(4-(4-(6-(2-((2S,4S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-4-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-4-metil-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo (550 mg, 1,385 mmol) en DMF seca (10 ml) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 18 h. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria a alto vacío y el residuo se purificó usando un cartucho de gel de sílice Thompson de 25 g (elución del gradiente B del 5 % al 100 % sobre 1 l;

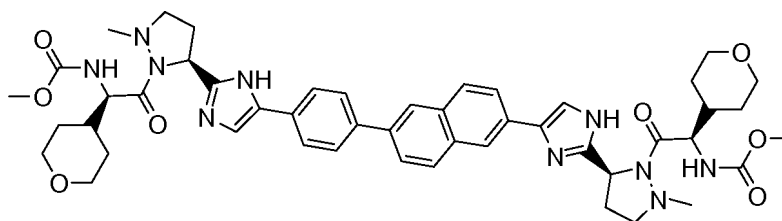
Disolvente B = MeOH al 10 % en acetato de etilo y Disolvente A = diclorometano). El producto purificado parcialmente se sometió a HPLC prep (CH₃CN/H₂O/TFA) en una columna Waters-Sunfire (30x100 mm S5) B al 0-80 % durante 35 min y los aductos mono cloro (116 mg, 20 % como una mezcla 7:1 que favorece el Ejemplo 145) se separaron del aducto dicloro (véase el Ejemplo 142). Los aductos mono cloro se purificaron adicionalmente por cromatografía SFC quiral; columna CHIRALCEL® OJ-H (CO₂ al 85 %; EtOH al 15 % con DEA al 0,1 %) para producir ((1S)-1-(((2S,4S)-2-(4-(6-(4-(4-cloro-2-((2S,4S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-4-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-4-metil-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo (10 mg) en forma de un residuo de color amarillento. tiempo de retención CL-EM 3,75 min; calc. para C₄₆H₅₆ClN₈O₆: 851,40 Encontrado m/z 851,39 [M+H]. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo líquido equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis en una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue metanol al 5 %/agua al 95 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue metanol al 95 %/agua al 5 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (sal TFA, 500 MHz, MeOD) δ ppm 8,20(s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,44 (s, 1H), 5,14-5,10 (m, 1H), 5,06-5,02 (m, 1H), 4,27-4,22 (m, 4H), 3,67 (s, 6H), 3,46-3,47 (m, 2H), 2,57-2,51 (m, 2H), 2,45-2,39 (m, 2H), 2,06-2,01 (m, 2H), 1,95-1,90 (m, 2H), 1,23-1,22 (m, 6H), 0,97-0,91 (m, 12H).



Ejemplo 146

(2-((2S,4S)-2-(4-(4-(6-(2-((2S,4S)-1-(((metoxicarbonil)amino)(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetil)-4-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-4-metil-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo

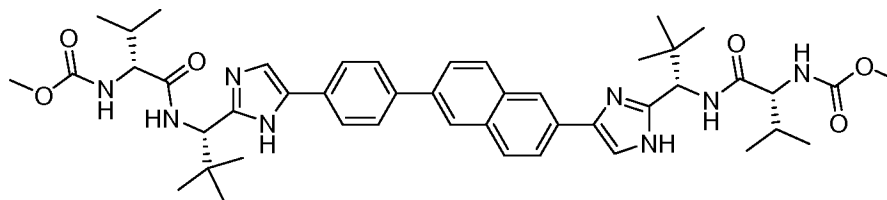
El Ejemplo 146 (22 mg, 13 %) se obtuvo y se aisló a partir de la misma reacción que a que se produjo en el Ejemplo 129 y como un diastereómero del mismo. tiempo de retención CL-EM 2,86 min; calc. para C₅₀H₆₁N₈O₈: 901,46 Encontrado m/z 901,42 [M+H]. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 5 %/agua al 95 %/TFA al 0,1 % y el Disolvente B fue 9MeOH al 5 %/agua al 5 %/TFA al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (sal TFA, 500 MHz, MeOD) δ ppm 8,34/8,29 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,13 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,99-7,95 (m, 4H), 7,92-7,87 (m, 4H), 5,29-5,21 (m, 2H), 4,38 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 4,31-4,28 (m, 2H), 4,16-4,13 (m, 1H), 3,99-3,91 (m, 4H), 3,68 (s, 3H), 3,65/3,61 (s, 3H), 3,56-3,36 (m, 6H), 2,76-2,62 (m, 2H), 2,56 (s a, 2H), 2,00-1,83 (m, 4H), 1,71 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,31-1,31. (m, 7H), 1,26-1,2 (m, 6H).



Ejemplo 147

((1S)-2-((5S)-5-(4-(4-(6-(2-((3S)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetil)-1-metil-3-pirazolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-metil-1-pirazolidinil)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo

Se disolvió 5-(4-(4-(6-(2-((S)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-1-metilpirazolidin-3-il)-1H-imidazol-4-il)naftalen-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-metilpirazolidina-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (48,4 mg, 0,069 mmol) en dioxano (1,2 ml) y después se añadió HCl 4 M (0,687 ml, 2,75 mmol) en dioxano y la suspensión resultante se agitó durante 4 h. La reacción se concentró y el residuo y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acético (37,3 mg, 0,172 mmol) se disolvieron en DMF (1,0 ml) y DIPEA (0,072 ml, 0,41 mmol). La mezcla de reacción se trató con HATU (65 mg, 0,17 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 1 h. La reacción se concentró a sequedad con una corriente de nitrógeno, se disolvió en MeOH, se filtró y se purificó por HPLC prep (MeOH/agua con tampón TFA) para producir ((1S)-2-((5S)-5-(4-(4-(6-(2-((3S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetil)-1-metil-3-pirazolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-metil-1-pirazolidinil)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo (9,2 mg) en forma de un sólido de color amarillo. tiempo de retención CL-EM 3,261 min; m/z 903,36 (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna PHENOMENEX® Luna 3u C18 2,0x50 mm usando un detector SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 0,8 ml/min, un gradiente de Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 %, un tiempo de gradiente de 4 min, un tiempo de espera de 1 min, y un tiempo de análisis de 5 min en donde el Disolvente A fue MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % y el Disolvente B fue H₂O al 10 %/MeOH al 90 %/ácido trifluoroacético al 0,1 %. Los datos de EM se determinaron usando una plataforma MICROMASS® para LC en modo de electronebulización. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,32 (s, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 8,13 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 8,09 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,94 - 8,00 (m, 4 H), 7,85 - 7,93 (m, 4 H), 5,47 (c, J = 8,1 Hz, 2 H), 3,93 - 4,01 (m, 4 H), 3,66 (s, 6 H), 3,34 - 3,49 (m, 6 H), 3,20 - 3,34 (m, 4 H), 2,77 (s, 3 H), 2,77 (s, 3 H), 2,65 - 2,96 (m, 4 H), 2,08 (s a, 2 H), 1,38 - 1,73 (m, 8 H).



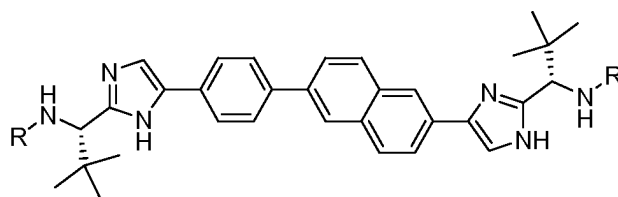
25 Ejemplo 148

((1R)-1-(((1S)-1-(4-(4-(6-(2-((1S)-1-((2R)-2-(metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)amino)-2,2-dimetilpropil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil)carbamoil)-2-metilpropil)carbamato de metilo

30 A una mezcla de una sal HCl de (S)-1-(5-(4-(6-(2-((S)-1-amino-2,2-dimetilpropil)-1H-imidazol-5-il)naftalen-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropan-1-amina (0,04 g, 0,061 mmol), ácido (R)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (0,021 g, 0,123 mmol) y HATU (0,051 g, 0,135 mmol) en DMF se le añadió DIPEA (0,064 ml, 0,368 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se purificó por HPLC de fase inversa para producir una sal TFA de ((1R)-1-(((1S)-1-(4-(4-(6-(2-((1S)-1-((2R)-2-(metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)amino)-2,2-dimetilpropil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil)carbamoil)-2-metilpropil)carbamato de metilo (0,020 g) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM (Cond. 1; mostrado a continuación): [M+H]⁺ 821,55, T_r = 3,316 min; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) ppm 8,34 (1 H, s), 8,27 (1 H, d, J = 1,25 Hz), 8,11 (2 H, dd, J = 15,94, 8,91 Hz), 7,84 - 8,02 (8 H, m), 4,94 (2 H, s), 4,07 (2 H, dd, J = 7,78, 3,76 Hz), 3,60 (6 H, d, J = 9,29 Hz), 1,94 - 2,14 (2 H, m), 1,16 (18 H, d, J = 5,27 Hz), 0,95 - 1,07 (12 H, m). Cond. 1: Columna = PHENOMENEX®, 2,0 X 50 mm, 3 μm; % B inicio = 0; % B final = 100; Tiempo de gradiente = 4 min; Tiempo de parada = 5 min; Caudal = 0,8 ml/min; Longitud de onda = 220 nm; Disolvente A = TFA al 0,1 % en metanol al 10 %/agua al 90 %; Disolvente B = TFA al 0,1 % en metanol al 90 %/agua al 10 %; Temp. del horno = 40 °C).

45 Ejemplo 149 y Ejemplo 150

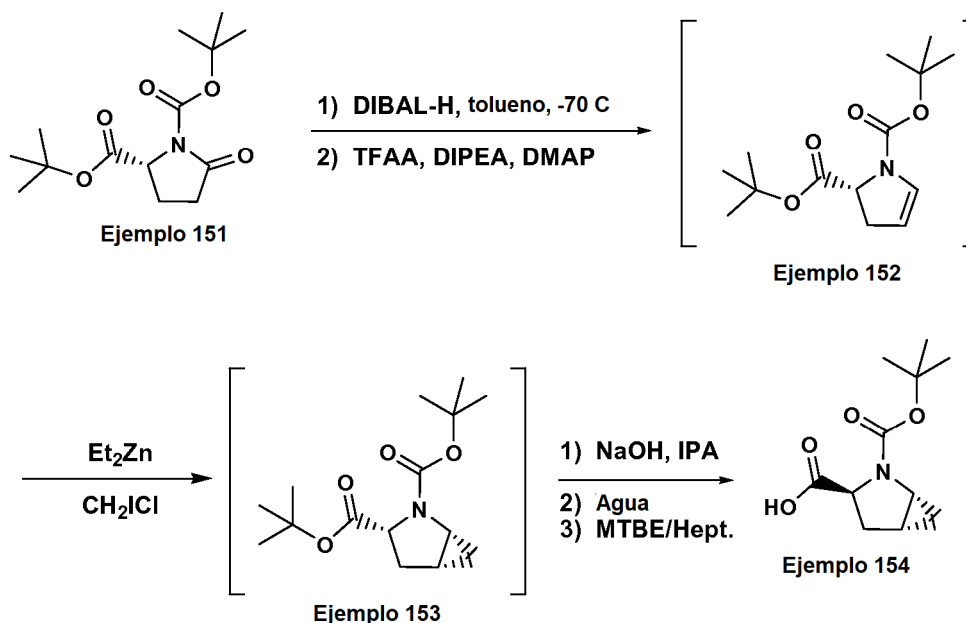
45 Ejemplo 149 (una sal TFA de ((1S)-1-(((1S)-1-(4-(4-(6-(2-((1S)-1-((2S)-2-(metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)amino)-2,2-dimetilpropil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil)carbamoil)-2-metilpropil)carbamato) de metilo y Ejemplo 150 (una sal TFA de N-((1S)-1-(4-(4-(6-(2-((1S)-2,2-dimetil-1-((3-metilbutanoil)amino)propil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil)-3-metilbutanamida) se prepararon a partir de 2-bromo-1-(4-(6-(2-bromoacetil)naftalen-2-il)fenil)etanona y los materiales de partida apropiados, obtenidos de fuentes comerciales, empleando los procedimientos descritos para la síntesis del Ejemplo 148. Cond. 2: Columna = Sunfire, C18, 3,0 X 150 mm, 3,5 μm; % B inicio = 0; % B final = 100; Tiempo de gradiente = 15 min; Tiempo de parada = 18 min; Caudal = 1 ml/min; Longitud de onda 1 = 220 nm; Longitud de onda 2 = 254 nm; Disolvente A = TFA al 0,1 % en MeCN al 5 %/agua al 95 %; Disolvente B = TFA al 0,1 % en MeCN al 95 %/agua al 5 %



Ejemplo	R	Condiciones analíticas
149		LC (Cond. 2): índice de homogeneidad > 95 %. CL-EM (Cond. 1): [M+H] ⁺ 821,55, T _r = 3,348 min.
150		LC (Cond. 2): índice de homogeneidad > 95 %. CL-EM (Cond. 1): [M+H] ⁺ 675,51, T _r = 3,488 min.

Ejemplo 154

5



En un reactor de 500 ml del Ejemplo 151 (disponibles en el mercado, 17,5 g, 1,00 equiv.) se disolvió en THF (87,5 ml). La solución resultante se enfrió a -75 °C y se cargó DIBAL-H 1,5 M en tolueno (61,3 ml, 1,5 equiv.) mientras se mantenía la temperatura por debajo de -70 °C. La solución resultante se agitó a -70 °C durante 1 hora. Se cargó ácido trifluoroacético (2,3 ml, 0,5 equiv.) durante 10 minutos manteniendo la temperatura interna por debajo de -70 °C. Después, se cargó trietilamina (51,3 ml, 6 equiv.) durante 15 minutos manteniendo la temperatura interna por debajo de -70 °C. Se cargó trifluoroanhídrido acético (11,2 ml, 1,3 equiv.) durante 10 minutos manteniendo la temperatura interna por debajo de -70 °C. Después, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 90 minutos y se detuvo mediante la adición inversa a una solución acuosa al 20 % p de monohidrato de ácido cítrico (96,6 g, 1,5 equiv.) mientras que se mantenía la temperatura por debajo de 15 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se descargó la capa acuosa inferior. La capa orgánica rica en producto se lavó dos veces con 70 ml de bicarbonato sódico acuoso saturado. Se cargó bicarbonato sódico sólido (1,7 g, 0,1 g/g del Ejemplo 146) y la solución se intercambió con disolvente en tolueno puro al vacío para proporcionar el Ejemplo 152 como una solución en 2 l/kg de tolueno.

Una solución del Ejemplo 152 (16,5 g teórico del Ejemplo 151) en 33 ml de tolueno se filtró mediante pulimento en un reactor de 250 ml. Después se cargaron trifluorotolueno (50 ml) y cloroyodometano (43,2 g, 4,0 equiv.) y la solución resultante se enfrió a -20 °C. Se cargó dietilcinc 1,1 M en tolueno (111 ml, 2,0 equiv.) mientras se mantenía la temperatura interna < -8 °C. La solución resultante se agitó de -15 a -20 °C durante 14 horas. La mezcla de reacción se calentó a 0 °C, después se inactivó mediante la adición inversa a una solución acuosa al 20 % p de ácido cítrico (135,7 g, 2,3 equiv.). El reactor se enjuagó con tolueno (82 ml) y el enjuagado se añadió a la solución inactivada. La mezcla bifásica resultante se agitó durante 20 minutos, luego la capa acuosa inferior se dividió y se

descartó. El orgánico rico se lavó dos veces con 60 ml de NaCl acuoso al 13 % p seguido de 60 ml de NaHCO₃ saturado. La solución resultante se intercambió con disolvente en IPA puro a vacío para proporcionar el Ejemplo 153 como una solución en 10 l/kg de IPA.

5 Se cargó un reactor de 250 ml con una solución del Ejemplo 153 (147 ml, 14,7 g teórico del Ejemplo 151) en IPA. La solución se calentó a 35 °C y se añadió hidróxido sódico sólido (6,2 g, 3,0 equiv.). La mezcla resultante se agitó a 35 °C durante una noche. Se añadió agua (44 ml) y los disolventes orgánicos se retiraron al vacío. Se añadió MTBE (145 ml) y el pH se ajustó a 3,0 con HCl acuoso 6 N. La capa acuosa se dividió y se descargó. El producto orgánico rico se lavó con 60 ml de agua y después se secó azeotrópicamente al vacío a través de la adición de MTBE en volumen constante. La solución se concentró a 55 ml y se agitó a 50 °C durante 30 minutos. La solución se enfrió a temperatura ambiente durante 1 hora tiempo durante el cual se formó una suspensión. Se cargó heptano (90 ml) durante 90 minutos y la suspensión espesa resultante se maduró durante 1 h. Los sólidos se recogieron en una frita de vidrio medio y se lavaron con 22,5 ml de heptano 3:1:MTBE seguido de 22,5 ml de heptano. El sólido de color castaño se secó en un horno de vacío a 50 °C para proporcionar 5,48 g (46 %) del Ejemplo 154 con una pureza de 94,9 LCAP.

El Ejemplo 154 en bruto se disolvió en 55 ml MTBE a 50 °C. La solución resultante se concentró a 20 ml y se enfrió a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, se añadió heptano (33 ml) durante 90 minutos. Los sólidos resultantes se recogieron en una frita sinterizada media, se lavaron con heptano (15 ml), y se secaron en un horno de vacío a 50 °C para proporcionar 4,45 g (98,8 AP, pureza quirál del 98,8 %, 37 % del Ejemplo 151) del producto deseado en forma de un polvo castaño.

Se espera que la secuencia de reacción anterior (para la formación del Ejemplo 154) sea lo suficientemente general como para tolerar también otras funcionalidades. Por ejemplo, el grupo *terc*-butoxicarbonilo en el carbono C2 del Ejemplo 147 podría potencialmente reemplazarse con una amida u otro éster. Asimismo, el grupo protector *terc*-butoxicarbonilo en el nitrógeno podrá reemplazarse mediante otros grupos protectores (tal como otros carbamatos, amidas, alquilo, ariol) o podría estar ausente por completo (reemplazado con un hidrógeno).

ACTIVIDAD BIOLÓGICA

En la presente divulgación se utilizó un ensayo de replicón de VHC, y se preparó, llevó a cabo y validó tal como se describe en el documento PCT/US2006/022197 de titularidad común y en el documento O'Boyle et al., *Antimicrob. Agents Chemother.*, 49(4):1346-1353 (Abr. 2005). Los métodos de ensayo que incorporan informadores de luciferasa también se han usado como se ha descrito (Apath.com).

Se usaron células de replicón de VHC-neo y células de replicón que contenían sustituciones de resistencia en la región NS5A para ensayar la familia de compuestos descrita actualmente. Se determinó que los compuestos tenían diferentes grados de actividad inhibidora reducida sobre las células que contienen mutaciones frente a la potencia inhibidora correspondiente contra las células de tipo silvestre. Por tanto, los compuestos de la presente divulgación pueden ser eficaces para inhibir la función de la proteína NS5A del VHC y se entiende que son tan eficaces en las combinaciones como se describió anteriormente en el documento PCT/US2006/022197 y en el documento de propiedad común WO 04/014852. Debe entenderse que los compuestos de la presente divulgación pueden inhibir múltiples genotipos de VHC. La tabla 2 muestra los valores de CE50 (concentración inhibidora efectiva del 50%) de compuestos representativos de la presente divulgación frente al genotipo 1b de VHC. En una realización, los compuestos de la presente divulgación son inhibidores frente a genotipos 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a y 5a. Los valores de CE50 contra 1b de VHC son los siguientes: A = 0,4 pM-10 pM; B = 10,1 pM-1,00 nM; y C = 1,01 nM - 1 μM.

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

Tabla 2

Número de ejemplo (a menos que se indique lo contrario)	CE50 (μM)	Intervalo
Intermedio 52		C
Intermedio 70		C
Intermedio 114		C
1		C
2	2,18E-06	A
3		B
4		C
5		B

ES 2 690 660 T3

6		A
7		B
8		B
9		A
10		A
11	1,82E -05	B
12		C
13		C
14		c
15		B
16 (Ejemplo de referencia)		A
17		C
18		A
19		B
20		A
21		A
22		B
23	8,88E-04	B
24		B
25A		C
25B		C
26		B
27	4,77E-06	A
28		B
29		A
30		A
31		B
32		B
33		A
34		A
35		A
36		A
37		A
38	4,21E-05	B
39		B
40		A
41		A
42		B
43		A
44		A
45		B
46	0,17	C
47		A
48		B
49		A
50		B
51		B
52	5,90E-06	A
53	1,81E-03	C

ES 2 690 660 T3

54		A
55		A
56		A
57		A
58	8,49E-04	B
59		A
60		A
61		A
62		A
63		A
64		A
65	9,97E-07	A
66		A
67		A
68		A
69		A
70		A
71	2,11E-06	A
72		A
73		A
74		
75	1,23E-04	C
76		
77		A
78		A
79		A
80	1,08E-06	A
81		A
82	4,22E-05	B
83		A
84		A
85		A
86		A
87		A
88		A
89		A
90		A
91		A
92		A
93	0,04	C
94		A
95		A
96		B
97		A
98		B
99		A
100		A
101		A
102		A

ES 2 690 660 T3

103		A
104	2,01E-06	A
105		A
106		A
107		A
108		
109	0,18	C
110		A
111		A
112		A
113		
114		B
115		A
116		B
117		
118	3,74E-05	B
119		A
120		A
121		A
122		A
123		A
124		B
125	1,36E-04	B
126	6,54E-04	B
127		A
128		A
129		B
130		A
131		--
132		A
133		A
134		A
135		B
136		A
137		A
138		A
139		A
140		A
141		A
142		A
143	1,05E-06	A
144	1,77E-05	B
145		A
146		A
147		A
148	8,43E-03	C
149		B
150		C

5 Será evidente para un experto en la materia que la presente divulgación no se limita a los ejemplos ilustrativos anteriores y que puede realizarse de otras maneras específicas sin apartarse de los atributos esenciales de la misma. Por lo tanto, se desea que los ejemplos se consideren a todos los efectos ilustrativos y no restrictivos, haciendo referencia a las reivindicaciones adjuntas, en lugar de a los ejemplos anteriores y se pretende que estén abarcados e la misma todos los cambios que se encuentren dentro del significado y el intervalo de equivalencia de las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado entre:

- 5 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(6-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
 ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4-(6-(2-(1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- 10 ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(6-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metilo;
- 15 (2,6-naftalenodiilbis(1H-benzoimidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetilo;
 5,5'-(2,6-naftalenodiil)bis(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-benzoimidazol);
 (1R)-2-((2S)-2-(5-(6-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-benzoimidazol-6-il)-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina;
- 20 ((1S,2R)-2-metoxi-1-(((2S)-2-(5-(6-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-treonil)-2-pirrolidinil)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metilo;
 ((1S)-3-metoxi-1-(((2S)-2-(5-(6-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-homoseril)-2-pirrolidinil)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metilo;
- 25 (2,6-naftalenodiilbis(1H-benzoimidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1S)-1-ciclopropil-2-oxo-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetilo;
 (2,7-naftalenodiilbis(1H-benzoimidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetilo;
 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metilo;
- 30 ((1R)-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
 5,5'-(2,7-naftalenodiil)bis(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-benzoimidazol);
 ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- 35 ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(5-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo [3.1.0]hex-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-il)-2-azabicyclo [3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
 (1R)-2-((1R,3S,5R)-3-(5-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-azabicyclo [3.1.0]hex-3-il)-1H-benzoimidazol-6-il)-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-il)-2-azabicyclo [3.1.0]hex-2-il)-N,N-dietil-2-oxo-1-feniletanamina;
- 40 ((1R)-2-((1R,3S,5R)-3-(5-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-azabicyclo [3.1.0]hex-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-il)-2-azabicyclo [3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-feniletal)carbamato de metilo;
 (2,6-naftalenodiilbis(1H-benzoimidazol-5,2-diil(1R,3S,5R)-2-azabicyclo [3.1.0]hexano-3,2-diil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetilo;
- 45 ((1S)-1-(((2S)-2-(6-(6-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-2-naftil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
 ((1S)-1-(((2R)-2-(6-(6-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-2-naftil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(6-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)-2-naftil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- 50 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(6-(2-((2R)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)-2-naftil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
 ((1S)-1-(((2R)-2-(5-(6-(2-((2R)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)-2-naftil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- 55 (2,6-naftalenodiilbis(1H-benzoimidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1S)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetilo;
 ((1S)-2-((2S)-2-(5-(6-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo;
 ((1S)-2-((2S)-2-(4-(6-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo;
- 60 ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4-(6-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
 (2,6-naftalenodiilbis(1H-benzoimidazol-5,2-diil(1R,3S,5R)-2-azabicyclo [3.1.0]hexano-3,2-diil((1S)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetilo;
- 65 ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(6-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)etnil)-2-naftil)etnil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;

- ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(6-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- ((1S)-2-((2S)-2-(4-(4-(6-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo;
- 5 ((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo;
- ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- 10 ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(5-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-quinolinil)-1H-benzoimidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(5-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-quinoxalinil)-1H-benzoimidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- 15 (2,6-quinoxalinadiilbis(1H-benzoimidazol-5,2-diil(1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3,2-diil((1S)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,1-etanodil)))biscarbamato de dimetilo;
- (2,6-quinolinadiilbis(1H-benzoimidazol-5,2-diil(1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3,2-diil((1S)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,1-etanodil)))biscarbamato de dimetilo;
- 20 ((1S)-2-((2S)-2-(4-cloro-5-(4-(6-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo;
- ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(6-(4-(4-cloro-2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- 25 ((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(7-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)-1H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-2-azabicyclo [3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo;
- ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(6-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-quinolinil)-1H-benzoimidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- 30 ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(5-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- ((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo;
- 35 ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(5-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il)-2,2'-binaftalen-6-il)-1H-benzoimidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- 40 ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(5-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il)-1,5-naftiridin-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- (1,5-naftiridin-2,6-diilbis(1H-benzoimidazol-5,2-diil(1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3,2-diil((1S)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,1-etanodil)))biscarbamato de dimetilo;
- 45 ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(5-(6-(4-cloro-2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-5-il)-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- ((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-cloro-5-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo;
- 50 ((1S)-1-(((1S,3R,5S)-3-(4-(6-(3-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(2-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il)-6-quinoxalinil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- 55 ((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-(2-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il)-6-quinoxalinil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo;
- 60 ((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(5-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo [3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo;
- ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(5-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- 65 ((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(5-(6-(4-cloro-2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo

- [3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-5-il)-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo;
- 5 ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(5-(6-(4-cloro-2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-5-il)-2-naftil)-1H-benzoimidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- 10 ((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-quinoxaliniil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo;
- 15 ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il)-2-quinoxaliniil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- 20 ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-cloro-5-(6-(4-(4-cloro-2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- 25 ((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-(6-(4-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo;
- 30 ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-cloro-5-(6-(4-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- 35 ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-cloro-5-(6-(4-(4-cloro-2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo;
- 40 ((1S)-1-(4,4-difluorociclohexil)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((4,4-difluorociclohexil)-2-((metoxicarbonil)amino)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxoetil)carbamato de metilo;
- 45 ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)butanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)propil)carbamato de metilo;
- 50 ((1S)-1-(((2S,5S)-2-(4-(4-(6-(2-((2S,5S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-5-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-5-metil-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- 55 ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(4-(6-(4-cloro-2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-5-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- 60 ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-cloro-5-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo;
- 65 ((1S,2R)-2-metoxi-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(6-(4-(2-((1R,3S,5R)-2-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-treonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)propil)carbamato de metilo;
- ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)etinil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- 2-((1R,3S,5R)-3-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-(((metoxicarbonil)amino)(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)etinil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo;
- ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-cloro-5-(6-(4-(4-cloro-2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-5-il)etinil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-(((2R,4r,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)((metoxicarbonil)amino)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2,2'-binaftalen-6-il)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;

- 2H-piran-3-il)etil)carbamato de metilo;
- ((1S)-1-(((2S,4S)-2-(4-(6-(4-(2-((2S,4S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-4-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)fenil)-2-quinolinil)-1H-imidazol-2-il)-4-metil-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- 5 ((1S)-1-(((2S,5S)-2-(4-(6-(4-(2-((2S,5S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-5-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)fenil)-2-quinolinil)-1H-imidazol-2-il)-5-metil-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(6-(4-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo [3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-2-quinoxalinil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- 10 ((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-(6-(4-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-2-quinoxalinil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo;
- ((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-cloro-5-(6-((4-cloro-2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-5-il)etinil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo;
- 15 ((1S)-1-(((1S)-1-(4-(4-(6-(2-((1S)-1-(((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)amino)-2-metilpropil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- 3-metil-N-((1S)-2-metil-1-(4-(4-(6-(2-((1S)-2-metil-1-(3-metilbutanoil)amino)propil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)propil)butanamida;
- 20 2-((2S,5S)-1-acetil-5-metil-2-pirrolidinil)-4-(4-(6-(2-((2S,5S)-1-acetil-5-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol;
- (1-((2R,4r,6S)-6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-2-((2S,5S)-2-(4-(4-(6-(2-((2S,5S)-1-(((2R,4r,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)((metoxicarbonil)amino)acetil)-5-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-5-metil-1-pirrolidinil)-2-oxoetil)carbamato de metilo;
- 25 ((1S)-2-((2S,4S)-2-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)etinil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-4-metil-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo;
- ((1S)-1-(((2S,4S)-2-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo [3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)etinil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-4-metil-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- 30 2-((2S,4S)-4-metil-1-(3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-4-(4-(6-(2-((2S,4S)-4-metil-1-(3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol;
- ((1S)-2-((2S,4S)-2-(4-(6-(4-(2-((2S,4S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-4-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)fenil)-2-quinolinil)-1H-imidazol-2-il)-4-metil-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo;
- 35 ((1S)-1-(((3R)-3-(4-(4-(6-(2-((3R)-4-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-3-morfolinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-4-morfolinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- ((1S)-2-((3R)-3-(4-(4-(6-(2-((3R)-4-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-3-morfolinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-4-morfolinil)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo;
- 40 ((1R,3S,5R)-2-(3-metilbutanoil)-3-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-(3-metilbutanoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)etinil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano;
- ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4-(6-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-piperidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-piperidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- 45 ((1S)-2-((2S)-2-(4-(4-(6-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-piperidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-piperidinil)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo;
- ((1S)-1-(((2S,5R)-2-(4-(4-(6-(2-((2S,5R)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-5-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-5-metil-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- 50 ((1S)-2-((2S,5R)-2-(4-(4-(6-(2-((2S,5R)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-5-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-5-metil-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo;
- ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(6-(4-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-4-metileno-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)fenil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-4-metileno-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- 55 ((1S)-2-((2S)-2-(4-(4-(6-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-4-metileno-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-4-metileno-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo;
- ((1S)-1-(((1S)-1-(4-(4-(6-(2-((1S)-1-(((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)amino)etil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)etil)carbamato de metilo;
- 60 ((1S)-2-(((1S)-1-(4-(4-(6-(2-((1S)-1-(((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)amino)etil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)etil)amino)etil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)etil)carbamato de metilo;
- ((1S)-1-(((1S)-1-(4-(4-(6-(2-((1S)-1-(((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)(metil)amino)etil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)etil)(metil)carbamato de metilo;
- 65 ((1S)-2-(((1S)-1-(4-(4-(6-(2-((1S)-1-(((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)(metil)amino)etil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)etil)(metil)amino)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo;
- ((1S)-1-(((2S,4S)-2-(4-(4-(6-(2-((2S,4S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-4-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-4-metil-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
- 65 (2-((2S,4S)-2-(4-(4-(6-(2-((2S,4S)-1-((metoxicarbonil)amino)(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-4-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-4-metil-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de

metilo;

(1-ciclopropil-2-((2S,4S)-2-(4-(4-(6-(2-((2S,4S)-1-(ciclopropil((metoxicarbonil)amino)acetil)-4-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-4-metil-1-pirrolidinil)-2-oxoetil)carbamato de metilo;

5 ((1S)-1-((2S,4S)-2-(4-(4-(6-(2-((2S,4S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)butanoil)-4-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-4-metil-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metilo;

((1S)-1-ciclobutil-2-((2S,4S)-2-(4-(4-(6-(2-((2S,4S)-1-((2S)-2-ciclobutil-2-((metoxicarbonil)amino)acetil)-4-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-4-metil-1-pirrolidinil)-2-oxoetil)carbamato de metilo;

10 ((1S)-2-((2S,4S)-2-(4-(4-(6-(2-((2S,4S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-((2R,4S)-2-metil-tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-4-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-4-metil-1-pirrolidinil)-1-((2S,4R)-2-

metil-tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-oxoetil)carbamato de metilo;

((1S)-1-((2S,4R)-2-(4-(4-(6-(2-((2S,4R)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-4-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-4-metil-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;

((1S)-1-(((1S,3S,5S)-3-(4-(4-(6-(2-((1S,3S,5S)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabicyclo [3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-

15 metilpropil)carbamato de metilo;

((1S)-1-(((1S,3S,5S)-3-(4-(4-(6-(2-((1S,3S,5S)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-5-metil-2-azabicyclo [3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-5-metil-2-azabicyclo [3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-

metilpropil)carbamato de metilo;

((1S)-2-((1S,3S,5S)-3-(4-(4-(6-(2-((1S,3S,5S)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-5-metil-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-5-metil-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo;

20 ((1S)-1-((1R,3S,5R)-3-(4-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-5-metil-2-azabicyclo [3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-5-metil-2-azabicyclo [3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-

metilpropil)carbamato de metilo;

25 ((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(4-(6-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-5-metil-2-azabicyclo [3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-5-metil-2-azabicyclo [3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-

metilpropil)carbamato de metilo;

((1S)-1-((2S,4S)-2-(4-(4-(6-(2-((2S,4S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-4-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-4-metil-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de

30 metilo;

((1S)-2-((2S,4S)-2-(4-(4-(6-(2-((2S,4S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-4-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-4-metil-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo; y

35 ((1S)-1-((2S,4S)-2-(4-cloro-5-(6-(4-(4-cloro-2-((2S,4S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-4-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-4-metil-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;

((1S)-1-(((2S,4S)-2-(4-(4-(6-(4-cloro-2-((2S,4S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-4-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-4-metil-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;

40 ((1S)-2-((2S,4S)-2-(4-(4-(6-(4-cloro-2-((2S,4S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-4-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-4-metil-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo;

((1S)-1-((2S,4S)-2-(4-(6-(4-(4-cloro-2-((2S,4S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-4-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-2-naftil)-1H-imidazol-2-il)-4-metil-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;

45 (2-((2S,4S)-2-(4-(4-(6-(2-((2S,4S)-1-((metoxicarbonil)amino)(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-4-metil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-4-metil-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo;

((1S)-2-((5S)-5-(4-(4-(6-(2-((3S)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-1-metil-3-pirazolidinil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-metil-1-pirazolidinil)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metilo;

50 ((1R)-1-(((1S)-1-(4-(4-(6-(2-((1S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)amino)-2,2-dimetilpropil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil)carbamato de metilo;

((1S)-1-(((1S)-1-(4-(4-(6-(2-((1S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)amino)-2,2-dimetilpropil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil)carbamato de metilo; y

55 N-((1S)-1-(4-(4-(6-(2-((1S)-2,2-dimetil-1-((3-metilbutanoil)amino)propil)-1H-imidazol-4-il)-2-naftil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil)-3-metilbutanamida);

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

60 2. Una composición que comprende un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

3. La composición de la reivindicación 2, que comprende además al menos un compuesto adicional que tiene actividad anti-VHC.

65

4. La composición de la reivindicación 3, en la que al menos uno de los compuestos adicionales es un interferón o una ribavirina.
- 5 5. La composición de la reivindicación 4, en la que el interferón se selecciona entre interferón alfa 2B, interferón alfa pegilado, interferón consenso, interferón alfa 2A e interferón tau linfoblastoide.
- 10 6. La composición de la reivindicación 3, en la que al menos uno de los compuestos adicionales se selecciona entre interleucina 2, interleucina 6, interleucina 12, un compuesto que potencia el desarrollo de una respuesta de linfocitos T colaboradores de tipo 1, ARN interferente, ARN antisentido, Imiquimod, ribavirina, un inhibidor de la inosina 5'-monofosfato deshidrogenasa, amantadina y rimantadina.
- 15 7. La composición de la reivindicación 3, en la que al menos uno de los compuestos adicionales es eficaz para inhibir el funcionamiento de una diana seleccionada entre metaloproteasa de VHC, serina proteasa de VHC, polimerasa de VHC, helicasa de VHC, proteína NS4B de VHC, entrada de VHC, ensamblaje de VHC, salida de VHC, proteína NS5A de VHC e IMPDH para uso en el tratamiento de una infección por VHC.
- 20 8. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método de tratamiento de una infección por VHC.
9. El compuesto para uso de acuerdo con 8, que comprende además administrar al menos un compuesto adicional que tiene actividad anti-VHC antes, después o simultáneamente con el compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 10. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el compuesto adicional es como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7.